

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

A. CZERNY · F. KRAUS · FR. MÜLLER · M. v. PFAUNDLER
A. SCHITTENHELM

REDIGIERT VON

M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN

A. SCHITTENHELM
KIEL

SECHSUNDVIERZIGSTER BAND

MIT 68 ABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1934

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1934 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
PRINTED IN GERMANY.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. HOFF, Privatdozent Dr. F. Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. Mit 20 Abbildungen	1
II. LUCKE, Privatdozent Dr. H. Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. Mit 4 Abbildungen	94
III. SOPP, Dr. J. W. Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung	151
IV. FRAENKEL, Professor Dr. A. und Dr. R. THAUER. Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz. Mit 9 Abbildungen.	208
V. SCHULTEN, Privatdozent Dr. H. Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Mit 7 Abbildungen . .	236
VI. SCHENCK, Dr. E. G. Über die Beteiligung des Eiweiß an den Lebensvorgängen	269
VII. SELTER, Professor Dr. P. Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit. Mit 10 Abbildungen . .	315
VIII. LENART, Dr. G. Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Mit 3 Abbildungen.	350
IX. RAAB, Privatdozent Dr. W. Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes. Mit 15 Abbildungen	452
Namenverzeichnis	556
Sachverzeichnis	571
Inhalt der Bände 26—46	578

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

ISBN-13:978-3-642-88785-7 e-ISBN-13:978-3-642-90640-4
DOI: 10.1007/978-3-642-90640-4

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1934 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1934

I. Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes¹.

Von

FERDINAND HOFF-Königsberg/Pr.

Mit 20 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		1
I. Problem und Methode		11
II. Humorale Blutveränderungen und morphologisches Blutbild		15
1. Wassergehalt des Blutes und morphologisches Blutbild		15
2. Säurebasenhaushalt und morphologisches Blutbild		20
3. Mineralstoffe des Blutes und morphologisches Blutbild		39
a) Anionen		40
1. Chlor S. 40. — 2. Bicarbonat S. 41. — 3. Phosphat S. 42. — 4. Jod S. 44. — 5. Fluor S. 44.		
b) Kationen		45
1. Natrium S. 45. — 2. Kalium S. 46. — 3. Calcium S. 47. — 4. Magnesium S. 51.		
c) Weitere in kleinen Mengen im Blutserum vorkommende Mineralstoffe		52
4. Blutzucker und morphologisches Blutbild		52
5. Lipoide des Blutes und morphologisches Blutbild		54
6. Bluteiweißkörper und morphologisches Blutbild (Blutkörperchensenkung)		65
7. Der Einfluß von ins Blut gelangenden körpereigenen Stoffen auf das morphologische Blutbild		71
8. Bakterienstoffe und morphologisches Blutbild		77
III. Die Bedeutung der humoralen Faktoren im Rahmen der gesamten Regulation des Blutes		83

Literatur.

- ABDERHALDEN, E. u. P. MÖLLER: Untersuchungen über den Gehalt des Blutserums an Eisen, Kupfer und Mangan. *Hoppe-Seylers Z.* **176**, 95 (1928).
- ABE, Y.: Fortgesetzte Untersuchungen über die Abhängigkeit der Phagocytose von inneren Sekreten. *Biochem. Z.* **157**, 103 (1925).
- ADLER, E.: Plasma und Serum. *Handbuch der Physiologie*, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1928.
- ADLER, A. u. E. SCHIFF: Einige Beobachtungen über die Wirkung der Leberdiät besonders auf das Blutcholesterin. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **161**.
- AKIYA: Klinische und experimentelle Studien über die anorganischen Salze und das Säurebasengleichgewicht im Blut bei Fieber. *Z. klin. Med.* **109**, 312 (1928).
- ALBU, A. u. C. NEUBERG: *Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels*. Berlin: Julius Springer 1906.

¹ Aus der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg/Pr. Direktor: Professor Dr. H. ASSMANN.

- ALDER: Fol. haemat. (Lpz.) **25**, 23 (1919).
- ALDER, A.: Die refraktometrische Blutuntersuchung. Handbuch der Physiologie, Bd. 6. 1928.
- ALLAN: Diabetic acidosis and leukocytosis. Amer. J. med. Sci. **174**, 506 (1927).
- ANDERSEN: Das Gemeinsame der Strahlen-, Proteinkörper- und Insulinwirkung. Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 21.
- ANSELMINO u. HOFFMANN: Die Entstehung des Icterus neonatorum. Münch. med. Wschr. **1932**, 1226.
- ARNETH: Die qualitative Blutlehre, Bd. 1—2. Leipzig: W. Klinkhardt 1920.
- Die qualitative Blutlehre, Bd. 3—4. Stenderhoff 1925/26.
- u. ALBACHT: Über das qualitative und quantitative (reaktive) Verhalten der Leukocyten bei der Fiebertherapie mit Neosaprovitan B. Z. exper. Med. **77**, 641 (1931).
- ASHER, L.: Innere Sekretion und Phagocytose. Klin. Wschr. **1924**, Nr 8.
- Die Mineralstoffe im Lebensgetriebe. Jkurse ärztl. Fortbildg **1932**, Nr 1.
- ASSMANN, H.: Pathogenese und Klinik der chronischen Gelenkerkrankungen. Rheumaprobleme, Bd. 2. Leipzig: Georg Thieme 1931.
- ATZLER, E. u. G. LEHMANN: Pflügers Arch. **190**, 118 (1921).
- — Pflügers Arch. **193**, 463 (1922).
- — Pflügers Arch. **197**, 221.
- BARACH, MEANS and WOODWELL: The hydrogen ion concentration and bicarbonate level of the blood in pneumonia. J. of biol. Chem. **50** (1922).
- BARNER, K.: Untersuchungen komatöser und präkomatöser Zustände bei Diabetes mit der biologischen Leukocytenkurve. Z. klin. Med. **105**, 102 (1927).
- BÉNARD, H., J. LENORMAN et F. P. MERKLEN: Sodium sanguin et rapport chlore-sodium chez l'homme. C. r. Soc. biol. Paris **103**, 743 (1930).
- BENDIEN, W. u. J. SNAPPER: Zusammenhang zwischen der Sekungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und dem Eiweißspektrum. Biochem. Z. **235**, 14 (1931).
- BENVENUTI: Riv. sper. Freniatr. **54**, 512 (1930).
- BERNARD, C.: Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux, Tome 1, p. 113. Paris 1878.
- BERNHARDT: Zur Frage des Mineralstoffwechsels bei der Acidose. Z. klin. Med. **100**, 104.
- BERTRAM, B.: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Erg. inn. Med. **43** (1932).
- BETHE, BERGMANN u. a.: Blut und Lymphe. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1928.
- BIERSTEIN u. RABINOWITSCH: Phagocytäre Tätigkeit der Leukocyten. Klin. Wschr. **1925**, Nr 42.
- BIGWOOD: Contribution à l'étude de la concentration en ions calcium du plasma sanguin. C. r. Soc. Biol. Paris **89** (1923).
- BOKELMANN u. ROTHER: Acidose und Schwangerschaft. Z. Geburtsh. **86** (1923).
- BORCHARDT, W.: Über die Bedeutung von Schilddrüse und Nebennieren bei der Leukocytose und die mutmaßliche Annahme eines nervösen Leukocytenzentrums. Arch. f. exper. Path. **137**, H. 1/2 (1928).
- Neutrophile Leukocytose und Nebennieren. Klin. Wschr. **1928**, 2440.
- Beitrag zur Physiologie des Knochenmarks. Über die Bedeutung der Nebennieren beim Zustandekommen der neutrophilen Reizleukocytose. NAUNYN-SCHMEDEBERGS Arch. **139**, 47 (1929).
- BROWN, D. et J. STOYANOVA: Influence de la réserve alcaline sur la teneur du sérum en calcium et en potassium. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1511 (1931).
- BRUCKE, K.: Untersuchungen über den Wasserhaushalt. Hämoglobin- und Urinkurven beim KAUFFMANNschen Versuch. Z. klin. Med. **122**, 164 (1932).
- BÜNGELER, W.: Die experimentelle Erzeugung von Leukämie, aleukämischen Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarkom. Klin. Wschr. **1932**, 1982.
- BÜRGER, M.: Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. Erg. inn. Med. **34**, 583 (1928).
- Das Cholesterinproblem in der inneren Medizin. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 186.
- BÜRKER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6.
- BURSTEIN, A. I.: Die Verteilung des Zinks im Blute des Menschen und der höheren Tiere. Biochem. Z. **216**, 449 (1929).
- BYROM, F. B.: Blood phosphorus in health and disease. Brit. J. exper. Path. **10**, 10 (1929).

- CAPELLE, W. u. R. BAYER: Thymektomie bei Morbus Basedow. Ein Beitrag für die Beziehungen der Thymus zur BASEDOWSchen Krankheit. *Brunns' Beitr.* **72** (1911).
- CASPER: Veränderungen des weißen Blutbildes nach dem 100-m-Lauf bei Frauen. *Z. physiol. Ther.* **30** (1925).
- COLLIP: The extraction of a parathyroid hormon which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. of biol. Chem.* **63** (1925).
- CORBIA, A.: „Variazione della riserva alcalina nelle piessie, con speciale riguardo alle malariche.“ *Riv. Malariol.* **10**, 743 (1931).
- CURSCHMANN, H.: M. HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, S. 87.
— Über die Beziehungen des periodischen azetonämischen Erbrechens zur Migräne. *Arch. Verdgskrkh.* **47**, 318 (1930).
- DELOBÉ, P. et BERGOMANO: *J. Méd. Lyon* **9**, 227 (1928).
- DENECKE, G.: Normale und pathologische Physiologie der Erythrocyten. HIRSCHFELD-HITTMANNs Handbuch der allgemeinen Hämatologie.
— u. JOSAM: Über den Einfluß der Keimdrüsen auf die Blutbildung. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1927**, 323.
- DETRE, L.: Über die erythropoetische Wirkung der Azidose. *Z. exper. Med.* **56**, 76 (1927).
— Zuckerkrankheit und Blutbild. *Z. klin. Med.* **107**, 319 (1928).
— Über die menstruellen Veränderungen der roten Blutkörperchen. *Z. exper. Med.* **59**, 240 (1928).
— Einige Bemerkungen zur Frage der Säureerythrocytose. *Z. klin. Med.* **120**, 778 (1932).
— u. A. MYRGAY: Die Höhenklimaerythrocytose als Folge der Höhenklimaazidose. *Med. Klin.* **1928**, 1628.
— u. J. ZÁRDAY: Über die Pathogenese der Arbeitserythrocytose. *Z. klin. Med.* **114**, 379 (1930).
- DEUSCH, G.: Blutuntersuchungen bei Myxödem. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 297.
- DEUTSCH, G.: M. HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, S. 21.
- DÖRLE, M.: Über den Einfluß der Cholesterinfütterung auf die Erythrocytenmenge und Resistenz beim entmilzten Meerschwein. *Biochem. Z.* **191**, 95 (1927).
— u. R. SPERLING: Über den Einfluß von Cholesterin auf Blut und Körpergewicht. *Klin. Wschr.* **1924**, 1530.
- DOMARUS, VON: *Klinische Hämatologie*. Leipzig: Georg Thieme.
- DRESEL, K.: Zur Pathogenese und Differentialdiagnose vegetativer Störungen. Die Ionenverschiebung bei der vagotonischen und sympathikotonischen Disposition, sowie bei der Tetanie und ihre Beziehungen zur Spasmophilie. *Klin. Wschr.* **1924**, 311.
— u. R. STERNHEIMER: Die Rolle der Lipotide im vegetativen System. I.—IV. *Mitt. Z. klin. Med.* **107**, 739 (1928); **108**, 130 (1928); *Klin. Wschr.* **4**, 17.
- DZSNICH, A.: Der Einfluß von Lipiden auf das Blutbild. *Z. exper. Med.* **70**, 148 (1930).
- EGOROFF: Die Veränderungen des Blutbildes während der Muskelarbeit beim Gesunden. *Z. klin. Med.* **100**.
- EHRlich, LAZARUS u. PINCUS: *Blutkrankheiten*. NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie.
- EISLER, B. u. A. SCHITTENHELM: Über die Wirkung des Thyroxins auf den Blutjodgehalt des Myxödematösen. *Z. exper. Med.* **68**, 487—492.
- EPPINGER, H.: *Die hepato-lienalen Erkrankungen*. Berlin: Julius Springer 1920.
— u. HESS: Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. *Z. klin. Med.* **67/68** (1910).
— u. H. STÖHR: Zur Pathologie des retikuloendothelialen Systems. *Klin. Wschr.* **1922**, 1543.
- FALTA, W. u. F. KAHN: *Klinische Studien über Tetanie*. *Z. klin. Med.* **74**, 108 (1911).
- FEISSLY, FRIED u. OEHRLI: *Hämophilie und Blutfluor*. *Klin. Wschr.* **1931**, 829.
- FELLINGER, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Bilirubins auf die Erythropoese. *Z. exper. Med.* **85**, 369 (1932).
- FERINGA: Über die Ursachen der Emigration der Leukocyten. *Pflügers Arch.* **199**, **200**, **203**.
- FERRARI: *Haematologica* (Palermo) **11** (1930).
- FILINSKI: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Leukocyten bei Vagus- und Sympathikusreizung. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91** (1924).
- FLEISCH, A.: *Z. allg. Physiol.* **19**, 269 (1921).

- FÖLDES, E.: Wien. Arch. inn. Med. **3** (1922).
 — u. J. SHERMAN: Über den Einfluß des Säurebasengleichgewichtes auf das weiße Blutbild. Z. klin. Med. **107**, 731 (1928).
- FREY, C. H.: Thrombopoese und Immunität. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 1.
 FREY, W. u. HAGEMANN: Über die Adrenalinwirkung auf die Milz. Z. klin. Med. **92** (1921).
 — u. TONILETTI: Der Einfluß der vegetativen Nerven auf die Milz und die Lymphocyten des Blutes. Z. exper. Med. **44** (1925).
- FROHMAIER: Fol. haemat. (Lpz.) Arch. **20**, 115 (1915).
- FUCHS, H. J. u. M. VON FALKENHAUSEN: Über die Beziehungen von Glykolyse zur Blutgerinnung. Z. exper. Med. **79**, 23 (1931).
- FULL u. HERXHEIMER: Über die Alkalireserve bei Sportsleuten. Klin. Wschr. **1926**, Nr 6, 228.
- FURUYA, K.: Der Einfluß des Ovariums und der Schilddrüse auf die Regeneration der weißen und roten Blutkörperchen. Biochem. Z. **147**, 390 (1924).
 — Die Abhängigkeit der Phagocytose von inneren Sekreten. Biochem. Z. **147**, 410 (1924).
- GAISBÖCK: Wien. klin. Wschr. **1929**, 1309.
- GERLÓCY: Blutbild und Lipoid. Orv. Hetil. (ung.) **1928**.
- GIGON: Die Schwankungen in den wichtigsten Bestandteilen des Blutes und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **30** (1926).
- GINZBERG, R. u. L. HEILMEYER: Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. Arch. f. Psychiatr. **97**, 719 (1932).
- GLOOR: Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukocyten. Leipzig: Georg Thieme 1929.
- GOLLWITZER-MEIER, K.: Über die aktuelle Reaktion des Liquor cerebrospinalis. Biochem. Z. **124**, 137 (1922).
 — Die Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration. Handbuch der Physiologie, Bd. 16, S. 1071. Berlin: Julius Springer 1930.
- GORRIERI: Hämatologische Untersuchungen über die Epilepsie. Z. Neur. **15** (1913).
- GOTTSCHALK u. POHLE: Untersuchungen über den Mechanismus der Adrenalinhyperglykämie. Arch. f. exper. Path. **95** (1922).
- GOTTSEGEN, G. u. E. WINKLER: Untersuchungen über Leukocytose. II. Azidose und Leukocytose. Z. exper. Med. **87**, 481.
- GRÄFF: Die Abhängigkeit der Leukocytenbewegung von der H-Ionenkonzentration. Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 50.
- GRAFE: Infektion und zentralnervöse Stoffwechselregulation. Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 8.
 — u. GRÜNTAL: Untersuchungen zur Frage des Gesamtstoffwechselzentrums. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **41**, 176 (1929).
- GREVING, R.: Beiträge zur Anatomie des Zwischenhirns und seiner Funktion. Z. Neur. **99** (1925).
- GRIMM: Dtsch. med. Wschr. **1910**, 175.
- GYÖRGY, P.: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. Berlin: Julius Springer 1929.
 — Umsatz der Erdalkalien (Ca, Mg) und des Phosphats. Handbuch der Physiologie, Bd. 16, S. 1555. Berlin: Julius Springer 1931.
 — u. VOLLMER: Über den Chemismus der Atmungstetanie. Biochem. Z. **140** (1923).
- HÄBLER, C.: Physikalisch-chemische Probleme in der Chirurgie. Berlin: Julius Springer 1930.
 — u. C. WEBER: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Chemotaxis der Leukocyten. Klin. Wschr. **16**, 760 (1930).
- HALFER, G.: Clin. pediatri. **7**, 425 (1925).
- HAMILTON, A.: Arch. of Path. **11**, 434, 601 (1932).
- HANTSCHMANN u. STEUBE: Beitr. Klin. Tbk. **70**, 536 (1928).
- HEERES, P. A. u. N. A. BOLT: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1923**, Nr 20.
- HEINSEHEIMER: Frankf. Z. Path. **39**, 277 (1930).
- HENDERSON, L. J.: Blut, seine Pathologie und Physiologie. Deutsch von TENNENBAUM. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1932.
- HERXHEIMER: Beiträge zur Entstehung des Trainingszustandes. Z. klin. Med. **103**, 722 (1926).

- HERZFELD, LUBARSKI u. KRÜGER: Die Bedeutung des Serumkalkspiegels. *Fol. haemat. (Lpz.)* **41**, 73 (1930).
- HEUBNER, W.: Mineralbestand des Körpers. *Handbuch der Physiologie*, Bd. 16, S. 1416. Berlin: Julius Springer 1931.
- HEYN: Beiträge zum Verhalten der Leukocyten der Gestationsperiode. *Z. Geburtsh.* **1923**.
- HIRSCH, R.: Der Einfluß der Lipide auf das Blutbild. *Z. klin. Med.* **107**, 796 (1928).
- HIRSCHFELD, H. u. A. HITTMAIR: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932—1933.
- u. I. MOLDAWSKY: Über das Vorkommen der sog. toxischen (pathologischen) Leukocyten bei Radiologen und radiologischen Hilfskräften. *Klin. Wschr.* **1932**, 1919.
- HÖBER, R.: *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*, 5. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann.
- u. KANAI: Zur physikalischen Chemie der Phagocytose. *Klin. Wschr.* **1923**, 209.
- HOFF, F.: Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. *Virchows Arch.* **261**, 142 (1926).
- Vortrag Kiel. med. Ges., Juli **1926**. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 1682.
- Untersuchungen über das weiße Blutbild und seine biologischen Schwankungen. *Krkh.-forsch.* **4**, 89.
- Blut und vegetative Regulation. *Erg. inn. Med.* **33**, 195 (1928).
- Kritik und praktische Bedeutung des Blutbildes. *Erg. ges. Med.* **13**, H. 1/2.
- Über den Einfluß von Bakterieneiweiß auf das Blut. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1929**, 208; *Z. exper. Med.* **67**, 615 (1929).
- Die praktische Bedeutung des Blutbildes auf Grund neuerer Ergebnisse. *Med. Welt* **1930**, Nr 43/44.
- Beziehungen zwischen Blutbild, Säurebasenhaushalt und Kalium-Calciumhaushalt. Beitrag zur Frage der vegetativen Regulation des Blutes. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42**, H. 3/4, 281 (1930).
- Vegetatives Nervensystem und Blut. L. R. MÜLLERS *Lebensnerven und Lebenstrieb*, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- Klinische Beiträge zur Frage der zentralnervösen Regulation des Blutes. *Klin. Wschr.* **1932**, 1751.
- Über hypochlorämische Urämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 48, 1869.
- Blut und Mineralstoffe. HIRSCHFELD-HITTMAIRS *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. 2. 1934.
- Beiträge zur Frage der Blutregulation. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1933**.
- u. KELS: Über paroxysmale Kältehämoglobinurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, H. 3/4 (1928).
- u. St. Ritter von LINHARDT: Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. *Z. exper. Med.* **63**, H. 3/4.
- u. F. MAY: Zur Frage der Hämophilie und des Blutfluors. *Z. klin. Med.* **112**, 558 (1930).
- u. SIEVERS: Zur Frage der Abhängigkeit der Blutbildveränderungen vom vegetativen Nervensystem und über den Wert der Leberfunktionsprüfung WIDALS. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 10.
- u. WALLER: Untersuchungen über das weiße Blutbild bei Intrakutaninjektionen und der Hämoklasenkrise WIDALS. *Münch. med. Wschr.* **1923**, Nr 22.
- HOLLER u. KULKA: *Wien. klin. Wschr.* **1927**, Nr 26.
- MELICHER u. REITER: Blutbild und Menstruation. *Z. klin. Med.* **100** (1924).
- HOLLO, J. u. St. WEISS: Alkalische Verschiebung der Blutreaktion bei BASEDOWScher Krankheit. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 36.
- HOLZWEISSIG, M.: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten und der Fibrinogengehalt des Blutes bei chronischen Gelenkerkrankungen. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **39**, 117 (1926).
- HOPPE-SEYLER, F.: *Medizinisch-chemische Untersuchungen* 1866.
- G. u. F. HOFF: Infektion und Blutkrankheiten. *Med. Welt* **1927**, Nr 6.
- HORWITZ, S.: Azidose und Mikrocytose. *Z. klin. Med.* **113**, 395 (1930).
- Azidose, Blutmenge und Erythrocytose. *Z. klin. Med.* **118**, 198 (1931).
- ISENSCHMID u. KREHL: Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **70**, 109 (1912).

- ITOH, S.: Über den Verteilungszustand der Elektrolyte bei künstlich erregter Serumaphylaxie und den Einfluß der Schilddrüse darauf. *Fol. endocrin. jap.* **5**, 99 (1930).
- JANSEN, W.: Die Ödemkrankheit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **131**, 144 (1920).
- JENDRASSIK u. ANTAL: Kalium und Parasympathikus. *Klin. Wschr.* **1927**, 1338.
- JENEY, A. v.: Über die Wirkung der künstlichen Gallestauung auf die Blutbildungsorgane bei Kaninchen. *Z. exper. Med.* **60**, 102 (1928).
- JOCHIMS, J.: Physikalisch-chemische Untersuchungen über Leukocytenwanderungen. *Pflügers Arch.* **216** (1927).
- JOKL, E.: Vegetative Regulation des Blutes. *Z. Neur.* **142**, 451 (1932).
- JOSAM, H.: Über den Einfluß der Ovarien auf die Blutbildung. *Z. klin. Med.* **107**, 151 (1928).
- JÜRGENS, R.: Beitrag zur Pathologie und Klinik der Blutungsbereitschaft. *Z. klin. Med.* **123**, 649 (1933).
- u. H. TRAUTWEIN: Über Fibrinogenie beim Erwachsenen nebst Bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **169**, H. 1/2, 28.
- KAUFFMANN: Die örtlich entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. *Krkh.forsch.* **2**, H. 4/6.
- KESTNER: *Z. Biol.* **73**, 1.
- KIND, E.: Blutbefunde bei endemischem Kretinismus. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **30** (1918).
- KLEIN, D. u. H. HOLZER: Beobachtungen über Insulinhypoglykämie, Insulinshock und Insulinleukocytose. *Z. klin. Med.* **106** (1927).
- KLINKE, K.: *Der Mineralstoffwechsel.* Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1931.
- KOCHER, TH.: *Dtsch. med. Wschr.* **1912**, 1265.
- KOLDAJEW, B. u. B. KUTZENOK: Über die aktuelle Reaktion des Eiters in chronischen und akuten Abszessen. *Beitr. klin. Tbk.* **69**, 472 (1928).
- u. M. ALTSCHULER: Zur Frage über die aktive Reaktion der Exsudate bei chronischen und akuten Entzündungen. *Z. Immun.forsch.* **69**, 18 (1930).
- KORANYI: Polyglobulie durch O₂-Mangel. *Fol. haemat. (Lpz.)* **1906**, 677.
- KRAUS, F.: *Allgemeine und spezielle Pathologie der Person.* Besonderer Teil. Leipzig: Georg Thieme 1926.
- Über das Gemeinsame der Nerven-, Elektrolyt- und Giftwirkung. *NOTHNAGELS Vorträge*, **1927**, H. 2.
- KROETZ: Die Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen und der Proteinkörper nach fortgesetzten Versuchen über ihren Einfluß auf den Blutchemismus. *Fortschr. Röntgenstr.* **33**, **67**, **73**, Kongr.ber. (1925).
- KUHN u. ALDENHOVEN: *Münch. med. Wschr.* **1907**.
- KURZ: *Notizen aus der Tropenpraxis*, 1910, Nr 23.
- KUSCHNAJEW, M. A.: Kalium und Calcium bei Anaphylaxie. *Z. Immun.forsch.* **67**, 9 (1930).
- KYLIN, E.: Der Gehalt des Blutes an Calcium und Kalium. *Sonderh. Acta med. scand. (Stockh.)* **1927**.
- LANGSTEIN u. MAYER: *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **5**, 68, 203 (1904).
- LEFFKOWITZ, M.: *Die Blutkörperchensenkung.* Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1932.
- u. D. ROSENBERG: Lipoidfütterung und Organbefunde bei Omnivoren. *Frankf. Z. Path.* **34**, 174 (1926).
- LEWIS, W. H. u. L. T. WEBSTER: Migration of lymphocytes in plasma cultures of human lymphocytes. *J. of exper. Med.* **33** (1921).
- LIGNAC, G. D. E.: Die Benzol-leukämie bei Menschen und weißen Mäusen. *Klin. Wschr.* **1933**, 109.
- LIM, SARKAR and BROWN: *J. of Path.* **25**, 228 (1922).
- LINDBOM, O.: Paroxysmale Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **79**, 147.
- LÖHLEIN: *Die Gesetze der Leukocytentätigkeit.* Jena 1923.
- LÖWIT, M.: *Studium zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe.* Jena 1892.
- LUCCHINI, C. e PONTONI: Le granulazione „tossiche“ dei leucotici nella tossi-infezione sperimentale da bacillo Coli. *Haematologica (Palermo)* **13**, 345 (1932).
- MACH, E.: *Erkenntnis und Irrtum*, 5. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1926.
- MANSFELD: *Pflügers Arch.* **152**, 23.
- MARCOVICI: *Fol. haemat. (Lpz.) Arch.* **20**, 203.

- MARX: Hämoglobinschwankungen und Wasserhaushalt. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 20.
- MASUNO, J.: Fortgesetzte Untersuchungen über die Abhängigkeit der Phagocytose von inneren Sekreten. *Biochem. Z.* **152**, 302 (1924).
- MAYR u. MONCORPS: Eosinophilie und Milz. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 43, 1777.
- MCCUTCHEON: Studies on the locomotion of leucocytes. *Amer. J. Physiol.* **66**, 180 (1923); **69**, 279 (1924).
- MEULENGRACHT, IVERSEN u. NAKAZAWA: *Arch. int. Med.* **42**, 425 (1928).
- MEYER-BISCH, R.: Umsatz der Alkalichloride. *Handbuch der Physiologie*, Bd. 16, S. 1517. Berlin: Julius Springer 1931.
- MOLTENI: *Haematologica (Palermo)* **10** (1929).
- MOOG, D. u. W. PELLING: Über den Einfluß des künstlichen Pneumothorax auf das rote Blutbild. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, 981.
- MORAWITZ, P.: Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. OPPENHEIMERS *Handbuch der Biochemie*, Bd. 4, S. 238. Jena: Gustav Fischer 1911.
- u. DENECKE: Blut und Blutkrankheiten. *Handbuch der inneren Medizin von BERGMANN-STAEHELEN*, Bd. 4.
- u. E. REHN: Zur Kenntnis der Entstehung des Fibrinogens. *Arch. f. exper. Path.* **58**, 141 (1907).
- MÜLLER, E. F.: Der Leukocytensturz nach Intrakutaninjektion und bei der WIDALSchen Hämoklasenkrise eine Reflexwirkung des autonomen Systems. *Münch. med. Wschr.* **1922**, Nr 51, 1753.
- Der peripherische Leukocytensturz die Folge einer Leukocytenanreicherung in der Leber. *Münch. med. Wschr.* **1924**, Nr 21, 672.
- Über die gemeinsame vegetative Steuerung von Haut und Lebergebiet. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 1, 9; Nr 2, 71.
- Über die Abhängigkeit der Leukocytenverteilung vom autonomen Nervensystem. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 16, 416.
- u. PETERSEN: Über das splanchnoperiphere Gleichgewicht der Gefäßpermeabilität und seine klinische Bedeutung. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 2, 53.
- Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen in den peripheren Leukocytenzahlen. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 4, 137.
- Über den Insulinschock. *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 23, 1025.
- MÜLLER, L. R.: Die Lebensnerven, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- MÜLLER, P.: Über die Pufferfähigkeit des Blutes bei eitrigen Erkrankungen mit Allgemeininfektionen. *Dtsch. Z. Chir.* **209**, 241.
- NAEGELI, O.: Die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **1905**, Nr 24.
- *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931.
- NAKAO, H.: Fortgesetzte Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Thymus, Milz und Knochenmark. *Biochem. Z.* **166**, 350 (1925).
- NASSE, H.: Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg **1874**, 56; *Pflügers Arch.* **16**, 604 (1878).
- NEUSCHLOSZ, S. M.: Die Viskosität des Serums und des Plasmas. *Handbuch der Physiologie*, Bd. 6. 1928.
- NIELSEN, O. I.: Das Verhalten der Blutkörperchen bei Diabetes mellitus sowie bei azidotischen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 7, 299.
- NOORDEN, v. u. JAGIĆ: Die Bleichsucht. Wien: Alfred Hölder 1912.
- OKUNEFF, N.: Experimentelle Studien über die Wirkung intravenöser Injektionen von Lipoidsubstanzen auf den Leukocytengehalt des Blutes. *Z. exper. Med.* **36**, 70 (1923).
- OPITZ, H. u. FREY: *Zbl. Kinderheilk.* **94**, H. 6, 374.
- u. M. SILBERBERG: Afibrinogenanämie und Thrombopenie infolge ausgedehnter hepato-lienaler Tuberkulose. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 32, 1443.
- PARTOS, A.: Über die Gerinnungstheorie von STUBER und LANG. *Pflügers Arch.* **229**, 336 (1932).
- PATERNI: *Ref. Zbl. Hyg.* **19**, 782 (1929).
- PELLATHY, ST. VON u. I. VON STERNBACH: Über die Wirkung des Parathyreoideaextraktes auf das Blutbild. *Endokrinol.* **3**, 406.
- PEZARSKAJA: Blutbild bei Cholera. *Zit. nach NAEGELI.*

- PHILIPSBORN, E. VON: Phagocytoseversuche an Leukocyten von gesunden und kranken Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **145**, 351 (1924).
- Untersuchungen über die amöboiden Bewegungen der Leukocyten des Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **146** (1925); **160** (1928); **168** (1930).
- PINCUSSEN, L.: Mikromethodik, 5. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- POLAK, DANIEL, A.: Bloedreactie en Bloedbeeld. Leiden 1933.
- PRINGSHEIM: Münch. med. Wschr. **1912**, 1757.
- RABE, F. u. E. SALOMON: Über Faserstoffmangel im Blute bei einem Fall von Hämophilie. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, H. 3/4, 240.
- REINHOLD: Münch. med. Wschr. **1904**, 739.
- ROGERS: Blutveränderungen bei Cholera. Lancet **1902**, 659.
- ROMINGER: Über den phasischen Ablauf der rachitischen Stoffwechselstörung. Klin. Wschr. **1931**, 1293.
- MEYER u. BOMSKOV: Über die Entstehung der Tetanie im Kindesalter. Klin. Wschr. **1931**, 1343.
- RONA u. TAKAHASHI: Beitrag zur Frage nach dem Verhalten des Calciums im Serum. Biol. Z. **31** (1911) bis **41** (1913).
- ROOS, E.: Münch. med. Wschr. **1902**, 1607.
- ROSENOW: Über Hirnstichleukocytose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**, 385.
- Hirnstichleukocytose. Untersuchungen über die zentral-nervöse Regulation. Z. exper. Med. **64**, 452 (1929).
- ROSENTHAL: Berl. klin. Wschr. **1914**, Nr 8.
- RUBITSCHUNG: Blutbild der Malaria. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**.
- RUBNER, M.: Über die Wichtigkeit der Lipoidstoffe und ihre Beziehungen zum Haushalt der Zelle. Klin. Wschr. **4**, Nr 39.
- SAITO, H.: Kolloid-osmotischer Druck des Blutes bei Anämie. Tohoku J. exper. Med. **19**, 445 (1932).
- SCHADE, H.: Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Kiel: Walter G. Mühlau 1907.
- Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 3. Aufl. Dresden: Theodor Steinkopff 1923.
- u. CLAUSSEN: Die Tuberkulose und Entzündungsazidose. Beitr. klin. Tbk. **62**, 300 (1925).
- — HÄBLER, HOFF, MOCHIZUCKI u. BIRNER: Weitere Untersuchungen zur Molekularpathologie der Entzündung. Die Exsudate. Z. exper. Med. **49**, H. 1/3, 334.
- W. HAAGEN u. K. H. SCHMIDT: Thermoelektrische Messung der Wärmeverhältnisse am Ort der Entzündung. Z. exper. Med. **83**, 95 (1932).
- u. K. MAYR: Über das Verhalten gesunder menschlicher Blutleukocyten. Krkh.forsch. **8** (1930).
- SCHIFF: Der Säurebasenhaushalt des gesunden und kranken Kindes. Erg. inn. Med. **12** (1928).
- SCHILLING, E. u. GRÖBEL: Einfluß von Kalium und Calcium auf das Blut. Z. exper. Med. **40** (1924).
- SCHILLING, V.: Das Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wschr. **1925**.
- Das Blutbild und seine klinische Verwertung, 5. bis 6. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1926.
- Das Blut als klinischer Spiegel somatischer Vorgänge. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1926**, 160.
- Physiologie der blutbildenden Organe. Handbuch der Physiologie, Bd. 6. 1928.
- Die biologische Leukocytenkurve als Spiegel des Krankheitsablaufes und ihre praktische Verwendung. Med. Klin. **1932**, 283.
- SCHITTENHELM, A.: Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. Berlin: Julius Springer 1925.
- Die Pathologie und Funktionsprüfung der Person. In Umstimmung als Behandlungsweg. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- u. B. EISLER: Der Blutjodspiegel in seiner pathologisch-physiologischen und klinischen Bedeutung. Klin. Wschr. **1932**, 6.
- — Über die Wirkung des Adrenalins auf den Blutjodspiegel. Klin. Wschr. **1932**, 9.
- WEICHARDT u. GRIESHAMMER: Eiweißumsatz und Überempfindlichkeit. Z. exper. Path. **10** (1911/12).
- SCHKLAREWSKI: Zit. nach SCHADES Physikalische Chemie in der inneren Medizin.
- SCHLIPHAKE, E.: Die Milz als hormonales Organ. Arch. klin. Med. **172**, 523 (1932).
- SCHMIDT: Charakter der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.

- SCHÖN: Untersuchungen am Knochenmarkvenenblut des Hundes. Arch. f. exper. Path. **106**, 78 (1925).
- Über den Mechanismus der Adrenalinwirkung auf das Knochenmark. Arch. f. exper. Path. **106**, 78 (1925).
- u. BERCHTOLD: Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut des Hundes. I. Die Wirkung des Adrenalins auf das Knochenmark. Arch. f. exper. Path. **105**, 63 (1925).
- SCHOLTZ, H. G.: Über Änderungen des physikalischen Zustandes von anorganischen Bestandteilen des Serums durch gegenseitige Beeinflussung. Biochem. Z. **231**, 135 (1931).
- Notiz über die Wirkung des Parathyreoideahormons auf den Magnesiumgehalt des Blutes. Arch. f. exper. Path. **159**, 233 (1931).
- SCHULZ, E.: Untersuchungen über die Ursache und die biologische Bedeutung toxisch-infektiöser Leukocytosen. II. Mitt. Z. exper. Med. **84**, 609 (1932).
- u. P. REZNIKOFF: Untersuchungen über die Ursache und die biologische Bedeutung toxisch-infektiöser Leukocytosen. I. Mitt. Die biologische Wirkung von Bakteriengiftstoffen aus Pyrifur und bakterienfreiem Coliantigen. Z. exper. Med. **84**, 587 (1932). — II. Mitt. Z. exper. Med. **84**, 609 (1932).
- SEYDERHELM, R.: Beziehungen der Galle zum Gesamtstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 9.
- u. H. TAMMANN: Über die Blutmauserung. I. Die Gallenfistelanämie des Hundes. Z. exper. Med. **57**, 641 (1927).
- Über die Beeinflussung der Gallenfistelanämie durch Bestandteile der Galle. Z. exper. Med. **66**, 539 (1929).
- SEYFARTH: Über die Blutveränderungen bei Luftdruckerniedrigung. Klin. Wschr. **1927**, 487.
- SLYKE, VAN: Im Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, Abt. 4. — WU and McLEAN: J. of biol. Chem. **56**, 767 (1923).
- SOLARINO, G.: Boll. Soc. biol. sper. **2**, 1036 (1928).
- SOPER, W. P.: Path.-anat. Beitr. **60**, 232 (1915).
- SOTTI, G. u. O. TORRI: Arch. med. Biol. **65**, 8, 1916.
- SPIRO, P.: Klinische Untersuchungen über das Calcium-Kaliumgleichgewicht im Organismus. Z. klin. Med. **110**, 58 (1929).
- STARKENSTEIN u. WEDEN: Über das anorganische Eisen im Organismus. NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S Arch. **134**, 274 (1928).
- STEINMAUBER, J.: Zur Frage der Blutplättchenzahlen und ihrer Veränderungen unter dem Einfluß des vegetativen Nervensystems. Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 269 (1932).
- STETTNER: Das Leukocytenbild bei der genuinen Pneumonie des Kindes. Z. Kinderheilk. **43** (1927).
- Studie über das Verhalten des kindlichen Blutes im Falle der Infektion mit Eitererregern. Arch. Kinderheilk. **78**.
- STOCKINGER, W.: Zellbilder und Zellformen des Blutes. Experimentelle Studien an Blutbildern nach Adrenalin und Thyroxininjektionen. Z. exper. Med. **65**, 52 (1929).
- Zellbilder und Zellformen des Blutes. Die Wandlungen des Blutbildes im Verlauf natürlicher Reaktionen. Z. exper. Med. **70**, 599 (1930).
- Zellbilder und Zellformen des Blutes. Über besondere unter Insulineinwirkung zustande kommende Zellformen und deren Bedeutung im Rahmen der Allgemeinreaktion. Z. exper. Med. **81**, 347 (1932).
- u. BECKMANN: Über die Insulinreaktion der Leukocyten des Blutes. Klin. Wschr. **1931**, 2068.
- u. F. BERCHTOLD: Verhalten der Leukocyten nach Injektion von Prähormon. Z. exper. Med. **75**, 827 (1931).
- STRAUB, H.: Die Atmungsregulation und ihre Störungen. Münch. med. Wschr. **1926**, Nr 29, 1183.
- Probleme des Mineralhaushaltes und der Ernährung. Klin. Wschr. **1929**, 44, 45.
- STUBER, B.: Über Blutlipide und Phagocytose. Biochem. Z. **51**, 211 (1913); **53**, 493 (1913).
- und K. LANG: Untersuchungen zur Lehre von der Blutgerinnung. Mitt. 1—19. Biochem. Z. **126** (1921); **134**, 140, 149, 150, 154, 155, 157, 170, 179, 191, 194 (1928).
- — Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1930.

- SURANYI, L.: Über die Bedeutung der Lipide für die Biologie und Immunitätslehre. *Z. Immunforsch.* **53**, 74 (1927).
- Blutbild und Lipide. *Magy. orv. Arch.* **1927**.
- TAEGE, K.: Hämophilie und Gänseblut. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 714.
- THADDEA, S.: Über den Einfluß des Schilddrüsensekretes auf die Blutbildung. *NAUNYN-SCHMIEDEBERG's Arch.* **166**, 276 (1932).
- THANHAUSER, S. J.: Über den Cholesterinstoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 290 (1923).
- TOENISSEN: Über die Beziehungen des Blutzuckers zur Blutazidität. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1921**, 270.
- Bedeutung des vegetativen Nervensystems für Wärmeregulation und Stoffwechsel. *Erg. inn. Med.* **23**.
- TORRES-UMANA: Die Alkalireserve des Blutes und ihre Beziehungen zum Blutzucker bei Parasympathicusgiften. *Z. exper. Med.* **37**, 123 (1923).
- TROELL: *Zbl. Chir.* **1930**, 514.
- TRUFFI: *Boll. Soc. Biol. sper.* **2**, 863 (1927).
- TSUDA MINORU: Studien über Kalium- und Calciumgehalt des Blutes bei der Anämie (jap.). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **57**, 824.
- TÜRK: Vorlesungen über klinische Hämatologie, 1912.
- TUTKEWITSCH, L. M.: Vegetatives Nervensystem und Blutlipide. *Arch. f. exper. Path.* **144**, 55 (1929).
- UNSELM, E.: Der Gehalt des Serums an Kalium bei Asthma und Spasmophilie. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 75 (1929).
- VARGA, L. VON: Über den Parallelismus zwischen dem SCHILLING-ARNETH'schen Blutbild und der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen. *Z. klin. Med.* **111**, 551 (1929).
- VEIL, W. H. u. A. STURM: Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **147**, 166 (1925).
- VERZAR, F. u. A. ZIH: Bilirubin als ein mögliches hämopoetisches Hormon. *Klin. Wschr.* **1928**, 1031.
- VIRCHOW: *Dtsch. med. Wschr.* **1895**, 795.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. *Handbuch der inneren Medizin.* Berlin: Julius Springer 1931.
- WALINSKI: Der Einfluß des Trainings auf die Alkalireserve im menschlichen Blut. *Königsberg*.
- u. HERZFELD: Alkalireserve im Blut bei Schilddrüsenenerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* **1926**, Nr 51, 2153.
- WALLBACH, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Genese der Leukocytose und deren Ätiologie. I. u. II. *Z. exper. Med.* **82**, 1 (1932).
- Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose. *Erg. inn. Med.* **44**, 434 (1932).
- WALLER, H. u. BRANDT: Behandlung der progressiven Paralyse mit saurer Kost. *Arch. f. Psychiatr.* **83** (1928).
- WALTERSHÖFER: Die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Adrenalininjektionen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **135**, 208 (1921).
- WARBURG, E. J.: *Biochemic. J.* **16**, 222 (1922).
- WARKANY, J.: Die phosphatämische Kurve des normalen und des rachitischen Organismus. *Z. Kinderheilk.* **46**, 1, 716 (1928).
- WASER, A.: *Z. Biol.* **88**, 107 (1920).
- WEICHARDT: Unspezifische Immunität. Fischer 1926.
- WEIL, P. E.: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1932**, 193.
- WEISS, G. u. L. HOLLOS: Untersuchungen über die erythrocytenvermehrnde Kraft des Bilirubins. *Orv. Hetil. (ung.)* **1928**, 1084.
- WELTMANN u. BIACH: Zur Frage der experimentellen Cholesteatose. *Z. f. exper. Path.* **14** (1913).
- WESTERGREN, THEORELL u. WIDSTRÖM: Plasmaeiweiß, Blutlipide, Erythrocyten und Senkungsreaktion. *Z. exper. Med.* **75**, 668 (1931).
- WIECHMANN u. HORSTER: Physikalische und chemische Untersuchungen des Blutes bei der experimentellen Malariainfektion des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 136 (1926).
- u. SCHÜRMEYER: Untersuchungen über den Durchmesser der roten Blutkörperchen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 362 (1925).

WODON u. ROUSSEAU: Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 1926, 40.

WOLLHEIM, E.: Vegetatives Nervensystem und Elektrolytverteilung. Biochem. Z. 151, 416 (1924).

— Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der alimentären Leukocytose und Leukopenie. Klin. Wschr. 1925, 1960.

— Untersuchungen über lokale Veränderungen in der Blutzusammensetzung und Blutverteilung. 1. Mitt. Alimentärer Reiz, Elektrolytverteilung und Wasserbewegung. 2. Mitt. Verteilungsänderungen der Leukocyten in der Blutbahn. Z. exper. Med. 52/53 (1926).

ZONDEK, S. G.: Die Zweiphasenwirkung der Hormone. Klin. Wschr. 1925, 6.

— Die Elektrolyte. Berlin: Julius Springer 1927.

— u. BENATT: Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Elektrolyte. Z. exper. Med. 43 (1925).

I. Problem und Methode.

Im zirkulierenden Blut des lebenden Organismus sind Blutflüssigkeit und Blutkörperchen zu einer Einheit verbunden. Die Wissenschaft vom Blut hat dagegen in der Regel die Betrachtung des Morphologischen und des Humoralen voneinander getrennt. Die *Morphologie* des Blutes ist besonders seit den grundlegenden Arbeiten EHRЛИCHS von Klinikern und Pathologen zu großer Feinheit ausgebaut. Die Lehrbücher und Handbücher über das Blut enthalten meist die morphologische Hämatologie sehr eingehend. Wir finden darin aber in der Regel sehr wenig über die chemische oder physikalisch-chemische Beschaffenheit der Blutflüssigkeit, und noch weniger über Zusammenhänge zwischen der Morphologie und der Chemie des Blutes. Die Untersuchung der *Blutflüssigkeit* ist dagegen die Domäne der physiologischen Chemie und der physikalischen Chemie. Die Forscher, welche mit diesen Methoden arbeiten, unterziehen vielleicht auch die Blutzellen ihren chemischen Analysen, die Frage nach etwaigen Beziehungen zwischen der Chemie der Blutflüssigkeit und den morphologischen Veränderungen des Blutes wird aber im allgemeinen gar nicht aufgeworfen, wenn wir von wenigen Einzelarbeiten über Einzelprobleme absehen. In einigen der neuesten großen Darstellungen der Hämatologie finden wir im Gegensatz zu den meisten Büchern über Blutkrankheiten vielleicht auch Abschnitte über die Beschaffenheit der Blutflüssigkeit, diese sind aber räumlich und besonders geistig weit von den morphologischen Abschnitten getrennt, eine einheitliche Betrachtung kommt nicht zustande.

Diese Erscheinung geht nun ganz allgemein durch die medizinische Wissenschaft hindurch. Die *Cellularpathologie* VIRCHOWS ist zu einem großartigen Gebäude der Morphologie ausgebaut; auf der anderen Seite steht das große Wissensgebiet der medizinischen Chemie und Physikochemie, es ist eine neue *Humoralpathologie* in den letzten Jahrzehnten entstanden. Zwischen diesen beiden großen Wissensgebieten fehlen aber noch allerorts Brücken; über die Zusammenhänge zwischen morphologischen Zellveränderungen und chemischen Vorgängen wissen wir sehr wenig.

Für den klinischen Arzt besteht das Ziel, die Ergebnisse der spezialistischen Forschungen zu einer einheitlichen Betrachtung zusammenzufassen. Für den Versuch einer solchen Betrachtungsweise ist nun unseres Erachtens die *klinische Hämatologie* ganz besonders geeignet. Keine Zellen des lebenden Menschen kann der Arzt leichter und regelmäßiger morphologisch untersuchen, als die Blutzellen. Ebenso ist die Blutflüssigkeit ohne wesentliche Schwierigkeit für

die Untersuchung erreichbar. Die Morphologie der Blutzellen und die Kenntnisse über die Blutflüssigkeit sind als getrennte Gebiete besser ausgebaut als irgendein anderes Gebiet der Morphologie oder Chemie des menschlichen Organismus. Der Versuch einer gemeinsamen Betrachtung dieser Gebiete verspricht also wohl Fortschritte für das Verständnis der natürlichen Einheit „Blut“ und vielleicht auch für das Gebiet der Beziehungen zwischen morphologischer Pathologie und Humoralpathologie überhaupt.

Aus solchen Überlegungen heraus haben wir uns seit etwa 10 Jahren systematisch mit Untersuchungen über die *Beziehungen zwischen morphologischen und humoralen Blutveränderungen* befaßt. Wir wollen den Versuch machen, unter Heranziehung der sonst vorliegenden Literatur, die besonders in den letzten Jahren in größerem Umfang entstanden ist, einen Überblick über die bisher vorliegenden wichtigsten Ergebnisse auf diesem Gebiet zu geben. Wir sind uns bewußt, daß diese Übersicht über ein relativ neues und sehr großes Gebiet vorläufig nur sehr lückenhaft und in vielem auch wohl subjektiv bleiben muß.

Der Wiedergabe der Einzelergebnisse seien einige grundsätzliche Bemerkungen über das zu behandelnde Gebiet vorausgestellt. Was die *Methodik* im rein technischen Sinne angeht, so bedarf sie keiner ausführlichen Besprechung, da es sich einfach darum handelt, bei den gleichen Untersuchungen regelmäßig nebeneinander sowohl die bekannten Methoden der morphologischen Blutuntersuchung als auch die in Betracht kommenden chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden durchzuführen.

Zur morphologischen Blutuntersuchung benutzten wir die gleichen Methoden, wie in unseren früheren Arbeiten¹. Bemerkt sei nur, daß wir zur Feststellung des qualitativen weißen Blutbildes jeweilig 300—400 Zellen auszählten. Im übrigen wandten wir folgende Methoden an: Refraktometrie im Serum mit Eintauchrefraktometer von PULFRICH; Bestimmung der Viscosität im Serum nach DETERMANN und HESS; Blutkörperchensenkung nach WESTERGREN; Alkalireserve im Plasma nach VAN SLYKE; Messung der H-Ionenkonzentration elektrometrisch mit der Gaskette; Kalium im Serum nach KRAMER-TISDALL; Calcium im Serum nach DE WAARD; Magnesium im Serum nach PINKUSSEN; Phosphate im Serum nach BELL und DOISY; Chlor im Serum nach BANG; Fluor im Serum nach GEORGE STEIGER; Blutzucker nach HAGEDORN-JENSEN; Cholesterin im Serum nach AUTENRIETH und FUNK.

Große Schwierigkeiten ergeben sich bei der Auswahl der zu untersuchenden Personen und bei der Bewertung der Untersuchungsergebnisse. Für das Studium der Abhängigkeit zwischen morphologischen und humoralen Blutveränderungen kann naturgemäß die einfache Sammlung von Einzelwerten von normalen Menschen nur wenig leisten. Die chemischen und physikalisch-chemischen Verhältnisse des normalen Blutes sind erstaunlich konstant (Isotonie, Isoionie, Isothermie), und ebenso zeigt das „normale Blutbild“ gesunder Menschen eine große Übereinstimmung. Man wird also besonders versuchen, Fälle zur Untersuchung heranzuziehen, bei denen *Abweichungen von den normalen Blutkonstanten* vorliegen, und wird hierbei verfolgen, ob sich Zusammenhänge zwischen den Abweichungen der humoralen und morphologischen Untersuchungsergebnissen erkennen lassen, die sich in zusammengehörige Gruppen ordnen lassen. Um Beispiele zu geben: Wenn man etwa die Frage der Abhängigkeit der Blutmorphologie vom Wasserhaushalt studieren will, so wird man Fälle von stärkster Austrocknung des Organismus solchen mit stärkster Blutver-

¹ Vgl. Erg. inn. Med. 33.

dünnung gegenüberstellen; zur Beurteilung des Einflusses des Säurebasenhaushaltes wird man ausgesprochene Azidosen einer Gruppe von alkalotischen Zuständen gegenüberstellen, um dann zu prüfen, ob entsprechend dieser Gruppierung nach humoral-pathologischen Gesichtspunkten auch Unterschiede im morphologischen Blutbild vorliegen. Besonders wertvoll sind Untersuchungen, in denen es gelingt, kurz dauernde starke Veränderungen irgendwelcher Blutkonstanten laufend zu verfolgen, wie sie sich etwa durch eine Erkrankung aus dem Normalen entwickeln, um bei der Heilung wieder zur Norm zurückzukehren. Ein hierbei aufgefundener kurvenmäßiger Parallelismus von humoralen und morphologischen Veränderungen wird die Annahme eines inneren Zusammenhanges zwischen beiden Vorgängen sehr unterstützen.

Wenn sich aus solchen *klinischen Beobachtungen* Zusammenhänge zu ergeben scheinen, so muß man durch planvolle *experimentelle Untersuchungen* diese fraglichen Zusammenhänge überprüfen. Wenn man etwa zu der Mutmaßung gekommen ist, daß eine bestimmte humorale Veränderung, beispielsweise Azidose oder Cholesterinanstieg, zu einer charakteristischen Änderung des Blutbildes führt, so wird man untersuchen müssen, ob es auch im Experiment gelingt, durch die willkürliche Herbeiführung dieser humoralen Veränderung am normalen Organismus die gleiche Blutbildveränderung herbeizuführen. Durch die Übereinstimmung dieses Experimentes mit den aus klinischen Beobachtungen abgeleiteten Gesetzmäßigkeiten gewinnt das Ergebnis eine gewisse Beweiskraft.

Wenn sich bei solchen Untersuchungen eine Gruppierung von unterschiedlichen humoralen Veränderungen, die gleichzeitig unterschiedliche Blutbilder aufweisen, ergibt, oder ein Parallelismus zwischen den Kurven der chemischen und morphologischen Blutveränderungen, so ist bei dem Urteil über die Wertigkeit dieser Befunde und besonders über die *Frage des etwaigen Kausalzusammenhanges* zwischen beiden untersuchten Gebieten noch *größte Vorsicht* am Platz. Wir möchten hier einige allgemeine kritische Anmerkungen einschalten, um später ohne Wiederholung bei der kritischen Sichtung der oft so widerspruchsvollen Literaturangaben darauf zurückgreifen zu können.

Besonders bei der Gruppierung klinischer Beobachtungen nach bestimmten Gesichtspunkten darf nicht vergessen werden, daß der gewählte Gesichtspunkt willkürlich ist, da bei jedem klinischen Fall außer der von uns gerade besonders beachteten Veränderung noch viele andere Besonderheiten vorliegen. Um ein praktisches Beispiel zu nehmen: Man wird Fälle von schwerer Diabetesazidose zur Frage „Azidose und Blutbild“ heranziehen. Die gleichen Fälle werden aber auch in der Regel einen hohen Blutzucker, eine Änderung im Kochsalzhaushalt, einen hohen Blutcholesterinwert, starke Wasserverarmung und vielleicht noch manches andere mehr aufweisen, was möglicherweise für die Beschaffenheit des Blutbildes wichtiger sein könnte, als die gerade ins Auge gefaßte Azidose. Man wird also andersartige Zustände von Azidose, welche diese Begleiterscheinungen nicht aufweisen, die kurvenmäßigen Beziehungen zwischen dem Grad der Azidose und der Stärke der Blutveränderungen, schließlich Experimente mit willkürlich herbeigeführter Azidose heranziehen müssen, um etwas über den etwaigen Zusammenhang auszusagen.

Wenn man seine auf diesen Wegen gewonnenen Versuchsergebnisse nun kritisch zu betrachten versucht, so ergeben sich prinzipiell *drei verschiedene*

Möglichkeiten. Zunächst ist es durchaus möglich, daß sich das *Fehlen eines Zusammenhanges* zwischen gewissen humoralen Veränderungen und den gleichzeitig vorhandenen morphologischen Blutveränderungen herausstellt. Es wird nicht selten sein, daß zunächst in einer kleineren Gruppe von Beobachtungen ein solcher Zusammenhang vorzuliegen scheint, daß aber mit der Erweiterung des Beobachtungsmaterials diese Annahme nicht mehr haltbar ist.

Die *zweite Möglichkeit* ist folgende: Auf Grund des gesamten klinischen Beobachtungsmaterials und eines auffallenden Parallelismus zwischen den Schwankungen der morphologischen und bestimmter humoraler Blutveränderungen ist ein innerer Zusammenhang zwischen diesen beiden Vorgängen erkennbar. Fehlerhaft wäre dabei immer noch der Schluß, der bei vielen Autoren nun zwangsläufig zu folgen scheint, daß deswegen die vorliegende humorale Veränderung die *Ursache* der morphologischen Änderung sein müßte. Es ist zunächst durchaus möglich, daß beide Veränderungen *untereinander keinen Kausalzusammenhang* haben, sondern daß ihr *Parallelismus von einem ihnen gemeinsam übergeordneten Faktor* abhängig ist. Als ein Beispiel sei auf den häufigen Parallelismus zwischen den Schwankungen des Blutzuckers und denjenigen der Leukozyten hingewiesen, von denen wir sehen werden, daß sie sich nicht gegenseitig bedingen, sondern gemeinsam zentralnervös gesteuert werden.

Die *dritte Möglichkeit* ist schließlich, daß eine bestimmte *humorale Veränderung für die sie begleitende Blutbildveränderung von ursächlicher Bedeutung ist*. Man wird einen solchen Schluß nur ziehen dürfen, wenn nicht nur der klinische Parallelismus bewiesen ist, sondern auch experimentell die Herbeiführung der charakteristischen Blutbildveränderungen durch die humorale Veränderung gelingt. Ein solcher Zusammenhang wird beispielsweise für die Azidose und auch für die Wirkung von Bakterienstoffen darzustellen sein.

Die größte Schwierigkeit bei allen diesen Untersuchungen besteht natürlich darin, daß die analytische Trennung der verschiedenen Blutveränderungen voneinander, wie sie das Experiment notwendig macht, den natürlichen Verhältnissen deswegen nicht entspricht, weil die verschiedenen chemischen Bestandteile des Blutes in mannigfaltiger Weise in gegenseitiger Wechselbeziehung stehen, z. B. die Wasserstoffionen mit den Calciumionen, das Cholesterin mit dem Lecithin, und so in unendlicher Mannigfaltigkeit fort. Die Idealforderung würde also sein, daß man in allen Fällen sämtliche chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden gleichzeitig durchführt, um wirklich ein lückenloses Urteil gewinnen zu können. Dies ist weder mit den zur Untersuchung zur Verfügung stehenden Blutmengen noch mit der Arbeitskraft der Untersucher immer vereinbar. Wie auch bei anderen Gebieten der Medizin wird man sich also mit weniger umfangreichen Einzeluntersuchungen zunächst begnügen müssen und erst allmählich eine Synthese dieser Ergebnisse anstreben können.

Alle diese Überlegungen werden aber davon abhalten, aus Einzelergebnissen weitgehende Verallgemeinerungen abzuleiten. Wir sehen in der Literatur, daß eine große Neigung in dieser Richtung besteht. Viele Autoren, die eine beschränkte Zahl von Untersuchungen irgendeines Spezialproblems durchgeführt haben, sprechen der von ihnen verfolgten chemischen Teilfrage, z. B. den Änderungen des Cholesterins oder des Lecithins oder der Azidose oder des Calciums *allein* die entscheidende Bedeutung für die Gestaltung der morphologischen

Blutzusammensetzung zu. Um ein besonders charakteristisches Beispiel anzuführen: Auf Grund von einigen Fällen mit hohen Cholesterinwerten und gleichzeitiger Leukocytose, sowie des Befundes von hohen Cholesterinwerten bei Leukämie glaubt ein Autor „keine besonders weitgehenden Schlüsse zu ziehen, wenn er bei Leukämie die Zunahme der weißen Blutkörperchen als die direkte Wirkung der Hypercholesterinämie“ ansieht.

Solche einseitigen Auffassungen und vorschnellen Schlüsse sind mit der Vielfältigkeit der im folgenden anzuführenden Ergebnisse nicht vereinbar. Wir werden die vorliegenden Resultate *nach chemischen bzw. physikalisch-chemischen Gesichtspunkten*, also nach humoralpathologischen Gesichtspunkten *gliedern*, und bei jedem Gebiet die Frage einer etwaigen Zuordnung von morphologischen Veränderungen prüfen. Dabei werden nur solche chemischen Teilgebiete besprochen werden, bei denen uns schon verwertbare Ergebnisse im Sinne unseres Themas vorzuliegen scheinen. Für eine lückenlose Übersicht über dieses Gebiet ist der Zeitpunkt noch fern. Die *klinisch-praktische Bedeutung der Ergebnisse* werden wir dabei gegebenenfalls besonders hervorheben. Auf die schwierige Frage der *allgemeinen Bedeutung* der in den Einzelabschnitten dargestellten Zusammenhänge für die Physiologie und Pathologie des Blutes werden wir erst *am Schluß der Arbeit* einzugehen versuchen.

II. Humorale Blutveränderungen und morphologisches Blutbild.

1. Wassergehalt des Blutes und morphologisches Blutbild.

Bei der Besprechung der im Blut vorkommenden chemischen Stoffe wird man zunächst das *Wasser* erwähnen müssen, da es alle anderen Stoffe an Menge bei weitem übertrifft. Wenn schon der gesamte Körper des erwachsenen Menschen nach den vorliegenden Analysen zu 58—65% aus Wasser besteht, so ist der Wassergehalt des Blutes ein noch wesentlich höherer. Im Gesamtblut einer normalen Menschen werden 75—85% Wasser gefunden, im Serum etwa 90%. In unserem Zusammenhang ist der Wassergehalt des Serums bzw. Plasmas wichtiger als derjenige des Gesamtblutes, weil bei dem letzteren bereits die chemischen Werte der Blutkörperchen miterfaßt werden. Der Wassergehalt der Blutflüssigkeit wird beim normalen Menschen in erstaunlicher Weise gleichmäßig gehalten. Es können schwere Störungen im Wasserhaushalt des Gesamtorganismus vorkommen, z. B. Ödeme oder starke Wasserverluste, ohne daß eine wesentliche Änderung im Wassergehalt des Serums nachweisbar zu sein braucht, weil offenbar durch vielfältige Regulationsmechanismen diese wichtige Konstante möglichst gleichmäßig erhalten wird. Hierbei spielen Austauschvorgänge zwischen dem Bindegewebe, besonders dem Bindegewebe der Haut, und dem Blut eine wichtige, die Konstanz des Blutes weitgehend garantierende Rolle.

Wenn es zu stärkeren Änderungen des Wassergehaltes der Blutflüssigkeit kommt, so ist die natürliche Folge davon eine Zunahme bzw. Abnahme der im Blut gelösten oder suspendierten Teile in der Volumeinheit, also eine *Bluteindickung* oder *Blutverdünnung*. Bei der üblichen *Zählung der Blutzellen* wird man also allein aus diesen Gründen bei Änderungen des Wassergehaltes des Blutes *Vermehrungen* oder *Verminderungen* zu erwarten haben.

Dieser Zusammenhang kann bekanntermaßen bei starker Bluteindickung oder Verdünnung zu erheblichen Veränderungen des morphologischen Blutbildes

führen. Viel häufiger sind geringere Schwankungen, welche klinisch leicht falsch gedeutet werden, wenn man nicht mit der Untersuchung des Blutbildes gleichzeitig Untersuchungsmethoden verbindet, welche etwas über den Wassergehalt des Blutes und über die Blutkonzentration aussagen. Als *Methoden* kommen hier besonders in Betracht: die *Refraktometrie*, die *Viscosimetrie*, die Bestimmung des *spezifischen Gewichts* oder des *Trockenrückstandes*, gegebenenfalls mit der BANGSchen Mikromethode. Sehr einfach und für die meisten praktisch entstehenden Fragen ausreichend sind die Untersuchungen der Refraktometrie und der Viscosimetrie. Wir stimmen mit NÄGELI überein, der diese beiden Methoden vom praktischen Gesichtspunkte aus als am meisten geeignet und in erster Linie in Betracht kommend bezeichnet. Die *Refraktometrie* gibt, von selteneren Sonderfällen abgesehen, praktisch richtig und einigermaßen genau den *Bluteiweißwert*, als dessen Ergänzung man dann ungefähr den Wasserwert erschließen kann. Wenn man z. B. 8% Eiweiß findet, so kann man ungefähr 92% Wasser annehmen (NÄGELI). Ebenso zeigt ein deutlich *erniedrigter Viscositätswert* im Serum (η) mit genügender Sicherheit eine Blutverdünnung, eine *Hydrämie* an. Die gleichzeitige Durchführung solcher Untersuchungen mit der Zählung der Blutzellen ermöglicht ein Urteil, ob zahlenmäßige Änderungen des Blutbildes durch Konzentrationsänderungen des Blutes bedingt sind.

Es sind sowohl hochgradige Vermehrungen der Blutzellen als auch starke Verringerungen derselben in der Volumeinheit infolge Änderungen des Blutwassergehaltes bekannt. So kennen wir *symptomatische Polyglobulien*, welche eine Eindickung des Blutes zur Ursache haben und durch schwere Flüssigkeitsverluste des Organismus herbeigeführt sind. Ätiologisch kommen starke Schweiße, schwere Durchfälle, dauerndes Erbrechen und Unmöglichkeit der Flüssigkeitsaufnahme in Betracht. Besonders bekannte Ursachen sind *Pylorusstenosen* und *Stenosen der Speiseröhre*. Von STÄUBLI wurden auch solche symptomatischen Polyglobulien bei *Trichinose* beschrieben. Wir konnten bei schwerer Wasser- verarmung infolge von *Hypochlorämie* (Coma hypochloroemicum) und infolge hochgradiger *Diabetesazidose* erhebliche Vermehrungen der Erythrocyten in der Volumeinheit beobachten. Das klassische Beispiel für diese Vermehrungen der Blutzellen ist wohl die *Cholera*. Schon vor mehr als 80 Jahren wurde von *Schmidt* die schwere Bluteindickung bei manchen Cholerafällen beschrieben. Er konnte einen Anstieg des spezifischen Gewichts des Serums vom Normalwert 1029 bis zu 1047 beobachten. Dementsprechend werden auch hochgradige Vermehrungen des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen von verschiedenen Autoren beschrieben, z. B. von MARCOVICI 150% Hämoglobin, 8 Millionen Erythrocyten, von PEZARSKAJA 8,7 Millionen Erythrocyten. Gleichzeitig sind starke Leukocytosen vorhanden, wie schon vor etwa 40 Jahren VIRCHOW beschrieb und zahlreiche andere Autoren seitdem bestätigten.

Diesen Fällen von symptomatischer Polyglobulie infolge Bluteindickung stehen solche mit *hydrämischen Blutverdünnungen* gegenüber. Das bekannteste Beispiel stellen hier wohl die hydrämischen Zustände bei *Nephritis* und manchen *anderen Nierenkrankheiten* dar. Besonders VOLHARD hat darauf hingewiesen, daß hierbei oft verhältnismäßig schnelle Verringerungen der Erythrocytenzahlen um 1—2 Millionen durch das Auftreten einer hydrämischen Blutverdünnung vorkommen. Viele niedrige Hämoglobin- und Erythrocytenwerte bei

Niereninsuffizienz, die man in der Literatur ohne weiteres als Anämien bezeichnet findet, sind zweifellos Anzeichen solcher Blutverdünnung oder wenigstens wesentlich mit hierdurch bedingt. Es ist interessant, daß auch bei der *Ödemkrankheit*, bei der die Störung im Wasserhaushalt nicht von den Nieren ausgeht, ähnliche hochgradige Blutverdünnungen mit starken Verringerungen der Bluteiweißwerte vorkommen (SCHITTENHELM, SCHLECHT, JANSEN), und daß gleichzeitig hierbei Herabsetzungen der Erythrocyten und des Hämoglobins z. B. auf 60% zu beobachten sind (JANSEN). Auch bei einer Störung, die man im engeren Sinne zu den Blutkrankheiten zu rechnen pflegt, ist die charakteristische Verringerung der Erythrocyten zum erheblichen Teil durch Hydrämie bedingt, nämlich bei der *Chlorose*. NAEGELI hat besonders darauf hingewiesen, daß hierbei fast stets eine deutliche Hydrämie besteht, und sein Schüler FROHMAIER hat dies durch refraktometrische und viscosimetrische Bestimmungen überzeugend dargetan. Es ordnet sich diesen Ergebnissen gut ein, daß die Chlorose nicht selten klinisch Ödeme aufweist, und daß die Heilung von einer starken Flüssigkeitsabgabe begleitet ist. Auch sonstige *anämische Zustände* lassen gelegentlich gleichzeitig eine Hydrämie erkennen, wie man schon nach großen Aderlässen erkennen kann. Im allgemeinen gehen aber chronische sekundäre, perniziöse und hämolytische Anämien, auch leukämische Erkrankungen lange Zeit ohne Blutverdünnung einher, wie refraktometrische Untersuchungen zeigen. Erst mit Kachexie und Kreislaufschwäche tritt eine stärkere Hydrämie ein (ALDER). Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß auch die Fälle mit Verringerungen der Erythrocyten bei schwer kachektischen Zuständen z. B. infolge von Krebs oder schwerer Tuberkulose ebenfalls oft eine starke Vermehrung des Blutwassergehaltes aufweisen. Von erheblichem Interesse sind die Ergebnisse von HIROSHI SAITO, daß bei anämischen Zuständen Herabsetzungen des kolloidosmotischen Druckes in viel höherem Grade auftreten, als sie nach der Verringerung der Serumeiweißwerte anzunehmen wären. Es sind also bei Anämien mit Hydrämie besonders hochgradige Herabsetzungen der kolloidalen Wasserbindung im Plasma vorhanden, die es verständlich machen, daß gleichzeitig *Ödeme* entstehen. Wir verweisen auf die Ödemneigung bei starken Hydrämien infolge von perniziöser Anämie, Chlorose, Ödemkrankheit. Besonders ausgesprochen haben wir das gemeinsame Auftreten von Hydrämie, Anämie und starken Ödemen auch im terminalen Stadium der Lymphogranulomatose gesehen. Als Beispiel einer solchen Beobachtung seien folgende Zahlen von einem 22jährigen Kranken angeführt: Hämoglobin 26%, Erythrocyten 1 660 000, Leukocyten 2000, Refraktometerwert im Serum 41,8, Serumeiweiß 4,33%.

Nur kurz sei darauf hingewiesen, daß ausgesprochene Hydrämien naturgemäß häufig auch bei den Methoden der *Blutmengenbestimmung* eine *Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge* erkennen lassen. Auf die schwierigen Beziehungen zwischen Blutverdünnung, Blutwassergehalt und Blutmenge können wir hier nicht ausführlich eingehen.

Die engen Zusammenhänge zwischen der Erythrocytenzahl und dem Wassergehalt des Blutes haben nicht nur dazu geführt, daß man klinisch durch die Bestimmung des Blutwassergehaltes die Ursache mancher Änderungen des morphologischen Blutbildes abzugrenzen gelernt hat, sondern es ist auch umgekehrt die Zählung der Blutzellen vielfach zum Studium der Störungen des

Wassergehaltes des Blutes und damit zur Erforschung der Frage des Wasserhaushaltes im Gesamtorganismus herangezogen worden. Wir weisen in diesem Zusammenhang nur auf die bekannten Beobachtungen beim Diabetes insipidus hin, bei denen der Durstversuch bei fortdauernder Diurese eine ausgesprochene Bluteindickung mit zunehmendem Anstieg der Erythrocyten erkennen läßt. Besonders von SIEBECK, MARX und in jüngster Zeit BRUCKE sind in dieser Weise Bestimmungen der Erythrocytenzahlen oder des Hämoglobins als Maßstab der Blutkonzentration bei Studien des Wasserhaushaltes herangezogen worden. Auch wir haben bei Studien des Wasserhaushaltes neben den chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen des Blutes oft mit Nutzen gleichzeitig die morphologischen Blutwerte mit herangezogen. Als Beispiel, welches den parallelen Verlauf der Werte des roten Blutbildes mit den refraktometrischen

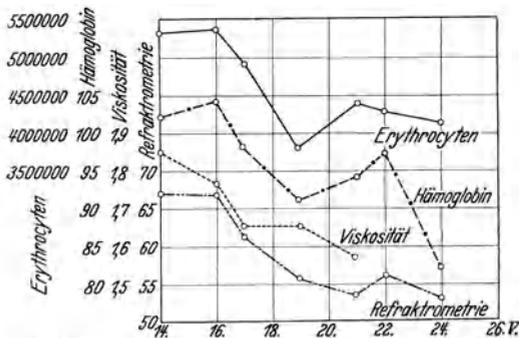


Abb. 1. Zusammenhänge zwischen Wassergehalt des Blutes (Refraktometrie, Viskosität) und rotem Blutbild bei Diabetes. Anfangs bestand Azidose.

und viscosimetrischen Werten zeigt, sei eine Kurve aus Untersuchungen über Schwankungen im Wasserhaushalt bei Diabetes eingefügt (Abb. 1). Wir werden später bei der Besprechung der eventuellen Beeinflussung des roten Blutbildes durch die Azidose auf die Ergebnisse dieser Kurve noch zurückgreifen.

Daß bei der Beurteilung der Blutverdünnung die Auszählung der Erythrocyten gelegentlich noch eine besondere differential-

diagnostische Bedeutung haben kann, geht aus der Darstellung von VOLHARD über die Frage der *Hydrämie bei Nierenkrankheiten* hervor. VOLHARD weist darauf hin, daß die Bestimmung des Bluteiweißwertes und damit auch die refraktometrische Bestimmung bei Nierenkrankheiten nicht immer als zuverlässiges Maß für das Bestehen einer Hydrämie angesehen werden kann. Eine Verringerung der Eiweißwerte braucht nicht unbedingt auf Hydrämie hinzuweisen, da bei Nierenkrankheiten auch eine primäre Verminderung der Bluteiweißwerte infolge der Verluste von nativem Eiweiß mit dem Urin eintreten könne, ohne daß für die übrigen Werte des Blutes eine Blutverdünnung vorläge. Diese *primäre Hypalbuminose* unterscheidet sich nach VOLHARD von der eigentlichen Hydrämie dadurch, daß sie eine *normale Erythrocytenzahl* aufweist, während die echte Hydrämie infolge der allgemeinen Blutverdünnung auch eine erhebliche Verringerung der Erythrocyten in der Volumeinheit aufweist. Unsere Ansicht geht allerdings dahin, daß es besonders bei Nierenkrankheiten ebenso bedenklich ist, Verringerungen der Erythrocyten in dieser Weise für die Diagnose von Hydrämien ohne weiteres heranzuziehen, wie es falsch wäre, eine niedrige Erythrocytenzahl ohne Rücksicht auf die Frage der Blutverdünnung als eigentliche Anämie zu erklären. Man darf nicht verkennen, daß besonders in Fällen von schwerer Niereninsuffizienz bei der Verringerung der Erythrocyten außer der Verdünnungswirkung der Hydrämie oft auch toxische Störungen der Knochenmarkstätigkeit und manchmal auch Blutverluste infolge der Hämaturie eine erhebliche Rolle spielen können.

Es dürfte aber aus den Angaben dieses Abschnittes hervorgehen, daß die Kombination der chemischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen, welche den Blutwassergehalt und die Konzentration der im Blut gelösten Stoffe betreffen, mit den Zählungsmethoden der Blutzellen zu einer erheblichen Verbesserung der Beurteilung der lediglich durch die Untersuchung der Blutzellen gewonnenen Werte und zu einer Vertiefung der Beurteilung der vorkommenden Störungen geeignet sind. Die Erfahrung am Krankenbett lehrt, daß nicht etwa nur bei schwereren Störungen im Wasserhaushalt, wie sie in extremen Graden etwa die Austrocknung bei Speiseröhrenkrebs oder die urämische Hydrämie darstellen, diese Zusammenhänge von praktischer Bedeutung sind; vielmehr kann häufig auch in weniger ausgesprochenen Fällen, bei denen der Zusammenhang mit dem Wasserhaushalt nicht so ohne weiteres auf der Hand liegt, die Kombination der chemischen und der morphologischen Untersuchung zur richtigen Erkennung der klinischen Zusammenhänge und zur Vermeidung von falschen Beurteilungen beitragen. Wir denken an Fälle, bei denen z. B. infolge Erbrechens bei Pylorusstenose anfangs erhöhte Erythrocytenwerte bestehen, und wo nun im weiteren Verlauf ein erheblicher Abfall der Erythrocytenwerte eintritt. Es ist von größter klinischer Wichtigkeit, zu wissen, ob es sich hierbei um eine Erscheinung der Blutverdünnung infolge Wiederherstellung von normalen Blutwasserwerten nach vorheriger Austrocknung, also um eine Besserung des Krankheitsbildes handelt, oder ob etwa durch Blutungen aus einem Ulcus eine zunehmende Anämie eintritt. Wenn man auf diese Zusammenhänge achtet, so sind solche Fragestellungen am Krankenbett gar nicht selten, und Fehlurteile infolge einseitiger Beurteilung der Erythrocytenzahl häufiger als man annehmen möchte.

Wir haben bisher bei der Frage des Zusammenhanges zwischen Blutwassergehalt und morphologischem Blutbild ganz vorwiegend von den *Erythrocytenzahlen* gesprochen. Bei den *Leukocyten* liegen nämlich oft besondere Verhältnisse vor, die sich nicht lediglich auf die einfache Formel der Abhängigkeit der Zahl der in der Flüssigkeit suspendierten Zellen von der Konzentration oder Verdünnung erklären lassen. Es kommen bei den symptomatischen Polyglobulien allerdings in der Regel auch Vermehrungen der Leukocyten vor, und bei Blutverdünnungen, besonders wenn sie in kurzen Zeiträumen auftreten, auch manchmal Verringerungen, aber die Größenordnung dieser Zahlenschwankungen der Leukocyten stimmt mit derjenigen der Änderungen des Wassergehaltes nicht überein, während ein solcher Parallelismus zwischen Blutkonzentration und Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen zum wenigsten in einer erheblichen Annäherung zutrifft. Die Leukocytenzahlen sind z. B. bei manchen Fällen von Bluteindickung ganz besonders hoch, etwa bei der Cholera bis zu 40 000 oder gar 60 000 (ROGERS). Sie können dagegen auch bei hochgradiger Hydrämie stark vermehrt sein, z. B. haben wir bei urämischer Hydrämie bis zu 49 000 Leukocyten beobachtet. Daß es sich bei diesen Schwankungen der Leukocytenzahlen nicht um einfache Begleiterscheinungen der Blutverdünnung oder Bluteindickung handelt, wird aber besonders deutlich, wenn man das *qualitative Blutbild* berücksichtigt, bei dem gleichzeitig starke *Veränderungen der Leukocytenformel* erkennbar sind. Insbesondere die hohen Leukocytosen zeigen vielfach eine Vermehrung der jungen Knochenmarksformen, also eine Linksverschiebung, eventuell toxische Veränderungen und manche anderen Abweichungen von der

normalen Leukocytenformel. Dies deutet darauf hin, daß bei diesen Zuständen von Bluteindickung und Blutverdünnung außer den einfachen quantitativen Gesetzen der Abhängigkeit der Leukocytenzahl von dem Konzentrationsgrad und der Menge der Blutflüssigkeit noch andere Faktoren für die Beschaffenheit des weißen Blutbildes maßgebend sind. Schon aus der Aufzählung der verschiedenen Krankheitsbilder, welche in diesem Abschnitt genannt sind, lassen sich einige dieser Faktoren ohne weiteres ableiten. Bei der Cholera wird man an die Wirkung von Krankheitserregern und Toxinen denken, bei den Hunger- und Durstzuständen mit Bluteindickung an Änderungen im Stoffwechselchemismus, die hiermit verbunden sind, bei den Nierenstörungen an die Retention mancher Giftstoffe und besonders an die Möglichkeit der urämischen Azidose, auf die wir später noch eingehen werden usw. Es ist also auch am Schluß dieses Abschnittes daran zu erinnern, daß das behandelte Teilgebiet, die Abhängigkeit der Blutmorphologie vom Wassergehalt des Blutes, sich mit anderen für die Beschaffenheit des Blutbildes maßgebenden Faktoren kombinieren kann. Bei dem *roten Blutbild* ist immerhin eine verhältnismäßig einfache Abhängigkeit der Blutzellen von Bluteindickung oder Blutverdünnung im allgemeinen erkennbar, beim *weißen Blutbild* aber sind so einfache Beziehungen nicht vorhanden, da viele mit den Änderungen des Blutwassergehaltes kombinierte andere Faktoren gleichzeitig auf die Leukocyten einwirken.

2. Säurebasenhaushalt und morphologisches Blutbild.

Die Frage des Zusammenhanges des morphologischen Blutbildes mit dem Säurebasenhaushalt war das erste Teilgebiet des Problems der Beziehungen zwischen morphologischen und humoralen Blutveränderungen, das wir eingehend studiert haben. Wir können deshalb hier zunächst auf mehrere eigene frühere Arbeiten verweisen¹. Wir werden aus diesen früheren Untersuchungen nur das Wesentlichste wiederholen, das nötig ist, um die seitdem neu hinzugekommenen Ergebnisse und Probleme verständlich zu machen.

Wir haben in unseren früheren Arbeiten in erster Linie enge Beziehungen zwischen dem weißen Blutbild und Änderungen im Säurebasenhaushalt im Sinne der Azidose bzw. Alkalose feststellen können. Es ist hier nicht der Ort, ausführlich auf die physikalisch-chemische Seite des Problems der Azidose und Alkalose einzugehen; wir verweisen auch hier auf unsere früheren Arbeiten, auch auf unseren Beitrag über Mineralstoffe im Handbuch der Hämatologie von *Hirschfeld* und *Hittmair*. Mit wenig Worten sei aber doch die Begriffsbestimmung der Azidose und Alkalose gestreift, weil viele Unstimmigkeiten und Mißverständnisse in der Literatur auf ungenügender Klarheit über diese Begriffe beruhen. Als *Azidose* bezeichnen wir seit den grundlegenden Untersuchungen von NAUNYN, GEPPERT und MINKOWSKI eine Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten im Blut, die diese Forscher zuerst beim Coma diabeticum und bei akuten Fieberzuständen beobachteten. Die Methoden, mit denen von der Schule NAUNYNS die Azidose nachgewiesen wurde, sind im Prinzip die gleichen, die wir heute zur Bestimmung der sog. *Alkalireserve* benutzen. Es deckt sich also der klassische Begriff der Azidose mit dem modernen Begriff der Herabsetzung der Alkalireserve im Sinne von JAQUET und VAN SLYKE, der Begriff der Alkalose mit demjenigen einer Steigerung der Alkalireserve. Für die durch die Alkalireserve

¹ Krankheitsforschg. 4; Erg. inn. Med. 33; Fol. haematol. 42.

unter physiologischer Kohlensäurespannung bestimmten Änderungen der gebundenen Kohlensäure des Blutes sind von HASSELBALCH auch die Begriffe Hypokapnie und Hyperkapnie vorgeschlagen worden, wobei eine *Verminderung der Alkalireserve* als *Hypokapnie*, eine *Vermehrung* als *Hyperkapnie* bezeichnet wird. In dieser Begriffsbestimmung der Azidose ist zunächst über die aktuelle Reaktion, also über die Wasserstoffionenkonzentration noch nichts ausgesagt. Es ist unrichtig gegenüber dem klassischen Begriff der Azidose, daß man auch eine Vermehrung der H-Ionen als Charakteristicum der Azidose verlangt; das gehört weder zum klassischen Begriff der Azidose im Sinne von NAUNYN, noch zum modernen Begriff der Azidose, wie etwa HENDERSON ihn präzisiert. HENDERSON, welcher zuerst auf die Dissoziation von Kohlensäure und Bicarbonat und ihren Einfluß auf die Wasserstoffionenkonzentration das Massenwirkungsgesetz angewandt hat, hat uns gelehrt, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes proportional der freien Kohlensäure und umgekehrt proportional der gebundenen Kohlensäure ist. Es gilt die Gleichung:

$$[\text{H}^+] = \frac{\text{CO}_2}{[\text{NaHCO}_3]} \cdot K \text{ oder } [\text{H}^+] = \frac{\text{CO}_2 \text{ Spannung}}{\text{Alkalireserve}} \cdot \text{Konstante.}$$

In vielen Fällen von Azidose genügen die ausgezeichneten Regulations-einrichtungen des Organismus, insbesondere die Atmungsregulation mit vermehrter Abatmung von Kohlensäure, um trotz Verminderung der Alkalireserve den Quotienten der oben genannten Formel und damit die H-Ionenkonzentration des Blutes konstant zu erhalten. Wir sprechen dann von *kompensierter Azidose* und entsprechend bei Anstieg der Alkalireserve ohne Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration von *kompensierter Alkalose*. Nur bei schwereren Fällen von Azidose kommt auch eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration in der Richtung zum Säuren zustande. Diese unkompenzierten Azidosen werden von SCHADE als *H-Hyperionie*, von HENDERSON und WINTERSTEIN als *Hyperhydrie* bezeichnet, während umgekehrt Steigerungen der Alkalireserve, bei denen kompensatorische Veränderungen der Kohlensäurespannung nicht ausreichen, um einen Anstieg der p_{H} -Werte zu verhindern als *H-Hypoionie* oder *Hypohydrie* bezeichnet werden. Bei klinischen Untersuchungen ergibt häufig die Bestimmung der Alkalireserve einen Einblick in die azidotische oder alkalotische Tendenz des Stoffwechsels, auch wenn noch keine Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration nachweisbar sind. Stärkere Schwankungen der p_{H} -Werte im Serum kommen nur bei schwersten Belastungen des Säurebasenhaushaltes, z. B. im Coma diabeticum oder Coma uraemicum vor. Zahlreiche in der Literatur angegebene Abweichungen der p_{H} -Werte bei allen möglichen Krankheiten beruhen zweifellos auf mangelhafter Methodik, insbesondere manche auf Grund von rechnerischen Methoden aus Alkalireserve und alveolarer Kohlensäurespannung und viele mit wenig geeigneten Indicatorenmethoden gewonnene Werte, wie ich auf Grund nicht unerheblicher eigener Erfahrung behaupten möchte. Andere Methoden, die wir in der Literatur zur Diskussion der Frage des Zusammenhanges zwischen Säurebasenhaushalt und Blutbild angewandt finden, z. B. qualitative Bestimmungen von Acetessigsäure im Urin oder Bestimmungen der Ammoniakausscheidung, sind völlig ungeeignet, um ein quantitatives Urteil über die hier vorliegenden Fragen zu gewinnen.

Wir haben diese theoretischen Bemerkungen vorausgestellt, weil sich hierdurch die Diskussion mancher Widersprüche in der Literatur, die auf

begrifflicher oder methodischer Unklarheit beruhen, von selbst erledigt. Nunmehr wenden wir uns der eigentlichen hämatologischen Seite unserer Fragestellung zu.

Wir haben zunächst unsere Aufmerksamkeit auf diejenige wichtige und häufige Veränderung des weißen Blutbildes gerichtet, für die wir die Bezeichnung „*Gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten*“ vorgeschlagen haben. Es handelt sich um die bei vielen Entzündungen und Infektionskrankheiten schon lange bekannte Gesetzmäßigkeit, daß vom Beginn der Krankheit bis zu ihrem Höhepunkt ein *Ansteigen der Leukocytenzahl* auftritt, welche besonders durch eine *Vermehrung der neutrophilen Zellen* entsteht, und daß bei Besserung und Heilung der Erkrankung darauf die Leukocytenzahl und die Vermehrung der neutrophilen Zellen zurückgeht und eine *relative Vermehrung der Lymphocyten* eintritt. Mit der Vermehrung der Neutrophilen im Anfang geht häufig ein Schwinden der eosinophilen Zellen, mit der abschließenden relativen Vermehrung der Lymphocyten dagegen wiederum eine Vermehrung der eosinophilen Zellen einher. Diese häufig erkennbare Regel wurde schon vor Jahrzehnten von EHRlich, TÜRK, PAPPENHEIM und NÄGELI beschrieben. Es ist auch schon lange bekannt, daß auf dem Höhepunkt der Leukocytose und Neutrophilie vermehrte Zellen mit unsegmentierten, relativ jungen Kernen erscheinen. Daß Leukocyten mit ungeteilten Kernen im Vergleich mit solchen, die mehrere Kerne haben, heute würden wir sagen mit segmentierten Kernen, als relativ jung anzusehen sind, wußte schon VIRCHOW, der in seiner Cellularpathologie schrieb: „Ein und dasselbe Blutkörperchen kann im Verlauf seiner Lebensgeschichte einen und mehrere Kerne haben, indem der einfache in ein früheres, die mehrfachen in ein späteres Lebensstadium fallen.“ Heute ist dieses Ergebnis besonders durch die grundlegenden Studien ARNETHs Allgemeingut geworden, und wir rechnen die sog. *Linksverschiebung* zu den regelmäßigen Begleiterscheinungen der neutrophilen Leukocytose im ersten Stadium der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten. SCHILLING hat das Verdienst, diese Gesetzmäßigkeit durch seine Arbeiten ausgebaut und in weiten Kreisen bekanntgemacht zu haben. Er hat dabei noch nachgewiesen, daß zwischen der ersten Phase der Neutrophilie mit Linksverschiebung und der Schlußphase mit Leukocytenabfall und Lymphocytose oft noch eine mittlere Phase mit Monocytenvermehrung feststellbar ist, und er hat diese *drei Phasen* als neutrophile Kampfphase, monocytäre Überwindungsphase und lymphocytäre Heilphase bezeichnet. Diese Bezeichnung, die der Beobachtung der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten besonders bei Infektionskrankheiten manchmal ganz gut angepaßt ist, hat den Vorteil einer gewissen schematischen Einprägbarkeit, aber den Nachteil, daß sie für viele hierher gehörige Beobachtungen zu eng und oft geradezu irreführend ist. Wir haben schon in früheren Arbeiten darauf hingewiesen, daß diese gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten nicht nur, wie allgemein beschrieben, bei infektiösen Prozessen zu beobachten ist, sondern daß es sich um ein biologisches Phänomen handelt, das viel allgemeinere Bedeutung hat. Es kommt auch bei zahlreichen anderen physiologischen und pathologischen Zuständen vor, bei denen die Bezeichnungen Kampfphase und Heilphase ganz unangebracht sind, und wir haben deshalb die ganz unschematische Bezeichnung „gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten“ vorgeschlagen und die Verschiebung in Richtung der Neutrophilie und

Linksverschiebung als „myeloische Tendenz“, den Rückgang der Neutrophilen zugunsten der Lymphocyten als „lymphatische Tendenz“ bezeichnet.

Man findet eine anfängliche Leukocytenvermehrung mit Neutrophilie und Verringerung der eosinophilen Zellen und einen abschließenden Leukocytenabfall mit relativer Lymphocytose und Zunahme der eosinophilen Zellen, also die *gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten, außer bei Infektionskrankheiten auch in folgenden Fällen:*

1. *Bei vielen kurzen Fieberbewegungen aus verschiedenartigen, auch aus nicht-infektiösen Ursachen;*

2. *bei sportlichen Anstrengungen und sonstiger schwerer Muskelarbeit;*

3. *am Ende der Schwangerschaft;*

4. *in der prämenstruellen Phase;*

5. *infolge von Narkose und Operationen;*

6. *bei der Einwirkung körpereigener Zerfallsprodukte (z. B. bei paroxysmaler Hämoglobinurie);*

7. *bei der Einwirkung von körperfremden Reizstoffen (Proteinkörpertherapie, unspezifische Therapie);*

8. *beim Kommen und Verschwinden einer diabetischen Azidose;*

9. *bei urämischer Azidose;*

und noch bei manchen anderen klinischen Zuständen, wie auch diese Arbeit an verschiedenen Stellen durch Beispiele belegt. Es handelt sich bei der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten also um eine außerordentlich häufige und sehr wichtige Reaktionsweise des Organismus auf ganz verschiedene äußere und innere Faktoren, die bei verschiedenartigsten Gleichgewichtsstörungen innerhalb der vegetativen Regulationsvorgänge abzulaufen pflegt. Der Versuch, den Bedingungen und Ursachen dieses wichtigen biologischen Vorganges nachzugehen, erschien uns demnach besonders wichtig.

Die oben aufgeführten Zustände, welche mit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten einhergehen, scheinen auf den ersten Blick sehr verschiedenartig zu sein. Wir haben aber zeigen können, daß man sie auf einen gemeinsamen Nenner bringen kann, wenn man sie unter dem Gesichtspunkt des Säurebasenhaushaltes betrachtet. Es hat sich nachweisen lassen, daß alle die genannten Zustände in der ersten Phase, solange sie mit Leukocytose, Neutrophilie und Linksverschiebung einhergehen, in der Regel auch eine *azidotische Stoffwechselrichtung* aufweisen. Auf die Abweichung des Säurebasenhaushaltes im Sinne der Azidose und auf die neutrophile Leukocytose pflegt dann meist vor der Rückkehr zur Norm wie beim Pendelausschlag eine kurze Abweichung zum anderen Extrem, zur Alkalose und gleichzeitig zum Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz des Blutbildes einzutreten. Wichtig für das Blutbild ist nach unseren Untersuchungen nicht der jeweilige zahlenmäßige Zustand des Säurebasenhaushaltes im Vergleich mit der Norm, sondern die in Reihenuntersuchungen kurvenmäßig feststellbare jeweilige *Verschiebungsrichtung*. Wenn beispielsweise eine schwere Azidose sich verringert und die Werte sich in alkalotischer Richtung verschieben, so ist meistens bereits eine lymphatische Tendenz des Blutbildes nachweisbar, auch wenn die absoluten Werte im Vergleich mit der Norm noch nicht alkalotische Zahlen ergeben. Wir benützen die Ausdrücke „myeloische Tendenz“ und „lymphatische Tendenz“, um auch hier die Bewegungsrichtung als das Entscheidende zu kennzeichnen und nicht auf einzelne

absolute Werte angewiesen zu sein. Bei einer solchen Betrachtungsweise, welche den dynamischen Veränderungen gerecht wird, kamen wir zu der Formulierung, daß die *azidotische Tendenz des Säurebasenhaushaltes von einer myeloischen Tendenz des Blutbildes, die alkalotische Tendenz dagegen von einer lymphatischen Tendenz begleitet ist* (1926). Für die Einzelheiten der Versuchsergebnisse und der Beweisführung verweisen wir auf unsere früheren Arbeiten. Es seien nur

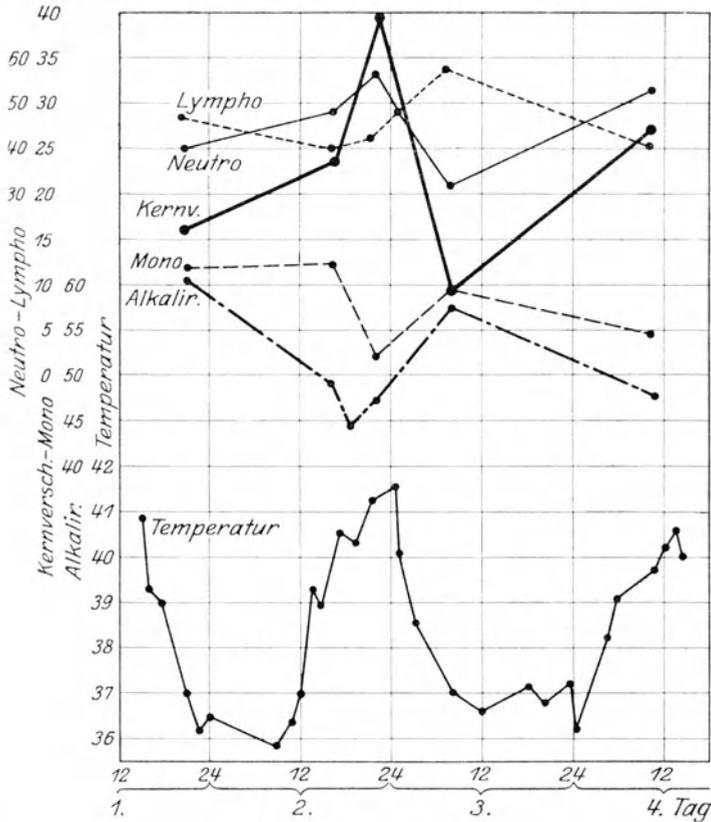


Abb. 2. Zusammenhänge zwischen Alkalireserve, Fieber und gesetzmäßiger Reaktionsfolge der Leukocyten bei Malaria. (Nach HOFF: Unspezifische Therapie, 1930.)

einige charakteristische Beispiele ausgewählt, welche die behandelte Gesetzmäßigkeit bei einigen ganz verschiedenartigen klinischen Zuständen noch einmal belegen mögen. Abb. 2 zeigt den Parallelismus zwischen Alkalireserve und gesetzmäßiger Reaktionsfolge der Leukocyten bei kurzen Fieberbewegungen (Malaria). (Vgl. auch die Untersuchungen von CORBIA über Malariafieber und Azidose.) Abb. 16 auf S. 71 ist ein Beispiel dafür, daß auch körpereigene Stoffe, wenn sie in unphysiologischer Weise in den Kreislauf gelangen, im Sinne unserer Darstellung gleichzeitig Veränderungen im Blutbild und im Säurebasenhaushalt herbeiführen können (paroxysmale Hämoglobinurie). Auch körperfremde unspezifische Reize können die gleiche Gesetzmäßigkeit herbeiführen (unspezifische Therapie). Besonders aufschlußreich war die Anwendung der Erkenntnis des Zusammenhanges zwischen Störungen im Säurebasenhaushalt und Blutbild

auf die *Diabetesazidose*. Wir konnten zeigen, daß bei schweren Fällen von Diabetesazidose hochgradige Änderungen des weißen Blutbildes ähnlich wie bei schwersten Infektionskrankheiten auftreten, die einen weitgehenden Parallelismus mit den Änderungen im Säurebasenhaushalt aufweisen. Dies sei hier durch die Abb. 3 illustriert.

Die in dieser Weise von uns zunächst aus klinischen Untersuchungen abgeleitete Gesetzmäßigkeit haben wir dann gewissermaßen einem Experimentum crucis unterzogen, um festzustellen, ob es sich bei den gleichzeitigen Schwankungen im Säurebasenhaushalt und im weißen Blutbild nur um zufällige Zusammenhänge handeln könnte, oder ob zwischen Säurebasenhaushalt und Morphologie des weißen Blutbildes *ätiologische Zusammenhänge* bestehen. Wir konnten im Experiment an gesunden Menschen zeigen, daß durch *experimentell herbeigeführte Azidose eine myeloische Tendenz* des Blutbildes herbeigeführt werden kann; als Beispiel sei hier eine Kurve (Abb. 4) von experimenteller *Salmiakazidose* eingefügt. Auch bei zufällig klinisch beobachteten schweren Säurevergiftungen fanden wir zusammen mit der Säureazidose ausgesprochene myeloische Tendenz, die beispielsweise in einem Fall, ohne daß gleichzeitig eine Infektion vorlag, eine Kernverschiebungszahl von 50% aufwies. Bei experimentell herbeigeführter *Alkalose* konnten wir dagegen, wenn auch nicht so regelmäßig, eine *lymphatische Tendenz* des Blutbildes nachweisen. Bei ausgesprochen alkalotischen Blutveränderungen fanden wir regelmäßig eine lymphatische Tendenz des Blutbildes, so besonders bei *tetanischen Krankheitsbildern* mit Alkalose. Auch die sog. *Kriegslymphocytose*, die in den Kriegsjahren und in den Jahren der Blockade bei sonst normalen Menschen von vielen Seiten und auch von uns beobachtet wurde, konnten wir durch die *Alkalose* erklären, die infolge der einseitigen Nahrung in diesen Fällen vorlag und wohl zuerst von H. STRAUB beschrieben worden ist.

Alle bisher dargestellten Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen Säurebasenhaushalt und weißem Blutbild waren in ihren wesentlichsten Punkten bereits im Juli 1926 abgeschlossen und mitgeteilt. Wir möchten hier einige Sätze aus unserer ersten Mitteilung gleichzeitig als Zusammenfassung des Bisherigen wörtlich zitieren:

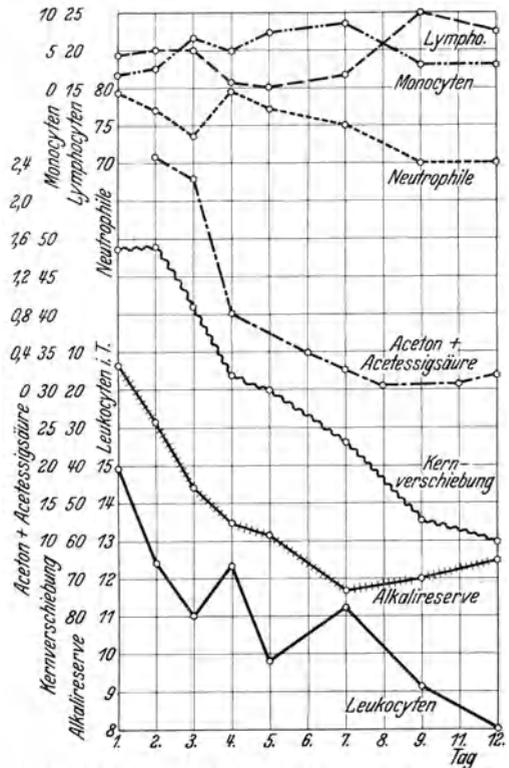


Abb. 3. Zusammenhänge zwischen Säurebasenhaushalt und weißem Blutbild bei Diabetes. [Nach HOFF: Fol. haemat. (Lpz.) 42 (1930).]

„Biologisch zeigt oft die Leukocytenbewegung im Anfang myeloische Tendenz mit Kernverschiebung, dann läuft die Entwicklung schließlich zum entgegengesetzten Extrem der lymphatischen Tendenz ab, wobei in der Mitte zwischen beiden Extremen Monocytenvermehrung auftritt Für den Ablauf dieser Leukocytenchwankungen werden als Ursache neben anderen Faktoren Änderungen im Säurebasengleichgewicht angesehen. Zustände, die gesetzmäßig eine myeloische Tendenz mit Linksverschiebung machen (Entzündung, Beginn fieberhaften Infektes, Muskelarbeit, Schwangerschaft, Prämenstruum, Coma diabeticum) zeigen sämtlich eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes in der Richtung zum Sauren, während beim Abklingen aller der genannten Zustände und beim alkalotischen Morbus Basedow gesetzmäßig Lymphocytose auftritt. In Blutbildkurven von Diabetesazidose wird gezeigt, daß während der Dauer der Azidose myeloische Tendenz mit Kernverschiebung vorhanden ist, die mit dem Abklingen der Azidose in die 2. und 3. (lymphocytäre) Phase übergeht. Im Experiment konnte an Gesunden durch Herbeiführung einer Salmiakazidose myeloische Tendenz mit deutlicher Kernverschiebung hervorgerufen werden. Das Blutbild

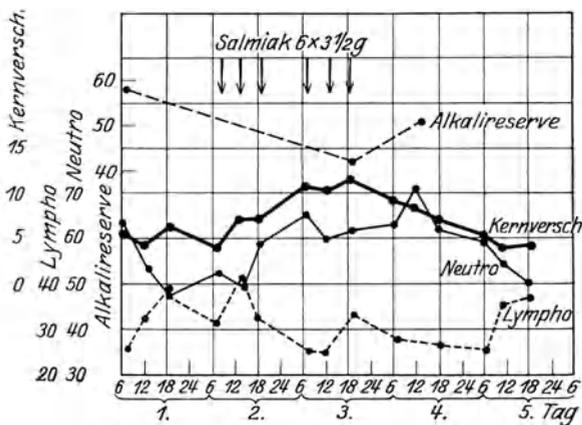


Abb. 4. Myeloische Tendenz des Blutbildes infolge experimenteller Salmiakazidose beim Menschen. [Nach HOFF: Erg. inn. Med. 33 (1928).]

scheint sich so in vielen Fällen dem großen Komplex einzuordnen, der in der zwangsläufigen Verbindung von Abweichungen im Säurebasengleichgewicht mit dem Mineralstoffhaushalt sowie der hormonalen und der vegetativ-nervösen Regulation besteht¹.

Seit der ersten Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist eine erhebliche Literatur hierüber entstanden, die in allen wesentlichen Punkten eine Bestätigung unserer Befunde erbrachte. Unsere experimentellen Resultate, daß durch Azidose Leuko-

cytose mit myeloischer Tendenz, durch Alkalose lymphatische Tendenz herbeigeführt wird, wurden in zahlreichen Tierversuchen bestätigt, welche HEINSCHEIMER (1930) im Institut von FISCHER-WASELS durchführte. Unsere Experimente am Menschen wurden in gleicher Weise von STEINMAURER (1932) einem Schüler HITTMAIRS, wiederholt und „dabei in allen Fällen Übereinstimmung mit den Befunden HOFFs festgestellt“. Auch die Ergebnisse von FÖLDES und SHERMAN liegen in gleicher Richtung. Was die Leukocytosen nach körperlichen Anstrengungen betrifft, so hat sich GAISBÖCK (1929) auf Grund seiner Untersuchungen unserer Meinung, daß auch diese sich durch die Azidose erklären, ausdrücklich angeschlossen. Eine besonders eingehende klinische Nachprüfung haben unsere Untersuchungen an der Leidener Klinik durch A. POLAK DANIELS gefunden, der sie in seiner Monographie „Bloedreactie en Bloedbeeld“ niederlegte. Auch dieser Autor kommt zu einer Bestätigung der These, daß die azidotische Stoffwechsellendenz mit myeloischer Tendenz des Blutbildes einhergeht. Über die Abhängigkeit der lymphatischen Tendenz von der Alkalose konnte er kein so eindeutiges Urteil gewinnen. Immerhin hat er aber hier experimentelle Untersuchungen angestellt, die eine solche Annahme sehr unterstützen. Es gelang ihm, bei gesunden Menschen durch *Hyperventilation* eine Alkalose

¹ Münch. med. Wschr. 1926, 1682.

und gleichzeitig eine absolute und relative Lymphocytose des Blutes herbeizuführen. Ein von POLAK DANIELS mitgeteiltes Versuchsprotokoll haben wir in Kurvenform aufgezeichnet und als Abb. 5 beigefügt. Unter der Wirkung der Hyperventilation war die relative Lymphocytenzahl von 30 auf 46%, die absolute Lymphocytenzahl von 1020 auf 3600 angestiegen. Daß es sich hierbei nicht etwa nur um eine Folge der vermehrten Muskelarbeit der Hyperventilation handeln konnte, geht aus Kontrollversuchen des Autors hervor, in denen er die Hyperventilation mit einem Zusatz von 5% Kohlensäure zur Atmungsluft durchführen ließ. Hierbei ist die Muskelarbeit die gleiche, es tritt aber keine Alkalose ein, und interessanterweise auch keine wesentliche Verschiebung des weißen Blutbildes. Bei der gleichen Versuchsperson, von der die Kurve der Abb. 5 stammt, schwanken z. B. bei einem solchen Kontrollversuch die Lymphocytenzahlen nur zwischen 38 und 41%. Diese Ergebnisse erscheinen uns sehr geeignet, die Annahme, daß die Alkalose eine lymphatische Tendenz des Blutbildes begünstigt, zu unterstützen.

Besonderes Interesse hat die *Leukocytose infolge Diabetesazidose* gefunden. Angaben, die unsere Befunde bestätigen, teils mit, teils ohne Kenntnis unserer Mitteilungen, liegen vor von JOSLIN, ROOT und WHITE (1927), ALLAN (1927), BARNER, einem Schüler SCHILLINGS (1927), FÖLDES und SHERMAN (1928), NIELSEN (1930), und aus letzter Zeit von einer ganzen Reihe von Autoren. In diesen Arbeiten wird allerdings teilweise nur das gleichzeitige Auftreten von Leukocytose und Diabetesazidose bzw. Coma diabeticum festgestellt, die Abhängigkeit der Leukocytose von der Azidose aber nicht erörtert bzw. nicht einheitlich beantwortet. Es ist auch diese Frage aus der Beobachtung des Coma diabeticum, bei dem außer der Azidose ja noch verschiedene andere Abweichungen vorliegen (Blutzucker, Wasserverarmung, Cholesterinvermehrung, Inanition usw.), allein nicht zu beantworten. Es war hierzu die Heranziehung auch anderer azidotischer Zustände und die experimentelle Herbeiführung von Blutbildveränderungen durch Verschiebungen im Säurebasenhaushalt erforderlich, wie wir sie durchgeführt haben.

Wenn die genannten Autoren auch sämtlich unsere Angaben der hochgradigen Leukocytosen und Linksverschiebungen bei Diabetesazidose bestätigt haben, so herrscht doch eine Meinungsverschiedenheit darüber, ob die *myeloische Tendenz des Blutbildes* und die *Azidose miteinander parallel verlaufen*, wie wir es angegeben hatten, oder nicht. BARNER, DETRE und NIELSEN haben zum Ausdruck gebracht, daß die Grade der Azidose und die Stärke der Leukocytose und Linksverschiebung *nicht einander entsprechen*.

SCHILLING hat neuerdings sich über die Abhängigkeit der Kernverschiebung von der Azidose geäußert: „Es besteht ein vorzüglicher Parallelismus der Kernverschiebungs- und Neutrophilenkurve mit der Azidosekurve.“ Diese Bestätigung unserer Angaben ist mir besonders wertvoll, da SCHILLING noch 1928 geschrieben hat, die Erklärung HOFFS, daß die Azidose eine myeloische Tendenz des Blutbildes herbeiführe „sei trotz einer vielseitigen Beweisführung noch nicht

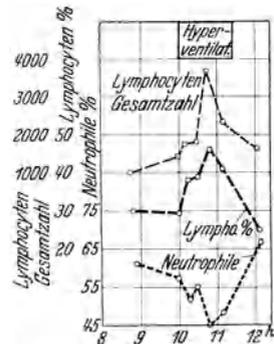


Abb. 5. Lymphatische Tendenz des Blutbildes infolge Hyperventilationsalkalose. Zusammengestellt aus einem Versuchsprotokoll von A. POLAK DANIELS.

hinreichend durchgeführt“, und die Kurve der Azidose und des Blutbildes zeigten „eine gewisse zeitliche Unabhängigkeit“.

Ich kann aber nicht einverstanden sein, wenn SCHILLING weiter schreibt, „meinem Schüler BARNER gelang es, meine Beobachtungen eines Zusammenhanges der Neutrophilenbewegung und der Kernverschiebung im Coma diabeticum mit der Azidose zu erweisen, bestätigt durch DÈTRE und HOFF, der unabhängig die gleiche Beobachtung etwas später veröffentlichte“. SCHILLING zitiert hierbei meine *zweite* Mitteilung über diesen Gegenstand, meine *erste*, oben auf S. 26 wörtlich angeführte Mitteilung aus dem Jahre 1926 *ist nicht nur unabhängig von SCHILLING und BARNER, sondern auch früher* erschienen. Die Arbeit von BARNER aus dem Jahre 1927 enthält die Beobachtung, daß 4 Diabetiker zusammen mit starker Acetonausscheidung eine Leukocytose und Linksverschiebung aufwiesen. Einen Zusammenhang mit der Azidose, der von mir bereits klinisch und experimentell bewiesen war, konnte BARNER aber nicht beweisen. Er selbst schreibt: „Unbeantwortet bleibt die Frage: Wie wirken diese Acetonkörper? Rufen sie eine Wasserstoffionenkonzentrationsänderung hervor? Tritt eine Verschiebung in den Pufferungsverhältnissen des Blutes ein?“ SCHILLING hat unabhängig von mir in den bald nach meiner ersten Mitteilung im Druck erschienenen Ergänzungen zu seinem Wiesbadener Vortrag kurz erwähnt, daß er durch eine briefliche Mitteilung von KÜLZ auf ein neues Gebiet, nämlich auf die schweren Blutbilder mancher präkomatösen und komatösen Diabetesfälle aufmerksam gemacht sei, er vermute, daß „das Wesentliche dabei nicht der Zucker, wahrscheinlich auch nicht die Azidose allein, sondern die beginnende Intoxikationsschädigung sei“, und kündigte die künftige Arbeit von BARNER hierüber an. Diese Mutmaßungen auf Grund einzelner kasuistischer Beobachtungen und die im folgenden Jahre erschienene Arbeit von BARNER waren also noch weit entfernt von meinen 1926 mitgeteilten Ergebnissen. Die Arbeit DÈTRES erschien noch später als diejenige von BARNER, nämlich 1928.

SCHILLING hat also den Parallelismus zwischen Azidose und myeloischer Tendenz anerkannt. Wenn sein Schüler BARNER und ebenso DÈTRE und NIELSEN früher eine Übereinstimmung des Grades der Azidose und der Leukocytose bestritten haben, so ist hierzu zu bemerken, daß diese Autoren keine quantitativen Untersuchungen ausgeführt haben, welche die Schwere der Azidose zu erfassen geeignet wären. Bei BARNER und DÈTRE finden sich lediglich qualitative Angaben über die mehr oder weniger große Deutlichkeit der Ketonkörperreaktionen im Urin, die bekanntlich nur sehr unvollkommen den im Blut vorhandenen Azidosegrad charakterisieren, und bei NIELSEN findet sich außerdem der Wert der Ammoniakausscheidung, der ebenfalls die Azidose nicht hinreichend charakterisiert. Ein Urteil über die Beziehungen der Blutbildveränderungen zu der Stärke der Störung des Säurebasenhaushaltes ist also aus diesen Untersuchungen nicht zu gewinnen. Wir haben in einer großen Zahl von Fällen gleichzeitig mit dem Blutbild die Alkalireserve sowie Aceton und Acetessigsäure quantitativ in Reihenuntersuchungen bestimmt, und dabei mit großer Regelmäßigkeit gleichlaufende Änderungen im oben geschilderten Sinne im morphologischen und chemischen Verhalten gefunden.

Natürlich ist hierbei ein mathematisch paralleler Verlauf nicht zu erwarten. Dazu sind z. B. die Kurven der Alkalireserve (Vol.-% CO_2 , Normalwerte etwa 60) und der Kernverschiebung (Prozent der Leukocyten, Normalwerte etwa 5) schon aus Gründen des methodischen Unterschiedes und der Größenordnung nicht geeignet. Obwohl wir immer wieder in Einzeluntersuchungen uns von der weitgehenden Übereinstimmung dieser Kurven überzeugt hatten, erschien es uns bei der Wichtigkeit dieser Frage und im Hinblick auf die Widersprüche einzelner Autoren doch wünschenswert, die Frage nach der gegenseitigen Abhängigkeit zwischen Leukocyten und Azidose so exakt wie möglich zu beantworten. Auf

meine Veranlassung hat deshalb mein Mitarbeiter LIPPERT unsere Untersuchungsergebnisse *nach der Korrelationsmethode mathematisch ausgewertet* und so die Frage nach der *Abhängigkeit zwischen den Werten der Alkalireserve und der Kernverschiebung* als wichtigstem Index der myeloischen Tendenz geprüft. Die Korrelationsmethode, wie sie besonders von dem englischen Mathematiker K. PEARSON geschaffen ist, ermöglicht es, die Abhängigkeit von 2 Zahlenreihen von Beobachtungen zu berechnen, und ist für viele biologische Untersuchungen sehr wertvoll. WIRTZ beschreibt sie wie folgt: „Sie lehrt uns eine Zahl finden, die das gesuchte Maß der Verknüpfung eindeutig definiert, eine Zahl, die man den Korrelationsfaktor oder den Korrelationskoeffizienten nennt. Diese Zahl liegt zwischen -1 und $+1$. Ist sie $+1$, so bedeutet das die denkbar engste gegenseitige Bedingtheit, und zwar derart, daß beide Größen zusammen wachsen und abnehmen, im gleichen Sinne laufen. Ist der Faktor $= -1$, so haben die beiden Reihen wieder strenge wechselseitige Bedingtheit, aber sie laufen entgegengesetzt, d. h. das Maximum der einen Zahlenreihe fällt mit dem Minimum der anderen zusammen. Der Korrelationsfaktor Null sagt, daß die beiden Reihen, deren Zusammenhang man vermutet, überhaupt nichts miteinander zu tun haben.“

Unserer Berechnung unterworfen wurden 46 klinische Einzelbeobachtungen, die einwandfrei durchgeführt und kurvenmäßig dargestellt waren. Diese Beobachtungen setzen sich zusammen aus folgenden von uns untersuchten Einzelproblemen: Blutbild-Diabetesazidose, Blutbild-Fieberazidose, Blutbild-Salmiakazidose. Es ergeben sich für die *Abhängigkeit der Kernverschiebungskurven und Alkalireservekurven folgende Werte:*

Korrelationsfaktor $\gamma = -0,568$. — *Mittlerer Fehler* $\varepsilon = \pm 0,107$.

Der Abfall der Alkalireserve bedeutet einen Anstieg der Azidose. Der *Korrelationsfaktor für Azidose-Kernverschiebung* muß also das umgekehrte Vorzeichen, $+0,568$, erhalten. Da schon viel kleinere Korrelationsfaktoren mit Sicherheit einen Zusammenhang zwischen den untersuchten Kurven ergeben, so ist hiermit also der enge Zusammenhang der Kurven einwandfrei bewiesen. *Der Zunahme der Azidose entspricht mit großer Regelmäßigkeit ein Anstieg der Linksverschiebung, also die myeloische Tendenz des Blutbildes.*

Diese Regel ist nach unserer Ansicht von großer biologischer Bedeutung. Wir müssen uns aber doch *gegen Übertreibungen* in der Bewertung dieser Gesetzmäßigkeit wenden, die wir bei manchen Autoren in der Literatur gefunden haben, welche unsere früheren Arbeiten zitieren und bei der Wiedergabe unserer Ergebnisse diese Zusammenhänge in einer einseitigen Weise in den Vordergrund stellen, die wir durchaus nicht für richtig halten. Es entspricht nicht unserer Auffassung, wenn man z. B. unsere Ansicht folgendermaßen referiert: „HOFF stellt die Störung des Säurebasengleichgewichtes als Hauptursache der Leukocytenveränderungen hin“, oder wenn an anderen Stellen zu lesen ist, daß *immer* Azidose und Leukocytose und außerdem noch Fieber usw. gleichzeitig nach unseren Untersuchungen auftreten sollen. Wenn wir von solchen einseitigen Darstellungen von Autoren, die sonst in für uns erfreulicher Weise unsere Betrachtungsweise weitergeführt haben, abrücken, so ist dabei zu erwähnen, daß seit unseren ersten Veröffentlichungen in unseren Arbeiten kein Zweifel darüber gelassen wurde, daß wir die Änderungen des Säurebasenhaushaltes neben vielen anderen Faktoren nur als ein Glied ansehen, welches für die vegetative Regulation

des Blutbildes von Bedeutung ist und allerdings in manchen Fällen einen entscheidenden Einfluß ausübt. So schrieben wir schon 1926: „Wir sind weit davon entfernt, die Azidose etwa als die alleinige und primäre Ursache der Blutbildveränderungen anzusprechen . . . Im Experiment ist es nötig, zunächst einmal den einen Faktor genau zu verfolgen, für die biologische Gesamtvorstellung ist es wichtig, an den großen Zusammenhang der gesamten physiologischen Reaktionen des Körpers zu denken.“ Es ist für uns ohne Zweifel, daß es sehr hochgradige Leukocytosen ohne erhebliche Azidose geben kann, z. B. nach Einspritzung von Bakterienstoffen, und daß noch alle möglichen anderen Faktoren, z. B. zentralnervöse Impulse, bei diesen Zusammenhängen mitspielen können, wie das ja in genügender Weise aus den anderen Abschnitten auch dieser Arbeit hervorgeht. Auch braucht durchaus nicht bei Bestehen einer Azidose und einer Leukocytose die Azidose die primäre Ursache der Leukocytose zu sein. Wir haben selbst früher gezeigt, daß die experimentelle Malariainfektion gleichzeitig die Ursache der Fieberleukocytose und der Fieberazidose ist. Wenn also ARNETH glaubt, zu unseren Untersuchungen den Einwurf machen zu müssen, daß gelegentlich die Azidose durch die Infektion selbst bedingt sein könnte, so daß Leukocytose und Azidose als koordiniert zu betrachten seien, so spricht er damit lediglich eine Ansicht aus, die wir ganz unmißverständlich von jeher selbst vertreten¹. Wir kommen auf die Frage, welche Faktoren als übergeordnet und welche als koordiniert aufzufassen sind, im Schlußkapitel noch einmal zurück.

¹ Soeben erschien eine Arbeit von GOTTSEGEN und WINKLER über die Beziehungen zwischen Azidose und Leukocytose. Diese Autoren fanden in Übereinstimmung mit uns, daß das durch Bakterienstoffe bewirkte Fieber mit Azidose einhergeht, die der Temperatursteigerung parallel verläuft. Die Leukocytose infolge der Bakterienstoffe sei dagegen keine Folge der Azidose, sondern eine Folge der Bakterienstoffe, da sie auch zustande kommt, wenn die Azidose durch Natriumbicarbonat verhindert wird. Wir haben selbst betont, daß die Bakterienstoffe es sind, welche sowohl Leukocytose wie Azidose und Fieber hervorrufen. Diese Befunde von GOTTSEGEN und WINKLER stimmen also mit unseren Ansichten überein. Weiterhin finden die Autoren auch die Leukocytose im Coma diabeticum. Sie behaupten aber, daß dieselbe nicht durch die Azidose, sondern durch die Anhäufung der Acetonkörper hervorgerufen würde. Hierdurch wäre in keiner Weise erklärt, weshalb zahlreiche andere Zustände, die mit dem Diabetes die Azidose, nicht aber die Vermehrung von Acetonkörpern gemein haben, klinisch und experimentell ebenfalls eine Leukocytose zeigen. Als Begründung führen GOTTSEGEN und WINKLER an, daß mehrere Gramm Aceton beim Kaninchen durch die Schlundsonde eingeführt zu einer Leukocytose zusammen mit Azidose führen, daß aber auch eine Leukocytose eintritt, wenn gleichzeitig Natriumbicarbonat gegeben und hierdurch eine Erhöhung der Alkalireserve erzielt wurde. Diese letztere Angabe stützt sich auf einen einzigen Tierversuch. Die diesem Tier durch die Schlundsonde eingeführte Acetonmenge entspricht nach Angaben der Autoren, auf den 30mal schwereren Menschen umgerechnet, etwa einer Menge von 60 g, die Menge Bicarbonat etwa 150 g. Hiernach zeigt die Kurve der Autoren einen Leukocytenanstieg von 10000 auf 11700. Daß man durch das unphysiologische Hineingießen von solchen Mengen von Chemikalien in den Magen von Tieren Leukocytenschwankungen erzielt, wird niemanden verwundern, der häufig Blutbilder von Kaninchen untersucht. Man muß aber ablehnen, wenn aus einem solchen unphysiologischen Versuch mit so kleinen Versuchsausschlägen überhaupt Folgerungen gezogen werden. Schließlich behaupten die Autoren noch, daß es bei der urämischen Azidose keine Leukocytose gäbe. Im Widerspruch dazu steht, außer den Erfahrungen anderer Autoren (z. B. VOLHARD), daß die Autoren selbst bei Hunden mit experimenteller Urämie durch Ureterunterbindung parallel mit der Azidose und mit dem Reststickstoffanstieg hochgradige Leukocytose und Linksverschiebung beobachteten. Wir haben nicht den Eindruck, daß diese Arbeit von GOTTSEGEN und WINKLER ein tragfähiges Argument gegen unsere Ansicht über die Beziehungen zwischen Azidose und Leukocytose enthält.

Nur wenn andere Faktoren im Einzelfall nicht in Betracht kommen und die Änderung im Säurebasenhaushalt im Vordergrund des pathologischen Geschehens steht, dann allerdings ist oft in verhältnismäßig reiner Form die Abhängigkeit des Blutbildes vom Säurebasenhaushalt erkennbar.

Nachdem nun die Tatsache der Abhängigkeit des weißen Blutbildes vom Säurebasenhaushalt festgelegt ist, ist noch die Frage zu erörtern, in welchem *quantitativen* Ausmaß Leukocytenveränderungen im Zusammenhang mit Störungen im Säurebasenhaushalt vorkommen können. Die Leukocytose und die Linksverschiebung kann bei azidotischen Zuständen so hochgradig sein, wie wir sie sonst nur bei ganz schweren Infektionskrankheiten, etwa bei allgemeiner Sepsis, beobachten. Leukocytosen von 60000 Leukocyten wurden wiederholt bei schwerer Diabetesazidose beobachtet, auch in Fällen, bei denen Fieber und Infektion bestimmt auszuschließen waren. BERTRAM hat sogar in solchen Fällen bis zu 74600 Leukocyten mit stärkster Linksverschiebung gesehen; in anderen Fällen findet man allerdings nur 10000 oder 20000 Leukocyten. Wie auch bei anderen Ursachen der Leukocytose ist natürlich das quantitative Ausmaß derselben individuell verschieden. Die stärksten Veränderungen sieht man nach unseren Erfahrungen bei relativ kräftigen jüngeren Menschen, die verhältnismäßig schnell in eine schwere Azidose bzw. in ein Koma verfallen sind und *noch nicht mit Insulin behandelt* sind. Wenn unter Insulineinspritzungen bereits eine Verschiebungstendenz in alkalotischer Richtung eingetreten ist, so findet man entsprechend unseren früheren Darlegungen manchmal nur noch geringe Leukocytenveränderungen, eventuell sogar lymphatische Tendenz, auch wenn im Vergleich mit der Norm noch azidotische Werte der Alkalireserve bestehen.

Auch bei *urämischer Azidose* kommen erhebliche Leukocytosen vor. Wir selbst haben bis 30000 Leukocyten beobachtet, in einem Einzelfall sogar 49000 Leukocyten, VOLHARD gibt bei Coma uraemicum bis zu 20000 Leukocyten an. Wieweit die Leukocytenzahl bei der Urämie mit dem Grad der Azidose parallel verläuft, oder wieweit hier andere bei den Nierenkrankheiten noch vorhandene Faktoren eine Rolle spielen, darüber können wir noch kein abschließendes Urteil abgeben.

Die Kenntnis der durch schwere Azidosen bedingten hochgradigen myeloischen Tendenz des Blutbildes mit stärksten Leukocytosen ist von großer *praktischer Bedeutung*. Die neuere Erforschung der vegetativen Regulation des Blutes hat eine ganze Reihe von Ursachen von hochgradigen Leukocytosen aufgedeckt, die mit Fieber und Infektion nichts zu tun haben. Hierfür sind Leukocytosen infolge von Azidose ein wichtiges Beispiel, andere werden wir bei Besprechung der körpereigenen Substanzen sowie der zentralnervösen Steuerung noch erwähnen müssen. Im Bewußtsein der Ärzte ist häufig der Befund einer hochgradigen Leukocytose mit der Annahme einer Infektion so sehr verankert, daß daraus die schwersten Fehlschlüsse entstehen können. Dies hängt wohl teilweise zusammen mit der schematischen Bezeichnung „Neutrophile Kampfphase“, welche den Schluß auf eine zugrunde liegende Infektion sicherlich begünstigt. Bei Durchsicht der Literatur, besonders der kasuistischen Mitteilungen, kann man außerordentlich häufig diese irriige Annahme feststellen. Oft stützt sich die Annahme einer Infektion allein auf die Feststellung der Leukocytose. Bei der großen praktischen Bedeutung dieser Dinge sei ein Beispiel angeführt:

CURSCHMANN beschrieb einen 8jährigen Knaben mit acetonämischem Erbrechen und Migräne. Es bestand offenbar starke Azidose, so daß ein Vergleich mit Coma diabeticum gezogen wurde. Auf Grund der Leukocytose mit Linksverschiebung im Anfall (43555 bzw. 26400 Leukocyten) erklärt der Autor: „Dieser Leukocytenbefund spricht mit Sicherheit für irgendeinen Infekt.“

Wir wollen über die Ursache der Leukocytose in diesem Falle nicht urteilen, sowohl die Azidose könnte sie auslösen, als vielleicht auch, wie wir später sehen werden, der zentralnervöse Reizzustand. Wichtig ist uns nur, darauf hinzuweisen, daß der zwangsläufige Schluß von der Leukocytose auf die Infektion, den wir in Lehrbüchern und in Zeitschriften bei erfahrensten Autoren immer wieder finden, ganz unrichtig sein kann. Deswegen haben wir auch schon oben die vielseitige und ganz unspezifische Auslösungsmöglichkeit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten ausdrücklich betont und vor den schematischen Anwendungen der Begriffe „Kampfphase“, „Heilphase“ usw. gewarnt.

Schwierig kann auch bei Kenntnis der azidotischen Leukocytose die Beurteilung werden, wenn nun wirklich differentialdiagnostisch die Möglichkeit einer gleichzeitigen Infektion auftaucht. Auch hier sei eine praktisch wichtige Frage besprochen. Bekannt ist das im Coma diabeticum manchmal auftretende Symptom der sog. „Pseudoperitonitis“. Nicht selten ist zweifellos eine hierbei nachgewiesene Leukocytose, so lange die Leukocytose infolge Azidose unbekannt war, zur Indikationsstellung einer Operation herangezogen worden. Hierauf hat auch VAN DER WETH hingewiesen. Wir selbst haben die Schwierigkeit dieser Situation in einem besonders eindrucksvollen Fall erlebt, der kurz erwähnt sei. Bei ausgesprochener Diabetesazidose fand sich erhebliche Leukocytose und gleichzeitig peritonitische Symptome in der rechten unteren Bauchgegend. Wir haben in diesem Fall, obwohl uns das pseudoperitonitische Symptom ohne Vorliegen einer Eiterung und auch die Leukocytose im Coma diabeticum geläufig war, operieren lassen. Es fand sich eine perforierte Appendicitis und der Kranke wurde gerettet. Wir möchten in diesem Zusammenhang auf eine Erfahrung hinweisen, welche uns veranlaßte, in diesem Fall eine Eiterung anzunehmen. Wir fanden in jenem Fall erhebliche *toxische Veränderungen der Leukocyten*, welche die Annahme einer Bauchfellentzündung unterstützten. Bei azidotischen Leukocytosen haben wir nämlich bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit sonst alle stärkeren toxischen Veränderungen vermißt. Wir kommen auf diese Fragen im Abschnitt über Bakterienstoffe zurück, glaubten sie hier aber bereits aus klinisch praktischen Gründen kurz erwähnen zu sollen.

Die ganze Bedeutung des dargestellten Zusammenhanges zwischen Säurebasenhaushalt und Leukocyten kann man nun erst beurteilen, wenn man den weiteren Verbleib der bei Azidose im Blut vermehrt auftretenden Zellen und wieder die Bedeutung der Azidose hierfür verfolgt. Bei Infektionskrankheiten und lokalen entzündlichen Erkrankungen kommt es zu einer massenhaften *Ansammlung der Leukocyten in den lokalen Entzündungsherden bzw. in den entzündlichen Exsudaten*. Hierbei liegen offenbar im Gebiet der Entzündung ganz ähnliche Verhältnisse vor, wie wir sie im zirkulierenden Blut gekennzeichnet haben. Nach den Untersuchungen SCHADES und seiner Schüler besteht bei der Entzündung regelmäßig eine *örtliche Azidose*, welche sehr viel höhere Werte erreicht, als die Fieberazidose des zirkulierenden Blutes, die meistens kompensiert ist. Bei schweren Entzündungen kommen lokal die stärksten Azidosen vor, die wir überhaupt beim Menschen kennen. Während die azidotische Verschiebung des Blutes lediglich in einer Verringerung der Alkaleszenz besteht, sich also auf der alkalischen Seite des Neutralpunktes abspielt, kann die Entzündungszidose bis zu ausgesprochen sauren Reaktionen führen. Der Grad der Entzündungszidose ist, wie wir auch aus zahlreichen eigenen elektrometrischen Untersuchungen wissen, ein ausgezeichnetes Maß für die Intensität der Entzündung.

Die in Betracht kommenden Änderungen der H-Ionenkonzentration dürften am besten aus Untersuchungen an entzündlichen Exsudaten hervorgehen, die im Institut von SCHADE entstanden sind. In Abb. 6 sind solche Änderungen der p_{H} -Werte entsprechend den Ergebnissen von SCHADE, CLAUSSEN, HÄBLER, HOFF, MOCHIZUCKI und BIRNER zusammengestellt. Im Eiter von ganz akuten Entzündungen kann der Aciditätsgrad noch mehr, z. B. bis p_{H} 5,39 (HÄBLER) steigen. Die sog. heißen Abscesse und die akuten Entzündungen sind durch besonders hochgradige Azidose, chronische Entzündungen und die sog. kalten Abscesse durch viel geringere Azidose gekennzeichnet. Mit der Acidität geht im allgemeinen auch die CO_2 -Spannung parallel. Bei Übergang einer akuten Entzündung in Heilung ist ein Rückgang der Azidose nachweisbar, also eine Verschiebungstendenz in alkalotischer Richtung, wie man besonders an entzündlichen Exsudaten nachweisen kann (KOLDAJEW und ALTSCHULER).

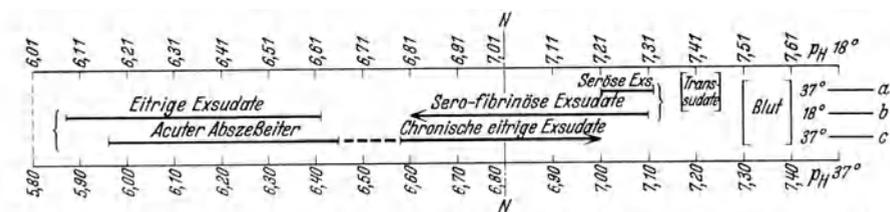


Abb. 6. Graphische Darstellung der an pathologischen Flüssigkeiten gemessenen p_{H} -Werte. [Nach SCHADE, CLAUSSEN, HÄBLER, HOFF, MOCHIZUCKI und BIRNER: Z. exper. Med. 49 (1926).]

Die lokale *Leukocytenansammlung* auf dem Gebiet der Entzündung oder in entzündlichen Exsudaten läßt nun oft eine große *Ähnlichkeit mit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten* erkennen. Bei akuter Entzündung haben wir eine hochgradige Anhäufung von vorwiegend neutrophilen Zellen. Mit dem Rückgang der Entzündung bis zu ihrer Heilung hin vermindern sich die Leukocyten und die Lymphocyten treten in den Vordergrund. Dieses gesetzmäßige Verhalten der Leukocyten auf dem Gebiet der Entzündung läßt sich bereits aus den Untersuchungsergebnissen von SCHRIDDE (1910) und LÖHLEIN (1913) entnehmen, es läßt sich auch häufig am Krankenbett etwa im Verlauf einer Pleuritis oder Meningitis bestätigen. Dies Verhalten ist entgegen einer vielfach vertretenen Ansicht offenbar von der Akuität des Prozesses und nicht etwa von der Ätiologie abhängig, indem etwa die tuberkulösen Exsudate immer Lymphocyten aufwiesen. Eine akut einsetzende tuberkulöse Pleuritis oder Meningitis zeigt fast nur Neutrophile und eine ausheilende pneumonische Pleuritis oder auch eine ausheilende eitrige Meningitis zeigen eine relative Vermehrung der Lymphocyten. Daß auch im Liquor bei Meningitis eine Azidose eintritt, wurde von GOLLWITZER-MEYER gezeigt.

Der Vergleich der Leukocytenbefunde mit den oben erwähnten Resultaten über die H-Ionenkonzentration in Entzündungen ergibt, daß den Neutrophilenansammlungen im allgemeinen besonders hohe Azidosewerte entsprechen dürften, und daß bei Abfall der Azidose in alkalotischer Richtung eine Tendenz zur relativen Vermehrung der Lymphocyten auch auf dem Boden der lokalen Entzündung zweifellos häufig vorhanden ist. Die alte klinische Erfahrung, daß die heißen Abscesse, deren stärkere Azidose wir schon erwähnten, im allgemeinen neutrophile Zellen enthalten, daß dagegen die sog. kalten Abscesse,

die wesentlich weniger azidotisch sind, meistens auch lymphocytär sind, gehört auch hierher. Interessant ist, daß ähnliche Gesetzmäßigkeiten der Leukocyten anscheinend nicht nur auf dem Boden der lokalen Entzündung, sondern auch sonst im Gewebe verlaufen. Jedenfalls konnte KAUFFMANN in Cantharidenblasen zeigen, daß vielfach auf der Höhe der Krankheit in denselben eine Verminderung der Lymphocyten zugunsten der Neutrophilen, in der Rekonvaleszenz dagegen das umgekehrte Verhalten nachweisbar ist. Auch in der Bauchhöhlenflüssigkeit pflegt eine starke Zunahme der myeloischen Leukocyten einzutreten, wenn im Blute eine neutrophile Leukocytose entsteht (HIRSCHFELD und HITTMAIR). Wieweit im einzelnen Fall auf dem Boden der Entzündung die Änderungen der H-Ionenkonzentration mit den Änderungen der Leukocytenmorphologie kurvenmäßig übereinstimmen, bedarf noch eingehender Untersuchungen, die wir in Angriff genommen haben. Jedenfalls dürfte in großen Zügen folgende Regel stimmen: *Bei einer hochgradigen lokalen Entzündung und in akut entzündlichen Exsudaten findet sich eine starke Azidose sowie eine hochgradige neutrophile Leukocytenansammlung; beim Übergang in chronische Entzündung oder Heilung treten geringere Azidosewerte, die im Vergleich zu den Anfangswerten eine alkalotische Verschiebungstendenz aufweisen, sowie in der Regel Verringerung der Leukocyten mit relativem Überwiegen der Lymphocyten auf.* Die akute Entzündung ist außerdem durch starke lokale Hyperthermie (SCHADE, HAAGEN und SCHMIDT), die abklingende oder chronische Entzündung durch geringere lokale Temperatursteigerungen gekennzeichnet.

Dem im gesamten Blut nachweisbaren Abwehrvorgang mit Leukocytose, Azidose und Hyperthermie entsprechen also die lokalen Veränderungen im Gebiet der Entzündung mit Entzündungsleukocytose, -azidose und -hyperthermie, nur daß lokal diese Veränderungen quantitativ noch wesentlich stärker ausgesprochen sind als im Gesamtblut.

Auf die allgemeine Bedeutung dieser humoralen und lokalen Veränderungen bei Entzündung und Infektion, die wir als wichtige Abwehrvorgänge anzusehen haben, bin ich in meinem Buch „Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge“ eingegangen. Hier haben wir noch nach dem Verbindungsglied zwischen der allgemeinen humoralen Abwehrreaktion (Fieber, Leukocytose und Azidose) und der lokalen, im Prinzip gleichartigen Abwehrreaktion der Entzündung zu suchen. Hierzu ist es wichtig, die *Wirkung der Änderungen des Säurebasenhaushaltes auf die einzelnen Leukocyten* zu verfolgen.

SCHADE und MAYR haben gezeigt, daß ein azidotisches Milieu selbst noch im Bereich der kompensierten Azidose, also auch ohne das Zustandekommen einer Verschiebung des H-Ionenstandes, morphologische Veränderungen an lebenden Leukocyten des Menschen hervorruft, die in einer *Steigerung der Beweglichkeit* und in einer Neigung zur Ausbildung von langen gestreckten Formen bestehen (bestätigt durch E. SCHULZ). Es ist dabei auch auf die Beziehungen hinzuweisen, welche zwischen der Azidose und den *chemotaktischen Bewegungen* der Leukocyten bestehen (FERINGA, GRÄFF, JOCHIMS, SCHADE). Es handelt sich bei der Auslösung der chemotaktischen Bewegungen allerdings nicht lediglich um die Wirkung von sauren Stoffwechselprodukten, sondern um sehr verschiedene Stoffe, die besonders beim Gewebszerfall entstehen und die gemeinsame Eigenschaft haben, daß sie die Oberflächenspannung herabsetzen (HÄBLER und WEBER, SCHADE und MAYR). Immerhin kommt tatsächlich

diese Wirkung wohl am häufigsten bei azidotischen Verschiebungen innerhalb der Körperflüssigkeiten zustande.

Noch in einer anderen Weise wird die Einwanderung der Leukocyten, welche durch die humorale Azidose an sich vermehrt sind, durch die lokale Azidose der Entzündung unterstützt. Wir wissen durch die Untersuchungen von FLEISCH, sowie ATZLER und LEHMANN, die im Gegensatz zu früheren Untersuchungen über ähnliche Fragen unseren modernen Ansichten über H-Ionenkonzentration und Pufferung Rechnung tragen, daß die Azidose besonders im Bereich von pH 5,0—7,0 eine Erweiterung der kleinsten Gefäße herbeiführt. Diese demnach gerade auf dem Gebiet der Entzündung eintretende *Vasodilatation* geht mit einer *Stromverlangsamung* und *Randstellung der Leukocyten* einher, so daß, wie andere Untersuchungen besonders von pathologischen Anatomen zeigen, die Leukocyten manchmal in mehrfacher Schicht die Gefäßwände gewissermaßen austapezieren. Die physikalische Grundlage dieser Ansammlung der Leukocyten an den Wänden ist bereits im Jahre 1868 von SCHKLAREWSKI geklärt worden. Bei entsprechender Stromverlangsamung stellen sich in strömenden Flüssigkeiten, z. B. auch in Glasröhren, die schwersten suspendierten Teile im Axialstrom ein, während die leichtesten an die Wand gehen. Da nun die Leukocyten, wie ja jede Sedimentierungsprobe zeigt, leichter sind als die Erythrocyten, gelangen sie infolge der im azidotischen Entzündungsgebiet eintretenden Stromverlangsamung an die Gefäßwände, wo sie infolge ihrer Klebrigkeit haften bleiben. Da nun wiederum die Klebrigkeit einer kolloidalen Masse mit einer Verringerung ihrer Oberflächenspannung sich vermehrt, wird diese Eigenschaft auch durch den Zustrom der oberflächenaktiven sauren Stoffwechselprodukte des entzündlichen Gewebszerfalls gesteigert. Die Geschwindigkeit der amöboiden Bewegungen der Leukocyten wird außerdem noch durch die lokale Hyperthermie der Entzündung gesteigert, da nach den Untersuchungen von McCUTCHEON, LEWIS und WEBSTER, v. PHILIPSBORN, die Leukocytenbeweglichkeit mit der Temperatursteigerung zunimmt.

Es geht also zunächst die Fieberazidose mit Blutleukocytose einher, die lokale Azidose der Entzündung begünstigt die chemotaktische Einwanderung der Leukocyten in den Entzündungsherd, wobei gleichzeitig die Azidose diesen Vorgang durch ihren Einfluß auf Gefäßweite und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes sowie auf die amöboide Beweglichkeit noch weiterhin unterstützt. Es ist durchaus möglich, daß noch andere im Entzündungsgebiet entstehende Stoffwechselprodukte außer den vermehrten H-Ionen diese wichtigen cellulären Vorgänge in ähnlicher Weise begünstigen (vgl. Abschnitt über Bakterienstoffe); für die Azidose sind aber alle geschilderten Einzelheiten experimentell bewiesen. Wenn man unsere Darstellung des Zusammenhanges zwischen Säurebasenhaushalt und weißem Blutbild sowohl für das zirkulierende Blut wie für den lokalen Prozeß der Entzündung zusammenfassend betrachtet, so wird hierdurch der pathologisch-physiologische Vorgang der entzündlichen und infektiösen Blutreaktionen unseres Erachtens bis zu einem gewissen Grade verständlich.

Wir wenden uns nunmehr der Frage des *Zusammenhanges zwischen Säurebasenhaushalt und rotem Blutbild* zu. Hier ist zunächst festzustellen, daß eine enge Beziehung zwischen der H-Ionenkonzentration und dem *Volumen der Erythrocyten* besteht. Die azidotische Verschiebung führt zu einer erheblichen Vergrößerung des Erythrocytenvolumens, die alkalotische Verschiebung zu

einem Anschwellen der Erythrocyten. Dies ist schon lange bekannt. Zuerst wurde die Anschwellung der roten Blutkörperchen durch Behandlung mit hoher Kohlensäurespannung von NASSE 1874 demonstriert. Die quantitative Abhängigkeit des roten Blutkörperchenvolumens von der Kohlensäurespannung ist dann von WARBURG, sowie von VAN SLYKE, WU und McLEAN studiert worden. Durch diese Zusammenhänge erklärt sich die Tatsache, daß die Erythrocyten im Venenblut ein größeres Volumen haben als im arteriellen Blut, und daß dementsprechend z. B. auch die Viscosität des Venenblutes relativ höher ist. Klinisch wichtige Zusammenhänge, die hierher gehören, wurden wohl zuerst von FÖLDES gefunden, welcher bei diabetischer Azidose eine Vergrößerung des Erythrocytenvolumens nachwies, die sich mit der Verabfolgung von Alkalien zurückbildete. WIECHMANN und SCHÜRMEYER zeigten, daß die Insulinbehandlung des Diabetes zusammen mit der Beseitigung der Azidose eine Abnahme des Erythrocytenvolumens herbeiführt. Sie beschrieben auch eine Vergrößerung der Erythrocyten nach körperlichen Anstrengungen, dagegen eine Verkleinerung während der Hyperventilationsalkalose. HORWITZ konnte durch Verabreichung von Mineralsäuren im Experiment eine Zunahme des Volumens und gleichzeitig eine Abnahme des Durchmessers der roten Blutkörperchen bewirken.

Daß trotz Zunahme des Erythrocytenvolumens eine *Abnahme des Durchmessers* eintritt, erklärt sich dadurch, daß beim Anschwellen infolge der Azidose die Erythrocyten sich aus ihrer flachen Scheibenform der Kugelform annähern, wobei das Volumen zunimmt, aber gleichzeitig der größere Durchmesser abnimmt. Deshalb besteht die zunächst paradox erscheinende Tatsache, daß trotz der Vergrößerung des Erythrocytenvolumens bei der Betrachtung der Zellen eine *Mikrocytose* gefunden wird, worauf besonders von HOLLER und KULKA, sowie von HORWITZ hingewiesen wurde.

Beiläufig sei erwähnt, daß eine gleichartige Formveränderung, wie sie bei der Säureschwellung der Erythrocyten vorliegt, auch bei einer konstitutionellen Blutveränderung ganz anderer Art gefunden wird, nämlich beim *hämolytischen Ikterus*. Nach NÄGELI besteht hierbei sowohl eine Mikrocytose als auch eine durchschnittliche Vergrößerung des Erythrocytenvolumens von normal $88 \mu^3$ auf etwa $100 \mu^3$. Die einzelnen Zellen sind der Kugelform angenähert, weshalb NÄGELI dieses Krankheitsbild auch als *Kugelzellenanämie* bezeichnet. Es ist nichts darüber bekannt, ob diese Anomalie der Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus auch mit gleichzeitigen humoralen Veränderungen der Blutflüssigkeit einhergeht oder durch sie verursacht wird. Nach den vorher dargestellten Formveränderungen der Erythrocyten bei Azidose würde ein solcher Zusammenhang, der natürlich nicht auch in Richtung der Azidose zu liegen braucht, durchaus in Betracht zu ziehen und darauf gerichtete Untersuchungen von Interesse sein.

Sehr wichtig ist weiterhin die Frage, ob auch ein *Zusammenhang zwischen dem Säurebasenhaushalt und der Erythrocytenzahl* besteht, und ob die Änderungen im Säurebasenhaushalt auf die *Erythrocytenbildung* im Knochenmark einen Einfluß haben. Diese beiden Fragen sind, wie wir sehen werden, getrennt zu beantworten.

DETRE und seine Mitarbeiter haben die Ansicht vertreten, daß eine ganze Reihe von *symptomatischen Erythrocytosen*, nämlich Vermehrungen der Erythrocyten bei Diabetesazidose, im Höhenklima, unter der Wirkung der KUHNSchen Saugmaske, nach Muskelarbeit und bei der Menstruation durch die allen diesen Zuständen gemeinsame Azidose verursacht sei. In Tierversuchen, bei denen

vermittels Zuführung großer Säuremengen durch die Magensonde Vermehrungen der Erythrocyten herbeigeführt werden konnten, sieht DETRE einen Beweis seiner Theorie.

So einleuchtend zunächst diese Gedankengänge DETRES auch erscheinen, so haben wir doch den Eindruck, daß durch diese Theorie verschiedene Dinge zusammengefaßt sind, die nicht zusammen gehören. Zunächst sei die Frage der Erythrocytenvermehrung bei *Diabetesazidose* ins Auge gefaßt. Es ist ganz ohne Zweifel, daß bei schwerer Diabetesazidose oft erhebliche Vermehrungen der Erythrocyten vorkommen. Es besteht aber gleichzeitig in solchen Fällen eine starke *Wasserverarmung und Bluteindickung*. Wir haben diese Zusammenhänge bereits im Abschnitt über die Bedeutung des Blutwassergehaltes erwähnt. Es ist auch nach unseren Untersuchungen über diese Frage HORWITZ recht zu geben, welcher eine vermehrte Erythrocytenproduktion infolge der Diabetesazidose, wie sie DETRE annimmt, ablehnt, und die Vermehrung der Erythrocyten in der Volumeneinheit durch die Bluteindickung als eine relative Vermehrung erklärt. Diese Ansicht wird stark dadurch gestützt, daß bei der Diabetesazidose während der Zunahme der Erythrocytenzahl keine Vermehrung der vitalgranulierten Zellen nachweisbar ist, welche eine verstärkte Ausschüttung von jungen Formen beweisen würde. In Abb. 7 sei ein Beispiel aus eigenen Untersuchungen angeführt, welches zeigt, daß wohl die Erythrocytenzahl von der Diabetesazidose abhängig ist, daß aber gleichzeitig mit den Änderungen der Erythrocyten auch Änderungen des Wassergehaltes des Blutes eintreten (Refraktometrie, Viscosimetrie). Das starke Ansteigen des Körpergewichtes während des Erythrocytenabfalls zeigt eine Wasserretention des Gesamtorganismus an. Wenn sich DETRE in einer Entgegnung gegenüber HORWITZ auf Untersuchungen von FÖLDES beruft, welcher beim Diabetes mit zunehmender Azidose eine zunehmende Blutverdünnung annahm, so ist dieses Argument nicht stichhaltig, da nach eigenen Untersuchungen, die von meinem Mitarbeiter PREUSS veröffentlicht wurden, der von FÖLDES angenommene Zusammenhang nicht zutrifft. Es sei auch noch erwähnt, daß wir in unseren Untersuchungen mit experimenteller Salmiakazidose keine gesetzmäßigen Vermehrungen der Erythrocyten nachweisen konnten. Wir können also das gemeinsame Auftreten von Diabetesazidose und Erythrocytose bestätigen; die Vermehrung der Erythrocyten erklärt sich durch Wasserverlust des Blutes, eine *vermehrte Produktion*

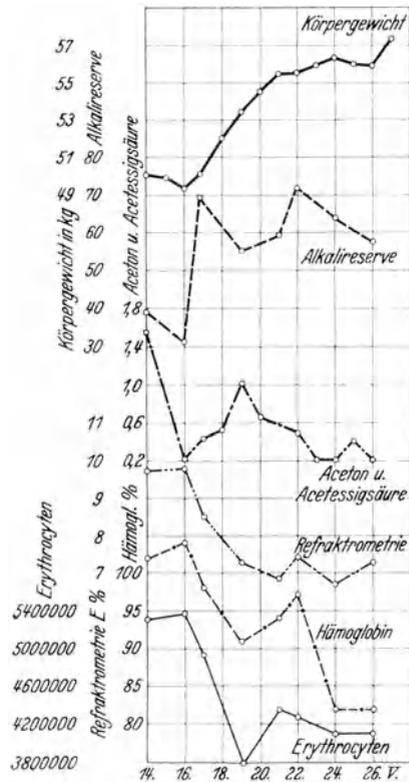


Abb. 7. Beziehungen zwischen rotem Blutbild, Wasserhaushalt und Säurebasenhaushalt bei Diabetes.

der *Erythrocyten* infolge der Azidose müssen wir wenigstens für die Diabetes-azidose ablehnen.

Auch für einige der übrigen symptomatischen Erythrocytosen, welche DETRE mit der Azidose in ursächlichen Zusammenhang bringt, scheinen uns andere Erklärungen näherliegend zu sein, nämlich für die Erythrocytosen im *Höhenklima* und nach Anwendung der KUHNSchen Saugmaske. Es ist hier daran zu erinnern, daß seit den Untersuchungen VON KORANYI und seiner Schule, die vielfach bestätigt wurden, der *Sauerstoffmangel* als *Ursache der gesteigerten Erythropoese* bei zahlreichen klinischen Zuständen anzusehen ist. Wir pflegen so die Erythrocytose des Höhenklimas zu erklären, ebenfalls die Vermehrung der roten Zellen bei Mitralfehlern und Pulmonalstenose, bei chronischer Dyspnoe, bei Pneumothorax (BÜRKER, MOOG und PELLING), bei Kohlenoxydvergiftung (REINHOLD, VON KORANYI) und Methämoglobinämie, ebenfalls die Vermehrung der Erythrocyten beim Fetus und Neugeborenen vor Einsetzen des hämolytischen Icterus neonatorum (ANSELMINO und HOFFMANN). SEYFARTH zeigte, daß man die Erythrocytenneubildung im Tierversuch bei Sauerstoffentziehung an dem vermehrten Auftreten von Polychromasie und Reticulocyten sehr gut nachweisen könne. Es ist durchaus möglich, daß auch der Sauerstoffmangel der anämischen Dyspnoe die vermehrte Regeneration bei vielen Zuständen von Anämie unterstützt. Ob bei diesem Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und gesteigerter Erythrocytenbildung noch andere Faktoren mitwirken, etwa die Schilddrüsentätigkeit im Sinne von MANSFELD oder im Höhenklima die Ultraviolettstrahlung im Sinne von KESTNER, sei dahingestellt. Jedenfalls scheint uns der *Zusammenhang zwischen O₂-Mangel und gesteigerter Erythropoese durch viele Beobachtungen hinreichend gesichert*. Besonders ist noch auf die Untersuchungen von KUHN und ALDENHOVEN hinzuweisen, welche durch Einschränkung der Atemungsmenge durch die KUHNSche Maske eine Vermehrung der Erythrocytenzahl erreichen konnten, dagegen bei gleichbleibender Einschränkung der Atmung aber Erhöhung der Sauerstoffzufuhr diese Vermehrung ausbleiben sahen. DETRE hat allerdings auch angegeben, daß eine Alkalisierung die erythropoetische Wirkung der Saugmaskenatmung verhindert; gegenüber den zahlreichen angeführten Untersuchungen, welche für den Zusammenhang der vermehrten Erythropoese mit dem Sauerstoffmangel sprechen, scheinen uns aber die Argumente DETRES, welche für diese Wirkung die Azidose verantwortlich machen will, nicht ausreichend zu sein. Dabei ist schließlich noch die Frage ganz offen, inwiefern denn für die erörterten Zustände, die eine vermehrte Erythrocytenbildung aufweisen, eine Azidose wirklich mit genügender Sicherheit festgestellt ist.

Was schließlich noch die Erythrocytose durch *Muskelarbeit* angeht, die DETRE auch mit der Azidose in Zusammenhang bringt, so ist auch hier zum mindesten eine andere wichtige Komponente sehr in Betracht zu ziehen, die übrigens DETRE selbst erwähnt. Wir wissen durch die Untersuchungen von BARCROFT, daß die Vermehrung der Erythrocyten nach Muskelarbeit mit einer Entleerung von Blutdepots, insbesondere mit Milzkontraktionen zusammenhängt. Inwieweit für diese Milzkontraktionen die Azidose ursächlich in Betracht kommen könnte, ist vorläufig nicht zu übersehen. Man könnte ebenso an eine Ausschüttung von sympathicomimetischen Stoffen im Zusammenhang mit der Muskelarbeit denken, wie CANNON es nachgewiesen und auch JOKL es angenommen hat.

Wir können also für viele der von DETRE mit einer azidotischen Stoffwechsellage in Zusammenhang gebrachten Erythrocytosen diesen Zusammenhang nicht als erwiesen anerkennen. Inwiefern vielleicht doch die von ihm experimentell gezeigte erythropoetische Wirkung der Azidose auch eine klinisch physiologische Bedeutung hat, bedarf noch weiterer Untersuchungen, bevor ein abschließendes Urteil gefällt werden kann.

Schließlich ist noch über die Frage des *Zusammenhanges des Säurebasenhaushaltes mit den Thrombocyten* zu berichten. Hier liegen experimentelle Untersuchungen von STEINMAURER, einem Schüler HITTMAIRS vor. Dieser Forscher untersuchte den Einfluß der experimentellen Azidose durch Zufuhr von Salmiak und der experimentellen Alkalose durch Zufuhr von Natrium bicarbonicum auf die Thrombocytenzahl beim Menschen. Er fand bei *Azidose* regelmäßig eine beträchtliche *Vermehrung der Blutplättchen*, im Mittelwert um 160 000 pro Kubikmillimeter. Der Höhepunkt des Anstiegs war am zweiten Tag der Salmiakdarreichung erreicht. Durch Alkalose waren keine außerhalb der Fehlergrenze fallenden Veränderungen zu erzielen. Es scheint also nach diesen Untersuchungen STEINMAURERS die azidotische Stoffwechselrichtung in ähnlicher Weise zu einer Vermehrung der Thrombocyten zu führen, wie nach unseren Untersuchungen hierdurch eine Vermehrung der myeloischen Leukocyten eintritt. In gleicher Richtung liegen kürzlich mitgeteilte Ergebnisse von JÜRGENS, die auch eine praktisch therapeutische Bedeutung dieses Zusammenhanges möglich erscheinen lassen. JÜRGENS fand, daß durch experimentell herbeigeführte Azidose ein Anstieg der Blutplättchenzahl, eine beschleunigte Agglutination der Blutplättchen und eine Verkürzung der Thrombosezeit in seinem Capillarthrombometer eintritt, während durch die Herbeiführung einer Alkalose ein Abfall der Plättchenzahl, eine Verschlechterung der Plättchenagglutination und eine Verlängerung der Thrombosezeit eintritt. Entsprechend diesen experimentellen Befunden konnte bei einigen Fällen von essentieller Thrombopenie durch saure Kost und Salmiakmedikation eine wesentliche Besserung des Krankheitsbildes mit Verkürzung der Blutungszeit und Verringerung der Blutungsbereitschaft erzielt werden. Wenn auch nicht alle behandelten Fälle gleich gut reagierten, so ist dies Verfahren bei diesen sonst so schwer beeinflussbaren Krankheitsbildern doch zum mindesten der weiteren Nachprüfung wert.

Wenn wir diesen ganzen Abschnitt überschauen, so waren *gesetzmäßige Zusammenhänge des Säurebasenhaushaltes mit allen drei Formelementen des Blutes feststellbar*. Am ausgesprochensten und wohl auch am praktisch wichtigsten sind die Beziehungen zwischen den Änderungen des Säurebasenhaushaltes und dem weißen Blutbild; es sind aber auch Zusammenhänge mit Änderungen des roten Blutbildes und der Thrombocyten nachweisbar.

3. Mineralstoffe des Blutes und morphologisches Blutbild.

Es sollen im folgenden nur diejenigen Mineralstoffe der Blutflüssigkeit besprochen werden, bei denen uns ein Urteil über die Beziehungen zu den morphologischen Veränderungen des Blutbildes schon möglich erscheint. Für ein genaueres Verständnis ist eine Kenntnis der Mineralstoffe und ihrer Schwankungen im Blut, auch soweit keine Beziehungen zur Morphologie des Blutes bestehen oder bisher bekannt sind, erforderlich. Es würde im Rahmen dieser

Arbeit zu weit führen, dieses größere Thema aufzurollen. Ich verweise zur kurzen Orientierung auf meine Darstellung „Blut und Mineralstoffe“ im Handbuch der allgemeinen Hämatologie von HIRSCHFELD und HITTMAIR. Besonders bei Betrachtung der Mineralstoffe ist zu berücksichtigen, daß die verschiedenen Stoffe sich in ihrer biologischen Wirkung in der vielfältigsten Weise gegenseitig synergistisch oder antagonistisch beeinflussen, daß die einen Stoffe die anderen auch in ihrem Dissoziationszustand verändern können, so daß die kompliziertesten Wechselwirkungen bestehen. Wir verweisen nur auf die Beziehungen zwischen Kalium und Calcium oder zwischen Calcium, Phosphat und Magnesium, auf den Einfluß wiederum der H-Ionen auf die Ionisation dieser Stoffe. Es ist deshalb die getrennte Besprechung der einzelnen Mineralstoffe immer unvollkommen und nur durch methodische Gründe und durch die Notwendigkeiten der experimentellen Analyse motiviert. Möglichst werden wir durch Hinweise auf andere Abschnitte und gleichzeitige Erfassung der verschiedenen Stoffe die Einzelergebnisse zu ergänzen suchen, soweit dies bisher auf Grund der vorliegenden Ergebnisse durchführbar ist.

a) Anionen.

1. Chlor. Die Menge der Chlorionen überwiegt im Blut alle anderen Anionen. Das Chlor stellt besonders in seiner Verbindung mit dem Natrium, dem weit überwiegenden Kation, den wichtigsten Regulator der osmotischen Isotonie dar. Auf diese Weise erklärt sich auch der enge Zusammenhang zwischen den Chloriden, besonders dem Kochsalz, und dem *Wasserhaushalt*. Über die Beziehungen zwischen dem Blutchlor und dem morphologischen Blutbild ist nur wenig bekannt. Nach den vorliegenden Befunden ist offenbar der Einfluß des Chlors auf die Morphologie des Blutes nicht sehr erheblich. Soweit Zusammenhänge vorliegen, sind sie wohl im wesentlichen durch die hervorragende Rolle der Chloride für den Wasserhaushalt und durch stärkere Schwankungen eben im Wasserhaushalt erklärt. Es ist hier auf die Verdünnungs- und Konzentrationserscheinungen im Blut hinzuweisen, die bereits früher im Abschnitt über den Wasserhaushalt erörtert sind. Wir erinnern z. B. an die gemeinsamen Anstiege der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte mit den Chloridwerten beim Durstversuch der Diabetes insipidus-Kranken. Sehr ausgesprochen sind diese Zusammenhänge auch bei den hochgradigen Chloridverarmungen nachweisbar, wie sie beim Krankheitsbild der *hypochlorämischen Urämie* zur Beobachtung kommen. Im Stadium der Chloridverarmung besteht hier schwerste Wasser- verarmung und demnach relativ hohe Werte der Erythrocyten und des Hämoglobins. Wenn es durch die Therapie gelingt, die Chloridbestände wieder aufzufüllen, so kann man gleichlaufend mit dem Anstieg der Blutchloride eine Blutverdünnung und demnach einen Abfall der roten Blutzellen beobachten. Dies sei an einem Beispiel in Abb. 8 belegt.

Bei ausgesprochenen *Blutkrankheiten* scheinen stärkere Störungen des Chloridhaushaltes im allgemeinen nicht vorzuliegen. PAGEL hatte allerdings angegeben, daß schon bei anämischen Zuständen infolge von Aderlässen eine Verringerung des Serumchlors zustande käme, was aber von DAUMAS und PAGÈS abgelehnt wurde, da die gefundenen Schwankungen sich innerhalb der Fehlergrenze der Methodik hielten. Von ICHIMI wurden die Kochsalzwerte der Erythrocyten und des Plasmas bei normalen Menschen sowie bei verschiedenen

Blutkrankheiten, nämlich perniziöser Anämie, sekundären Anämien, Leukämien und Chlorosen verglichen. Er fand die Werte in der Blutflüssigkeit normal, dagegen in den Erythrocyten bei allen genannten krankhaften Blutveränderungen deutlich vermindert. Bemerkenswert ist noch, daß bei *Hämophilie* regelmäßig eine Vermehrung des Chlors in den Erythrocyten besteht, welche auch zu einer Vermehrung des Chlors im Gesamtblut führt (OPITZ, ZWEIG, KLINKE u. a.).

Über die Beeinflussung des *weißen Blutbildes* durch den Chloridspiegel des Blutes ist schwer etwas auszusagen, weil bei klinischen Fällen mit hochgradigen Änderungen der Blutchloride meist auch gleichzeitig andere humorale Veränderungen vorliegen, die an sich auf die Leukocyten einwirken. Unsere eigenen Beobachtungen machen es *nicht wahrscheinlich*, daß die Chloridveränderungen an sich auf das weiße Blutbild einen erheblichen Einfluß ausüben. Selbst bei den ganz hochgradigen Herabsetzungen der Blutchloride, wie sie bei der hypochlorämischen Urämie vorkommen, waren im Vergleich mit der Schwere des Krankheitsbildes in eigenen Beobachtungen die Änderungen des weißen Blutbildes auffallend gering. So beobachteten wir z. B. bei einem Fall, der anstatt normalerweise etwa 370 mg-% Chlor nur 173,5 mg-% aufwies, Leukocytenwerte zwischen 6000 und 12 000, bei denen die qualitative Formel außer mäßiger Linksverschiebung nichts Bemerkenswertes aufwies. Andere Fälle mit geringeren Herabsetzungen der Blutchloride auf etwa 300 mg-% zeigten sogar völlig normale Blutbilder. Von SOLARINO sind allerdings nach oralen und parenteralen Gaben erheblicher Mengen von Kochsalzlösung Änderungen der Leukocytenzahlen beobachtet worden. Da aber einmal Schwankungen der Leukocytenzahlen in der beobachteten Größenordnung bei den verschiedenartigsten Reizen leicht zustande kommen, andererseits die parenterale Injektion von hochprozentigen Salzlösungen einen unphysiologischen Reiz darstellt, der, wie noch wiederholt zu erörtern ist, unspezifische Reaktionen auszulösen geeignet ist, so erscheint es uns sehr zweifelhaft, ob solche experimentellen Ergebnisse für einen physiologischen Zusammenhang zwischen Chloriden und weißem Blutbild sprechen.

2. Bicarbonat. Das Bicarbonat des Blutes hat eine hervorragende Bedeutung durch seine Mitwirkung beim Transport der Kohlensäure und bei der Aufrechterhaltung des Säurebasenhaushaltes. Gewöhnlich untersuchen wir in der Klinik die Bicarbonatkonzentration des Blutes, indem wir die „Alkalireserve“ (JAQUET) in Volumprozent ausdrücken. Die große Bedeutung des Säurebasenhaushaltes für die morphologische Beschaffenheit des Blutes bringt es mit sich, daß auch *enge Beziehungen zwischen dem Bicarbonat und der Blutmorphologie* bestehen. Vielfach sind gleichzeitige Veränderungen der Alkalireserve und des Blutbildes nachweisbar. Diese Zusammenhänge sind in dem

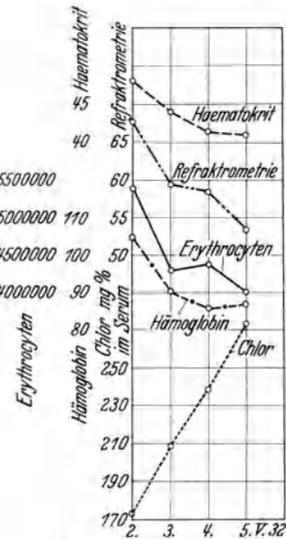


Abb. 8. Zusammenhänge zwischen rotem Blutbild, Refraktometrie und Blutchloridspiegel bei einem Fall von hypochlorämischer Urämie.

Abschnitt über den *Säurebasenhaushalt* ausführlich besprochen, auf den wir hiermit verweisen.

3. Phosphat. Es gibt zahlreiche klinische Zustände, bei denen gleichzeitig Änderungen des im Blutserum nachweisbaren anorganischen Phosphats und Änderungen des Blutbildes vorkommen. Zunächst seien einige Zustände erwähnt, bei denen *gleichzeitig ein Phosphatanstieg und ein Leukocytenanstieg mit myeloischer Tendenz* nachweisbar ist. Wir finden eine Vermehrung der Phosphate bei *akuten Infektionskrankheiten* (FEIGL) und gleichzeitig, wie bekannt, oft eine neutrophile Leukocytose. Auch stärkere *Muskelarbeit* läßt die Phosphate im Blut ansteigen, was infolge des Zusammenhanges des Phosphates mit der Muskeltätigkeit, wie sie aus den Untersuchungen von EMBDEN und MEYERHOF hervorgeht, ohne weiteres verständlich ist. Auch hierbei ist, wenigstens wenn die Muskelarbeit in stärkerem Ausmaß geleistet wurde, eine stärkere Leukocytose nachweisbar. Ferner finden wir bei dem azidotischen Zustand des *Coma diabeticum* eine starke Steigerung der Phosphate (BYROM) zusammen mit der oben von uns beschriebenen myeloischen Tendenz des Blutbildes. Es ist von theoretischem Interesse, daß auch in der experimentellen *Ammoniumchloridazidose* Steigerungen des anorganischen Phosphors, wenn auch in geringerem Ausmaße, zustande kommen (KAY). Besonders hochgradig kann die Steigerung der Phosphate bei *Niereninsuffizienz* sein (DE WESSELOW, BYROM). Alle diese Zustände zeigen also *neben der Hyperphosphatämie eine myeloische Tendenz des Blutbildes*. Bei einseitiger Betrachtung der Beziehungen zwischen Phosphaten und Blutbild könnte man hieraus den Schluß ziehen, daß die Steigerung der Phosphate vielleicht für die myeloische Tendenz des Blutbildes ursächlich in Betracht kommt. Es ist aber zunächst schon festzustellen, daß alle genannten Zustände außer der Hyperphosphatämie und der myeloischen Tendenz auch eine *azidotische Stoffwechselrichtung* aufweisen. Der starke Einfluß der Azidose auf das weiße Blutbild wurde bereits besprochen, und es wäre demnach auch möglich, daß die Änderung im Säurebasenhaushalt für die Blutbildänderung wesentlich und die Phosphatänderung ohne ursächlichen Zusammenhang mit der Blutbildänderung wäre. Diese letztere Möglichkeit wird dadurch stark gestützt, daß wir verschiedene Zustände kennen, bei denen gleichzeitig mit der Azidose eine myeloische Tendenz des Blutbildes auftritt, die aber im Gegensatz zu den bisher besprochenen Fällen mit einem *Abfall der Phosphate* einhergehen. Unter der Wirkung des *Epithelkörperhormons* von COLLIP tritt eine azidotische Stoffwechselrichtung ein, und gleichzeitig ein Abfall der Phosphate und eine Vermehrung des Calciums. Parallel mit diesen Veränderungen kommt eine erhebliche Leukocytose mit myeloischer Tendenz des Blutbildes zustande (HOFF), wie wir später im Abschnitt über Calcium noch genauer erörtern werden (Abb. 9, S. 48). Auch bei der *Rachitis* ist in der Regel gleichzeitig mit Hypophosphatämie eine azidotische Stoffwechselrichtung und eine myeloische Tendenz des Blutbildes nachweisbar. Die umgekehrten Verhältnisse liegen dagegen bei der *Tetanie* vor. Bei diesem Krankheitsbild besteht eine alkalotische Stoffwechselrichtung, eine *Erhöhung der Phosphate*, eine Herabsetzung des Calciums und dabei *niedrige Leukocytenzahlen mit relativer Lymphocytose* (FALTA, HOFF). Es ergibt sich also im ganzen, daß wohl des öfteren gleichzeitige Verschiebungen im Phosphatspiegel und im morphologischen Blutbild ablaufen, daß die *hämatologischen Veränderungen aber nicht einen gleichbleibenden Parallelismus mit dem Phosphatspiegel darbieten*,

sondern daß sie vielmehr *mit den Änderungen des Säurebasenhaushaltes übereinstimmen*, wie wir es bereits in dem entsprechenden Abschnitt erörtert haben, und daß möglicherweise gleichzeitig noch Beziehungen zum *Calciumhaushalt* bestehen, die in dem entsprechenden Abschnitt noch besprochen werden sollen.

Die Tatsache, daß Änderungen des Phosphatgehaltes des Blutes nicht selten mit Änderungen der Blutmorphologie einhergehen, daß aber ein bestimmender Einfluß der Phosphate an sich auf das Blutbild im Sinne eines ursächlichen Faktors nicht vorliegt, geht weiterhin auch noch aus experimentellen Untersuchungen hervor, die wir zur Klärung dieser Fragen anstellten. Wir benutzten hierzu die Möglichkeit, durch *perorale Verabfolgung von Phosphat* eine erhebliche Steigerung dieses Minerals im Blute zu erreichen. Daß diese Möglichkeit besteht, war bereits von WARKANY bei seinen Studien der sog. phosphatämischen Kurve festgestellt worden. Wir wählten diese Versuchsanordnung, weil der durch perorale Verabfolgung von Salzen herbeigeführte Phosphatanstieg eine relativ physiologische Versuchsanordnung darstellt. Die parenterale Einspritzung von hochprozentigen Salzlösungen stellt einen unspezifischen Reiz dar, der vom Organismus durch unspezifische Reaktionen beantwortet wird, und deswegen für das Studium solcher Fragen wenig geeignet ist, wie wir noch wiederholt in dieser Arbeit auszuführen haben werden.

Wir gaben also unseren Versuchspersonen nüchtern 12 g *sekundäres Natriumphosphat*, und bestimmten dann gleichzeitig mit dem Verlauf der *phosphatämischen Kurve* in Reihenuntersuchungen das *Blutbild* und außerdem noch *Calcium*, *Kalium*, *Alkalireserve*, *Chlor* und *Refraktometrie*. Auf die Untersuchungen von Calcium und Alkalireserve legten wir deswegen Wert, weil bekanntlich engste Beziehungen zwischen Phosphat, Calcium und Säurebasenhaushalt vorliegen. Wir fassen unsere Ergebnisse, ohne auf Einzelheiten einzugehen, kurz zusammen: Es war regelmäßig bei unserer Versuchsanordnung ein deutlicher *Anstieg des Phosphats* nachweisbar, dessen Höhepunkt entsprechend den Angaben von WARKANY etwa 2—4 Stunden nach der peroralen Zufuhr liegt, während der Abfall zur Norm etwa nach 6 Stunden wieder eintritt. Gleichzeitig mit dem Anstieg des Phosphates fanden wir in 5 von 6 Versuchen einen leichten Abfall des Calciums; Kalium zeigte in einzelnen Fällen einen geringfügigen Abfall oder blieb unverändert. Die Alkalireserve zeigte mäßige aber nicht gesetzmäßige Schwankungen. Das rote Blutbild wies eine geringfügige Verminderung der Erythrocyten auf, die möglicherweise durch eine osmotisch bedingte durch die Salzzufuhr hervorgerufene leichte Blutverdünnung zu erklären ist. Im *weißen Blutbild* traten nur *geringfügige Schwankungen* auf, die keinerlei deutliche Gesetzmäßigkeit zeigten, wenn man nicht vielleicht eine geringfügige Neigung zu relativer Lymphocytose erwähnen soll. Im ganzen zeigen also diese Versuche, daß trotz des alimentär bedingten *ausgesprochenen Phosphatanstieges deutliche Veränderungen des morphologischen Blutbildes, die hiermit in Zusammenhang zu bringen wären, nicht auftreten*. Da das Ergebnis dieser Untersuchungen also für die hier vorliegende Frage im wesentlichen negativ ist, haben wir, wie gesagt, von der Wiedergabe aller Einzelheiten abgesehen. Nur um einen Eindruck von der Größenordnung der beobachteten Schwankungen zu geben, sei in folgender Tabelle ein solcher Versuch als Beispiel auch zahlenmäßig wiedergegeben:

Änderungen der Blutzusammensetzung bei experimenteller Hyperphosphatämie.

Zeit	Phosphat	Ka	Ca	Alkalireserve	Retraktilie	Cl	Hämoglobin	Erythrocyten	Leukozyten	Eosinophile	Basophile	Neutrophile	Stabkernige	Segmentkernige	Monocyten	Lymphocyten	Plasmazellen	
I. 8 ⁴⁵	4,0	19,60	12,2	63,3	60,6	372,8	103	5220000	9500	7,0	1,5	—	3,5	36,5	5,5	45,5	0,5	
9 ⁰⁰		12 g Natriumphosphat per os																
10 ³⁰	7,14	17,89	11,6	54,3	60,2	355,0	101	4950000	6950	8,5	—	—	3,5	37,5	2,5	48,0	—	
11 ³⁰	8,33	—	—	—	—	—	90	4760000	6800	7,5	0,5	—	3,5	36,5	3,5	48,5	—	
5 ⁴⁵	7,14	18,25	10,7	67,2	57,7	372,8	96	5220000	8150	8,0	2,0	—	3,5	32,0	5,5	48,5	0,5	
II. 8 ⁴⁵	4,0	18,25	10,6	62,4	56,8	372,8	103	—	7000	10,5	1,0	—	6,0	36,0	6,0	40,5	—	

Über die Beziehungen zwischen dem anorganischen Phosphat und den eigentlichen *Blutkrankheiten* ist bisher wenig bekannt. Die Blutzellen enthalten wesentlich mehr Phosphat als die Blutflüssigkeit. Hierdurch erklärt es sich, daß der Phosphorgehalt im Gesamtblut bei Blutkrankheiten, die mit stärkeren Schwankungen der Blutzellenzahlen einhergehen, ebenfalls große Schwankungen aufweist. Besonders hohe Zahlen im Gesamtblut kommen bei chronischer myeloischer *Leukämie* vor, und es werden hierbei auch erhebliche Steigerungen des anorganischen Phosphates im Serum beobachtet (LABBÉ, PETRESCO und FABRYKANT).

4. Jod. Es ist *nicht wahrscheinlich*, daß das im Blut vorhandene anorganische Jod für die Morphologie des Blutes eine wesentliche Rolle spielt. Bekanntlich ist es möglich, das Blutjod durch Zufuhr großer Jodsalmengen per os um das Tausendfache zu erhöhen (VEIL und STURM). Wir haben uns wiederholt davon überzeugt, daß hierbei Veränderungen des morphologischen Blutbildes nicht auftreten. Dagegen haben offenbar bestimmte *organische Jodverbindungen*, die mit der Schilddrüsentätigkeit zusammenhängen, einen *erheblichen Einfluß auf die Morphologie des Blutes*. Die experimentellen Untersuchungen der Thyroxinwirkung und die klinischen Befunde z. B. beim Morbus Basedow deuten darauf hin. Diese Zusammenhänge, welche ganz bestimmte organische Jodverbindungen von Hormoncharakter betreffen, sind hier bei Besprechung der Mineralstoffe nicht zu erörtern. Wir werden später bei Erörterung der *Hormonwirkungen* kurz darauf zurückkommen.

5. Fluor. Von den verschiedenen Untersuchern wird die Fluormenge im Blut zwischen kaum nachweisbaren Spuren oder 0,2—0,5 mg-% angegeben. Gegenüber diesen Werten und in Anbetracht der großen Giftigkeit des Fluors erregten in den letzten Jahren die Untersuchungen von STUBER und LANG große Überraschung, nach denen bei Hämophilie Fluorwerte von 3—4 mg-% vorhanden sein sollten. Die Forscher stellten diese Befunde in den Mittelpunkt ihrer Theorie der *Hämophilie*. Wenn diese Frage auch nicht unmittelbar mit dem Problem der Beziehungen zwischen Chemie und Morphologie des Blutes in Zusammenhang steht, so ist sie

doch für die klinische Hämatologie so wichtig, daß sie hier kurz erwähnt werden soll.

STUBER und LANG hatten schon, bevor sie das Hämophilieproblem bearbeiteten, eine neue Gerinnungstheorie aufgestellt, welche im Widerspruch steht zu der von vielen anderen Forschern vertretenen Ansicht der Fermentnatur des Gerinnungsvorganges und den grundlegenden Gerinnungsuntersuchungen von BORDET und HOWELL, welche durch die Arbeiten von FUCHS und VON FALKENHAUSEN eine einheitliche Zusammenfassung erfahren haben. Nach STUBER und LANG besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Schnelligkeit der Blutglykolyse und der Gerinnungszeit. Durch das glykolytische Ferment, welches kein Gerinnungsferment ist, würden die beim Zuckerabbau entstehenden Säuren in Freiheit gesetzt, welche eine Entladung der Plasmaeiweißkörper und damit die Gerinnung herbeiführen sollen. Während die Autoren nun bei normalen Menschen Fluor nur in einem Wert von Null oder von minimalen Spuren im Blut fanden, gewannen sie bei Menschen mit echter Hämophilie Werte von 3—4 mg-% Fluor in 100 cem Blut. Auch bei Gänsen, welche eine physiologische Hämophilie aufweisen sollen, fanden sie hohe Fluorwerte, was von TAEGE bestätigt wurde. Nach der Darstellung von STUBER und LANG tritt nun durch den vermehrten Fluorgehalt bei Hämophilie eine Hemmung der Glykolyse ein, so daß der durch die Glykolyse normalerweise herbeigeführte Gerinnungsvorgang ausbleibt. In dieser Weise bezeichnen die Autoren ihren Befund der Fluorvermehrung als ein „ganz neues pathogenetisches Moment“ für die Hämophilie.

Wir haben diese Befunde bald nach ihrer Mitteilung nachgeprüft (HOFF und MAY). Hierbei konnten wir bei wiederholten Blutuntersuchungen bei einem Fall von echter erblicher Hämophilie nur minimale Mengen von Fluor im Blut finden, die sich in keiner Weise von dem Werte bei normalen Menschen unterschieden. Weitere Nachuntersuchungen wurden von FEISSLY, FRIED und OEHLRI vorgenommen. Sie faßten ihre Ergebnisse wie folgt zusammen: „Das Resultat ist also ein durchaus negatives und bestätigt die ebenfalls ablehnenden Ergebnisse von HOFF und MAY. Fluor bei Hämophilie kommt als glykolyse- und koagulationshemmendes Agens nicht in Betracht.“ Zu dem gleichen Ergebnis kam auch BRANDES. Es ist ferner noch zu bemerken, daß FUCHS und VON FALKENHAUSEN, auf dem Gebiet der Gerinnung besonders erfahrene Forscher, die Bedeutung der Glykolyse für den Gerinnungsvorgang und ihre Hemmung durch Fluor im Sinne von STUBER und LANG als unhaltbar ablehnen. Auch PARTOS kam zu einem ablehnenden Urteil.

Die Angabe von STUBER und LANG über die Bedeutung des Fluors für den Gerinnungsvorgang und die hochgradige Vermehrung des Fluors bei Hämophilie hat also durch die bisher vorliegenden Nachuntersuchungen keine Bestätigung erfahren.

b) Kationen.

1. Natrium. Da in den Erythrocyten nur ein äußerst geringer Gehalt von Natrium vorhanden ist, der im Vergleich mit dem Serum-Natrium praktisch auf Null anzusetzen ist, werden die Schwankungen des Natriums im Gesamtblut vor allem durch das Verhältnis des Blutkörperchenvolums zum Plasmavolumen bestimmt (BÉNARD, LENORMAND und MERKLEN). Anämien und

Polyglobulien haben deshalb sehr unterschiedliche Werte des Natriumgehaltes im Gesamtblut. In der Blutflüssigkeit ist dagegen der Wert des Natriums wesentlich konstanter. Über die Beziehungen desselben zur Morphologie des Blutes ist sehr wenig bekannt. Da das Natrium mit dem Chlor zusammen, wie schon früher erwähnt, eine hervorragende Rolle für die osmotische Regulation des Organismus und damit auch für den Wasserhaushalt spielt, müssen auch Beziehungen zur Morphologie des Blutes, zum mindesten, was die Menge der Zellen in der Volumeinheit angeht, bestehen. Wir verweisen für diese Zusammenhänge auf die Angaben, die hierüber in den Abschnitten über *Chlor* und über den *Wasserhaushalt* des Blutes gemacht sind.

2. Kalium. Die Tatsache der großen Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Blutzusammensetzung und weiterhin der Zusammenhänge der vegetativen Innervationen mit den Elektrolyten, besonders dem Kalium und dem Calcium, wie sie von der Schule von F. KRAUS besonders erforscht wurden, gaben eine starke Anregung zum Studium des Zusammenhanges zwischen Kalium und Blutmorphologie. Trotzdem sind die sicheren Angaben, die hierüber gemacht werden können, nur sehr spärlich. Mehr schon läßt sich bei Berücksichtigung des Kalium-Calcium-Quotienten aussagen, der aber erst im Abschnitt über Calcium besprochen werden soll.

Von den krankhaften Zuständen mit Kaliumänderungen im Blut liegen lediglich beim anaphylaktischen Shock und beim Asthma bronchiale gleichzeitig Ergebnisse über das morphologische Blutbild vor. Im anaphylaktischen Shock ist regelmäßig eine hochgradige Vermehrung des Kaliums nachweisbar, die z. B. beim Meerschweinchen 50—70% beträgt (KUSCHNARJEW). Das Überwiegen des Kaliums über das Calcium geht mit der Schwere des Shocks parallel (ИТОН). Gleichzeitig findet man eine Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Eosinophilie, wie übereinstimmend aus den Untersuchungen von BIEDL und KRAUS, SCHLECHT, sowie aus eigenen Untersuchungen und den Angaben mancher anderer Autoren hervorgeht. Diese Blutveränderung ist also durch lymphatische Tendenz gekennzeichnet und wird von vielen Autoren als Musterbeispiel des sog. vagotonischen Blutbildes angeführt. Im Prinzip die gleichen Blutveränderungen, allerdings weniger hochgradig ausgesprochen, finden sich im allgemeinen bei Asthma bronchiale, bei dem, wenigstens nach KYLIN, eine Vermehrung des Kaliums besteht. WOLLHEIM hat den Zusammenhang von Kaliumvermehrung und Leukocytenabfall aus Experimenten gefolgert und ihm eine Leukocytenvermehrung bei Calciumvermehrung gegenübergestellt.

Diese entgegengesetzte Wirkung des Kalium und Calcium auf die Leukocyten ist auch bei der Einwirkung dieser Elektrolyte auf die einzelnen Zellen noch nachweisbar. Nach HAMBURGER und HEKMA wird durch Kalium die Phagocytose der Leukocyten ausgesprochen gehemmt, während das Calcium diese Funktion der Leukocyten fördert. Wenn auch im zirkulierenden Blut anscheinend die Kaliumvermehrung die Leukocytenzahl herabsetzt und ihre Lebenstätigkeit hemmt, so kann doch andererseits selbst eine sehr hochgradige Kaliumvermehrung kein Hindernis einer starken Leukocytenansammlung am gleichen Orte sein. Auf dem Gebiet der akuten Entzündung liegt eine besonders hochgradige Kaliumvermehrung vor (HÄBLER), und gleichzeitig bekanntlich eine sehr starke Leukocytenansammlung. Man könnte sich ja vielleicht denken, daß die stark chemotaktischen Stoffe, die von einem solchen Entzündungsherd

ausgehen, trotz der durch den Zellzerfall eintretenden Kaliumvermehrung die Leukocyten heranziehen, obwohl das Kalium an sich die Leukocytenvermehrung nicht begünstigt.

Weitere Beziehungen zwischen Blutbild und Kalium werden, wie gesagt, gelegentlich der Besprechung des Kalium-Calcium-Quotienten im nächsten Abschnitt über Calcium erörtert werden.

3. Calcium. Nach der Theorie von KRAUS und ZONDEK soll das relative Calciumübergewicht enge Zusammenhänge mit einem sympathicotonischen Innervationszustand haben, Kaliumübergewicht mit einem parasympathicotonischen Zustand einhergehen. Wir haben in unserem wiederholt zitierten Handbuchbeitrag über Mineralstoffe genauer besprochen, inwiefern diese These berechtigt ist. Bei aller schematischer Einseitigkeit trifft sie jedenfalls auf viele Beobachtungen zu und sie hat vor allem großen heuristischen Wert für die Erforschung dieser Fragen der vegetativen Regulation gehabt. Auch beim morphologischen Blutbild sind nun, wie wir ebenfalls an anderem Ort ausführlicher auseinandergesetzt haben, bestimmte Beziehungen zum vegetativen Nervensystem vorhanden. Man kann ein sympathicotonisches Blutbild mit Leukocytose und myeloischer Tendenz einem parasympathicotonischen Blutbild mit niedrigen Leukocytenzahlen, Lymphocytose und oft auch Eosinophilie gegenüberstellen. Diese verschiedenen Zusammenhänge ließen die Erforschung der Frage, ob sich auch Beziehungen zwischen dem Calciumhaushalt und dem Blutbild erkennen ließen, besonders dringlich erscheinen.

Zunächst liegen Versuche vor, diese Frage durch *intravenöse Injektion von Calciumsalzen* zu klären. Wir haben wiederholt auseinandergesetzt, daß bei parenteraler Injektion von hochkonzentrierten Salzlösungen recht unübersichtliche Verhältnisse auftreten, die zum Teil schon durch die hochgradige osmotische Hypertonie solcher Lösungen bedingt sind. Schon einfache intravenöse Kochsalzinjektionen können schwer übersehbare Änderungen des weißen Blutbildes herbeiführen (HAUER). Dementsprechend sind auch die Angaben über die Wirkung von Calciuminjektionen recht widerspruchsvoll. RÖSLER sah nach Injektion von Calcium lacticum eine leichte Leukocytose mit Zunahme der neutrophilen Zellen, dagegen E. SCHILLING und GRÖBEL nach Calciumchlorid eine relative Lymphocytose mit uncharakteristischen Schwankungen der Gesamtleukocytenzahl. Wollheim kam zu dem Resultat, daß an Orten der relativen *Calciumvermehrung eine Vermehrung der Leukocyten*, an Orten der relativen *Kaliumvermehrung dagegen eine relative Abnahme der Leukocyten* stattfand. HERZFELD, LUBOWSKI und KRÜGER kamen in ihrem 1930 in den Folia haematologica erstatteten Referat über die Bedeutung des Serumkalkspiegels auf Grund der vorliegenden Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß eindeutige Zusammenhänge zwischen Calciumhaushalt und Blutbild bisher nicht festgestellt seien.

Wir haben nun den Versuch gemacht, diesen Fragen auf dem Wege nachzugehen, daß wir die Faktoren, welche physiologischerweise die Schwankungen des Calciumhaushaltes beherrschen, nämlich *Epithelkörperhormon* und *Vitamin D*, gleichzeitig in ihrem Einfluß auf Blutkalk und Blutbild untersuchten. Unsere Ergebnisse betreffend die Wirkung des Epithelkörperhormons am Menschen lassen sich am besten in einem Beispiel, welches die Abb. 9 wiedergibt, darstellen. Es ließ sich regelmäßig als Wirkung des COLLIPschen Hormons eine 1. Phase

mit Calciumanstieg im Blut nachweisen, der nach einigen Tagen eine 2. Phase mit Calciumabfall folgt. *Gleichzeitig mit dem Calciumanstieg findet sich eine erhebliche Leukocytose mit Vermehrung der neutrophilen Zellen und Linksverschiebung*, in der 2. Phase dagegen Leukocytenabfall mit relativer Lymphocytose. Gleichzeitig mit der 1. Phase findet sich auch eine azidotische Verschiebung der Alkalireserve und bemerkenswerterweise auch ein Anstieg des

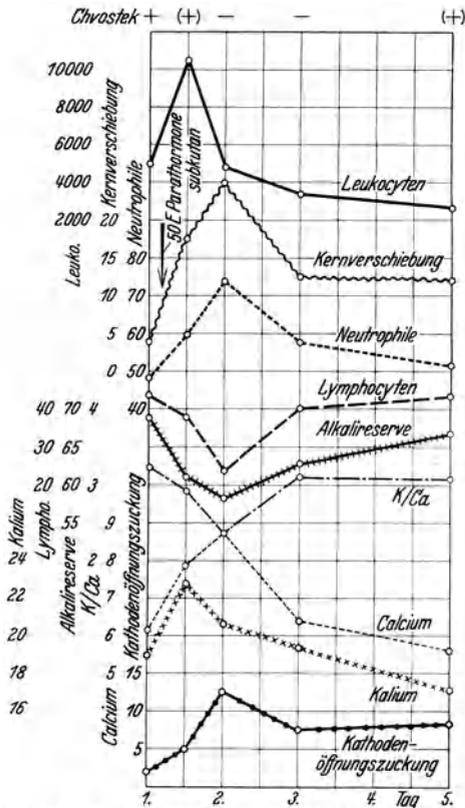


Abb. 9. Einfluß des Epithelkörperhormons auf das weiße Blutbild und die chemischen Verhältnisse des Blutes bei parathyreoopriven Tetanie. [Nach HOFF: Fol. haemat. (Lpz.) 42 (1930).]

Kaliums. Die Kurve des Kaliums zeigt, wie wichtig es sein kann, daß man mehrere Mineralstoffe gleichzeitig untersucht. Wäre Kalium allein außer dem weißen Blutbild untersucht, so könnte man die Auffassung haben, daß der Kaliumanstieg an sich eine Leukocytose mit myeloischer Tendenz auslöste. Die Errechnung des *Kalium-Calcium-Quotienten* zeigt aber, daß trotz des Kaliumanstieges das Calcium über das Kalium relativ überwiegt. Aus diesen Ergebnissen könnte man also ableiten, daß der *Anstieg des Blutcalciums und die Verkleinerung des Kalium-Calcium-Quotienten mit Leukocytose und myeloischer Tendenz einhergeht, während der Abfall des Calciums und der Anstieg des Kalium-Calcium-Quotienten von Leukocytenabfall und lymphatischer Tendenz des Blutes begleitet ist*. Es ist aber noch zu fragen, ob diese Regel auch noch durch andere Versuchsanordnungen und Beobachtungen sich bestätigen läßt. Zunächst sind bei dem klinischen Zustand, welcher die stärkste Calciumerniedrigung aufweist, nämlich der parathyreoopriven *Tetanie*, gleichzeitig relativ niedrige Leukocyten-

zahlen mit ausgesprochener relativer Lymphocytose nachweisbar (FALTA, HOFF). Die wirksamen Behandlungsmethoden, welche zu einem Anstieg des Blutcalciums und zu einer Beseitigung der Tetanie führen, Parathormone oder auch Salmiaktherapie, führen gleichzeitig auch zu Leukocytose mit myeloischer Tendenz (HOFF).

Auf der anderen Seite ist die *Rachitis*, welche durch vermehrte Calciumionisation auf dem Boden der Azidose ausgezeichnet ist, durch eine mäßige Leukocytose mit Vermehrung der neutrophilen Zellen gekennzeichnet, wie HIRSCHFELD auf Grund der vorliegenden Literatur zusammenfassend feststellte. Die Heilmaßnahmen der Rachitis dagegen, welche unter Herbeiführung einer alkalotischen Tendenz und durch Anstieg der Serumphosphate die gesteigerte Dissoziation der Calciumionen zurückdrängen, führen gleichzeitig zu einem

Abfall der Leukocyten mit relativer Lymphocytose, wie GAMBARRA für die Ultraviolettbehandlung, HOMANN für die Behandlung mit Vitamin D feststellte.

Besonders interessant mußte es auch sein, die Blutbildänderungen bei dem Krankheitsbild zu verfolgen, welches infolge erhöhter Epithelkörperfunktion, häufig infolge von Epithelkörper-tumoren, mit manchmal sehr erheblichen *Steigerungen des Blutcalciums* einhergeht, nämlich bei *Ostitis fibrosa generalisata*. Wie gesagt haben wir bei experimenteller Zufuhr von Epithelkörperhormon starke Leukocytose mit myeloischer Tendenz gefunden, auch konnten wir in Übereinstimmung mit JAFFÉ und seinen Mitarbeitern im Tierversuch durch große Dosen von Epithelkörperhormon ein der *Ostitis fibrosa generalisata* sehr ähnliches Bild hervorrufen (HOFF und HOMANN). Da bei der relativen Seltenheit dieser Krankheitsbilder der einzelne kaum genügend Fälle sieht, um über die Beziehungen der Calciumschwankungen zum morphologischen Blutbild bei diesen eigenartigen Störungen im Kalkhaushalt ein ausreichendes Urteil zu gewinnen, haben wir uns die Hilfe zahlreicher anderer Forscher erbeten. Ich habe an sämtliche Autoren, welche über die Calciumstörungen bei Epithelkörperüberfunktionen oder *Ostitis fibrosa generalisata* berichtet hatten, soweit ich ihre Anschriften ausfindig machen konnte, schriftlich die Bitte gerichtet, mir ihre einschlägigen Beobachtungen mitzuteilen. Folgende Forscher hatten daraufhin die Freundlichkeit, mir ihre Untersuchungsergebnisse in dankenswerter Weise zur Verfügung zu stellen: E. ASK-UPMARK (Lund), D. BARR (Washington), H. K. BARRENSCHEEN (Wien), E. L. COMPERE (Chicago), F. FRASER (London), A. HUNSBERGER (Philadelphia), JORES (Rostock), J. DE H. PEMBERTON (Rochester), A. J. QUICK (Theresa-Wisconsin), R. M. WILDER (Rochester). Wenn ich das Ergebnis dieser Umfrage zusammenfasse, so sind danach keine ganz regelmäßigen Änderungen im morphologischen Blutbild bei den starken Änderungen des Blutcalciumgehaltes, die diese Krankheitsbilder begleiten, nachweisbar. Die Leukocytenzahl wurde in manchen Fällen normal gefunden, immerhin geben aber doch die meisten Autoren an, daß *Leukocytosen zwischen 10000 und 18000 Zellen* beobachtet wurden. Das qualitative weiße Blutbild zeigte in der Regel auch keine groben Abweichungen. Trotz der obengenannten Steigerungen der Gesamtleukocytenzahl wird nicht ganz selten eine relative Lymphocytose von 40—45% beobachtet. In einzelnen Fällen werden dagegen auch Linksverschiebungen, in einem Fall mit Auftreten von Myelocytten beobachtet. In einem eigenen Fall fand sich eine neutrophile Leukocytose von 19000, die kurz vor dem Tode sogar auf 34000 Leukocyten anstieg. Verschiedene Fälle zeigten eine mehr oder weniger ausgesprochene sekundäre Anämie. Von WILDER wurden dagegen Anämien mit erhöhtem Färbeindex beobachtet. Über den Einfluß der operativen Entfernung von Epithelkörper-tumoren auf das morphologische Blutbild ist aus dem mir vorliegenden Material, das allerdings lückenlose Reihenuntersuchungen nur spärlich aufweist, kein eindeutiges Urteil zu gewinnen. Wie gesagt sind diese ganzen Ergebnisse nicht sehr charakteristisch. Im Gegensatz zur akuten Wirkung des Epithelkörperhormons im Experiment scheint die lang dauernde Überproduktion weniger eindeutige morphologische Blutveränderungen aufzuweisen. Wir möchten auf die Parallele mit dem Thyroxin, dem Hormon der Schilddrüse hinweisen, das im kurzfristigen Experiment eine ausgesprochene Leukocytose mit myeloischer Tendenz herbeiführt, während der chronische Hyperthyreoidismus

oft relative Lymphocytose oder uncharakteristische Blutbildveränderungen aufweist. Es ist überhaupt eine beim Studium der Blutregulation häufige Erfahrung, daß kurzfristige und starke Abweichungen von der Norm zunächst gesetzmäßige Änderungen erkennen lassen, während lang dauernde Regulationsstörungen infolge der dann offenbar einsetzenden zahlreichen Kompensationsvorgänge und Gegenregulationen keine klaren Gesetzmäßigkeiten zeigen.

Wenn wir alle bisher besprochenen Ergebnisse zusammenfassend betrachten, so gewinnt man doch den Eindruck, daß die *Calciumvermehrung im Blut im allgemeinen mit einer Neigung zu Leukocytose und myeloischer Tendenz einhergeht*. Dieser Eindruck verstärkt sich, wenn wir gleichzeitig das Kalium berücksichtigen, das dem Calcium so vielfach kolloidchemisch und auch physiologisch antagonistisch gegenübersteht, wenn wir also den *Kalium-Calcium-Quotienten* berücksichtigen. Wir haben bereits im Abschnitt über Kalium erwähnt, daß der Anstieg des Kalium-Calcium-Quotienten z. B. im anaphylaktischen Shock und beim Asthma bronchiale mit niedrigen Leukocytenzahlen und relativer Lymphocytose einhergeht, wir haben dabei also anscheinend die entgegengesetzte Wirkung wie bei den Vermehrungen des Blutcalciums, die mit dem Abfall des Kalium-Calcium-Quotienten vergesellschaftet sind.

Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß die analytisch gewonnenen Werte des Gesamtcalciums wohl nicht eigentlich das für diese Vorgänge entscheidende biologisch wirksame Calcium richtig erfassen; es ist anzunehmen, daß eine vermehrte Calciumwirkung vorliegt, wenn vermehrt ionisiertes Calcium vorhanden ist. Für die Feststellung dieses Wertes sind alle bisher vorliegenden Methoden nicht ganz befriedigend. Im allgemeinen wird man annehmen dürfen, daß die *Steigerung des dialysierbaren Calciums* ein gewisses Maß für die Vermehrung des biologisch aktiven Calciums darstellt. Hier eröffnen sich nun interessante Beziehungen zu dem bereits besprochenen Gebiet des Säurebasenhaushaltes. Wir wissen, daß nach der Formel von RONA und TAKAHASHI die Calciumdissoziation mit der Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration steigt, und dementsprechend liegen auch zahlreiche Untersuchungen vor, nach denen bei klinischen Zuständen von *Azidose* eine *Steigerung des ultrafiltrierbaren Calciums* eintritt. Wir verweisen für die Literatur, welche den Zusammenhang zwischen klinischer Azidose und vermehrter Calciumdissoziation feststellt, auf unseren mehrfach erwähnten Handbuchartikel über Mineralstoffe, und erwähnen bei der Gelegenheit noch eine neuere Arbeit von BROWN und STOYANOVA, welche zeigen konnten, daß durch Azidose das ultrafiltrierbare Calcium ansteigt, und der Kaliumgehalt abfällt, während bei Alkalose der ultrafiltrierbare Kalk abnimmt und das ultrafiltrierbare Kalium ansteigt.

Wir kommen also auf diesem Wege zu einer *engen Verknüpfung des Problems Kalium-Calciumhaushalt und Blutmorphologie mit dem schon ausführlich besprochenen Problem Säurebasenhaushalt und Blutbild*. Diese eng zusammenhängenden Dinge lassen sich in der Tat nur experimentell und theoretisch getrennt voneinander betrachten, während sie biologisch untrennbar verbunden sind. Wir werden im Schlußkapitel noch sehen, daß vielfach in ähnlicher Weise die vegetativen Regulationsvorgänge, welche für die Blutregulation von Bedeutung sind, mit einer gewissen Zwangsläufigkeit miteinander verbunden sind. Bei einer solchen Betrachtungsweise ist die Frage schwierig zu beantworten, ob die in diesem Abschnitt beschriebenen Zusammenhänge zwischen Kalium

und Calcium einerseits und dem morphologischen Blutbild andererseits nicht einfach mit den schon früher aufgestellten Regeln über die Abhängigkeit des Blutbildes vom Säurebasenhaushalt weitgehend identisch sind. Bei der unzureichenden Kenntnis über den biologisch aktiven Anteil des im Blut in den verschiedensten physikalisch-chemischen Formen vorliegenden Kalium und Calcium ist es vorläufig wohl kaum möglich, diese Frage zu beantworten. Nach klinischen und nach experimentellen Erfahrungen scheint es uns möglich zu sein, daß primäre Änderungen im Säurebasenhaushalt ohne besonders ausgesprochene Veränderungen im Calciumhaushalt zu erheblichen Verschiebungen des weißen Blutbildes im Sinne der dargestellten Gesetzmäßigkeiten führen können (Diabetesazidose), während auch umgekehrt primäre Veränderungen im Calciumhaushalt zu starken Verschiebungen des weißen Blutbildes führen, während die begleitenden Schwankungen im Säurebasenhaushalt nach ihrer Stärke allein nicht zu so ausgesprochenen morphologischen Verschiebungen ausreichen würden (z. B. Parathormonwirkung). POLAK DANIELS ist in seinen ausgedehnten klinischen Untersuchungen zu dem Resultat gekommen, daß bei Azidose und myeloischer Tendenz des Blutbildes oft ein *Abfall des Kalium-Calcium-Quotienten* vorliegt, während bei Alkalose das entgegengesetzte anzunehmen ist.

Aus Untersuchungen über den *Einfluß von Calcium und Kalium auf einzelne Blutzellen* scheint ferner hervorzugehen, daß diese Ionen *auch unabhängig von gleichzeitigen Änderungen im Säurebasenhaushalt* auf diese Zellen einen starken Einfluß ausüben können. SCHADE und MAYR haben gezeigt, daß gerade geringfügige Vermehrungen der Calciumionen bei lebenden Leukocyten die Bewegungen und die Ausstreckung von Pseudopodien in starkem Maße aktivieren, und HAMBURGER und HEKMA konnten durch Calcium die Phagoocytose der Leukocyten fördern, durch Kalium dagegen eine Hemmung dieser Zelleistung herbeiführen. In ähnlicher Weise, wie es bei Besprechung des Zusammenhanges des Säurebasenhaushaltes mit dem weißen Blutbild erörtert wurde, scheint also auch *dem Überwiegen der Calciumionen nicht nur eine Wirkung im Sinne eines Anstiegs der myeloischen Zellen im Blut überhaupt, sondern auch ein fördernder Einfluß auf die Lebenstätigkeit des einzelnen Leukocyten zuzukommen.*

4. Magnesium. Über die Beziehungen des Magnesiums zum morphologischen Blutbild scheinen noch keine Untersuchungen vorzuliegen. Da, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, Beziehungen zwischen Calcium und Blutbild vorhanden sind, erscheinen Zusammenhänge zwischen Magnesium und Blutbild auch nahelegend, da der Magnesiumstoffwechsel eng mit dem Calciumhaushalt verbunden ist. Es sei nur auf die Beziehungen des Magnesiums zur Rachitis verwiesen, sowie auf die Untersuchungen von RICHTER und QUITTNER, MENEGHETTI und H. G. SCHOLTZ, wonach durch Vermehrung des Magnesiums die Ultrafiltrierbarkeit des Calciums gesteigert werden kann.

Wir haben versucht, in diese Fragen einen Einblick zu gewinnen, indem wir bei gesunden Menschen durch *perorale Verabfolgung von 8 g Magnesiumsulfat* einen Anstieg des Magnesiumspiegels im Blut herbeiführten und gleichzeitig die Morphologie und Chemie des Blutes untersuchten. Einen gesetzmäßigen Einfluß auf das rote oder weiße Blutbild konnten wir hierbei nicht feststellen. Die folgende Tabelle mag ein Beispiel einer derartigen Untersuchung geben, um über die Größenordnung der beobachteten Schwankungen zu orientieren.

Änderungen der Blutzusammensetzung bei experimentell herbeigeführtem Anstieg des Blutmagnesiums.

Zeit	Mg	K	Ca	Alkali- reserve	Cl	Refrak- to- metrie	Hb	Erythro- cyten	Leuko- cyten	Eo- sino- phile	Baso- phile	Ju- gend- liche	Stab- kernige	Seg- ment- kernige	Mono- cyten	Lym- pho- cyten
I. Tag	2,55	18,03	9,11	67,2	418,9	62,1	85	4 650 000	7500	3,5	0,5	—	9,5	43,0	6,0	37,5
8 ¹⁵																
8 ⁴⁵		8 g Magnesiumsulfat per os														
10 ¹⁵	2,83	18,51	9,49	58,6	411,8	62,8	80	4 560 000	6800	—	1,0	—	6,0	51,5	2,0	39,5
11 ³⁰	3,42	19,07	9,39	57,6	379,9	64,2	80	4 590 000	8650	1,0	0,5	—	6,0	42,0	1,5	49,0
17 ⁰⁰	2,92	18,45	9,39	61,4	422,5	63,9	85	4 680 000	7600	1,0	0,5	—	7,5	40,5	4,0	46,5
II. Tag	2,92	—	—	69,1	376,3	65,5	82	4 640 000	5600	1,5	—	—	8,0	41,5	7,0	42,0
8 ¹⁵																

Wie bei jeder plötzlichen Änderung des physikalisch-chemischen Systems des Blutes kommen auch bei dieser Versuchsanordnung Schwankungen der Blutwerte zustande, welche über die Fehlergrenzen der Methoden hinausgehen. In der Gesamtheit unserer Versuche konnten wir aber, wie gesagt, irgendwelche klaren Gesetzmäßigkeiten über den Zusammenhang zwischen Blutmagnesiumgehalt und morphologischem Blutbild nicht nachweisen.

c) Weitere in kleinen Mengen im Blutserum vorkommende Mineralstoffe.

Bisher wurden nur diejenigen Mineralstoffe besprochen, welche in immerhin größeren Mengen im Blute vorkommen und bei denen über die Beziehungen ihres quantitativen Verhaltens zur Blutmorphologie wenigstens schon einige Anhaltspunkte bestehen. Es soll nur erwähnt werden, daß noch zahlreiche andere Mineralstoffe in kleinen Mengen im Blut vorkommen, die möglicherweise teilweise für die Blutmorphologie von großer Bedeutung sind. In erster Linie ist an die Schwermetalle *Eisen*, *Kupfer*, *Zink*, *Mangan* zu denken, dann aber auch z. B. an die nahestehenden Elemente *Aluminium* und *Arsen*. Die entscheidende Bedeutung des *Eisens* für die Erythrocyten ist ja bekannt, und viele klinische Erfahrungen insbesondere auch therapeutischer Art erklären sich aus diesem Zusammenhang. Auch das *Kupfer* scheint in mancher Hinsicht eine verwandte Bedeutung für das rote Blutbild zu haben, wie die Untersuchungen der *erythropoetischen Wirkung* dieses Metalls von WHIPPLE, ROBSCHIEDT, ROBBINS, ELDEN und SPERRY und die daran anschließenden pharmakologischen und therapeutischen Untersuchungen zahlreicher Autoren zeigen.

Wir können im Rahmen dieser Arbeit die Bedeutung dieser Stoffe für das Blutbild nur kurz erwähnen, da es sich im wesentlichen um Ergebnisse von experimentellen pharmakologischen und klinischen Untersuchungen handelt, da aber *quantitative Untersuchungen* über den Gehalt des Blutserums an diesen verschiedenen Stoffen mit Beziehungen dieser Werte zur Blutmorphologie bisher fast überhaupt nicht vorliegen.

4. Blutzucker und morphologisches Blutbild.

Auch der Blutzucker zeigt häufig mit dem morphologischen Blutbild gleichzeitige Schwankungen.

Bei *kurz dauernden Fieberbewegungen* ist in vielen Fällen gleichzeitig mit der Leukocytose und der myeloischen Tendenz des Blutbildes ein *Anstieg des Blutzuckers* nachweisbar, und zusammen mit dem Fieberabfall und dem Rückgang der Leukocytenzahl tritt auch ein Blutzuckerabfall ein. Nach unseren eigenen Untersuchungen ist diese Steigerung des Blutzuckers gleichzeitig mit der Steigerung der Körpertemperatur und der Leukocytose allerdings bei länger dauernden Fieberbewegungen nicht mehr regelmäßig vorhanden. Auch wenn mehrere Fieberzacken in kurzen Abständen einander folgen, ist ein solcher gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Blutzucker und weißem Blutbild nur beim ersten Fieberanfall einigermaßen regelmäßig nachweisbar. Wahrscheinlich ist für die Entstehung der Blutzuckersteigerung auch der Glykogenbestand der Leber von Bedeutung. Wenn bei einem normalen Organismus plötzlich Fieber auftritt, so ist durch Ausschüttung von Zucker aus der Leber meist auch ein Blutzuckeranstieg nachweisbar; wenn aber nach einer längeren fieberhaften Erkrankung die Glykogenbestände der Leber reduziert sind, so ist diese Reaktion nicht mehr in gleicher Weise zu erwarten. Der Zusammenhang zwischen Leukocytose, Fieber und Blutzuckeranstieg ist nicht nur bei kurz dauernden klinisch beobachteten Fieberzuständen nachweisbar, sondern auch bei dem experimentell durch Einspritzung von Bakterienstoffen herbeigeführtem Fieber. Dies letztere mag durch die Abb. 10 hier belegt sein.

Trotz des häufigen Zusammentreffens von Blutzuckeranstieg mit Leukocytose und myeloischer Tendenz des Blutbildes bestehen keine besonders engen Beziehungen zwischen diesen beiden Werten, insbesondere keine Beziehungen in dem Sinne, daß etwa der Anstieg des Blutzuckers ätiologisch für die Veränderung des Blutbildes in Betracht käme. Dies kann man zweifellos aus der Beobachtung von *Diabeteskranken* ableiten. Sehr starke Erhöhungen des Blutzuckers können hier sowohl mit niedrigen Leukocytenzahlen und relativer Lymphocytose einhergehen als auch können selbst bei dem gleichen Kranken zu anderen Zeiten hohe Blutzuckerwerte mit starken Leukocytosen und Linksverschiebung einhergehen, so etwa im *Coma diabeticum*. Nicht etwa die Schwankungen des Blutzuckers sind hierbei mit den Schwankungen des morphologischen Blutbildes übereinstimmend, sondern andere Faktoren, insbesondere Änderungen im Säurebasenhaushalt. Auch wenn im *Insulinshock* gleichzeitig mit dem Blutzuckerabfall erhebliche Leukocytosen auftreten, wie es von E. F. MÜLLER beschrieben wurde, so scheinen uns diese nicht so sehr mit der Blutzuckersenkung direkt zusammenzuhängen, sondern mit anderen vegetativen Störungen, die dieses schwere Krankheitsbild begleiten. Im übrigen haben wir in unseren Fällen die von E. F. MÜLLER für den hypoglykämischen Shock beschriebenen hochgradigen Leukocytosen durchaus nicht regelmäßig beobachten können.

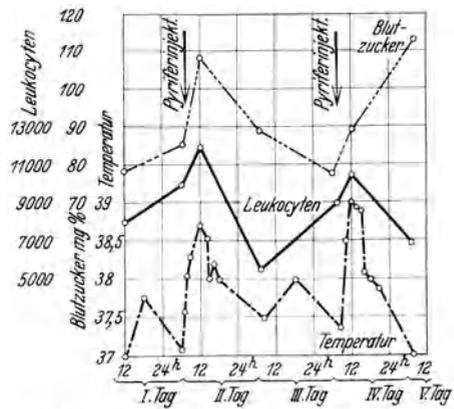


Abb. 10. Zusammenhänge zwischen Blutzucker, Leukocyten und Fieber bei Einspritzung von Bakterienstoffen.

Der Schlüssel des Zusammenhanges zwischen Leukocytose, Fieberanstieg und Blutzuckeranstieg, wie er häufig bei kurzdauernden Fieberbewegungen beobachtet wird, liegt unseres Erachtens nicht darin, daß etwa Blutzucker und Blutbild unmittelbar gegenseitig sich beeinflussen. Vielmehr erklärt sich das gemeinsame Auftreten dieser Veränderungen durch die *gemeinsame Abhängigkeit von übergeordneten Faktoren, nämlich von Regulationseinrichtungen im Zentralnervensystem*. Es ist in diesem Zusammenhang von großem Interesse, daß auch bei dem Fieber, das experimentell durch Wärmestich in die Zwischenhirnzentren ausgelöst wird, gleichzeitig eine Hyperglykämie auftritt, wie NOEL PATON und RICHTER gezeigt haben. Hiermit stimmt gut überein, daß auch wir klinisch und experimentell bei zentralen Reizzuständen, insbesondere bei Reizzuständen des 3. Ventrikels und seiner Umgebung, oft gleichzeitig Fieber, Leukocytose und Blutzucker vermehrung nachweisen konnten. Die Abb. 20 auf S. 89 wird hierfür später Belege bringen. Wir werden auf diesen Zusammenhang im Schlußkapitel, welches die Bedeutung der humoralen Faktoren im Rahmen der gesamten Regulationen der Blutmorphologie und auch die Abhängigkeit von zentralnervösen Regulationen erörtert, ausführlicher zurückkommen.

5. Lipide des Blutes und morphologisches Blutbild.

Nachdem die Abhängigkeit des Blutbildes vom vegetativen Nervensystem, vom Säurebasenhaushalt und Mineralhaushalt festgestellt war, lag es nahe, sich auch mit der Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Morphologie des Blutes und den *Lipoiden* zu befassen. Theoretisch war die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges besonders im Hinblick auf die Untersuchungen der Schule von F. KRAUS in Betracht zu ziehen, welche den Lipoiden innerhalb des vegetativen Systems eine entscheidende Rolle zuweisen. Besonders DRESEL und STERNHEIMER haben die These einer antagonistischen Wirkung von Cholesterin und Lecithin aufgestellt und sowohl einen entgegengesetzten Einfluß vagischer und sympathischer Reize auf das physikalisch-chemische Verhalten von kolloidalen Mischungen dieser Lipide behauptet, als auch umgekehrt angegeben, daß im biologischen Versuch diese beiden Lipide entgegengesetzt, und zwar Lecithin im vagischen Sinn, das Cholesterin im sympathischen Sinn wirkte. Auch von DEGKWITZ, DAHMLOS und SOLÉ sind verwandte Gedankengänge geäußert und insbesondere ein antagonistischer Einfluß von Cholesterin und Lecithin auf Vorgänge des Wasserhaushaltes und Permeabilitäterscheinungen beschrieben worden. Es sind allerdings diese Theorien durchaus nicht unwidersprochen geblieben. So hat TUTKEWITSCH auf Grund seiner Versuche die Existenz von Beziehungen zwischen dem Erregungszustand im vegetativen Nervensystem und dem Cholesterin-Lecithinverhältnis ausdrücklich in Abrede gestellt. Immerhin ist es aber nach allem diesem nötig, der Frage nach den Beziehungen zwischen Blutbild und Lipoiden nachzugehen.

Es liegen hierüber schon eine erhebliche Zahl von Untersuchungen vor, die aber ganz widerspruchsvoll sind und keinerlei klares Bild ergeben. In Untersuchungen am Menschen hat beispielsweise HIRSCH gefunden, daß das *Lecithin* eine relative *Vermehrung der Lymphocyten* und eine Verringerung der myeloischen Zellen machte, während das *Cholesterin* die *entgegengesetzte Wirkung* haben soll. DZSINICH dagegen findet in gleichartigen Untersuchungen ungefähr das Um-

gekehrte, nämlich durch *Cholesterin* eine relative *Vermehrung der Lymphocyten*, beim *Lecithin* keine ausgesprochene Wirkung.

Auch wenn man sonst die einzelnen Versuchsergebnisse überblickt, so ist keinerlei klare Übereinstimmung in denselben erkennbar. Nach *parenteralen Einspritzungen* von Cholesterin oder Lecithin werden sowohl Vermehrungen als auch Verminderungen, von manchen Autoren schließlich auch keine gesetzmäßigen Veränderungen der Leukocyten angegeben (OKUNEFF, SURÁNYI, GERLOCZY, HIRSCH, DZSINICH). Über die *perorale Verabfolgung von Cholesterin* bzw. die Einführung von Cholesterin ins Duodenum berichtet SURÁNYI, es führe zu Leukocytose mit Lymphocytose, GERLOCZY dagegen findet ebenfalls Lymphocytose, aber keine Leukocytose, und HIRSCH findet gerade umgekehrt eine relative Vermehrung der neutrophilen Zellen mit Verringerung der Lymphocyten. Die *perorale Verabfolgung von Lecithin* soll nach SURÁNYI und HIRSCH zu einer Verringerung der Leukocyten führen. HIRSCH gibt außerdem relative Lymphocytose an, SURÁNYI umgekehrt Neutrophilie, DZSINICH dagegen konnte nach Lecithin keine gesetzmäßigen Änderungen des qualitativen Blutbildes beobachten.

Man kann also wohl mit Recht sagen, daß die Angaben über die Wirkung der Lipoiden auf das Blutbild ein völliges Durcheinander und zahlreiche Widersprüche ergeben. Die Unsicherheit wird noch größer, wenn man die Arbeiten methodisch betrachtet. Keiner von den zitierten Autoren, welche die Beziehungen zwischen Lipoiden und Blutbild untersuchten, hat sich der Mühe unterzogen, die Werte des Cholesterins oder Lecithins im Blute zu bestimmen. Über die Abhängigkeit der Blutbildveränderungen von den Schwankungen des Lipoidspiegels im Blut ist aus den Arbeiten also nichts Bestimmtes zu erfahren. Wenn man bedenkt, daß bei der peroralen Lipoidzufuhr das Cholesterin von manchen Autoren auch in wässriger Lösung angewandt wurde, in der es wohl überhaupt nicht resorbiert wird (F. HOPPE-SEYLER, THANNHAUSER), daß es ebenfalls bei der peroralen Anwendung von Lecithin zum mindesten sehr zweifelhaft ist, ob das Lecithin als solches resorbiert wird (DAHMLÖS und SOLÉ), so verlieren die Untersuchungen, soweit sie diese Mängel haben, weiter an Beweiskraft. Weiterhin kann man über die Abhängigkeit des Blutes von bestimmten Faktoren nur etwas Sicheres erfahren, wenn man kurvenmäßige Untersuchungen über eine längere Zeit anlegt. Auch diese Forderung ist zumeist nicht erfüllt. Wenn z. B. DZSINICH nur 1mal 30 Minuten nach der Lipoidbelastung untersucht und dabei beispielsweise eine Leukocytose findet, so ist es wohl möglich, daß ein anderer Untersucher zu einem ganz anderen Zeitpunkt eine entgegengesetzte Änderung findet. HIRSCH, der Mitarbeiter von DRESEL und STERNHEIMER, hat allerdings in jedem Falle 4—5 Einzeluntersuchungen gemacht, diese aber nur über $2\frac{1}{2}$ Stunden ausgedehnt und damit bei peroraler Verabfolgung wohl immer seinen Versuch vor dem Höhepunkt des Lipoidanstieges im Blut abgebrochen, wie unsere Ergebnisse zeigen werden. Ebenso wenig wie die anderen Autoren hat er die Lipoiden im Blut bestimmt.

Trotz der Unsicherheit der Ergebnisse und trotz der Widersprüche ihrer Befunde kommen DRESEL und STERNHEIMER mit ihrem Mitarbeiter HIRSCH und auf der anderen Seite DZSINICH doch zu einer klaren Gegenüberstellung der Cholesterin- und Lecithinwirkung. DRESEL und seine Mitarbeiter erklären das Cholesterin als sympathikotonisch wirksam, das Lecithin als vagotonisch wirksam. DZSINICH schließt sich dieser Auffassung an, obwohl er gerade umgekehrt wie die anderen Autoren bei dem Cholesterin eine relative Lymphocytose findet. Dieser Befund, der, wenn er überhaupt für einen bestimmten Erregungszustand im vegetativen Nervensystem verwertbar ist, eher für Vagotonie sprechen würde, hindert ihn nicht, eine Sympathicotonie anzunehmen, da er gleichzeitig eine Verringerung der eosinophilen Zellen findet, die allerdings nach seinen Tabellen innerhalb der Fehlerquelle der Methode bleibt.

Wir kommen zur Besprechung unserer eigenen Untersuchungen. Zunächst haben wir den Versuch gemacht, durch *parenterale Injektion* von *Cholesterin* bzw. *Lecithin* bei Kaninchen Ergebnisse in diesen Fragen zu erhalten. Wir können über diese recht mühevollen Versuche, die sich über lange Zeit hinstreckten, sehr kurz berichten, weil sie wesentliche Ergebnisse kaum erbracht haben. Wir injizierten verschiedene Mengen von Cholesterin in Form von Aufschwemmungen intramuskulär, ferner hat uns die Firma *Merck* freundlicherweise

Cholesterin- und Lecithinsole auf unseren Wunsch zur Verfügung gestellt, und wir haben besonders auch Lecithinsole in verschiedenen Dosen intravenös eingespritzt. Sowohl nach Cholesterin- wie nach Lecithineinspritzungen haben wir erhebliche Veränderungen des Blutbildes gesehen. Bei beiden Stoffen kamen in manchen Versuchen *starke Leukocytosen* bis 25 000, vereinzelt auch bis 36 000 Leukocyten zur Beobachtung. Auch waren Veränderungen des qualitativen Blutbildes teilweise im Sinne von Vermehrungen der myeloischen Zellen mit Linksverschiebung, teilweise auch starke relative Lymphocytosen nachweisbar. Von der Wiedergabe der Einzelresultate sehen wir vorläufig ab, weil wir nicht in der Lage waren, hierbei durchgehende Gesetzmäßigkeiten zu erkennen, welche wir irgendwie als spezifische Folgeerscheinungen des Lecithins oder des Cholesterins ansprechen könnten. Wir sind vielmehr über diese Ergebnisse zu einer anderen Auffassung gekommen. In den letzten Jahren, in denen wir uns mit diesen Versuchen befaßten, haben wir auch die Wirkung der *parenteralen Injektionen* einer Reihe von anderen Stoffen studiert und hierüber an anderen Stellen, besonders in unserem Buch „Unspezifische Therapie“ berichtet. Wir sind dabei zu dem Ergebnis gekommen, daß eine ganze Reihe von chemisch sehr unterschiedlichen Stoffen bei parenteraler Injektion starke in mancher Beziehung ähnliche Blutbildveränderungen auslösen können. Die Reaktionsweise des Organismus bzw. der blutbildenden Organe ist hierbei eine *unspezifische*, d. h. nicht in erster Linie von der chemischen Natur des eingespritzten Stoffes abhängig. Wie wir an anderer Stelle auseinandersetzen, können die verschiedensten Stoffe bei geeigneten Dosierungen und bei geeigneten Intervallen der Injektionen ähnliche Reaktionen auslösen. Gesetzmäßige Änderungen der Versuchsergebnisse sind durch Änderungen der Dosis und der Intervalle der Injektionen zu erreichen. So konnten wir z. B. ganz *ähnliche Blutbildveränderungen* durch *Bakterienstoffe*, durch *Proteinkörper*, durch *Schwefelpräparate* und schließlich auch in manchen Versuchen durch *Lecithin* oder *Cholesterin* herbeiführen. Im wesentlichen handelt es sich also um unspezifische Reaktionsvorgänge des Organismus, wenn auch die verschiedenen chemischen Stoffe Unterschiede insofern aufweisen, als beispielsweise der eine in einer kleineren Dosis die gleichen Veränderungen im Blutbild hervorruft, wie ein anderer in einer größeren Dosis. Die parenteralen Injektionen von körperfremden Substanzen oder von Substanzen in körperfremden Konzentrationen lösen also unspezifische Vorgänge aus, und es ist bei dieser Methode außerordentlich schwer, etwas darüber auszusagen, ob den wirksamen Agenzien daneben auch eine für sie charakteristische spezifische Wirkung zukommt.

Die unspezifische Komponente der Wirkung von parenteralen Lipoideinspritzungen, welche bei dem Vergleich unserer Versuchsergebnisse von Cholesterin- und Lecithininjektionen mit unseren sonstigen Untersuchungen über unspezifische Therapie in die Augen fiel, scheint uns auch deutlich aus den eingehenden Untersuchungen von OKUNEFF hervorzugehen. Dieser Forscher benutzte zu parenteralen Injektionen Lecithin, Kephalin, Cerebroside, Cholesterin, Triglyceride und Myelin. Er kommt zu dem Resultat, daß alle diese Lipide Hyperleukocytosen mit besonderer Vermehrung der mehrkernigen Formen herbeiführen können, daß vor der Hyperleukocytose manchmal bald stärker und bald schwächer eine Verringerung der Leukocyten als „negative Phase“ auftreten kann, und daß außer gewissen Unterschieden zwischen den

einzelnen Stoffen vorwiegend Unterschiede der Dosierung für den jeweiligen Ausfall der Reaktionen entscheidend sind. Wenn man diese Ergebnisse beispielsweise mit unseren Untersuchungen über die Wirkung von parenteralen Injektionen von Bakterienstoffen auf das Blutbild vergleicht, so liegt die große Ähnlichkeit dieser Vorgänge und damit ihr unspezifischer Charakter klar zutage.

Trotz interessanter Einzelergebnisse dieser Untersuchungen mit parenteraler Injektion von Lecithin und Cholesterin sind wir also zu dem Resultat gekommen, daß auf diesem Wege eine Analyse der physiologischen Bedeutung von Cholesterin und Lecithin für die morphologische Blutzusammensetzung nicht zu erreichen ist. Die parenterale Injektion solcher Stoffe ist eben eine so unphysiologische Versuchsanordnung, ein so grober Eingriff in die physiologische Zusammensetzung der Säfte bzw. Gewebe, daß man danach wohl starke Kompensations- und Abwehrvorgänge unspezifischer Art im Organismus beobachten kann, daß man aber über physiologische Gesetzmäßigkeiten keinerlei klare Auskunft erhält.

Lediglich auf eine besondere Beobachtung bei diesen Versuchen möchten wir hinweisen. Wir sahen ziemlich regelmäßig bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von 0,4—0,5 g *Lecithin* in Form von 10%igem Lecithinsol *Merck* neben sonstigen uncharakteristischen Schwankungen der Leukocytenzahl und des qualitativen Blutbildes eine *Vermehrung der basophilen Leukocyten*, so daß diese Zellen häufig 10 oder 20%, vereinzelt auch 30% der Gesamtleukocytenzahl erreichten. Manchmal traten diese Vermehrungen der Basophilen wenige Stunden nach der Injektion, manchmal erst im Verlauf der nächsten Tage auf. Wir bemerken diesen Befund ausdrücklich, weil wir solche Beobachtungen bei unseren Untersuchungen über unspezifische Therapie im Zusammenhang mit der Injektion von anderen Stoffen sonst nicht gemacht haben, so daß man hier in der Tat an eine charakteristische Eigenschaft des Lecithins denken könnte, ferner auch, weil über die Ursachen der Änderungen der basophilen Leukocyten vorerst so gut wie nichts bekannt ist, und hieraus vielleicht später weitere Schlüsse gezogen werden können.

Im übrigen haben also unsere Tierversuche mit parenteraler Verabfolgung von Cholesterin und Lecithin für die Frage der physiologischen Zusammenhänge zwischen Lipidhaushalt und morphologischem Blutbild nichts Wesentliches ergeben. Dabei ist noch zu bemerken, daß beim Studium der Lipide die Übertragung von Ergebnissen des Tierversuches auf den Menschen besonderer Zurückhaltung bedarf, weil vergleichende Untersuchungen des Lipidstoffwechsels bei Herbivoren, Omnivoren und Menschen so starke Unterschiede ergeben haben, daß experimentelle Ergebnisse an Tieren auf diesem Gebiete für Fragen der menschlichen Physiologie und Pathologie kaum herangezogen werden können (WELTMANN und BIACH sowie LEFFKOWITZ und ROSENBERG).

Wir haben nun durch Untersuchungen *an Menschen* eine Förderung unseres Problems versucht. Wir vermieden hier den Weg der parenteralen Injektion und benutzten die *perorale Verabfolgung der Lipide*, um möglichst physiologischen Verhältnissen nahezukommen und auch in der Höhe der Änderungen des Blutlipidspiegels in den klinisch in Betracht kommenden Größenordnungen zu verbleiben. Es ist bekannt, daß peroral verabfolgtes, in Olivenöl gelöstes *Cholesterin* gut resorbiert wird und zu einem erheblichen Anstieg des Blutcholesterins führt. Besonders BÜRGER hat diese Vorgänge eingehend studiert

und gezeigt, daß die Hypercholesterinämie nach peroraler Zufuhr von 5 g Cholesterin in 100 g Olivenöl gelöst in 4 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um noch innerhalb desselben Tages zu normalen Werten zurückzukehren. Wir benutzten die Versuchsanordnung von BÜRGER und verfolgten die Cholesterinwerte sowie das morphologische Blutbild. Nach Ausschaltung derjenigen Versuche, bei denen die Bestimmung des Cholesterins im Blut einen fehlenden oder unzureichenden Anstieg ergab und nach Ausschaltung sonstiger Störungen im Verlauf der Versuchsanordnung verfügen wir noch über 14 Beobachtungen, in denen durch regelmäßig wiederholte Einzeluntersuchungen der

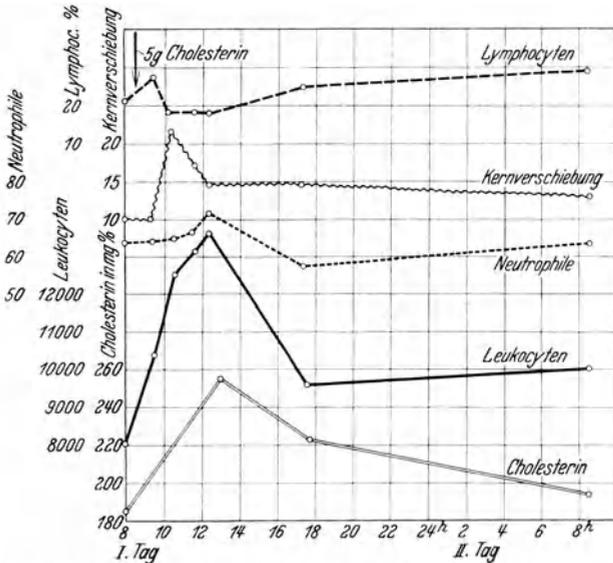


Abb. 11. Alimentäre Hypercholesterinämie mit Leukocytenanstieg.

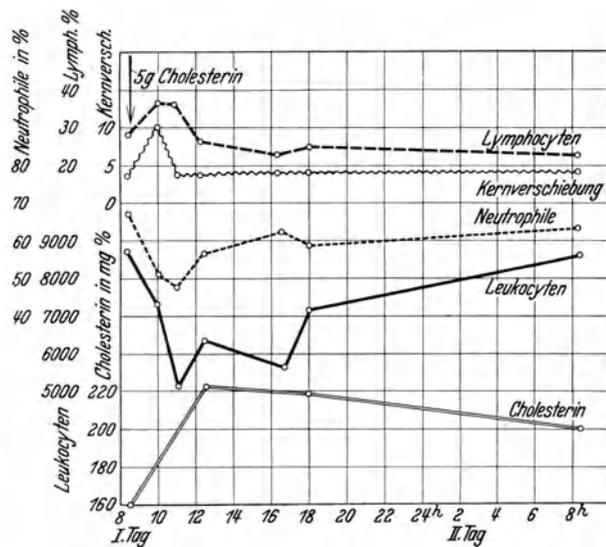
kurvenmäßige Ablauf der Veränderungen genau festgestellt wurde. Wir besprechen zunächst die Verhältnisse des *weißen Blutbildes*. Es ist festzustellen, daß bei den durch perorale Zufuhr herbeigeführten Änderungen des Blutcholesterinspiegels *erhebliche Änderungen des weißen Blutbildes* zustande kommen. Diese Änderungen gehen zweifellos über diejenigen hinaus, die man sonst bei alimentären Reizen beobachtet, wie wir auf Grund von großen eigenen Untersuchungsreihen aus früheren Jahren (HOFF und SIEVERS 1924) behaupten können; sie gehen auch über die Änderungen nach alleiniger Zufuhr von Olivenöl hinaus, wie auch schon von HIRSCH festgestellt wurde. So beobachteten wir bei normalen Ausgangswerten im Cholesterinversuch Leukocytenanstiege bis 13600, Anstiege der Kernverschiebungswerte bis über 20%, also Blutbildveränderungen, wie man sie sonst bei stärkeren Infektionen findet. Wenn also hiernach eine erhebliche Änderung des weißen Blutbildes zusammen mit den experimentell herbeigeführten Änderungen des Cholesterinspiegels feststellbar ist, so ist es andererseits kaum möglich, im Ablauf der hämatologischen Änderungen eine gleichbleibende Gesetzmäßigkeit zu erkennen. Wir verfügen über eine Reihe von Beobachtungen, in denen gleichzeitig mit dem Cholesterinanstieg eine *Leukocytose mit erheblicher Linksverschiebung* unter mehr oder weniger starkem Zurücktreten der Lymphocyten nachweisbar ist. Die Abb. 11 mag ein Beispiel solcher Beobachtungen anführen. Diese Versuche würden also einigermaßen mit den Ergebnissen von HIRSCH übereinstimmen. — Eine andere ungefähr ebenso große Gruppe von Untersuchungen ergab aber umgekehrt während der Hypercholesterinämie einen *Abfall der Leukocyten mit relativer Lymphocytose*. Dies würde also eher den Angaben von GERLOCZY entsprechen. Wir geben ein Beispiel hierfür in Abb. 12. Schließlich haben wir auch einige Fälle

beobachtet, in denen ganz uncharakteristische Schwankungen des weißen Blutbildes zustande kamen, die keinerlei Parallelismus mit der Kurve des Blutcholesterins erkennen lassen. Bei den *Eosinophilen* und *Monocyten* vermögen wir *keinerlei Gesetzmäßigkeiten* ihres Verhaltens zu erkennen. Im allgemeinen findet man, auch wenn im übrigen die Änderungen des weißen Blutbildes ziemlich regellos erscheinen, bei Anstieg der Leukocytenwerte eine Neigung zu Neutrophilie und Linksverschiebung, bei Abfall der Leukocytengesamtzahlen dagegen eine Neigung zur relativen Lymphocytose. Auffällig ist, daß sowohl bei Leukocytenabfall wie bei Leukocytenanstieg in der Regel eine deutliche *Vermehrung der stabkernigen neutrophilen Zellen* auftritt, also nicht nur bei Leukocytose mit Neutrophilie, wie es an sich zu erwarten wäre. Es ist kein Zufall, sondern entspricht unseren sonstigen Beobachtungen, wenn in Abb. 12 bei Leukocytenabfall und relativer Lymphocytose trotz dieses Abfalles der neutrophilen Zellen ein Anstieg der Linksverschiebungskurve zu bemerken ist.

Man kann also keine bestimmten qualitativen Blutveränderungen als regelmäßige Folge des Cholesterinanstieges bezeichnen. Es kommt sowohl Leukocytose wie Leukocytenabfall, sowohl myeloische als auch lymphatische Tendenz des Blutbildes vor; nur eine ziemlich regelmäßige Neigung zur Vermehrung der jüngeren neutrophilen Formen ist feststellbar. Unsere Versuche, durch eine Gruppierung nach klinischen Gesichtspunkten oder nach der Stärke und der Schnelligkeit des Cholesterinanstieges eine Erklärung dafür zu gewinnen, daß manche Versuchspersonen im Sinne der Abb. 11, andere dagegen im Sinne der Abb. 12 reagieren, hatten kein positives Ergebnis.

Man wird also geneigt sein, anzunehmen, daß *Änderungen im Lipoidhaushalt Änderungen des weißen Blutbildes herbeiführen können*, daß aber ein *besonders weitgehender Einfluß auf das weiße Blutbild oder ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen bestimmten qualitativen Blutveränderungen und dem Cholesterinhaushalt kaum besteht*.

Dieser aus den *experimentellen Untersuchungen* gewonnene Eindruck verstärkt sich, wenn wir weitere *klinische Beobachtungen* und Untersuchungen heranziehen. Wir haben seit längerer Zeit die Beschaffenheit des Blutbildes bei Krankheitsbildern mit starken Vermehrungen des Blutcholesterins genau verfolgt. Es ist auffällig, wie geringfügig die Abweichungen des weißen Blutbildes von der Norm in Fällen sein können, die ganz besonders hochgradige



Abweichungen vom normalen Cholesterinwert im Serum zeigen. In der folgenden Tabelle seien einige solche Beobachtungen aus letzter Zeit zusammengestellt.

Klinische Angaben	Cholesterin mg-%	Leuko- cyten	Eosino- phile	Baso- phile	Jugend- liche	Stab- kernige	Seg- ment- kernige	Mono- cyten	Lym- pho- cyten	Plasma- zellen
Lipoidnephrose	984	5250	2	1,5	—	14,5	50	6,5	26	—
Derselbe Fall nach 11 Wochen	264	—	3,5	2	—	2,5	56	5,5	30	0,5
„ „ „ 35 „	572	8900	5	1	0,5	5	40,5	10	35	0,5
Lipoidnephrose	624	7400	1	—	1	30,5	36,5	5,5	27	—
Ikterus	490	5350	3,5	1	—	17	41	5	32,5	—
Ikterus, Magenkrebs	580	9100	—	—	—	12	63	11	14	—
Diabetes mellitus	428	6450	—	0,5	1,5	27,5	56	4	10	0,5
Derselbe Fall nach 4 Tagen	416	5000	—	—	—	10,5	45,5	13	30,5	0,5
„ „ „ 10 „	282	4000	1	2,5	—	8	53,5	5	30	—
Diabetes mellitus	312	5800	2,5	—	0,5	16	27	7,5	46,5	—

Auch hier ist das einzige einigermaßen konstante hämatologische Symptom die Neigung zur Linksverschiebung. Bei den schweren Krankheitsbildern und Stoffwechselveränderungen, die bei solchen Fällen ganz abgesehen vom Lipoidhaushalt bestehen, muß es sehr fraglich bleiben, ob die Blutbildveränderung mit dem Lipoidhaushalt an sich zusammenhängt. Es ist eigentlich weniger die Veränderung des Blutbildes auffällig, als die Tatsache, daß die Blutbildabweichungen gegenüber der Norm trotz der hochgradigen Veränderungen der Blutzusammensetzung so relativ gering sind. Wir finden ähnliche Beobachtungen an vielen Stellen der kasuistischen Literatur, und erwähnen nur als Beispiel einen Fall von essentieller Cholesterinämie von BÜRGER, in dem die Gesamtlipoide des Serums auf 9,476%, das Cholesterin auf 0,686% erhöht war. Der Hämoglobinwert betrug in diesem Fall 100%, die Leukocyten 7200, Segmentkernige 50%, Myelocyten 0,5%, Lymphocyten 38%, Monocyten 7% und Eosinophile 4%, Normoblasten 0,5%. Solche Beobachtungen sind wenig geeignet, die Annahme derjenigen Forscher zu stützen, welche dem Lipoidhaushalt eine besonders wichtige oder gar entscheidende Bedeutung für die Zusammensetzung des weißen Blutbildes zuschreiben wollen. Man gewinnt den Eindruck, daß schnell einsetzende Änderungen des Lipoidspiegels, wie sie im Experiment herbeigeführt werden, Leukocytenveränderungen herbeiführen können, daß aber sehr erhebliche Abweichungen vom normalen Lipoidspiegel keine wesentlichen Änderungen des Blutbildes herbeiführen, wenn diese Abweichungen einigermaßen konstant sind.

Wenn man weiterhin klinisch beobachtete kurvenmäßige Veränderungen der Werte des Cholesterins und des Blutbildes betrachtet, so gewinnt man ein ähnliches Bild wie bei unseren oben dargestellten experimentellen Untersuchungen am Menschen. Es gibt zunächst *Anstiege der Leukocyten zusammen mit Anstiegen der Cholesterinwerte*, die etwa den Verhältnissen der Abb. 11 entsprechen. Dies trifft z. B. für die letzten Monate der *Schwangerschaft* zu, die mit Hypercholesterinämie sowie mäßiger Leukocytose und Linksverschiebung einhergehen. Auch im Zusammenhang mit der *Narkose* ist ein gleichzeitiger Anstieg des Cholesterins und der Leukocyten regelmäßig nachweisbar (SURANYI).

Solche Beobachtungen haben denn auch manche Forscher dazu veranlaßt, einen gesetzmäßigen ätiologischen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erscheinungen zu behaupten oder gar die Vermehrung des Cholesterins ganz allgemein als die Ursache aller möglichen Formen von Leukocytose hinzustellen.

Einer solchen Auffassung ist entgegenzuhalten, daß unter anderen Umständen ein gerade *entgegengesetzter Verlauf der Kurven* beobachtet werden kann. Wir verweisen auf die Verhältnisse beim Fieber. Nach GRIGAUT tritt bei kurzen Fieberbewegungen mit großer Regelmäßigkeit während des Fiebers ein Abfall des Cholesterinspiegels ein, der nach dem Fieber wieder ansteigt. Daß diese Gesetzmäßigkeit bei natürlichen Infektionskrankheiten oft erkennbar ist, entspricht auch den Befunden von CHAUFARD, STEPP, LAROCHE, BÜRGER und zahlreichen anderen Autoren. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß gleichzeitig mit diesem Cholesterinabfall der akuten fieberhaften Erkrankungen und spiegelbildlich zu demselben ein Anstieg der Leukocyten mit myeloischer Tendenz zustande kommt, und daß mit dem Abfall des Fiebers und der Leukocytenzahl in der 2. Phase ein Anstieg des Cholesterins einhergeht. Diese Gesetzmäßigkeit konnten wir auch im Experiment nachweisen, wenn wir künstlich Fieber und Leukocytose durch Einspritzung von Bakterienstoffen (Pyripher) beim Menschen hervorriefen. In Abb. 13 ist ein Beispiel angeführt, das diese Zusammenhänge erkennen läßt. Es handelt sich hierbei um eine Erscheinung, welche nicht nur bei natürlichen Infektionskrankheiten und bei Einspritzungen von Bakterienstoffen, sondern als häufige Reaktionsweise des Organismus auf die verschiedensten unspezifischen Reize zu beobachten ist (vgl. HOFF, „Unspezifische Therapie“). Um auch hierfür ein Beispiel zu geben, sei noch eine Kurve eingefügt, welche die Änderungen des weißen Blutbildes und des Blutcholesterins nach therapeutischer Einspritzung eines kolloidalen Schwefelpräparates darstellt (Abb. 14).

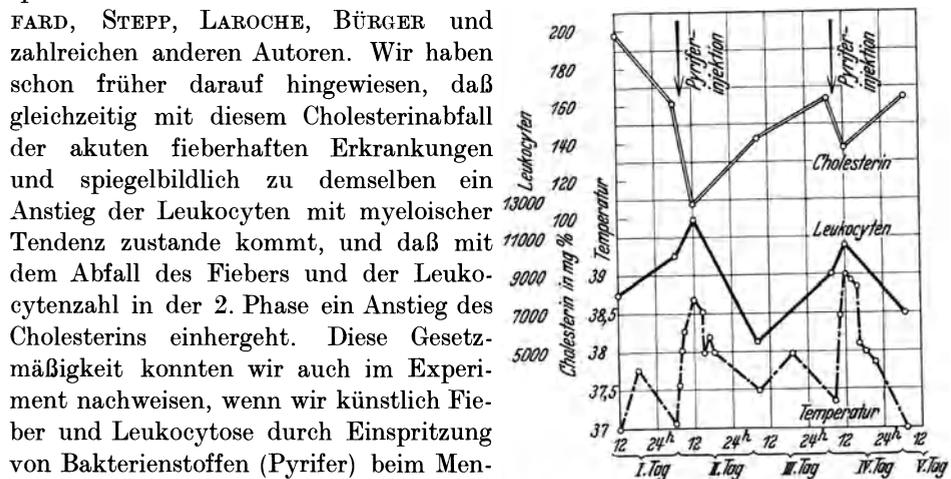


Abb. 13. Zusammenhänge zwischen Cholesterin, Leukocyten und Fieber bei Einspritzung von Bakterienstoffen.

Es handelt sich hierbei um eine Erscheinung, welche nicht nur bei natürlichen Infektionskrankheiten und bei Einspritzungen von Bakterienstoffen, sondern als häufige Reaktionsweise des Organismus auf die verschiedensten unspezifischen Reize zu beobachten ist (vgl. HOFF, „Unspezifische Therapie“). Um auch hierfür ein Beispiel zu geben, sei noch eine Kurve eingefügt, welche die Änderungen des weißen Blutbildes und des Blutcholesterins nach therapeutischer Einspritzung eines kolloidalen Schwefelpräparates darstellt (Abb. 14).

Wir fanden also sowohl bei den experimentellen Untersuchungen wie bei den angeführten klinischen Beobachtungen häufig eine zeitliche Übereinstimmung zwischen Änderungen des Cholesterinspiegels und Änderungen des weißen Blutbildes, welche an sich schon dazu veranlassen könnten, kausale Zusammenhänge zwischen diesen beiden Faktoren zu vermuten. Auffällig ist aber sowohl bei den Experimenten wie bei den klinischen Beobachtungen, daß die Kurven des weißen Blutbildes und des Cholesterins sowohl gleichsinnig als auch entgegengesetzt verlaufen können. Ein gleichsinniger Verlauf ist z. B. in der Beobachtung Abb. 11, in der Gravidität und in der Narkose zu beobachten; ein entgegengesetztes Verhalten sehen wir in den Beispielen der Abb. 12, 13, 14.

Diese Gegensätze lassen die Vermutung aufkommen, daß die beiden ins Auge gefaßten Veränderungen nicht, jedenfalls nicht immer, untereinander

abhängig sind, daß sie vielmehr beide von irgendwelchen anderen dritten Faktoren abhängig sein können, welche, zu irgendeinem Zeitpunkt einsetzend, die gleichzeitigen Schwankungen bedingen, aber je nach ihrer Beschaffenheit auf Cholesterinhaushalt und Leukocyten unterschiedlich einwirken können. Manche der hier in Betracht kommenden Faktoren haben wir in früheren Abschnitten bereits kennengelernt. Es sei darauf hingewiesen, daß in den meisten in diesem Abschnitt angeführten Beispielen, welche zusammen mit der Änderung des Lipoidspiegels einen *Anstieg der Leukocyten mit myeloischer Tendenz* aufwiesen, nämlich bei kurz dauernden fieberhaften Erkrankungen, bei der Wirkung von Bakterienstoffen und vielen unspezifischen Reizen, bei der Gravidität und in

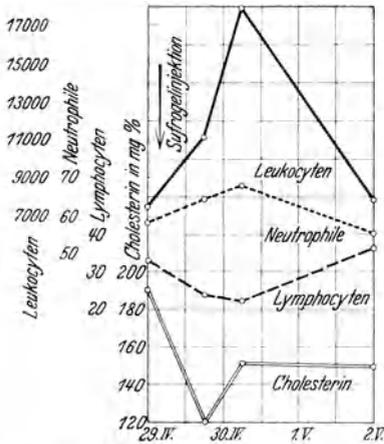


Abb. 11. Verhalten des Cholesterins und der Leukocyten bei unspezifischer Reiztherapie (Injektion eines kolloidalen Schwefelpräparates).

der Narkose der gemeinsame Faktor einer *Azidose* vorliegt, welcher für die Gestaltung des weißen Blutbildes von wesentlicher Bedeutung ist. Es ist dabei durchaus möglich, daß diese so verschiedenartigen Zustände, welche über den Mechanismus der Acidose einwirken, verschiedenartige Änderungen im Lipoidhaushalt nach sich ziehen.

Dies würde also bedeuten, daß andere mit den Änderungen des Cholesterinhaushaltes gemeinsam vorkommende humorale Veränderungen für die Gestaltung des Blutbildes von entscheidenderer Bedeutung sein können, als die Änderungen des Cholesterinspiegels selbst, an die man bei alleiniger Berücksichtigung des Lipoidhaushaltes und des morphologischen Blutbildes vielleicht

zuerst denken könnte. Gerade am Beispiel der Azidose läßt sich zeigen, daß unabhängig von Änderungen des Lipoidspiegels des Blutes allein diese Änderung im Säurebasenhaushalt den Ausschlag für die Beschaffenheit des morphologischen Blutbildes geben kann. Dies ist deutlich zu erkennen, wenn man bei schweren Diabetesfällen gleichzeitig das Blutbild, den Säurebasenhaushalt und die Cholesterinwerte des Serums untersucht. Man kann hierbei nicht selten finden, daß im Stadium schwerer Azidose eine hochgradige Leukocytose mit myeloischer Tendenz vorhanden ist und daß gleichzeitig sehr hohe Cholesterinwerte bestehen. Bei den gleichen Fällen kann man zu anderen Zeitpunkten, wenn die Azidose beseitigt ist, normale Leukocytenwerte eventuell mit relativer Lymphocytose beobachten, während gleichzeitig ebenfalls hochgradige Steigerungen der Cholesterinwerte bestehen können. Auch in anderen Fällen sind andere dritte Faktoren die Ursache der Änderung des Cholesterinspiegels und der Blutbildveränderung; z. B. tritt durch *Bakterienstoffe*, welche einen mächtigen Anreiz für die Produktion von myeloischen Zellen darstellen, eine hochgradige Leukocytose ein, und die gleichzeitigen Cholesterinschwankungen stellen nicht etwa die Ursache der Blutbildschwankungen dar.

Wir wenden uns nunmehr der Frage nach dem *Zusammenhang zwischen dem Blutcholesterinspiegel und dem roten Blutbild* zu. In unseren experimentellen Untersuchungen mit Cholesterinbelastungen haben wir auch den Hämoglobinwert,

die Erythrocytenzahl und die osmotische Resistenz der Erythrocyten bestimmt. Es fand sich gleichzeitig mit dem Anstieg des Blutcholesterinspiegels eine leichte *Vermehrung der Erythrocyten*, die zwischen 100 000 und 700 000 Zellen im Kubikmillimeter im Vergleich mit dem Anfangswert betrug. Wenn auch diese Vermehrungen teilweise innerhalb der Fehlerquelle der Methode liegen, so deutet die Gleichmäßigkeit dieser Befunde doch darauf hin, daß im zirkulierenden Blut während der Hypercholesterinämie eine Vermehrung der Erythrocyten wirklich vorhanden ist. Eine Änderung der osmotischen Resistenz konnten wir, von minimalen Schwankungen abgesehen, nicht feststellen. Auch über diese Teilfragen liegen bereits in der Literatur verstreut eine ganze Reihe von Angaben vor. Untersuchungen von THOMAS und LEBERT, DÖRLE und SPERLING sowie HALFER haben ergeben, daß sich durch Cholesterinfütterung bzw. Injektion zur Zeit des maximalen Cholesterinanstieges sowohl beim Versuchstier als auch beim Menschen eine Vermehrung der roten Blutkörperchen, eine Erhöhung der Hämoglobinwerte und ein Anstieg der osmotischen Resistenz der Erythrocyten findet. Bei diesen Beziehungen zwischen Erythrocytenzahl, Erythrocytenresistenz und Cholesterinhaushalt scheint die *Milz* eine wichtige Rolle zu spielen. Nach Untersuchungen von EPPINGER sowie von EPPINGER und STÖHR ist die Resistenz der roten Blutkörperchen in der Milzvene geringer als in der Milzarterie. Ferner haben HEERES und BOLT, SOPER, SOTTI und TORRI enge Beziehungen zwischen der Milzfunktion und dem Cholesterinhaushalt nachgewiesen. Schließlich wurde von DÖRLE gezeigt, daß die nach Cholesterinbelastung sonst eintretende Vermehrung und Resistenzsteigerung der Erythrocyten nach Milzextirpation nicht mehr vorhanden ist. Hiernach scheint die von der Milz geleistete Erythrocytenzerstörung sowie die von diesem Organ ausgehenden Einflüsse auf die Erythrocytenresistenz mit dem Cholesterinspiegel zusammenzuhängen. Gegenüber den übereinstimmenden Befunden der genannten Autoren, welche eine Resistenzsteigerung der Erythrocyten durch Cholesterinanstieg mit verschiedenen Versuchsanordnungen nachweisen konnten, möchten wir unseren eigenen negativen Befunden in dieser Frage keine entscheidende Bedeutung zumessen. Daß in der Tat der Anstieg des Blutcholesterins eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten hervorzurufen geeignet ist, scheint uns noch aus anderen Untersuchungen hervorzugehen, welche eine Resistenzsteigerung der Zellen gegenüber Schädigungen dartun, die nicht osmotisch bedingt sind. Wir denken an die Befunde von PRINGSHEIM, LINDBOM, REISS, BURMEISTER, welche durch Zufuhr von Cholesterin den Zerfall von Erythrocyten bei Kranken mit *paroxysmaler Hämoglobinurie* verhindern konnten. Hierbei läßt sich schon in vitro beim DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch die Hämolyse durch Cholesterin hemmen, wie PRINGSHEIM und BURMEISTER nachwiesen. Schließlich gehören hier auch die Heilerfolge her, welche KURZ und GRIMM durch Cholesterin per os bei dem hämolytischen Vorgang des Schwarzwasserfiebers erzielen konnten. Alle diese Ergebnisse sprechen dafür, daß dem Cholesterin in der Tat die Eigenschaft zukommt, daß es die Widerstandskraft der Erythrocyten gegen verschiedene hämolytische Schädlichkeiten und auch gegenüber der physiologischen Hämolyse zu steigern vermag. Es liegt nahe, die Vermehrung der Erythrocyten während des Cholesterinanstieges, die auch wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren feststellten, mit dieser Steigerung der Widerstandskraft der Zellen in Zusammenhang zu bringen. Möglicherweise spielen

diese Zusammenhänge auch eine Rolle bei der Wirkung der *Lebertherapie* der perniziösen Anämie. ADLER und SCHIFF haben gezeigt, daß während der Lebertherapie ähnlich wie die vitalgranulierten Erythrocyten auch die Cholesterinwerte im Serum ansteigen. Es kann sich hierbei nicht um eine alimentäre Hypercholesterinämie handeln, da auch Leberextrakte, welche frei von Cholesterin sind, wie das Hepatrat, in gleicher Weise einen Cholesterinanstieg hervorrufen. Es ist durchaus möglich, daß hierdurch die Lebensdauer der roten Blutkörperchen verlängert wird, wie auch ADLER und SCHIFF erwogen, und daß dieser Zusammenhang für die Heilwirkung der Lebertherapie, die im übrigen ja noch ganz ungeklärt ist, irgendeine Bedeutung hat.

Alle im vorigen berichteten am Menschen gewonnenen Ergebnisse haben lediglich die Beziehungen zwischen *Cholesterin* und Blutbild betroffen. Über die Frage des Einflusses von *Lecithin* auf das Blutbild vermögen wir außer den anfangs erwähnten tierexperimentellen Ergebnissen, etwa der Beeinflussung der Zahl der basophilen Leukocyten, keine weiteren positiven Resultate mitzuteilen. Je mehr wir uns mit diesen Fragen befaßten, desto mehr sahen wir, wie große Schwierigkeiten der Untersuchung entgegenstehen. Wir verweisen nur darauf, daß es schon schwer ist, ein chemisch einwandfreies Lecithin in genügenden Mengen zu erhalten, daß die parenterale Injektion wegen der oben genannten Schwierigkeiten für unsere Fragestellung wenig geeignet ist, daß die Resorption bei peroraler Verabfolgung recht zweifelhaft ist, und daß auch schließlich die quantitativen Bestimmungen im Blut in Gestalt von Reihenuntersuchungen erhebliche Schwierigkeiten machen. Wir vermögen also, wie gesagt, keine weiteren genügend tragfähigen Versuchsergebnisse mit Lecithin mitzuteilen. Es ist allerdings festzustellen, daß die in der Literatur vorliegenden Angaben über Beziehungen zwischen Lecithin und Blutbild auch den notwendigen kritischen Anforderungen nicht genügen, schon weil in der Regel die gleichzeitige Bestimmung des Lecithinspiegels neben dem Blutbild nicht einmal versucht wurde. Wir weisen also auf diese Lücke ausdrücklich hin, da die Erforschung der Beziehungen zwischen Lecithin und Blutbild und der etwaige Zusammenhang dieses Teiles des Lipoidhaushaltes mit dem Cholesterinhaushalt vielleicht noch interessante Ergebnisse zeitigen kann.

Schließlich sei noch auf ein Untersuchungsergebnis des Lipoideinflusses auf die *einzelnen Leukocyten* hingewiesen. STUBER hat gefunden, daß schon relativ kleine Mengen Cholesterin fast völlig die *Phagocytosekraft* der Leukocyten hemmen, und daß durch Zusatz einer Lecithinemulsion diese Hemmung aufgehoben wird, sobald der Zusatz von Lecithin zum Cholesterin wie 2 : 1 erfolgt. Ob diesen im Experiment erhobenen Befunden irgendeine physiologische Bedeutung zukommt, müssen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Wir vermerken schließlich noch, daß wir in unseren eigenen Versuchen auch beachtet haben, ob während der Belastung mit Cholesterin und Lecithin bei Tier und Mensch an den einzelnen Leukocyten in stärkerem Maße diejenigen Veränderungen nachweisbar waren, die wir als sog. *toxische Veränderungen der Leukocyten* zu bezeichnen gewohnt sind. Bekanntlich sind diese Veränderungen teilweise, besonders das Auftreten von Vakuolen im Protoplasmaleib der Leukocyten, mit Störungen im Lipoidhaushalt in Zusammenhang gebracht worden. Wir haben uns *nicht* davon überzeugen können, daß die Änderungen im Cholesterin- oder Lecithingehalt des Blutes, auch wenn sie im Tierversuch recht hoch-

gradig waren, zu irgendwelchen charakteristischen Veränderungen der einzelnen Leukocyten im Sinne der sog. toxischen Veränderungen geführt hätten.

Wir fassen die wichtigsten Ergebnisse in der Frage des Zusammenhanges der Blutlipoid- und des morphologischen Blutbildes zusammen: Stärkere schnell ablaufende Änderungen des Blutlipoidgehaltes gehen mit deutlichen Änderungen des qualitativen weißen Blutbildes einher. Bei experimentell herbeigeführtem Cholesterinanstieg wird sowohl Leukocytenanstieg mit myeloischer Tendenz als auch in anderen Fällen Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz beobachtet. Ziemlich regelmäßig findet sich bei Cholesterinanstieg eine Vermehrung der stabkernigen neutrophilen Formen. Auch bei klinischen Beobachtungen lassen sich sowohl Leukocytenanstiege mit myeloischer Tendenz zusammen mit dem Cholesterinanstieg als auch Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz nachweisen. Wenn hiernach auch stärkere Änderungen des Blutlipoidgehaltes, welche gleichzeitig eine starke Änderung des gesamten Blutchemismus bedeuten, Verschiebungen des weißen Blutbildes nach sich ziehen können, so scheint dem Zusammenhang zwischen Blutlipoiden und weißem Blutbild keine besonders wichtige Bedeutung für die normale und pathologische Physiologie des Blutes zuzukommen. Jedenfalls läßt sich zeigen, daß der Cholesterinspiegel unter dem Einfluß von Faktoren, die das weiße Blutbild entscheidend bestimmen, wie Änderungen des Säurebasenhaushaltes oder in die Zirkulation gelangte Bakterienstoffe, sich im Vergleich zum Blutbild sowohl gleichsinnig als auch gegensinnig als auch ganz uncharakteristisch verhält. Für das rote Blutbild scheint der Anstieg des Blutcholesterins in manchen Fällen mit einer Vermehrung der Erythrocyten sowie einer Steigerung der Widerstandskraft der einzelnen Zellen einherzugehen. Durch Lecithinzufuhr waren im Tierversuch Vermehrungen der basophilen Leukocyten zu erzielen.

6. Bluteiweißkörper und morphologisches Blutbild (Blutkörperchensenkung).

Die quantitativen Veränderungen der gesamten Bluteiweißkörper der Blutflüssigkeit und ihre Beziehungen zum morphologischen Blutbild wurden bereits im Abschnitt über den Wassergehalt des Blutes besprochen, da sie zum größten Teil mit Konzentrationsänderungen des Blutes zusammenhängen. Hier sind noch die *qualitativen Veränderungen innerhalb der verschiedenen Eiweißfraktionen* zu besprechen, die im Blute vorkommen, und von großer klinischer Bedeutung sind. Bekanntlich setzen sich die Bluteiweißkörper aus *Albumin*, *Globulin* und *Fibrinogen* in bei normalen Menschen konstanten Verhältnissen zusammen. Bei vielen krankhaften Zuständen kommt es zu *Veränderungen des Bluteiweißbildes*, indem besonders *Verschiebungen nach der grobdispersen Seite* hin, also in Richtung zum Globulin und Fibrinogen, und gleichzeitig Verringerungen der feindispersen Albuminquote eintreten. Ein solcher *Anstieg der grobdispersen Eiweißkörper* wird bei Fieber und Infektionskrankheiten, nach experimenteller Bakterieninjektion, bei Zuständen mit vermehrtem Gewebszerfall und bei den Reizen der unspezifischen Therapie sehr häufig beobachtet. Schon diese Aufzählung der Zustände, bei denen diese Veränderung des Bluteiweißbildes vorhanden ist, läßt erkennen, daß *gleichzeitig* bei solchen Zuständen sehr oft eine *Leukocytose* meist mit myeloischer Tendenz vorhanden ist. Auf diese Zusammenhänge ist auch schon wiederholt hingewiesen worden. Besonders von LANGSTEIN und MAYER, sowie MORAWITZ und REHN wurde betont, daß *allen Erkrankungen*,

die mit einer Vermehrung der weißen Blutzellen einhergehen, ein vermehrter Fibrinogengehalt eigen sei. Hieraus wurde auf genetische Zusammenhänge zwischen Fibrinogen und hämatopoetischen Organen geschlossen. Während die genannten Forscher einen *Zusammenhang zwischen dem Fibrinogen und den Leukocyten* annahmen, wurde von H. C. FREY die Auffassung entwickelt, daß die bei diesen verschiedenen krankhaften Zuständen vorhandene Vermehrung der grobdispersen Bluteiweißstoffe mit dem gleichzeitig nachweisbaren *Thrombocytenzerfall* zusammenhänge, daß diese grobdispersen Eiweißkörper direkt aus den zerfallenen Thrombocyten entstünden.

Bevor wir diese für unsere Problemstellung besonders wichtigen Fragen weiter erörtern, wollen wir noch ein weiteres sehr ausgedehntes Beobachtungsmaterial heranziehen, das hiermit zusammenhängt, nämlich die *Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen*. Über die Ursache der bei vielen krankhaften Veränderungen auftretenden Senkungsbeschleunigung ist eine außerordentlich große Literatur erwachsen, in der außer dem Einfluß der Serumeiweißkörper auch die Abhängigkeit von den Blutlipoiden und von vielen anderen Faktoren ausgiebig erörtert wurde. Erst die letzten Jahre haben hier grundlegende neue Ergebnisse gebracht, die übereinstimmend ergeben haben, daß die *Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ganz überwiegend von dem Mischungsverhältnis der Serumeiweißkörper abhängt*. Es ist schon länger bekannt, daß häufig bei erhöhter Senkungsbeschleunigung eine relative Globulinvermehrung zu Ungunsten des Albumins vorlag, aber erst die systematische Mithineinziehung auch der Fibrinogenwerte ergab eine befriedigende Formulierung der Gesetzmäßigkeiten der Blutsenkung. WESTERGREN, THEORELL und WIDSTRÖM haben in dieser Weise gezeigt, daß die Senkungsreaktion eine besonders starke Abhängigkeit von der Fibrinogenquote aufweist. Sie berechneten nach der auf S. 29 bereits besprochenen Korrelationsrechnung für die Beziehungen zwischen Senkungsgeschwindigkeit und Fibrinogen einen Korrelationsfaktor $\gamma = 0,50$ bei einem mittleren Fehler $\epsilon = \pm 0,10$. Nach Erforschung dieser Zusammenhänge auch für die anderen Bluteiweißkörper ist es den Autoren möglich gewesen, eine empirische Formel aufzustellen, welche von dem Bluteiweißbild ausgehend ermöglicht, die erwartete Senkungsgeschwindigkeit so auszurechnen, daß gegen die beobachteten Werte nur ein recht kleiner Fehler besteht. Ihre Formel lautet:

$$\text{Senkungsgeschwindigkeit} = 140,4 \times \text{Fibrin-\%} + 6,22 \times \text{Globulin-\%} - 6,09 \times \\ \times \text{Albumin-\%} - 24,5.$$

Bei akuten Krankheitszuständen betrifft die Eiweißverschiebung ganz überwiegend eine Vermehrung der Fibrinfraktion. Bei chronisch-pathologischen Zuständen tritt die Globulinzunahme stärker hervor, wie es z. B. bei der Tuberkulose aus manchen Ergebnissen von HANTSCHMANN und STEUBE hervorgeht. Diese Untersuchungen von WESTERGREN und Mitarbeitern finden eine weitgehende Bestätigung durch unabhängig von ihnen bald nachher erschienene Mitteilungen von BENDIEN und SNAPPER. Auch diese Forscher fanden parallel mit der Senkungsbeschleunigung in der Regel eine Fibrinogenerhöhung; meist war bei der Senkungsbeschleunigung das Fibrinogen stärker erhöht als das Globulin. Wenn trotz großer Senkungsbeschleunigung in einzelnen Fällen die Fibrinogenmenge normal war (z. B. bei Lebercirrhose), ließ sich eine besonders starke Globulinvermehrung nachweisen. Die höchsten Senkungswerte waren sowohl durch Fibrinogen — wie durch Globulinsteigerungen charakterisiert. Auch

diese Untersuchungen zeigen, daß wir *durch die Bestimmung der Blutsenkungsbeschleunigung im wesentlichen eine Verschiebung des Bluteiweißbildes nach der grobdispersen Seite feststellen*. Auch BENDIEN und SNAPPER haben eine Formel zur Berechnung der zu erwartenden Blutsenkung aus dem Bluteiweißbild angegeben, welche mit den tatsächlich gefundenen Werten befriedigend übereinstimmende Resultate ergab. Da wir demnach aus den Verschiebungen des Bluteiweißbildes die Senkungsbeschleunigung errechnen können, ist es *auch umgekehrt gerechtfertigt, aus einer gefundenen Senkungsbeschleunigung auf eine zugrunde liegende Änderung des Bluteiweißbildes zu schließen*, so daß wir berechtigt sind, die Ergebnisse der riesigen Literatur über Blutkörperchensenkung mit zur Diskussion der Fragen der Bluteiweißkörper heranzuziehen.

Da nach unseren obigen Angaben die Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper außerordentlich oft mit einer Leukocytose einhergeht, und da andererseits die Verschiebung des Bluteiweißbildes zugunsten der grobdispersen Fraktionen zu einer Senkungsbeschleunigung führt, ist schon theoretisch zu erwarten, daß die *Beschleunigung der Blutkörperchensenkung oft gleichzeitig mit einer Leukocytose einhergeht*. Dies entspricht in der Tat einem ungemein häufigen klinischen Befund. Auf die Zusammenhänge zwischen Blutsenkung und Blutbild hat bereits VARGA in einer Arbeit hingewiesen, welche den charakteristischen Titel hat: „Über den Parallelismus zwischen dem SCHILLINGSchen und ARNETHschen Blutbild und der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutzellen.“ VON VARGA kam zu dem Ergebnis, daß in der Regel bei Vermehrung der Leukocyten hohe Senkungsgeschwindigkeitswerte, bei niedrigen Leukocytenzahlen langsamere Senkungen vorhanden sind. Hierbei steht nach seinen Angaben, vom Einfluß besonderer Faktoren abgesehen, die Zahl der Eosinophilen, der Lymphocyten und der Mononukleären in einem umgekehrten, die Zahl der Jugendformen in einem geraden Verhältnis zur Senkungsgeschwindigkeit. In unserer Ausdrucksweise würde das heißen, daß *häufig die Senkungsbeschleunigung mit myeloischer Tendenz, die langsamere Senkung mit lymphatischer Tendenz des Blutbildes einhergeht*.

Auch aus diesen Zusammenhängen ergibt sich also die oben bereits einmal aufgeworfene Frage, ob zwischen der Leukocytose und der Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper, welche die Senkungsbeschleunigung ja anzeigt, kausale Zusammenhänge bestehen. Wir halten es für wichtig, das häufige gemeinsame Auftreten von Leukocytose und Senkungsbeschleunigung zu unterstreichen, betonen aber, daß nach unserer eigenen Auffassung die von verschiedenen Seiten angenommenen *kausalen Beziehungen zwischen Leukocytose und Änderungen des Bluteiweißbildes nicht zu Recht bestehen*.

Zu dieser Auffassung führen folgende Beobachtungen und Überlegungen: Es ist allerdings sehr oft Senkungsbeschleunigung und Leukocytose zusammen nachweisbar, aber die genauere Analyse der Einzelfälle ergibt, daß der Zusammenhang zwischen beiden Phänomenen doch kein sehr enger ist. Von einem Parallelismus der beiden Kurven kann in vielen Fällen keine Rede sein. Wenn wir klinisch sowohl die Leukocytenzählung als auch die Senkung durchführen, so deswegen, weil nicht selten die eine Methode ein positives Ergebnis gibt, wenn die andere versagt. Gerade die *Unterschiede der Resultate* erklären es, daß erst die gegenseitige Ergänzung der Methoden klinisch wertvolle Resultate bringt. Besonders im Beginn von akuten Infektionskrankheiten ist oft feststellbar, daß bereits

eine starke Leukocytose besteht, während die Senkung noch normal ist. Bei Pneumonie kann die Senkungsbeschleunigung z. B. manchmal erst 30 Stunden nach Krankheitsbeginn auftreten (LEFFKOWITZ), während das morphologische Blutbild schon vorher stark verändert ist. Auch bei akuten umschriebenen Peritonealkrankheiten, Appendicitis und Cholecystitis ist in den ersten 36 Stunden keine Senkungsbeschleunigung nachweisbar (JOSEPH und MARCUS, TROELL). Bei der Malaria kann sich sogar manchmal während der Fieberzacke zusammen mit der Leukocytose die Senkung relativ verlangsamen, um dann nach dem Fieberabfall beschleunigt zu sein (PATERNI, LEFFKOWITZ). Wenn in dieser Weise also die Senkungsbeschleunigung oft der Veränderung des weißen Blutbildes zeitlich folgt, so kann sie andererseits die morphologischen Veränderungen stark überdauern. So kann bei Malaria, wenn die Leukocytenzahlen kaum mehr verändert sind, die Senkungsbeschleunigung noch 2 Monate nach Abschluß des Fiebers erhebliche Grade erreichen (BENVENUTI).

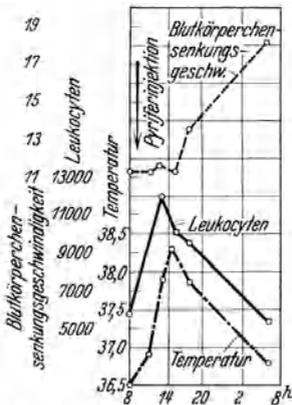


Abb. 15. Beispiel eines unabhängigen Verlaufes der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Leukocytose nach Einspritzung von Bakterienstoffen.

Auch im Experiment läßt sich zeigen, daß der Anstieg der Leukocyten und der Anstieg der Senkungsbeschleunigung zeitlich nicht übereinstimmt, wenn auch z. B. bei lang dauerndem Fieber ebenfalls im Experiment oft zur gleichen Zeit Leukocytose und Senkungsbeschleunigung bestehen. Abb. 15 gibt ein Beispiel der Änderungen des Blutbildes und der Blut-senkung nach Einspritzung von Bakterienstoffen (Pyrifer) beim Menschen. Die Senkungsbeschleunigung tritt erst später als die Leukocytose auf.

Nach den bisherigen Ergebnissen ist also zunächst ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Änderungen der Bluteiweißkörper in Richtung zur grobdispersen Seite und morphologischem Blutbild in dem Sinne auszuschließen, daß die Bluteiweißänderung die Ursache der Leukocytenveränderung wäre. Das ist nicht möglich, da häufig die Leukocytenveränderung der Veränderung des Bluteiweißbildes zeitlich vorausgeht. Aber auch einen entgegengesetzten ätiologischen Zusammenhang in dem Sinne, daß die Leistungssteigerung des hämatologischen Apparates, welche durch die Leukocytose erkenntlich wird, die Ursache der Verschiebung des Bluteiweißbildes wäre, erscheint uns nicht sehr wahrscheinlich. Zunächst ist festzustellen, daß die stärksten Leukocytosen, wie sie bei der Leukämie vorliegen, jahrelang mit normalen Werten des Bluteiweißbildes einhergehen können (NÄGELI), daß auch die Fibrinogenwerte dabei normal befunden werden. Ferner gibt es nicht nur, wie gesagt, *hohe Leukocytosen ohne gleichzeitige Senkungsbeschleunigung*, sondern auch *hohe Senkungsbeschleunigungen ohne gleichzeitige Leukocytosen*. Es ist in diesen Fällen also kein Anhaltspunkt dafür vorhanden, daß eine verstärkte Leistung des myeloischen Systems die Ursache der Veränderung des Bluteiweißbildes sein könnte. Um ein Beispiel hierfür anzugeben, verweisen wir auf häufige Befunde bei *rheumatischen Gelenkerkrankungen*, bei denen oft hochgradige Senkungsbeschleunigungen ohne bemerkenswerte Veränderungen des morphologischen Blutbildes gefunden werden. Wir haben uns davon überzeugt, daß bei dieser

Krankheitsgruppe gerade dies Verhalten sehr charakteristisch und von erheblicher klinischer Bedeutung ist, z. B. auch zur Abgrenzung gegenüber den deformierenden Arthrosen, welche keine Senkungsbeschleunigung aufzuweisen pflegen. Die hochgradigen Senkungsbeschleunigungen bei chronischen Arthriden wurden schon vor Jahren von ASSMANN und HOLZWEISSIG beschrieben, die auch auf den Parallelismus mit der Erhöhung der Fibrinogenwerte hinwiesen, der dann durch die Forschung der letzten Jahre bestätigt wurde. Um das gegensätzliche Verhalten von Blutbild und Blutsenkung bei rheumatischen Gelenkerkrankungen zahlenmäßig zur Anschauung zu bringen, seien im folgenden einige Werte aufgeführt, die wir aus eigenen Beobachtungen der letzten Zeit zusammengestellt haben:

Diagnose	Senkung nach WESTERGREN		Erythrocyten	Leukocyten	Eosino- phile	Baso- phile	Jugend- liche	Stab- kernige	Seg- ment- kernige	Mono- cyten	Lympho- cyten
	1.Std. u.	2.Std.									
Chronische Polyarthrit.	60	93	4 890 000	8250	2	1	—	2,5	75	1	18,5
Chronische Polyarthrit.	69	103	5 590 000	6650	3	—	—	2	64	2,5	28,5
Subakuter Gelenkrheu- matismus	50	100	4 810 000	7550	0,5	—	—	3	40,5	4,5	51,5
Chronische Polyarthrit.	30	55	4 930 000	8450	2	—	—	1	63	3	31
Subakute Polyarthrit.	32	80	5 020 000	6800	4,5	—	—	3	65	1,5	41,5
Primär chronische Poly- arthrit. mit sub- akuten Schüben	93	103	4 090 000	7950	2,5	0,5	—	5	68,5	5,5	18
Polyarthrit. chronica . .	55	84	4 840 000	11100	2,5	0,5	—	8,5	54	3	21
Chronische Infekt- arthrit.	38	63	5 120 000	7350	3,5	—	—	5,5	44,5	3,5	43

Es mag ja möglich sein, daß neben anderen Faktoren die Leukocytose und der damit oft einhergehende Leukocytenzerfall bei der Entstehung der Verschiebung der Bluteiweißwerte irgendwie mitwirken. Es widerspricht nur unserer Meinung von diesen komplizierten Zusammenhängen, wenn man aus einseitig hämatologischer Einstellung heraus nun die Änderung des Bluteiweißbildes einfach durch die Änderung des weißen Blutbildes erklären will, wie es von verschiedenen Forschern, wie oben erwähnt, versucht worden ist. Zusammen mit den chemischen und morphologischen Veränderungen des Blutes verlaufen hierbei so tiefgreifende sonstige Stoffwechselveränderungen, z. B. Steigerungen des Gesamteiweißzerfalls und des Gesamtstoffwechsels, daß es sicher nicht berechtigt ist, lediglich den Leukocytenapparat für die Änderungen der Bluteiweißwerte anzuschuldigen. Dasselbe gilt für die Theorie von H. C. FREY, welcher die Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper einfach als Folge eines Thrombocytenzerfalls erklärt. Wir haben uns schon früher gegen diese Theorie gewandt, die uns gegenüber der Schwierigkeit und Kompliziertheit dieser Probleme viel zu einseitig zu sein scheint, abgesehen davon, daß wir einen Thrombocytensturz bei den in Frage kommenden Zuständen durchaus nicht so regelmäßig beobachten können wie H. C. FREY es angibt. Es liegen Ergebnisse vor, welche auf eine Mitwirkung der Leber bei der Aufrechterhaltung der normalen Bluteiweißwerte sprechen (NOLF, WHIPPLE, FOSTER, MANN und MAGATH, Literatur bei JÜRGENS), zweifellos spielt auch das Knochenmark hierbei eine große Rolle, wie die interessanten Abweichungen der

Plasmaeiweißfraktionen bei Myelomen zeigen. Speziell für die Fibrinogenbildung scheint sowohl Leber als auch Knochenmark in Betracht zu kommen. Diese Fragen sind aber noch ganz im Fluß. Uns liegt hier nur an der Feststellung, daß ein Zusammenhang in dem Sinne, daß die morphologischen Veränderungen des leukocyitären Apparates die entscheidende Ursache der Änderungen der Bluteiweißstoffe wären, nicht sehr wahrscheinlich oder zum mindesten nicht bewiesen ist. Wir möchten es für wahrscheinlicher halten, daß die morphologischen Blutveränderungen und die Änderungen des Bluteiweißbildes untereinander weitgehend unabhängig sind, wie ja auch oft zeitlich unabhängig voneinander beide die Folge von übergeordneten gemeinsamen Ursachen sind. Man kann sich z. B. wohl vorstellen, daß irgendwelche Infektionserreger das myeloische System zu einer Leukocytose reizen und daß sie außerdem auf bisher unübersehbaren Wegen durch Schädigung der verschiedensten Organfunktionen auch eine Änderung des Bluteiweißbildes herbeiführen. Interessant ist aber ein Zusammenhang zwischen dem Serumeiweißbild und der Leistung der einzelnen Leukocyten. Bei Leukocytose besteht meist gleichzeitig Globulinvermehrung. Nach HÖBER und KANAI sind es gerade die Globuline, welche die Phagocytose der Leukocyten fördern, indem sie die Agglutination zwischen diesen Zellen und den zu phagocytierenden Teilen begünstigen. Es wird also auch hier durch die humorale Änderung, welche die Leukocytose begleitet, die Zelleistung gefördert.

Die Ergebnisse von HÖBER und KANAI, daß die Globuline die Agglutination der Leukocyten fördern, finden eine interessante Parallele in wichtigen kürzlich mitgeteilten Beobachtungen von JÜRGENS über die Abhängigkeit der Thrombocytenagglutination vom Serumeiweißbild. JÜRGENS fand, daß eine Albuminvermehrung mit herabgesetzter Plättchenagglutination, verlängerter Blutungszeit und verlängerter Thrombosezeit einhergeht, während andererseits Globulinvermehrungen mit vermehrter Thrombosebereitschaft verbunden sind. In dieser Weise scheint das Serumeiweißbild eine wichtige Rolle bei manchen Zuständen mit *hämorrhagischer Diathese* zu spielen. Nach JÜRGENS sind die Krankheitsbilder der WERLHOF-Gruppe durch eine beträchtliche relative Albuminvermehrung charakterisiert; die gleiche Verschiebung zugunsten der Albumine wurde bei experimenteller Benzol- und Bleivergiftung beobachtet. Dem gegenüber war eine andere Gruppe der hämorrhagischen Diathesen, nämlich Hämophilie, Skorbut, Purpura rheumatica und Thrombasthenie, durch eine normale Verteilung der Plasmaeiweißkörper gekennzeichnet. Während sonst im allgemeinen die Verschiebungen der Plasmaeiweißkörper nach der grobdispersen Seite besonderes klinisches Interesse fanden, scheint hiernach auch eine Verschiebung nach der entgegengesetzten Seite zugunsten des Albumins eine besondere Bedeutung zu haben.

Es sei in diesem Zusammenhang auch erwähnt, daß eine weitere seltene Gruppe der hämorrhagischen Diathese ebenfalls durch eine Anomalie der Serumeiweißkörper gekennzeichnet ist, nämlich die Fälle mit Blutungsbereitschaft infolge von fast völligem *Schwund des Fibrinogens*. Von diesem interessanten Krankheitsbild sind bisher 4 Fälle bekanntgeworden (RABE und SALOMON, OPITZ und FREI, OPITZ und SILBERBERG, JÜRGENS und TRAUTWEIN).

Es besteht also kein Zweifel, daß auch die humoralen Veränderungen der Bluteiweißkörper enge Beziehungen zur Hämatologie im engeren Sinne haben, und daß Beziehungen des Bluteiweißbildes zur Blutmorphologie in sehr interessante Probleme der inneren Medizin hineinführen.

7. Der Einfluß von ins Blut gelangenden körpereigenen Stoffen auf das morphologische Blutbild.

Die verschiedensten körpereigenen Stoffe können auf das morphologische Blutbild eine tiefgreifende Wirkung ausüben, und ein wesentlicher Anteil der Regulationsvorgänge des Blutes wird von körpereigenen Stoffen, besonders von Hormonen geleistet.

Ein charakteristisches Beispiel für den Einfluß von in die Blutflüssigkeit gelangenden aus dem Organismus selbst stammenden Substanzen stellt das Krankheitsbild der *paroxysmalen Hämoglobinurie* dar. Hierbei tritt infolge Hämolyse der Erythrocyten innerhalb des Kreislaufs das *Hämoglobin* plötzlich in großen Mengen als unphysiologische Beimischung in das Plasma ein. Infolgedessen kommt es zu einer *starken Leukocytose*, die ganz nach der Regel der gesetzmäßigen Reaktionsweise der Leukocyten abläuft. Gleichzeitig mit der Leukocytose ist auch Fieber, Azidose, Blutzuckeranstieg ganz ähnlich wie bei kurz dauerndem infektiösem Fieber nachweisbar (HOFF und KELS). Auf Abb. 16 sind die wesentlichsten Veränderungen dargestellt.

Was bei der plötzlichen Überschwemmung des Blutserums mit Hämoglobin bei paroxysmaler Hämoglobinurie in stärkstem Grade eintritt, ist in geringerem Maße auch bei *Resorption von Blutungen* aus dem Gewebe oder den Körperhöhlen nachweisbar. Auch bei der Resorption solcher Blutungen kommt es zu Leukocytose mit Linksverschiebung, meist unter Absinken der Eosinophilen. Da gleichzeitig Fieber auftreten kann, besteht auch hierbei größte

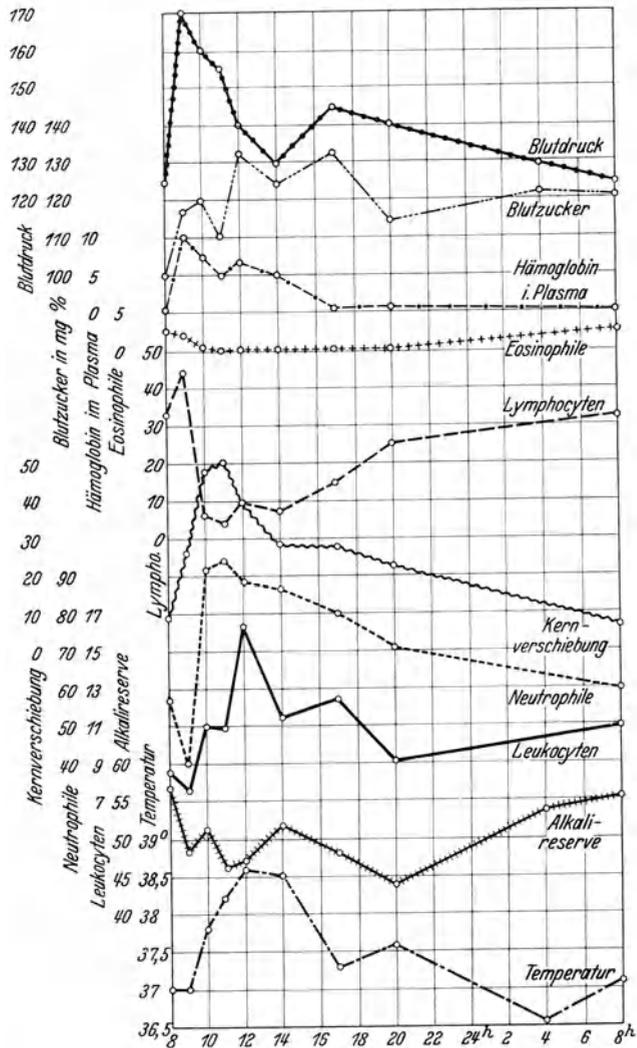


Abb. 16. Änderungen des Blutbildes und der chemischen Verhältnisse des Blutes bei einem Anfall von paroxysmaler Hämoglobinurie. [Nach HOFF und KELS: Dtsch. Arch. klin. Med. 160 (1928).]

Ähnlichkeit mit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten infolge einer Infektion. Es ist wichtig, diese durch Resorption von körpereigenen Blutzerfallsstoffen eintretenden Leukocytosen zu kennen, damit man nicht in diagnostische Irrtümer gerät. Die in der Literatur vielfach übliche Gleichsetzung von Leukocytose und Linksverschiebung mit Infektion ist auch hier ganz fehlerhaft. Ich kenne einen Fall, bei dem bei einem traumatischen Bluterguß im Kniegelenk wegen leichten Fiebers, erheblicher Leukocytose und Linksverschiebung eine Infektion des Gelenkes angenommen und ein operativer Eingriff vorgenommen wurde, der schließlich zur Amputation führte. Ein Infekt lag nicht vor, der Arzt hatte sich durch die morphologische Blutveränderung täuschen lassen, die nichts mit Infektion zu tun hatte, sondern ganz unspezifisch war. Die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten ist eben eine unspezifische Reaktionsform des Organismus, die nicht nur bei Infektion, sondern auch bei vielen anderen Störungen des vegetativen Gleichgewichtes, z. B. bei Azidose, Calciumanstieg, Cholesterinanstieg, zentralnervösen Reizen und auch durch Wirkung von körpereigenen Substanzen eintreten kann.

Diejenigen körpereigenen Stoffe nun, welche in besonders wirksamer Weise auf das morphologische Blutbild einwirken, sind die *Hormone*. Dies ist ohne weiteres zu verstehen, wenn man sich überlegt, daß die Hormone auf die humoralen Verhältnisse des Blutes einen tiefgreifenden Einfluß ausüben, z. B. das Epithelkörperhormon und das Schilddrüsenhormon auf Kalkhaushalt bzw. Säurebasenhaushalt und Gesamtumsatz. Ferner sind die Hormone auch für den Erregungszustand im vegetativen Nervensystem von entscheidender Bedeutung. Da nun das morphologische Blutbild sowohl von der humoralen Zusammensetzung der Blutflüssigkeit als auch vom Erregungszustand im vegetativen Nervensystem nach unserer früheren Darstellung in gesetzmäßiger Weise abhängig ist, ist eine Abhängigkeit auch von den Hormonen von vornherein zu erwarten. NÄGELI hält „die ganze Erythropoese und Leukopoese für innersekretorisch und hormonal bedingt“.

Die Abhängigkeit des Blutbildes von den Hormonen soll hier nur kurz in den wesentlichsten Punkten besprochen werden, da quantitative Bestimmungen des Hormongehaltes im Blute, die mit den morphologischen Veränderungen in Beziehung zu setzen wären, kaum vorliegen. Die Besprechung des Einflusses der Hormone auf das weiße Blutbild wird dabei ganz entbehrlich sein, da hierüber STOCKINGER in diesen Ergebnissen soeben ausführlich berichtet hat. Auf Wunsch des Herausgebers habe ich demnach meine Ausführungen über den Einfluß der Hormone auf die Leukocyten gestrichen; ich verweise auf die Darstellung von STOCKINGER.

Besonders wichtig ist der Einfluß des *Hormons der Schilddrüse* auf das Blutbild. Außer dem hervorragenden Einfluß auf das weiße Blutbild (besonders Anregung des myeloischen Systems, Verstärkung der Oxydasebildung, vgl. STOCKINGER) übt das Schilddrüsenhormon auch eine zweifellose Wirkung auf das *rote Blutbild* aus, wie aus einer großen Literatur hervorgeht, die wir nicht im einzelnen anführen wollen. Wir verweisen auf die Zusammenstellungen von DEUSCH, CURSCHMANN und neuerdings THADDEA. Das Thyroxin hat eine ausgesprochene *erythropoetische Wirkung*. Auch die Regeneration des roten Blutbildes bei experimenteller Aderlaßanämie wird durch Thyroxin gefördert, durch Schilddrüsenexstirpation ausgesprochen gehemmt. In guter Übereinstimmung

hiermit ist relativ häufig bei Basedow eine Vermehrung der Erythrocyten und der Reticulocyten beobachtet worden, bei Myxödem dagegen Verringerungen der roten Blutzellen und des Hämoglobins. In geeigneten Fällen kann durch Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz eine Anämie beseitigt werden, wie ROOS, KOCHER und EPPINGER gezeigt haben.

Das *Adrenalin*, das *Hormon der Nebenniere*, hat auf das weiße Blutbild eine ähnliche Wirkung im Sinne der Herbeiführung einer myeloischen Tendenz und einer verstärkten Oxydaseproduktion (Einzelheiten vgl. STOCKINGER), wie das Thyroxin. Auch auf die Erythropoese soll das Adrenalin nach Ansicht verschiedener Autoren einwirken. Die Befunde gehen aber hier auseinander.

Der Einfluß von *Insulin*, sowie der *Hypophysenhormone* auf das weiße Blutbild ist ebenfalls von STOCKINGER eingehend beschrieben worden.

Die *Hormone der Keimdrüsen* haben einen besonderen Einfluß auf das rote Blutbild. Schon lange hat man die *Chlorose*, diese geschlechtsgebundene Krankheit der weiblichen Entwicklungsjahre, als Beispiel für die hormonale Bedeutung der weiblichen Keimdrüsen für das Blutbild aufgestellt (VON NOORDEN, NÄGELI). Hiermit stimmt gut überein, daß nach DENECKE und JOSAM die Verabfolgung von *Ovarialhormon* eine starke Ausschwemmung von jungen Erythrocyten herbeiführt. Gleichzeitig ist auch eine myeloische Tendenz des weißen Blutbildes nachweisbar. Diese Wirkung des Keimdrüsenhormons ist geschlechtsspezifisch und läßt sich am männlichen Tier nicht demonstrieren. Dagegen sind am männlichen Tier ganz entsprechende Einwirkungen auf das Blutbild durch *Hodenextrakt* zu erzielen, wie MOLTENI, TRUFFI und FERRARI zeigen konnten.

Besonders wichtig sind zweifellos auch die humoralen Zusammenhänge, die zwischen morphologischem Blutbild und der Funktion von *Leber* und *Milz* bestehen. Die Bedeutung der Leber für das Blutbild ist ja in stärkster Weise durch die praktische Bedeutung der Lebertherapie bei perniziöser Anämie erkennbar geworden. Auch die Einflüsse der Milz auf die Blutbildung, die ja beispielsweise durch die Blutveränderungen nach Milzextirpation eindrucksvoll erkennbar werden, sind hinreichend bekannt. Wir verweisen hier nur auf diese wichtigen Zusammenhänge, ohne auf diese Fragen weiter einzugehen, einmal weil sie an vielen Stellen der Literatur in den letzten Jahren sehr eingehend behandelt sind, andererseits, weil die chemische Seite des Problems des Leber- und Milzeinflusses auf das Blutbild, und wir können noch hinzufügen des Einflusses der *Magenfunktion* auf das Blutbild vorläufig noch sehr wenig zu übersehen sind.

Auch die Wirkung der Hormone auf das Blutbild ist damit nicht erschöpft, daß sie auf die blutbildenden Organe einwirken und diese zu Änderungen der Zellabgabe in das zirkulierende Blut veranlassen. Es sind auch noch Einflüsse auf die einzelnen bereits in der Zirkulation befindlichen Zellen nachweisbar. Wiederum ist bemerkenswert, daß dieselben Einflüsse, welche besonders das myeloische System zu vermehrter Tätigkeit reizen, auch die einzelnen Zellen in ihrer biologischen Funktion fördern. Hier ist auf die *Beeinflussung der Phagocytosetätigkeit durch innere Sekrete* hinzuweisen, die von ASHER zusammen mit FURUYA, MASUNO und ABE studiert wurde. Vor allem die Entfernung der Schilddrüse hat bei Versuchstieren eine schwere Schädigung der Phagocytosefähigkeit der Leukocyten zur Folge. In geringerem Grade ist eine solche Störung der Phagocytose auch nach Entfernung der Milz, des Ovariums und der Hoden

feststellbar. Wenn man solchen Tieren die Hormone der Drüsen zuführt, welche ihnen operativ entfernt wurden, so wird das phagocytäre Vermögen ihrer Zellen wieder hergestellt. Die Anregung der Phagocytose durch Milzhormon, das sog. Prosplen, wurde auch von SCHLIEPHAKE und von PHILIPSBORN beobachtet, der Einfluß der Schilddrüsenexstirpation und Kastration auch von BIERSTEIN und RABINOWITCH.

Schließlich ist noch die Frage zu erörtern, ob die bei der dauernden Zerstörung von Blutzellen im Körper entstehenden Abbauprodukte derselben nicht irgendwie wieder eine humorale Wirkung entfalten, welche zur Neubildung von Blutzellen Anlaß gibt. Wenn es einmal erlaubt ist, diese Zusammenhänge teleologisch zu betrachten, so wäre es überaus zweckmäßig, wenn die *Zerfallsprodukte von Blutzellen gleichzeitig gewissermaßen das Hormon für die Bildung* einer gleichen Menge gleichartiger Zellen darstellten, und man könnte sich so sehr wohl den wunderbaren Vorgang erklären, daß trotz dauernden Zerfalls und Verbrauchs von Blutzellen immer wieder durch die Regulation der Blutbildung die Blutzusammensetzung auf ihrem normalen Standard erhalten wird. Wenn wir auch von einer Beweisführung einer solchen Annahme im einzelnen weit entfernt sind, so gibt es doch eine ganze Reihe von Tatsachen, welche dafür sprechen, daß solche Zusammenhänge wirklich eine gewisse Rolle spielen. Besonders die Regulation des roten Blutbildes betreffend ist häufig die Ansicht vertreten worden, daß der Nachschub von neuen Zellen durch Bestandteile von zugrunde gehenden Erythrocyten ausgelöst wird. Man hat bei diesen wirksamen Stoffen von *Hämatopoetinen* gesprochen, wenn man auch über die chemische Natur der wirksamen Stoffe recht im unklaren ist. Zunächst könnte man daran denken, daß das bei dem Zerfall der Erythrocyten freiwerdende *Eisen* humoral die Bildung von roten Blutzellen anregt, und dieser Gedankengang hat NIEMEYER zur Einführung der Eisentherapie z. B. bei der Chlorose veranlaßt, die ja klinisch oft sehr wirkungsvoll ist. Aber so einfach, wie man anfangs annahm, scheinen diese Verhältnisse nicht zu liegen. Bei der Chlorose z. B. besteht nach E. MEYER kein Eisenmangel, und man muß sich die Wirkung größerer Mengen von per os zugeführtem Eisen nicht einfach als Ersatz des fehlenden hämatopoetisch wirkenden körpereigenen Eisens vorstellen. WHIPPLE hat eine besondere Theorie der katalytischen Wirkung des Eisens in dem Sinne aufgestellt, daß das *Überangebot* die Hämoglobinbildung steigert.

Es sind aber auch andere Abbauprodukte der Erythrocyten als hämatopoetisch wirksam angesehen worden. JENEY, VERZAR und ZIH sowie FELLINGER, WEISS und HOLLOS haben gezeigt, daß das *Bilirubin*, schon in kleinen Mengen verabfolgt, eine deutliche Steigerung der Erythrocytenzahl herbeiführt, und sie haben demnach das im Körper beim Abbau der Erythrocyten gebildete Bilirubin als den physiologischen Reiz für die normale Blutkörperchenbildung angesprochen. Von anderer Seite wird aber auch die Bedeutung des Bilirubins für die Auslösung der Erythropoese angezweifelt und wiederum andere beim Erythrocytenzerfall freiwerdende Produkte als Hämatopoetin angesprochen. Besonders bemerkenswert sind hier die Untersuchungen von SEYDERHELM, TAMMANN und BAUMANN. Sie deuten daraufhin, daß die mit der Galle in den Darm entleerten Abbauprodukte der Erythrocyten keineswegs ein wertloses Excret darstellen, sondern durch Rückresorption irgendwie zur normalen Bildung der Erythrocyten Anlaß geben. Jedenfalls konnten sie bei ihren Versuchs-

tieren bei Ableitung der Galle nach außen durch Gallenfistel regelmäßig eine erhebliche Anämie erzielen. Nach ihren Untersuchungen lehnen sie die Annahme, daß das Bilirubin diese lebenswichtige Rückresorptionssubstanz darstellt, ab. Vielmehr glauben sie, daß das mit der Galle ausgeschiedene *Ergosterin*, welches bei der Autolyse aus den roten Blutkörperchen frei wird, durch Rückresorption eine hämatopoetische Funktion entfaltet. Wie dem aber auch sei, jedenfalls ist auch hier ein Anhaltspunkt dafür gewonnen, daß irgendwelche aus dem Abbau der Erythrocyten gewonnenen Stoffe wiederum resorbiert werden und schließlich bei der erneuten Hämatopoese wieder mitwirken. Diese Untersuchungen von SEYDERHELM und seinen Schülern finden eine starke Stütze durch Untersuchungen von japanischen Autoren. HIROSHI MAKIMURA und MISAO TAKASU haben gezeigt, daß die nach SEYDERHELM durch Gallenfistel auslösbaren Schädigungen durch Verabfolgung von Galle bzw. von Gallensäuren zusammen mit Ergosterin beseitigt werden können.

Für die *Bildung der weißen Blutzellen* kommen möglicherweise ähnliche Faktoren in Betracht, wie sie für die Erythrocyten erörtert wurden. Es ist auch hier daran zu denken, daß bei dem Abbau der Leukocyten entstehende Stoffe irgendwie eine erneute Bildung derselben begünstigen. Wir haben schon vor Jahren die Auffassung vertreten, daß in dieser Weise Zerfallsprodukte von Leukocyten eine Rolle spielen könnten, dabei aber gleichzeitig hinzugefügt, daß auch andere Zerfallsprodukte z. B. bei vermehrtem Eiweißzerfall und besonders auch Bakterienstoffe bei der Leukopoese eine ähnliche Rolle spielen. Es ist noch die Frage, ob man hierbei immer zunächst einen Leukocytenzerfall infolge der Einwirkung dieser Stoffe und hierdurch den Anreiz zur Leukocytose annehmen muß, oder ob man nicht diesen anderen wirksamen Stoffen auch einen direkten Einfluß im Sinne der vermehrten Leukocytenbildung einräumen soll. Wir zitieren hier die von uns bereits vor Jahren über diese Frage geäußerte Ansicht: „Wir nehmen an, daß sich die Leukocytosen im kranken Organismus durch derartig wirksame Stoffe erklären, wobei z. B. schon der starke Eiweißzerfall bei fieberhaften Erkrankungen eine Quelle der vermehrt kreisenden Abbauprodukte sein könnte. Bei der Leukämie könnte man daran denken, daß der dauernde Zerfall von Leukocyten, der sich ja unter anderem in dem erhöhten Harnsäurewert von Blut und Urin ausdrückt, eine der Ursachen für die Überproduktion der Leukocyten bilden könnte, so daß gewissermaßen ein *Circulus vitiosus* vorhanden wäre.“

Daß durch Zerfallsprodukte von Leukocyten Leukocytosen ausgelöst werden können, geht aus Untersuchungen von HOEKSTRA in Amsterdam hervor, der, wie er mir bereits 1929 brieflich mitteilte, durch Einspritzung solcher Stoffe leukämieähnliche Leukocytosen herbeiführen konnte, ganz ähnlich wie es uns mit Bakterienstoffen gelungen war, wie im nächsten Abschnitt noch zu besprechen ist. Inzwischen ist auch von anderen Autoren die Auslösung hochgradiger Leukocytosen durch Injektion von Zerfallsprodukten von Leukocyten herbeigeführt worden. Es ist unseres Erachtens allerdings einseitig und viel zu weitgehend, wenn man nun jede Leukocytose als durch Zerfallsprodukte von Leukocyten herbeigeführt erklären will. Bei den Leukocytosen durch Azidose oder bei der zentralnervös ausgelösten Leukocytose z. B. haben wir keinen Anhaltspunkt dafür. Die von uns vertretene Meinung, daß die Zerfallsprodukte von Leukocyten die Ursache der Leukocytose sein können, finden wir neuerdings sehr

nachdrücklich in den Arbeiten von WALLBACH vertreten. WALLBACH nimmt grundsätzlich an, daß die Leukocytose immer durch den Zerfall von Leukocyten ausgelöst würde, und betont dabei, daß sehr oft klinisch vor einem Leukocytenanstieg erst ein Leukocytenabfall nachweisbar ist, der nach seiner Meinung durch einen Leukocytenzerfall bedingt ist. Er greift hiermit zurück auf alte Vorstellungen, die LÖWIT vor 40 Jahren entwickelt hat. WALLBACH schreibt: „In jedem Fall werden wir bei dem Auftreten echter Leukocytenvermehrung ein Stadium echter Leukocytenzerstörung feststellen müssen. Die Leukopenie ist die Voraussetzung einer Leukocytose.“

Wenn wir auch, wie gesagt, noch andere leukocytoseauslösende Faktoren außer den Produkten der Leukocytenzerstörung annehmen, so ist doch zuzugeben, daß in der Tat häufig ein Leukocytenabfall einer Leukocytose vorausgeht. Wir haben oben in Abb. 2 die Kurven der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten wiedergegeben, wie sie bei gewöhnlichen Reihenuntersuchungen sich ergeben. Wir haben uns aber selbst wiederholt davon überzeugt, daß man bei sehr häufigen Untersuchungen in kurzen Abständen vor dem Leukocytenanstieg oft einen kurzfristigen Leukocytenabfall feststellen kann, der besonders die neutrophilen Zellen betrifft, so daß eine relative Vermehrung der Lymphocyten bei diesen leukopenischen Werten besteht. Im folgenden Abschnitt über Bakterienstoffe werden wir in Abb. 18 noch ein Beispiel hierfür bringen. Ob es sich allerdings hierbei um einen echten Leukocytenzerfall handelt oder um kurz dauernde Verteilungsunterschiede der Leukocyten, müssen wir vorerst dahingestellt sein lassen. Häufig fällt diese Phase des primären Leukocytenabfalls mit den klinischen Erscheinungen des Kollaps oder auch eines Schüttelfrostes zusammen, so daß man wohl an vasomotorische Phänomene als Ursache denken könnte.

Andererseits gibt es noch eine Reihe von anderen Gesichtspunkten, welche die Theorie, daß ein Zugrundegehen der Leukocyten letzten Endes zu einer vermehrten Leistung der blutbildenden Organe führe, unterstützen könnte. Wir kommen noch einmal zurück auf unsere oben angeführte Annahme, daß möglicherweise bei der Leukämie ein *Circulus vitiosus* in dem Sinne bestehen könnte, daß der hierbei dauernd vorhandene vermehrte Leukocytenzerfall gleichzeitig der Reiz für die gesteigerte Leukocytenbildung wäre. Eine solche Hypothese hat zunächst wohl recht wenig Wert, solange man über die Ursachen nichts weiß, die in diesen gemutmaßten *Circulus vitiosus* hineingeführt hätten.

Nun liegen auf dem Gebiet der Leukämie einige experimentelle und klinische Beobachtungen vor, die vielleicht unsere Vorstellungen weiterhin stützen können. Im Experiment ist es gelungen, durch lang dauernde Verabfolgung von *Benzol* leukämische Erkrankungen hervorzurufen (LIGNAC). Auch beim Menschen wurden Leukämien nach längerer Benzolwirkung beobachtet (DELORÉ und BERGAMO, HAMILTON, WEIL). Die experimentelle Herbeiführung von Leukämien ist auch durch *Indol* gelungen (BÜNGELER). Schließlich liegen eine ganze Reihe von Beobachtungen von Leukämien bei Menschen vor, die lange beruflich *Röntgenstrahlen* ausgesetzt waren (Literatur in SCHILLINGS Buch „Blut und Trauma“). Das Gemeinsame der drei bei chronischer Einwirkung in manchen Fällen zu Leukämie führenden Schädlichkeiten, Benzol, Indol und Strahlen, ist, daß sie *zunächst einen Zellzerfall auslösen* und daß größere Dosen zu Aleukie, Panmyelophthise und ähnlichen Krankheitsbildern der schwersten Leukocyten-

und Knochenmarkzerstörung führen können. Wenn dieselben Stoffe bei chronischer Einwirkung von dauernden kleinen Dosen zur Leukämie führen können, so könnte man sehr wohl daran denken, daß der dauernde Zellzerfall und die dadurch in die Zirkulation gelangenden Zerfallsprodukte schließlich zu den malignen Störungen der Regeneration führen könnten, die wir als Leukämie bezeichnen, daß dabei der oben erwähnte Circulus vitiosus wirklich eine Rolle spielt. Es gibt jedenfalls sehr zum Nachdenken Anlaß, daß z. B. Benzol im kurzfristigen Versuch Leukocytenzerfall, bei chronischer Anwendung kleinerer Dosen gesteigerte Leukopoese macht. Schließlich kann nach LIGNAC hierbei der Zeitpunkt erreicht werden, wo auch nach Aussetzen der Benzolzufuhr die Leukocytenwucherung noch 2—3 Monate bis zum Tode fortschreitet, so daß eine von der primären Noxe unabhängig gewordene leukämische Erkrankung vorliegt. Ob die chronischen Reize, welche die anfänglich rein regenerative Zellvermehrung schließlich zum malignen Wachstum entgleisen lassen (wie man das ja auch bei malignen Tumoren in ähnlicher Weise annimmt [FISCHER-WASELS]), bei der Leukämie nur Zerfallsprodukte der Leukocyten sind, oder auch sonstige körpereigene Zerfallsprodukte, muß wiederum dahingestellt sein. Wir sind uns überhaupt bewußt, daß wir uns mit diesen Gedankengängen auf das Gebiet von unsicheren Hypothesen begeben. Aber die vorliegenden Befunde gaben uns einen Anlaß, diese Möglichkeit wenigstens mit allen kritischen Einschränkungen einmal zur Diskussion zu stellen.

Jedenfalls dürfte gezeigt worden sein, daß *zahlreiche körpereigene Substanzen auf die Morphologie des Blutes einen maßgebenden Einfluß ausüben*. Manche dieser Zusammenhänge können bereits mit tatsächlicher Bestimmtheit formuliert werden, andere sind vorläufig nur zu vermuten, aber womöglich nicht minder wichtig.

8. Bakterienstoffe und morphologisches Blutbild.

In den vorigen Abschnitten wurden Zusammenhänge zwischen der Morphologie des Blutes und denjenigen chemischen Stoffen der Blutflüssigkeit besprochen, die dem Organismus selbst angehören bzw. entstammen. Unter krankhaften Bedingungen können nun *von außen andere chemische Agenzien in den Körper eindringen*, die sich dann ebenfalls auf humoralem Wege auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes auswirken. Diese exogenen Schädlichkeiten sind recht zahlreich. Wir verweisen nur auf die vielen Gifte, die in den Kreislauf gelangen und zu charakteristischen Blutveränderungen führen können. Wir wollen im Rahmen dieser Arbeit von den verschiedenen exogenen Einflüssen nur einen besprechen, der zweifellos wegen der Häufigkeit seines Auftretens und der Schwere seiner Folgen die größte Bedeutung beanspruchen kann. Es handelt sich um den Einfluß von *Bakterienstoffen* und um die humorale Auswirkung derselben auf den Organismus.

Daß infolge des Eindringens von Infektionserregern in den Organismus humorale Störungen entstehen und daß gleichzeitig morphologische Veränderungen des Blutbildes eintreten, ist allgemein bekannt. Wir haben bereits oben dargestellt, daß hierbei sehr häufig die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten nachweisbar ist, auf der Höhe der Infektion Leukocytose mit myeloischer Tendenz und Verringerung der Eosinophilen, beim Abklingen der Infektion dagegen Leukocytenabfall, relative Lymphocytose und Anstieg der eosinophilen

Zellen. Es ist aber ebenso bekannt, daß nicht selten Ausnahmen von dieser Regel vorkommen, z. B. bei Pneumonie oder Sepsis anstatt der infektiösen Leukocytose manchmal Leukopenie, die bis zu dem ausgesprochenen Bild der Agranulocytose herabsteigen kann. Daß diese Unterschiede in der Leukocytreaktion, von individuellen Eigentümlichkeiten des Kranken und von bestimmten Eigenarten mancher Infektionserreger abgesehen, besonders von *quantitativen Unterschieden der in die Zirkulation*

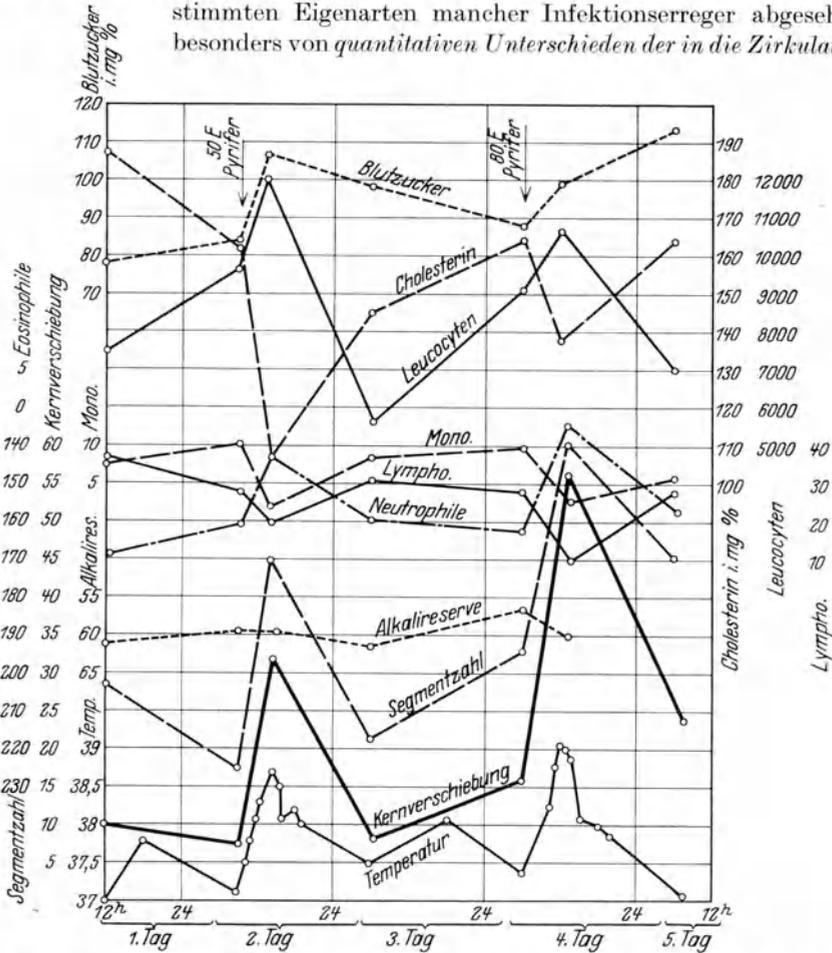


Abb. 17. Änderungen des weißen Blutbildes und chemische Blutveränderungen nach Einspritzung von Bakterienstoffen. [Nach HOFF: Z. exper. Med. 67 (1929).]

gelangenden Bakterienstoffe abhängen könnten, ist schon oft vermutet worden. NÄGELI ist schon vor etwa 30 Jahren diesen Fragen nachgegangen, er erklärte z. B. das Fehlen von Leukocytose bei manchen Pneumonien als ein Zeichen besonders schwerer Intoxikation mit Knochenmarkinsuffizienz. „Dieselbe Ursache, nur in verschiedener Intensität, ruft ganz verschiedene biologische Veränderungen hervor, so daß völlig verschiedene morphologische Bilder entstehen“ (NÄGELI 1905). Auch ARNETH hat auf die Abhängigkeit der hämatologischen Reaktionen von der Menge der Bakterientoxine in ähnlicher Weise hingewiesen.

Wir haben diese Fragen einer eingehenden experimentellen Analyse unterzogen und die Ergebnisse in einer Arbeit „Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut“ ausführlich beschrieben. Wir teilen hier nur kurz das Wichtigste aus diesen Untersuchungen mit und verweisen im übrigen auf die erwähnte Arbeit.

Wir untersuchten bei Menschen und Tieren den Einfluß von verschiedenen Dosen von Bakterienstoffen sowie von verschiedenen Intervallen der intravenösen Injektionen derselben auf das Blutbild. Als Bakterienpräparat benutzten wir das *Pyrifor* der Firma Rosenberg, das ja auch sehr viel therapeutisch zur Fieberbehandlung herangezogen wird. Es ist aus apathogenen aus Milch isolierten Bakterien, die dem Colistamm nahestehen, gewonnen und sehr gut dosierbar.

Zunächst ist feststellbar, daß die Einführung dieser Bakterienstoffe in die Blutbahn des Menschen in der bei der Fieberbehandlung üblichen Dosierung die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten in ausgesprochener Weise auslöst. Die Abb. 17 zeigt ein Beispiel, das gleichzeitig auch eine Reihe von humoralen Veränderungen darstellt. Man findet regelmäßig in solchen Versuchen eine 1. Phase mit Leukocytose und myeloischer Tendenz, dabei Fieberanstieg, Abfall der Alkalireserve, Anstieg des Gesamtstoffwechsels, Anstieg des Blutzuckers und Abfall des Blutcholesterins, in der 2. Phase in allen Punkten ein entgegengesetztes Verhalten. Es ist sehr bemerkenswert, daß diese experimentell durch Bakterienstoffe auslösbaren Veränderungen durchaus denjenigen entsprechen, die wir bei kurz dauernden spontanen Fieberbewegungen, z. B. auch beim Malariafieber beobachten können. Es ist also offenbar eine humoral angreifende chemische Wirkung der Bakterien, welche diese Veränderungen auslöst. Mit der Anwesenheit von lebenden Erregern und demnach mit der Lebenstätigkeit der Erreger an sich hat diese Reaktion des Organismus direkt nichts zu tun. Ferner ist diese Reaktion unspezifisch, da ganz andere Reize als Bakterienstoffe übereinstimmende Veränderungen auslösen können, wie in dieser Arbeit schon für körpereigene Stoffe (paroxysmale Hämoglobinurie), Änderungen im Säurebasenhaushalt und manche andere Reize gezeigt wurde. Die Bakterienstoffe haben lediglich die Eigenschaft, daß sie diese an sich unspezifische Reaktionsweise des Organismus schon in relativ kleinen Dosen im stärksten Maße auslösen können. Wir sind auf diese Fragen in unserem Buch „Unspezifische Therapie“ ausführlicher eingegangen.

Zu erwähnen ist noch, daß bei Reihenuntersuchungen des Blutbildes in ganz kurzen Abständen sehr oft vor der starken Leukocytose ein kurzfristiger *Abfall der Leukocyten* nachweisbar ist, bei dem sich vorwiegend die neutrophilen Zellen verringern. Dies ist besonders bei starken Reaktionen mit stürmischen Erscheinungen feststellbar, vor allem, wenn man zur Zeit eines *Schüttelfrostes* untersucht. E. F. MÜLLER hat auf diesen Leukocytenabfall während des Schüttelfrostes besonders hingewiesen. Auch WALLBACH hat das Auftreten der Leukopenie vor der Leukocytose betont. Wir fügen ein Beispiel solcher Beobachtungen in Abb. 18 ein. Auf die theoretische Bedeutung dieses Vorganges sind wir im vorigen Abschnitt über körpereigene Stoffe ausführlicher eingegangen. — Die bisher besprochenen Gesetzmäßigkeiten konnten wir in gleicher Weise wie beim Menschen auch beim Kaninchen und beim Hund nachweisen.

Wenn man nun die *Dosierung der Bakterienstoffe ändert*, so kann man ganz andere Reaktionen des Blutbildes herbeiführen. Wir haben hierüber sehr

umfangreiche Tierversuche angestellt. Wenn wir ihre Ergebnisse zusammenfassen, so kann man etwa formulieren: Ganz kleine Mengen von Bakterienstoffen machen eine sehr geringfügige Leukocytose, größere eine erheblich stärkere, noch größere zeigen vor der Leukocytose eine ausgesprochene Verringerung der Leukocyten und bei sehr großen Dosen kann gelegentlich diese Verringerung so ausgesprochen sein, daß sie allein im Vordergrund steht und eine Leukocytose nicht mehr nachweisbar ist. Wir können hier also eine Gesetzmäßigkeit etwa im Sinne der ARNDT-SCHULZschen Regel beobachten, daß Reize in einer bestimmten Stärke eine gesetzmäßige Reaktion auslösen, in übergroßer Dosierung lähmend wirken, dagegen bei allzu geringer Intensität unerschwellig verlaufen.

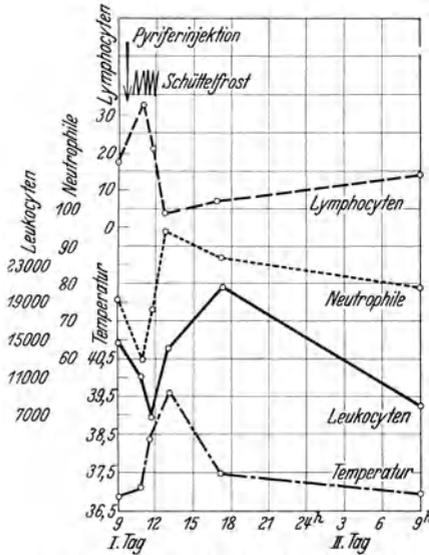


Abb. 18. Primärer Leukocytenabfall beim Schüttelfrost mit nachfolgender Leukocytose infolge Einspritzung von Bakterienstoffen.

liche Leukocytosen mit über 200 000 Zellen im Kubikmillimeter und massenhafter Ausschwemmung von *Myelocyten* und *Myeloblasten*, auf der anderen Seite auch ganz hochgradige Leukopenien, die im morphologischen Blutbild völlig mit dem klinischen Bild der *Agranulocytose* übereinstimmen. Diese Einflüsse der im Experiment in die Blutbahn eingeführten Bakterienstoffe sind in sinngemäßer Weise auch an den *blutbildenden Organen* nachweisbar. So konnten wir schwere degenerative Veränderungen des Knochenmarks bei den agranulocytoseähnlichen Bildern hervorrufen, hochgradige Hyperplasien des Knochenmarks bei den durch Bakterienstoffe ausgelösten starken Leukocytosen. In Abb. 19 ist gezeigt, wie sich unter dem Einfluß der Bakterienstoffe eine Hyperplasie des Knochenmarks mit sehr starker Vermehrung der myeloischen Leukocyten und der Knochenmarksriesenzellen einstellt. Auch manche andere interessante Veränderungen des morphologischen Blutbildes konnte bei solchen Versuchsanordnungen gelegentlich beobachtet werden, z. B. Ausschwemmung von kernhaltigen Roten bis zu 9600 solcher Elemente im Kubikmillimeter sowie auch das Eintreten von zahlreichen Endothelzellen und Makrophagen, welche Erythrocyten und Leukocyten phagocytierten, in das strömende Blut. Auf diese interessanten Befunde wollen wir hier nicht weiter eingehen. Wir

verweisen auch auf die Ergebnisse, die in jüngster Zeit mit Bakterienstoffen von ARNETH und ALBACHT, WALLBACH und E. SCHULZ erzielt wurden. Diese Arbeiten stimmen in den Hauptpunkten mit unseren Ergebnissen überein, enthalten aber noch manche bemerkenswerte Einzelheiten.

Dagegen sei noch eine Wirkung der Bakterienstoffe auf die Blutzellen erwähnt, die ein in letzter Zeit besonders diskutiertes Gebiet der Hämatologie betrifft, nämlich der Zusammenhang zwischen Bakterienstoffen und den sog. *toxischen Veränderungen der Leukocyten*. Besonders NAEGELI hat in den letzten Jahren die Wichtigkeit dieser toxischen Veränderungen sehr betont, und sein Schüler GLOOR hat hierüber eine Monographie geschrieben. NAEGELI und GLOOR ver-

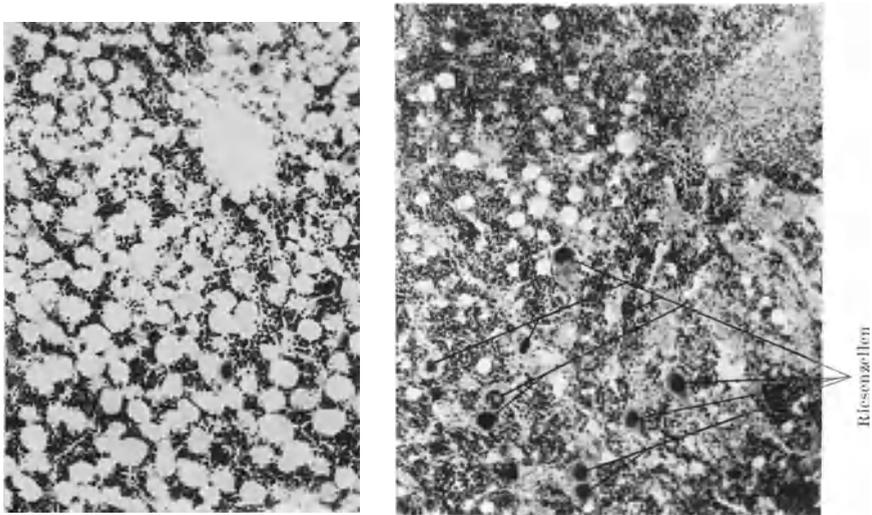


Abb. 19. Rechts: Knochenmarkshyperplasie mit Vermehrung der Riesenzellen infolge Einspritzung von Bakterienstoffen beim Kaninchen. Links: Normale Kontrolle. [Nach HOFF: Z. exper. Med. 67 (1929).]

treten die Ansicht, daß die toxischen Veränderungen einen lokalen Entzündungs-herd zur Voraussetzung haben, daß sie auch am Ort der Entzündung lokal entstehen. Es war ihnen nämlich nicht gelungen, im Tierversuch auf humoralem Wege in deutlicher Weise toxische Veränderungen der Blutzellen herbeizuführen, auch konnten von GLOOR keine überzeugenden toxischen Veränderungen im Knochenmark hervorgerufen werden. Demgegenüber gelang es uns, durch Bakterienstoffe auf humoralem Wege ohne das Vorliegen einer örtlichen Entzündung massenhaft toxische Veränderungen der Leukocyten herbeizuführen, und zwar nicht nur im strömenden Blut, sondern auch im Knochenmark. Die *Menge der toxischen Veränderungen war direkt von der Menge der zirkulierenden Bakterienstoffe abhängig*, und es konnte demnach keinem Zweifel unterliegen, daß die toxischen Veränderungen humoral durch die Bakterienstoffe hervorgerufen werden. Bei lokalen Entzündungen kommen toxische Veränderungen zustande, wenn die Toxine in den Kreislauf gelangen und sich humoral auswirken können. Deshalb zeigen abgekapselte Abscesse weniger toxische Veränderungen, wie Eiterungen mit großen Resorptionsflächen. Besonders reichlich sind bekanntlich die toxischen Veränderungen bei der Krisis der Pneumonie,

bei der der Kreislauf mit gewaltigen Mengen von Toxinen und Zerfallsprodukten des sich auflösenden und resorbierten pneumonischen Exsudates überschwemmt wird. Der von uns erhobene Befund, daß die Menge der toxischen Veränderungen proportional der Menge der zirkulierenden Bakterienstoffe ist, wurde inzwischen von LUCCHINI und PONTONI bestätigt.

Wenn auch in diesen Experimenten gezeigt werden konnte, daß die toxischen Veränderungen der Leukocyten durch die humoral kreisenden Bakterienstoffe entstehen und zahlenmäßig direkt von deren Menge abhängen, so ist doch auch diese Veränderung des morphologischen Blutbildes ebensowenig wie die Leukocytose selbst eine *spezifische* Folge der Bakterienstoffe. Es gibt auch andere wirksame Substanzen außer den Bakterienstoffen, welche, in die Zirkulation gelangt, diese sog. toxischen Veränderungen auslösen können. Die verschiedensten Krankheitsbilder, die mit starkem Eiweißzerfall oder mit sonstigen reichlich in den Kreislauf gelangenden Zellzerfallsprodukten einhergehen, können auch ohne das Vorliegen einer Infektion toxische Veränderungen aufweisen, z. B. Carcinome und andere Tumoren, besonders wenn sie nach Röntgenbestrahlung stark einschmelzen; auch findet man diese Veränderungen im Anschluß an Bluttransfusionen. STOCKINGER hat auf diese nicht infektiösen Zustände mit toxischen Veränderungen besonders hingewiesen. Es ist recht interessant, daß auch sich völlig gesund fühlenden Menschen, die lange Zeit kleineren Mengen von biologisch wirksamen Strahlen ausgesetzt sind, also Radiologen und radiologische Hilfskräfte, ziemlich regelmäßig solche toxischen Veränderungen aufweisen, wie von HIRSCHFELD und MOLDAWSKY beschrieben wurde. Auch diese Befunde widerlegen die Ansicht, daß eine lokale Entzündung die Voraussetzung für die Entstehung von toxischen Veränderungen wäre. Auf die praktischen Konsequenzen dieser Ergebnisse für die Beurteilung am Krankenbett können wir hier nicht eingehen; wir verweisen wieder auf unsere Spezialarbeit „Über den Einfluß von Bakterienstoffen auf das Blut“.

Jedenfalls dürfte schon aus dieser kurzen Schilderung hervorgegangen sein, daß in der Tat so ziemlich alle *symptomatischen Veränderungen der Blutmorphologie*, die am Krankenbett bei *Infektionskrankheiten* beobachtet werden, von der *Agranulocytose* über die *einfache Leukocytose* zu *leukämieähnlichen Leukocytosen* hin, auch im *Experiment* willkürlich durch Einbringung von Bakterienstoffen in die Blutbahn herbeigeführt werden können. Für die Theorie der Agranulocytose scheinen uns diese Untersuchungen besonders wichtig, weil wir auch bei vielen klinischen Beobachtungen dieses Symptomenkomplexes ebenfalls den Eindruck haben, daß es sich um einen Zusammenbruch des myeloischen Systems unter der Wirkung großer Mengen humoral angreifender Giftstoffe handelt. Die leukämieähnlichen Leukocytosen des Experimentes erinnern an die leukämischen Reaktionen, die wir manchmal bei der Sepsis beobachten. Wieweit von hier aus möglicherweise Brücken zur eigentlichen Leukämie oder wenigstens akuten Leukämie, die ja zweifellos enge Beziehungen zu septischen Krankheitsbildern hat, bestehen könnten, diese sehr schwierige Frage können wir nur andeuten, um sie vorläufig offen zu lassen.

Bemerkenswert ist noch, daß auch die Bakterienstoffe nicht nur auf das gesamte blutbildende System einen Einfluß haben, sondern daß sie auch in geeigneten Konzentrationen die *Lebenstätigkeit der einzelnen Leukocyten beeinflussen*, und zwar im fördernden Sinn. Aus den Untersuchungen von SCHADE

und MAYR geht hervor, daß auch Bakterienstoffe eine ausgesprochene positiv *chemotaktische Wirkung* auf die einzelnen Leukocyten ausüben können, und E. SCHULZ hat gezeigt, daß verschiedene von ihm untersuchte Bakterienstoffe in ausgesprochener Weise die *Phagocytose* der Leukocyten zu steigern vermögen.

Wir haben in diesem Abschnitt gesehen, daß unter den Faktoren, welche morphologische Blutbildveränderungen auf humoralem Wege hervorrufen, den Bakterienstoffen eine besonders große Rolle zukommt, und daß zu vielen klinisch beobachteten Blutbildveränderungen bei Infektionskrankheiten durch experimentelle Untersuchungen weitgehende Parallelen aufzufinden sind, die unser Verständnis für diese wichtigen hämatologischen Reaktionen erheblich erleichtern.

III. Die Bedeutung der humoralen Faktoren im Rahmen der gesamten Regulation des Blutes.

Wir haben in dem vorhergehenden Teil der Arbeit die Zusammenhänge des morphologischen Blutbildes mit den einzelnen humoralen Blutveränderungen besprochen und dabei das große hier vorliegende Problem in viele Einzelfragen aufgelöst, wie es zunächst einmal zur Analyse der einzelnen Faktoren und aus den Notwendigkeiten der experimentellen Methodik heraus nötig war. Jetzt haben wir uns zu fragen, wie diese verschiedenen Faktoren miteinander zusammenwirken und wie sie sich in sonstige vegetative Regulationseinrichtungen des Blutes einordnen. Erst eine solche *synthetische Betrachtungsweise* kann in einer gewissen Annäherung einen Eindruck von den *innigen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Einzelfaktoren*, welche die Blutzusammensetzung bestimmen, geben. Daß in der Tat enge Zusammenhänge zwischen den aus methodischen Gründen einzeln besprochenen humoralen Faktoren bestehen, haben wir schon bei verschiedenen Gelegenheiten betont und es geht besonders auch aus einigen Kurven hervor, die, wie etwa die Abb. 9, 16, 17, 20, außer den Änderungen des morphologischen Blutbildes gleichzeitig eine ganze Reihe von humoralen Veränderungen umfassen und insofern schon über die enge Fragestellung des Spezialkapitels, etwa „Blutbild und Calciumhaushalt“, „Blutbild und Säurebasenhaushalt“ usw. hinausführen.

Bevor wir auf diese Zusammenhänge aber weiter eingehen, wollen wir zunächst die Frage stellen, wie man sich überhaupt den kausalen Zusammenhang zwischen humoralen und morphologischen Blutveränderungen vorstellen soll, mit anderen Worten, *in welcher Weise die chemische Veränderung zu der morphologischen Blutbildveränderung führt*.

Zunächst liegt die Möglichkeit vor, daß die humoralen Veränderungen *direkt auf die in der Zirkulation befindlichen einzelnen Blutzellen* einwirken. Wir haben hierfür eine ganze Reihe von Beispielen kennengelernt, und wiederholt betont, daß in der Regel diejenigen chemischen Änderungen, welche eine Leukocytose nach sich ziehen, auch die Lebenstätigkeit der einzelnen Leukocyten, die sich im Kreislauf befinden, fördern. Wir erinnern, um einige Beispiele zu nennen, an folgendes: Die *azidotische Stoffwechselrichtung* begünstigt die Beweglichkeit und Phagocytosefähigkeit des einzelnen Leukocyten, und es sind saure Stoffwechselprodukte, welche durch ihre chemotaktischen Eigenschaften diese Zellen auf ihren Weg zum Zentrum des Entzündungsherdens, zur Entzündungsazidose führen. Einen fördernden Einfluß auf die amöboide Beweglichkeit und

auf die Phagocytosefähigkeit zeigen auch die *Calciumionen* sowie die *Hormone* besonders der Schilddrüse und der Nebennieren, welche ebenfalls gleichzeitig die blutbildenden Organe zu vermehrter Zelllieferung veranlassen. Die genannten Hormone begünstigen auch die Umstellung zum oxydativen Stoffwechsel und damit das Auftreten der Oxydasereaktion, und zwar nicht nur in den blutbildenden Organen, sondern auch, wie STOCKINGER zeigte, im peripherischen Blut. Schließlich ist auch noch der erhebliche Einfluß der *Bakterienstoffe* auf die Beweglichkeit und die Phagocytose der Leukocyten zu erwähnen. Daß alle diese bisher genannten Faktoren *im zirkulierenden Blut*, in dem ja die engste Berührung zwischen Blutflüssigkeit und den darin suspendierten Blutzellen vorliegt, diese Einflüsse auf die Blutzellen auswirken können, ist oben an den verschiedensten Stellen durch Anführung von experimentellen Untersuchungen belegt. Untersuchungen, die besonders schön die direkte Abhängigkeit der Zelltätigkeit von dem umgebenden *humoralen Milieu* zeigen, wurden über die Phagocytose-tätigkeit durch VON PHILIPSBORN angestellt. Er fand bei verschiedenen klinischen Krankheitsbildern die Phagocytosefähigkeit der Leukocyten teils herabgesetzt, teils gesteigert. Daß hierfür die Eigenschaften der *Blutflüssigkeit* verantwortlich waren, konnte er zeigen, indem er schlecht phagocytierende Leukocyten abzentrifugierte und mit dem Serum von Patienten zusammenbrachte, deren Leukocyten gut phagocytiert hatten und umgekehrt. Es zeigte sich hierbei, daß die Phagocytosefähigkeit der Leukocyten von den Eigenschaften des Serums bestimmt wurde, da z. B. im Eigenserum schlecht phagocytierende Zellen durch das Serum einer anderen Person mit guter Phagocytose ihre Freßtätigkeit steigerten.

Besonders deutlich ist auch der humorale Einfluß der Bakterienstoffe auf die einzelnen Blutzellen, welcher sich in den *toxischen Veränderungen der Leukocyten* ausspricht. Nach unseren Untersuchungen wirkt sich dieser Einfluß sowohl im zirkulierenden Blut als auch im Knochenmark aus. Schon TÜRK hat diese Zusammenhänge richtig gesehen, und sie in einen treffenden Vergleich eingekleidet, wenn er die toxisch veränderten Leukocyten als „blessierte Krieger, welche die Folgen des Kampfes mit den Giften der Infektionserreger an sich tragen“, bezeichnete.

So wichtig auch diese unmittelbaren Einflüsse der humoralen Veränderungen auf die von ihnen umspülten zirkulierenden Blutzellen sein mögen, die großen Einflüsse der chemischen Veränderungen auf die Blutmorphologie können auf diesem Wege nicht völlig, ja nicht einmal in ihrem wesentlichsten Teil erklärt werden. Außer den bisher erörterten Änderungen in der Leistung der Einzelzelle kamen in allen von uns angeführten Einwirkungen der chemischen Faktoren auf das morphologische Blutbild auch *starke Schwankungen der Leukocyten-gesamtzahlen* und tiefgreifende *Einflüsse auf das qualitative Blutbild* zur Beobachtung, als deren Ursache ein *quantitativer und qualitativer Einfluß auf die Blutzellenlieferung der blutbildenden Organe angenommen werden muß*. Jedenfalls kann man z. B. die hochgradigen Leukocytosen, die durch verschiedene humorale Änderungen ausgelöst werden (z. B. Azidose, Bakterienstoffe), nur durch einen Einfluß auf die blutbildenden Organe und nicht etwa durch einen Einfluß auf die zirkulierenden Blutzellen erklären. Gelegentlich mag auch einmal unter dem Einfluß bestimmter humoraler Faktoren eine Teilung von Blutzellen im zirkulierenden Blut vorkommen. Bei Einspritzung von Bakterienstoffen

haben wir dies z. B. verschiedentlich beobachtet und auch früher beschrieben. Für die großen Zahlenschwankungen im Sinne starker Leukocyosen spielen diese Mitosen des strömenden Blutes aber so gut wie gar keine Rolle. Es muß also der *Einfluß der humoralen Faktoren auf die blutbildenden Organe* im folgenden erörtert werden.

Daß ein solcher Einfluß in der Tat vorliegt, dafür sprechen bei den hochgradigen Veränderungen des qualitativen Blutbildes im Sinne der myeloischen Tendenz mit ausgesprochenen Kernverschiebungen die allgemein bestätigten Erfahrungen, daß solchen Veränderungen des Blutbildes gleichartige Veränderungen der blutbildenden Organe zugrunde liegen. Für einzelne der humoralen Faktoren ist auch der direkte histologische Beweis für einen Einfluß derselben auf blutbildende Organe erbracht. Wir verweisen z. B. auf die Untersuchungen von WALTERSHÖFER, SCHOEN und BERCHTHOLD über die Knochenmarkhyperplasie infolge Adrenalinwirkung und auf unsere *eigenen* histologischen Untersuchungen über die Einflüsse der Bakterienstoffe auf das Knochenmark, die oben besprochen wurden.

Für die Art des Einflusses der humoralen Faktoren auf die blutbildenden Organe bestehen rein theoretisch verschiedene Möglichkeiten. Zunächst ist es möglich, daß die wirksamen chemischen Stoffe auf der Blutbahn zu den blutbildenden Organen, etwa zum Knochenmark und den lymphatischen Apparaten gelangen, und deren Zellproduktion und Zellabgabe *direkt* beeinflussen. Ferner ist daran zu denken, daß die Wirkung der humoralen Faktoren auf die hämatopoetischen Organe über das *vegetative Nervensystem* und den *hormonalen Apparat* verläuft. Für die einzelnen in Betracht kommenden Blutveränderungen wissen wir wenig über diese Fragen. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen möchten wir annehmen, daß alle eben erwähnten Möglichkeiten auch tatsächlich vorkommen.

Wir haben experimentell zeigen können, daß bei manchen auf das Blutbild einwirkenden humoralen Faktoren *vegetative Zentren des Gehirns* mitwirken, daß andere aber auch ohne solche Zentren zustande kommen können. Wir konnten durch Versuche an Kaninchen zeigen, daß die durch Injektion von gewissen kleinen Mengen von *Bakterienstoffen* sonst sehr schnell auftretende Leukocytose bei totaler *Halsmarkdurchschneidung* ausbleibt, während bei halbseitiger Halsmarkdurchschneidung noch eine Leukocytose auftritt (HOFF und VON LINHARDT). Demnach hängen diese Leukocytosen in ähnlicher Weise von vegetativen Zentren oberhalb des Halsmarkes, wahrscheinlich im Zwischenhirn ab, wie dies in entsprechender Versuchsanordnung für die Wärmeregulation schon früher bewiesen war (ISENSCHMID und KREHL, FREUND und GRAFE). ROSENOW hat unsere Ergebnisse bei Halsmarkdurchschneidung an Hunden bestätigt.

Hier berührt sich also das Problem „humorale und morphologische Blutveränderungen“ mit dem Problem „vegetatives Nervensystem und zentralnervöse Regulation“. Die *Beziehungen zwischen Blut und vegetativem Nervensystem* habe ich in diesen Ergebnissen¹ ausführlich erörtert, und inzwischen meine Darstellung dieses Gebietes verschiedentlich ergänzt². Ich verweise auf diese Arbeiten, die gemeinsam mit der vorliegenden die Frage der vegetativen Regulation des Blutes umfassen. Ich hatte die Absicht, in der vorliegenden

¹ Erg. inn. Med. **33** (1928). ² Erg. inn. Med. **13**; Z. exper. Med. **63**; Klin. Wschr. **1932**, 1751; Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1933**.

Arbeit gewissermaßen das humoralpathologische Gegenstück zu meinen früheren Darstellungen der Beziehungen zwischen Blut und vegetativem Nervensystem zu liefern, und damit eine notwendige Ergänzung. Die Frage der zentralnervösen Regulation des Blutes hat in den letzten Jahren eine besondere Förderung erfahren (HOFF, ROSENOW, BORCHARDT, GINZBERG und HEILMEYER u. a.).

Zunächst haben wir noch die anderen Möglichkeiten der Einwirkung der humoralen Faktoren auf die blutbildenden Organe zu erörtern. Da ist es nun wichtig, daß nach unseren Untersuchungen auch nach Ausschaltung der zentralnervösen vegetativen Zentren, nach Halsmarkdurchschneidung, noch ein humoraler Einfluß auf die blutbildenden Organe möglich ist. Wir konnten zeigen, daß im Tierversuch nach Halsmarkdurchschneidung durch Herbeiführung einer starken *Azidose* noch eine hochgradige Leukocytose mit myeloischer Tendenz herbeigeführt werden kann. Auch durch Bakterienstoffe kann man bei Tieren mit Halsmarkdurchschneidung noch eine Leukocytose herbeiführen, aber die Reaktion des Tieres hat sich durch diesen Eingriff grundlegend geändert. Während beim Tier mit intaktem Halsmark eine kleine Dosis von Bakterienstoffen prompt eine hohe Leukocytose herbeiführt, tritt nach Halsmarkdurchschneidung erst nach einer 500fachen oder gar mehrtausendfachen Dosis eine geringere und stark verzögerte Leukocytose auf.

Bei welchen Leukocytosen klinisch die zentralnervöse Auslösung eintritt, bei welchen der peripherisch-humorale Mechanismus im zuletzt geschilderten Sinn mitwirkt, das ist vorläufig noch ganz unbekannt und durch weitere Forschung zu klären. Wir möchten aber auf Grund unserer experimentellen Erfahrungen einige Vermutungen äußern: Wenn *plötzlich* durch Eintritt von Bakterienstoffen ins Blut oder aus anderen humoralen Gründen *innerhalb weniger Stunden Fieber mit Leukocytose* im Sinne der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten eintritt, so halten wir es für wahrscheinlich, daß hierbei die Leukocytose von *vegetativen Zentren im Zwischenhirn* ausgelöst wird. Das ist nicht nur wahrscheinlich, weil wir solche kurz dauernden Leukocytosen im Tierversuch durch Halsmarkdurchschneidung verhindern konnten, sondern auch, weil die übrigen vegetativen Begleiterscheinungen der Leukocytose, Fieber, Umsatzsteigerung, vermehrter Eiweißzerfall, ebenfalls nachweislich hierbei vom Zwischenhirn abhängen (ISENSCHMID und KREHL, FREUND und GRAFE, GRAFE und GRÜNTAL). Bei dieser plötzlichen vegetativen Reaktion werden reflektorisch vom Zwischenhirn aus eine ganze Reihe von Umstellungen in kürzester Zeit vorgenommen, und dazu gehört auch die reflektorische Ausschüttung von jungen Leukocyten aus dem Knochenmark.

Wenn dagegen *langdauernde humorale Veränderungen* vorliegen, etwa dauerndes Zirkulieren von Bakterienstoffen bei Sepsis oder langdauernde Diabetesazidose, so halten wir es für sehr wahrscheinlich, und unsere Experimente stützen dies, daß hierdurch auf direkt humoralem Wege eine vermehrte Zellproduktion des Knochenmarks herbeigeführt wird. Bei den durch langdauernde humorale Änderungen herbeigeführten hochgradigen Hyperplasien der blutbildenden Organe ist es gut möglich, daß der direkte humorale Reiz wesentlicher ist als der zentralnervöse Reflex, der mehr kurzfristig bereits im Knochenmark vorhandene junge Zellen in die Zirkulation wirft.

Wahrscheinlich werden sich der *zentralnervöse* und der *peripherisch-humorale Mechanismus der Leukocytose* in vielen Fällen *ergänzen*. Wenn wir z. B. einen schweren Eiterherd im Organismus annehmen, so stünde folgender Vorgang in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen: Aus dem Eiterherd werden Bakterientoxine, Zerfallsprodukte und saure Stoffwechselprodukte in großen Mengen dauernd in die Blutcapillaren des Entzündungsgebietes abgegeben. Diese gelangen über den gesamten Kreislauf schließlich zum Knochenmark, aus dem sie chemotaktisch Leukocyten herausziehen, gleichzeitig das Organ zu vermehrter Zellproduktion anregend. Die so im Blut vermehrte Leukocytenzahl gelangt mit dem Kreislauf wieder zum Entzündungsgebiet, wo durch die besonders starke lokale Wirkung der chemotaktischen Kräfte und durch die Strömungsverhältnisse im Gebiet der Entzündungsazidose (vgl. S. 35) nun eine Einwanderung der Leukocyten in den Entzündungsherd stattfindet. Die toxischen Veränderungen, die man in solchen Fällen im Blut und im Knochenmark findet, sind ein deutlicher Hinweis auf die humorale Wirkung der Entzündungsprodukte. Neben dieser humoralen Wirkung läuft nun auch noch eine *zentralnervöse*. Diese letztere wird besonders deutlich, wenn plötzlich schubweise größere Mengen von Bakterienstoffen ins Blut gelangen, wie es etwa bei pyämischen Schüben vom Infektionsherd aus stattfindet. Dann haben wir plötzlich besonders hohe Fieberzacken, vielleicht mit Schüttelfrost, und dabei kurzfristige Erhöhungen der Leukocyten, über die dauernde Leukocytose hinaus, anscheinend reflektorisch *zentralnervös* ausgelöst.

Bei der Auslösung der Leukocytose durch humorale Faktoren ist auch noch die Möglichkeit zu erörtern, daß diese *zunächst auf innersekretorische Drüsen* einwirken, und zwar entweder direkt oder wieder über vegetative Nervenzentren. Manche Versuche von BORCHARDT deuten darauf hin, daß zur Leukocytose eine Ausschüttung der Hormone von Schilddrüse und Nebennieren erforderlich ist, von denen wir ja früher gesehen haben, daß sie die myeloische Tendenz des Blutbildes fördern. Wir werden also wohl nicht fehlgehen, wenn wir uns vorstellen, daß bei der humoralen Wirkung von chemischen Änderungen der Blutflüssigkeit auf das morphologische Blutbild außer einem direkten Einfluß dieser Stoffe auf die blutbildenden Organe auch vegetative Nerven, vegetative Zentren und Hormone mitwirken können.

Natürlich ist für den Ausfall der so ausgelösten Blutveränderungen die *Beschaffenheit der blutbildenden Organe* und die *individuelle Reaktionsfähigkeit* des Individuums von Bedeutung. Ein krankes Knochenmark etwa mit Krebsmetastasen wird anders reagieren als ein normales. Die Veränderungen im Blutbild und in den blutbildenden Organen hängen untrennbar zusammen. Wir können uns aber heute nicht mehr damit zufrieden geben, wenn bis in die jüngste Zeit hinein die meisten Bücher über Hämatologie sich mit der Feststellung erschöpfen, daß die Ursache der Veränderungen des Blutbildes entsprechende Veränderungen der Blutbildungsstätten seien. Über die eigentliche Frage, welches denn die Ursache beider Veränderungen sowohl im Blut wie in den blutbildenden Organen seien, finden wir in den meisten hämatologischen Werken wenig, außer einigen ganz allgemein gehaltenen Bemerkungen, daß hierbei wohl Hormone und vegetative Regulationen mitwirkten. Diese ganz überwiegend morphologische Hämatologie bedarf der Ergänzung durch eine funktionelle und humoralpathologische Betrachtungsweise, wie wir sie durchzuführen

versuchen. Es trifft auf diese Fragen überraschend gut ein Satz von GRIESINGER zu, welchen dieser beim Erscheinen von VIRCHOWS Cellularpathologie schrieb, und der gleichzeitig eine ganze große Epoche der Medizin treffend kennzeichnet: „Uns scheint in dieser Schrift die Rolle der Zellen und Zellenderivate in den Krankheiten gegenüber den Vorgängen, die vom Blut und von den Nerven ausgehen, bis zur Einseitigkeit stark betont.“ So ist es auch auf dem Gebiet der Hämatologie notwendig, außer den morphologischen Gesichtspunkten auch die lange vernachlässigten humoralen und nervös-regulativen Gesichtspunkte genügend zu berücksichtigen.

So sehen wir also morphologisches Blutbild und blutbildende Organe hineingestellt in den großen Rahmen der vegetativen Regulation und gesteuert von humoralen, hormonalen und vegetativ-nervösen Faktoren, deren Vielgestaltigkeit schon aus dieser Arbeit, obwohl sie nur die humoralen Faktoren behandelt, hervorgeht. Alle diese Faktoren wirken aber in sinnvoller Gemeinschaft zusammen. Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausführen, wenn wir auf die *Gesetzmäßigkeiten des gegenseitigen Zusammenhanges der vegetativen Regulationsvorgänge* ausführlich eingehen wollten. Wir haben das in unserem Buch „Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge“ versucht, und dabei auch eine schematische Darstellung der gegenseitigen Verknüpfung der vegetativen Regulationseinrichtungen gegeben. Wir verweisen hier auf diese Darstellung.

Nur an einem wichtigen Beispiel soll die Gemeinsamkeit der verschiedenen vegetativen Regulationsvorgänge noch dargetan werden. Vielfach beobachten wir bei schnell einsetzenden vegetativen Regulationsänderungen einen ausgesprochen *zweiphasigen Ablauf*. Wir sehen in der *1. Phase* eine Leukocytose mit myeloischer Tendenz des Blutbildes, gleichzeitig Fieberanstieg, Anstieg des Gesamtstoffwechsels, vermehrten Eiweißzerfall, Anstieg des Blutzuckers, Azidose und Abweichungen im Mineralhaushalt, sowie Abfall des Blutcholesterins. In der *2. Phase* tritt Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz ein, und alle angeführten humoralen Veränderungen bewegen sich in entgegengesetzter Richtung, wie bei der 1. Phase. Die Erscheinungen der *1. Phase* deuten auf ein *Übergewicht der sympathischen Innervation* hin, diejenigen der *2. Phase* auf ein *Übergewicht des Parasympathicus*. Wir finden diese *zweiphasige Reaktion der vegetativen Regulationsvorgänge* sehr oft bei verschiedensten Ursachen, z. B. bei kurz dauernden Infektionen, nach Injektion von Proteinkörpern oder Bakterienstoffen, infolge Eintritts bestimmter körpereigener Substanzen in die Blutflüssigkeit (paroxysmale Hämoglobinurie), prinzipiell ganz ähnlich auch nach Zufuhr von Epithelkörperhormon, von Thyroxin oder Adrenalin, auch bei Herbeiführung einer kurz dauernden Azidose. Die Abb. 2, 3, 4, 9, 16, 17, geben Beispiele, die diesen zweiphasigen Ablauf und die große Ähnlichkeit der Kurven bei ganz verschiedenen Ursachen erkennen lassen.

Für das Verständnis dieses innigen Zusammenhanges zwischen humoralen und morphologischen Blutveränderungen, wie sie bei dieser zweiphasigen vegetativen Reaktion erkennbar wird, scheint es uns nun sehr wichtig zu sein, daß diese Vorgänge offenbar auch durch übergeordnete Stoffwechselzentren im *Zwischenhirn zentralnervös gekoppelt sind*. Wir konnten ganz *gleichartige zwei-*

phasige vegetative Reaktionsvorgänge, wie wir sie oben beschrieben haben, bei kurz dauernden Gehirnkrankheiten beobachten, und auch bei Menschen und Versuchstieren *experimentell* herbeiführen, wenn wir die *Gehirnventrikel mit Luft füllten*. Auf Abb. 20 ist ein Beispiel von Beobachtungen gegeben, die beim

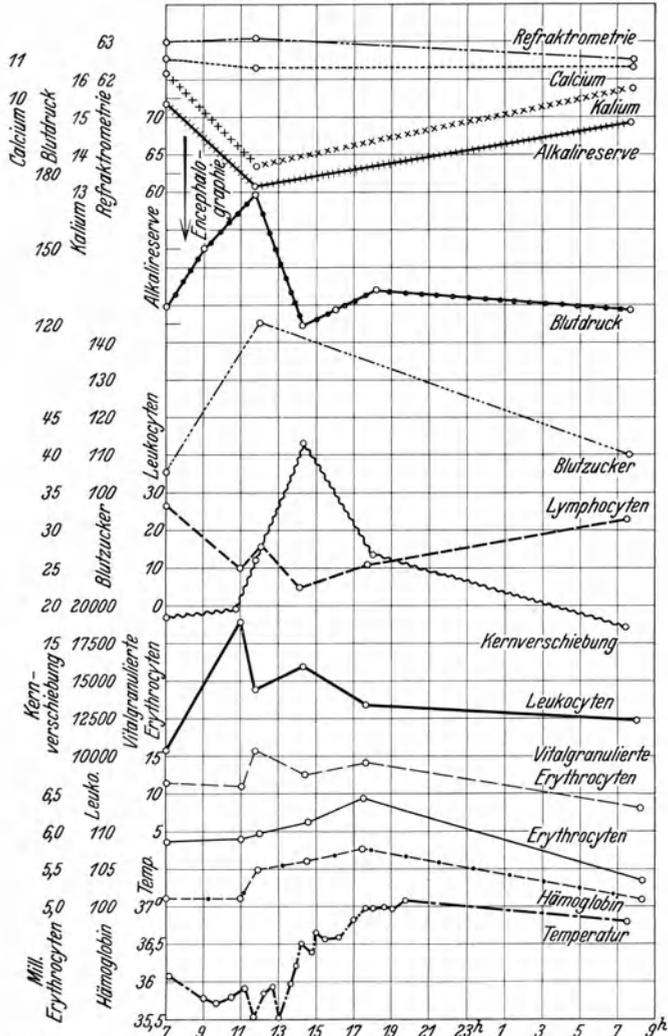


Abb. 20. Gleichzeitig ablaufende morphologische und humorale Blutveränderungen infolge Luftfüllung der Hirnventrikel (Encephalographie) beim Menschen. (Nach HOFF: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933.)

Menschen nach *Luftfüllung der Gehirnventrikel* zwecks Encephalographie an- gestellt wurden. Der *gleichzeitige Ablauf zahlreicher morphologischer und humoraler Blutveränderungen* in phasenmäßiger Übereinstimmung mit den vorher an- geführten Regeln ist deutlich erkennbar. Wir beobachteten hierbei zusammen mit Leukocytosen bis 36 000 und starker Linksverschiebung, sowie mit Ände- rungen im roten Blutbild: Blutdruckanstieg, Fieber, Hyperglykämie, Azidose,

Änderungen des Cholesterins und der Serumelektrolyte, besonders von Kalium und Calcium. Wir wollen hier auf diese Beobachtungen, die den tiefen inneren Zusammenhang zwischen humoralen und morphologischen Blutveränderungen und die Abhängigkeit derselben von cerebralen Einflüssen besonders eindrucksvoll erkennen lassen, nur kurz hinweisen. Wir haben diese Untersuchungen, die unseres Erachtens für die gesamte Frage des Zusammenhanges der vegetativen Regulationsvorgänge von erheblicher Bedeutung sind, auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 1933 ausführlich mitgeteilt.

Wir sehen also aus allen diesen Überlegungen, daß die Änderungen des morphologischen Blutbildes keine isolierten symptomatischen Erscheinungen sind, die man sich für bestimmte Krankheitsbilder empirisch zusammenstellen und gedächtnismäßig behalten müßte, sondern daß die Änderungen des Blutbildes aufs engste mit den wichtigsten sonstigen Lebensvorgängen, die im Organismus ablaufen, verbunden sind. *Ein wirkliches Verständnis der morphologischen Hämatologie ohne gleichzeitige Kenntnis der chemisch-humoralen Hämatologie ist nicht möglich.*

Wenn man nun auch in der Lage ist, zahlreiche Faktoren zu benennen, welche für die Gestaltung des morphologischen Blutbildes von Bedeutung sind, so ist es andererseits nicht möglich, unter diesen Faktoren nun einen herauszustellen, und als *die* Ursache der Veränderungen des Blutbildes im übergeordneten und ausschließlichen Sinne zu bezeichnen. Man findet in der Literatur immer wieder die Absicht, einen solchen primitiven Kausalzusammenhang als Untersuchungsergebnis zu finden, und auch bei der Diskussion meiner eigenen Arbeiten in der Literatur finde ich oft etwa solche Fragen: Welches ist nun die eigentliche primäre Ursache der Blutbildveränderungen, etwa die Azidose oder die vegetative Innervation oder gar zentralnervöse Impulse? Wenn solche Fragen nicht beantwortet werden können, so liegt das nicht an der Unzulänglichkeit der Untersuchungen, sondern an der *falschen Fragestellung*. Es handelt sich eben darum, daß die verschiedensten besprochenen Faktoren in innigster Wechselwirkung zu dem Ergebnis führen, das wir im morphologischen Blutbild vor unseren Augen sehen, und auch die Blutzellen selbst sind nicht nur ein Objekt dieser Wechselwirkung, sondern sie wirken wiederum durch Stoffwechselprodukte, die von ihnen ausgehen, durch ihre eigenen Zerfallsprodukte auf die Konstellation der humoralen Faktoren ein, wie wir oben beschrieben haben. So ist bei jedem zusammengesetzten Naturvorgang nicht ein Faktor als Ursache aller anderen anzusprechen, sondern jede einzelne Änderung ist das Ergebnis mehrerer zusammenwirkender Faktoren. Je mehr wir in solche Zusammenhänge einen mehr als oberflächlichen Einblick gewinnen, desto notwendiger ist auch in der klinischen Medizin eine Ausdrucksweise für solche Zusammenhänge, die z. B. dem Physiker schon lange selbstverständlich ist: die Ausdrucksweise der Funktion, welche den Naturvorgang, in unserem Fall die morphologische Zusammensetzung des Blutbildes, als „*Funktion mehrerer Variabler*“ erfaßt.

Natürlich wird es bei *praktischen Einzelfällen* vielfach möglich sein, einen einzelnen der variablen Faktoren in den Vordergrund zu stellen, besonders auch im Experiment, wo man einen Faktor willkürlich ändert, während die anderen primär gleichbleiben und nur sekundär durch den einen experimentell abgewandelten Faktor mitgeändert werden. Es mögen die *auf das Blutbild ein-*

wirkenden Faktoren einmal aufgezählt werden (ohne vollständig sein zu wollen): 1. Beschaffenheit der blutbildenden Organe; 2. individuelle Reaktionsfähigkeit; 3. humoral-chemische Faktoren mit allen Unterabteilungen; 4. Hormone; 5. vegetatives Nervensystem und nervöses Zentralorgan; 6. exogene Faktoren. Bei vielen praktisch vorkommenden Einzelfällen wird es möglich sein, ohne großen Fehler für eine bestimmte Veränderung einen einzelnen Faktor als Ursache in den Vordergrund zu stellen. Wir wählen einige *Beispiele* in der Reihenfolge der oben gegebenen Aufzählung: 1. Bei den Anämien der Marmorkrankheit die Erkrankung des Knochens und des Knochenmarks; 2. bei familiärem hämolytischem Ikterus eine konstitutionelle Anomalie des Individuums; 3. bei der hohen Leukocytose im Coma diabeticum die Azidose, bei der Vermehrung der Erythrocyten bei Cholera die Wasserverarmung; 4. bei Chlorose die weibliche Keimdrüse; 5. bei den hohen Leukocytosen infolge akuter Blutung in den 3. Ventrikel zentralnervöse Einflüsse; 6. bei Infektionen die Bakterienstoffe, bei Bleianämie das Blei.

Die Zweckmäßigkeit und praktische Richtigkeit solcher einfachen Urteile bleibt natürlich bestehen, auch wenn man die ungeheure Kompliziertheit der auf das Blut einwirkenden Faktoren kennt. Die Kenntnis der vielen in Betracht kommenden Faktoren ist allerdings eine Sicherung gegen allzu einseitige Urteile, etwa in dem Sinne, daß man vorschnell jede höhere Leukocytose mit einer Infektion in Zusammenhang bringt, ohne andere Möglichkeiten zu prüfen.

Wenn aber auch eine solche vereinfachte Betrachtungsweise für die praktischen Zwecke der Klinik und für Einzelfälle ihre Berechtigung behält, so dürfen wir darum einer grundlegenden theoretischen Betrachtung unseres Problems nach wissenschaftlichen Prinzipien nicht aus dem Wege gehen.

Wenn man sich der wissenschaftlichen Aufgabe unterziehen will, die Gesetzmäßigkeiten der Blutbildänderungen zu beschreiben, so ist es fehlerhaft, die in Einzelfällen praktisch ausreichenden Urteile zu verallgemeinern. Ein primitives Kausalitätsbedürfnis führt hier manche Autoren, die vielleicht ein enges Teilproblem bearbeitet haben, zu einseitig übertriebenen Urteilen, wie etwa, eine hohe Leukocytose müsse eine Infektion zur Ursache haben, oder der Cholesterinanstieg sei die Ursache jeder Leukocytose und damit auch der Leukämie, oder die Azidose sei *die* Ursache der Leukocytose usw.

Einer solchen unkritischen Denkweise ist die voraussetzungslose Betrachtungsweise entgegenzustellen, welche die verschiedenen mitwirkenden Faktoren in einen Funktionsbegriff zusammenfaßt. In den sog. reinen Naturwissenschaften, z. B. in der Physik, pflegt man von dem Satz auszugehen, daß in einem System von n Variablen jede Veränderliche im allgemeinen eine Funktion der anderen $n-1$ ist. Dies ist die Betrachtungsweise, die in großartiger Weise auch HENDERSON für das physikalisch-chemische System Blut durchgeführt hat, und rein theoretisch gesehen müssen wir auch unser Problem der Blutregulation so betrachten.

Es sind freilich durchaus nicht nur theoretische Gründe, weshalb wir uns am Abschluß dieser Arbeit mit diesen erkenntnistheoretischen Fragen befassen. Diese Überlegungen haben die größte praktische Konsequenz für die Beurteilung unserer Ergebnisse und für die Kritik vieler anderer hämatologischer Arbeiten.

Wenn man die innige Wechselwirkung der bei der Regulation des Blutes mitwirkenden Faktoren begriffen hat, dann wird man die Untersuchungen ablehnen, die in einer beschränkten Versuchsanordnung oder bei beschränktem Beobachtungsmaterial *die Ursache* der Blutbildveränderungen gefunden zu haben meinen. Aus diesen Gründen haben wir uns auch dagegen gewandt, daß unsere eigenen Arbeiten vielfach gar nicht in unserem Sinne zitiert werden, meist offenbar in bester Absicht der Autoren. Wenn gesagt wird, wir hätten nachgewiesen, alle Veränderungen des Blutbildes hingen vom vegetativen Nervensystem ab, oder der Säurebasenhaushalt wäre die Ursache der Änderungen des weißen Blutbildes, oder eine Leukocytose hätte immer eine Azidose zur Voraussetzung, und manche solcher Darstellungen unserer Ergebnisse mehr, so ist es wohl genügend klar geworden, daß dies nicht der Sinn unserer Arbeiten ist. Es erledigen sich bei einem Verständnis unseres Standpunktes auch ohne weiteres manche gegen unsere Ansicht gerichteten Angriffe; z. B. wenn ein Autor bei Besprechung unserer Untersuchungen über Säurebasenhaushalt und Blutbild schreibt, wir hätten nicht bewiesen, daß bei *jeder* Leukocytose eine Azidose bestände, oder wenn ein anderer Autor meint, die Azidose könnte nicht nur *Ursache* der Leukocytose sein, sondern auch mit der Leukocytose zusammen *Folge* einer Infektion. Wir haben schon oben bei Besprechung dieses Punktes erwähnt, daß dieser vermeintliche Einwand nur das ausspricht, was wir eigentlich unmißverständlich von jeher selbst vertreten haben.

Aber es sind hier eben doch Mißverständnisse möglich, solange man nicht die Berechtigung unserer Betrachtungsweise ganz eindeutig beweist. Die irrümlichen Einwände und Gedankengänge beruhen anscheinend auf einer höchst legitimen Grundlage, nämlich dem Kausalitätsbedürfnis, der Frage nach Ursache und Wirkung. Man hält es für unmöglich und deshalb für einen genügenden Einwand, wenn in einem Zusammenhang derselbe Faktor einmal als Ursache und das andere Mal als Wirkung auftritt. Dies ist aber ein Fehlurteil, denn es gehört zum Wesen der funktionellen Zusammenhänge der Natur, daß dieselben Faktoren als Ursache und Wirkung in Wechselwirkung stehen können. Es ist völlig richtig, daß die Azidose einmal Ursache von anderen Verschiebungen innerhalb des Blutes sein kann, ein andermal die Folge.

Wir fassen also zusammen: *Die zahlreichen Faktoren der vegetativen Blutregulation, unter ihnen die humoralen Faktoren, stehen in inniger Wechselwirkung. Die Zusammensetzung des morphologischen Blutbildes ist als Funktion mehrerer Variabler das Ergebnis dieser zusammenwirkenden Faktoren.*

Wenn wir uns gegen die Befriedigung eines primitiveren Kausalitätsbedürfnisses im Sinne der Beantwortung der Frage: Was ist *die Ursache* der Blutbildveränderungen? wenden, so können wir die Richtigkeit dieser Anschauung vom erkenntnistheoretischen Standpunkt durch klassische Grundlagen stützen. Es scheint uns richtig, auch diese philosophische Grundlage unseres Problems zu berühren, da eine Kritik der Problembehandlung an sich nicht von praktischen Gesichtspunkten, sondern von diesen Grundlagen abhängig sein muß.

Wir finden bei KANT in der Tafel der Kategorien unter dem Begriff der Relation außer der Möglichkeit der „Kausalität (*Ursache und Wirkung*)“ diejenige der „Gemeinschaft (*Wechselwirkung*)“. KANT selbst weist auf diese letztere Relation als gültig für biologische Fragestellungen hin: „z. B. in einem Körper,

dessen Teile einander wechselseitig ziehen und widerstehen“, „so daß sie als einander koordiniert, nicht subordiniert, so daß sie einander nicht einseitig wie in einer Reihe, sondern wechselseitig als in einem Aggregat bestimmen“, „welches eine ganz andere Art der Verknüpfung ist als die, welche nur im Verhältnis der Ursache zur Wirkung angetroffen wird“.

Am klarsten finden wir die Grundlagen der Betrachtung solcher Probleme bei E. MACH („Erkenntnis und Irrtum“, 5. Aufl.): „In den höher entwickelten Naturwissenschaften wird der Gebrauch der Begriffe Ursache und Wirkung immer mehr eingeschränkt, immer seltener. Es hat dies seinen guten Grund darin, daß diese Begriffe nur sehr vorläufig und unvollständig einen Sachverhalt bezeichnen.“ „Sobald es gelingt, die Elemente der Ereignisse durch meßbare Größen zu charakterisieren, was bei Räumlichem und Zeitlichem sich unmittelbar, bei anderen sinnlichen Elementen aber doch auf Umwegen ergibt, läßt sich die Abhängigkeit der Elemente voneinander durch den *Funktionsbegriff* viel vollständiger und präziser darstellen, als durch so wenig bestimmte Begriffe wie Ursache und Wirkung.“

Eine solche Betrachtungsweise muß auch für das Problem der Blutregulation durchgeführt werden. Bei den einzelnen Faktoren, deren Zusammenwirken die Blutregulation ausmacht, muß jedoch zunächst im einzelnen geprüft werden, wie sie auf das Blut einwirken. Das haben wir für das Gebiet „humorale und morphologische Blutveränderungen“ durchzuführen versucht.

II. Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon¹.

Von

HANS LUCKE-Göttingen.

Mit 4 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	94
Einleitung	102
I. Anatomische Befunde	103
1. Das Hypophysenbild bei veränderter Inselfunktion	103
2. Das Pankreasbild bei veränderter Funktion des Hypophysenvorderlappens	105
II. Klinische Beobachtungen	106
1. Der Kohlehydratstoffwechsel bei Akromegalie	107
2. Der Kohlehydratstoffwechsel bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens	110
Anhang: Die Glykogenspeicherkrankheit (v. GIERKE)	114
III. Die biologische Definierung des kontrainsulären Vorderlappenhormons durch das Experiment	116
1. Die Wirkung von Vorderlappenextrakten auf den Kohlehydratstoffwechsel	116
Anhang: Die pankreatrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen	119
2. Der Kohlehydratstoffwechsel bei künstlicher Vorderlappeninsuffizienz	120
3. Der Antagonismus zwischen Hypophysenvorderlappen und Insulin	123
IV. Kontrainsuläres Vorderlappenhormon und Pankreasdiabetes	126
V. Die Beziehungen des kontrainsulären Hormons zu anderen Hormonwirkungen des Hypophysenvorderlappens	135
VI. Der Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Vorderlappenhormons	140

Literatur.

1. ABE: Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung. Arch. f. exper. Path. **103**, 73 (1924).
2. ABELIN: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1, S. 133. Berlin: Julius Springer.
3. ANSELMINO, HEROLD u. HOFFMANN: Über die pankreatrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. Klin. Wschr. **1933**, 1245.
4. — — — Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. I. Klin. Wschr. **1931**, 2380.
5. — — — Über die Darstellung und die Eigenschaften der pankreatropen Substanz. Klin. Wschr. **1933**, 1435.
6. D'ANTONA u. CORBINI: Kohlehydratstoffwechsel bei neurohypophysären Erkrankungen und im postencephalitischen Parkinsonismus. Med. Klin. **1931**, 1177.
7. — — — Sul ricambio degli idrati di carbonio nel Parkinsonismo post-encefalitico. Arch. Sci. med. **55**, 519 (1931).

¹ Aus der Medizinischen Klinik Göttingen. (Direktor: Prof. Dr. STRAUB.)

8. ARNDT: Vergleichend morphologische und experimentelle Untersuchungen über den Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel der Gewebe. *Beitr. path. Anat.* **79**, 523 (1928).
9. ARON: Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 682 (1929).
10. — Particularités histologiques de la réaction de la thyroïde aux extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 145 (1930).
11. — Indications apportées par la méthode des injections hypophysaires sur le fonctionnement de la thyroïde et ses test morphologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 148 (1930).
12. — Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde renfermé dans des extraits de préhypophyse. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 974 (1930).
13. ASCHNER: Über die Funktion der Hypophyse. *Pflügers Arch.* **146**, 1 (1912).
14. BAILEY and BREMER: Experimental diabetes insipidus. *Arch. int. Med.* **28**, 773 (1921).
15. BANTING and BEST: The internal secretion of the pancreas. *J. Labor. a. clin. Med.* **7**, 251 (1922).
16. — — COLLIP, MACLEOD and NOBLE: The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. *Amer. J. Physiol.* **62**, 162 (1922).
17. BARRE, LA et HOUSSA: Diabète et adrénalinsécrétion. *Ann. de Physiol.* **8**, 340 (1932).
18. BENEDICT, PUTNAM and TEEL: Early changes produced in dogs by the injections of a sterile active extract from the anterior lobe of the hypophysis. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 489 (1930).
19. BERBLINGER: Zur Kenntnis des pituitären Kleinwuchses. *Beitr. path. Anat.* **87**, 233 (1931).
20. BERNSTEIN: Studien über die Wirkung einzelner Blutdrüsenextrakte. *Z. f. exper. Path.* **15**, 86 (1914).
21. — u. FALTA: Respiratorischer Stoffwechsel und Blutzuckerregulation. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **125**, 231 (1918).
22. BEUMER: Die Glykogenspeicherkrankheit. *Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 1*, S. 327. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
23. — u. LOESCHKE: Zum Stoffwechsel der Glykogenspeicherkrankheit. *Klin. Wschr.* **1932**, 1824.
24. BIEDL: Innere Sekretion, Bd. 2. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1916.
25. — Physiologie und Pathologie der Hypophyse. München: J. F. Bergmann 1922.
26. BIELSCHOWSKY: Über das Herzminutenvolum des Menschen. *Med. Welt* **1932**, 1301.
27. BISCHOFF: Zum klinischen Bild der Glykogenspeicherkrankheit. *Z. Kinderheilk.* **52**, 722 (1932).
28. BLUM: Über Nebennierendiabetes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **71**, 146 (1901).
29. — Weitere Mitteilungen zur Lehre von Nebennierendiabetes. *Pflügers Arch.* **90**, 617 (1902).
30. BOENHEIM u. HEIMANN: Das fettstoffwechselregulierende Hormon des Hypophysenvorderlappens im Inkretan. *Z. exper. Med.* **83**, 637 (1933).
31. BÖHM: Über den Einfluß des Vorderlappenhormons auf den Blutzuckerspiegel. *Z. exper. Med.* **84**, 689 (1932).
32. BOLLER u. ÜBERRACK: Der Einfluß der Magenazidität auf die Zuckerbelastungsprobe. *Wien. Arch. inn. Med.* **22**, 307 (1932).
33. BORCHARDT: Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei Akromegalie. *Z. klin. Med.* **66**, 332 (1908).
34. — Experimentelles zum Diabetes bei Akromegalie. *Dtsch. med. Wschr.* **1908**, 949.
35. — Akromegalie. *Neue deutsche Klinik, Bd. 1*, S. 139. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
36. BRAIER: Échanges azotés et glycémie des chiens hypophysoprives a jeun. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 1195 (1931).
37. — Einfluß des Adrenalins auf den Nitrogenstoffwechsel und den Blutzucker bei Hypophyseninsuffizienz. *Kongreßzbl. inn. Med.* **65**, 495 (1932).
38. BRANDIS: Zit. nach WITTHAUER (252).
39. BRENNING: Über die Verhältnisse des Blutdruckes bei Akromegalie. *Z. exper. Med.* **90**, 28 (1933).
40. BRITTON: On the apparent principal function of the adrenal glands. *Amer. J. of physiol.* **101**, 14 (1932).

41. BRITTON and SILVETTE: The apparent preponent function of the adrenal glands. *Amer. J. Physiol.* **100**, 701 (1932).
42. BRUGSCH: Die Frage des Diabetes mellitus in organätiologischer Beziehung. *Z. f. exper. Path.* **18**, 269 (1916).
43. BUSCHKE: Die Blutzuckertageskurve des überinsulinierten Diabetischen und ihre Beziehung zur Konstitution. *Klin. Wschr.* **1929**, 964.
44. CAMUS et ROUSSY: Les syndromes hypophysaires. *Revue neur.* **29**, 622 (1922).
45. CANNON, McIVER and BLISS: A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.* **46**, 69 (1924).
46. CARIO: Zur Frage des Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin. *Klin. Wschr.* **1930**, 1623.
47. CHRISTOFFERSEN: Zit. nach WITTHAUER (252).
48. CIMINATA: Guarigione del diabete pancreatico sperimentale con la enervacione operatoria della glandule surrenali. *Boll. Soc. Biol. sper.* **3**, 1251 (1929).
49. — Einfluß der Durchschneidung von Nebennierenerven auf den Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1932**, 150.
50. COESTER: Auswertung von Standardtrockenpulver des Hypophysenvorderlappens und von Harnpräparaten. *Arch. f. exper. Path.* **168**, 745 (1932).
51. COHN u. GOLDSTEIN: Zur Klinik und Pathologie hypophysärer Erkrankungen, im besonderen der Tumoren der Hypophysengegend. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **103**, 225 (1927).
52. COLIN, DROUET, VATRIN et FLORENTIN: Action histophysiologique de l'insuline sur l'hypophyse, son mécanisme et ses conséquences sur l'ensemble de l'organisme. *Bull. Acad. Méd. Paris* **106**, 229 (1931).
53. — — — — Action histophysiologique de l'hypoglycémie sur la glande pituitaire, le neurohypophyse et le tuber cinereum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 61 (1931).
54. CREVELD, VAN: Carbohydrate metabolism of premature infants: I. the blood sugar during fasting. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 912 (1929).
55. — — Chronische hepatogene Hypoglykämie im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **52**, 299 (1932).
56. — Über die Rolle des Glykogens bei der Entstehung von Organveränderungen. *Klin. Wschr.* **1933**, 529.
57. CREW and WIESNER: The existence of a fourth hormone, thyreotropic in nature, of the anterior pituitary. *Brit. med. J.* **1930**, 778.
58. CUSHING: The pituitary body and its disorders. Lippincott 1912.
59. — Zit. nach WITTHAUER (252).
60. DAVIDOFF and CUSHING: Studies in acromegalie. VI. The disturbances of carbohydrate metabolism. *Arch. int. Med.* **39**, 751 (1927).
61. DEPISCH u. HASENÖHRL: Experimentelle Untersuchungen über die Insulinresistenz bei Diabetes mellitus. *Z. exper. Med.* **58**, 110 (1928).
62. — — Die alimentäre Hypoglykämie als Funktionsprüfung des Inselorgans. *Z. exper. Med.* **58**, 81 (1928).
63. — — Zur Theorie der Gesamtregulation in der Leber und im Gewebe. *Klin. Wschr.* **1930**, 345.
64. — — u. SCHÖNBAUER: Über die operative Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels. I. *Klin. Wschr.* **1930**, 1432.
65. DONATI: *Arch. ital. Chir.* **24** (1929).
66. DRESEL u. OMONSKY: Der Einfluß der Vagus- und Sympathicusdurchschneidung auf die Adrenalinhyper- und die Insulinhypoglykämie. *Z. exper. Med.* **55**, 371 (1927).
67. DWORIN: The response of the sympatheticotomized animals to insulin. *Amer. J. Physiol.* **98**, 467 (1931).
68. EAVES: Changes in the pituitary after repeated injections of insulin. *J. of Physiol.* **62**, 7 (1926).
69. — and CLARK: Changes in the pituitary after section of the right vagus. *J. of Physiol.* **62**, 1 (1926).
70. EIDESBERG: Effect of antero-pituitary hormones upon blood sugar. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **29**, 959 (1930).
71. EITEL, KREBS u. LOESER: Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. *Klin. Wschr.* **1933**, 615.

72. EITEL u. LOESER: Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Arch. f. exper. Path. **167**, 381 (1932).
73. EVANS and LONG: Characteristic effects upon growth, oestrus and ovulation induced by the intraperitoneal administration of fresh anterior hypophyseal substance. Anat. Rec. **23**, 19 (1921).
74. — MEYER, PENCHARZ and SIMPSON: Cure of the cachexia following hypophysectomy by administration of the growth hormone and its relation to the resulting adrenocortical repair. Science (N. Y.) **1932**, 442.
75. — — and SIMPSON: Relation of prolactin to the anterior hypophyseal hormones. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 845 (1931).
76. — — — and REICHERT: Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with the hypophyseal growth hormone. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 857 (1932).
77. — — and SIMPSON: Antagonism of growth and sex hormones of the anterior hypophysis. J. amer. med. Assoc. **91**, 1337 (1928).
78. — — and AUSTIN: The hypophyseal substance giving increased gonadotropic effects when combined with prolactin. J. of exper. Med. **57**, 897 (1933).
79. FABRER: Über die Wirkung von Cholin, Pilocarpin und Ergotamin auf den Blutzucker beim normalen und beim splanchnicotomierten Kaninchen. Z. exper. Med. **49**, 525 (1926).
80. FALTA: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 4/II, S. 1156f. (Lit.).
81. — Über Mastkuren mit Insulin und über insulinäre Fettsucht. Wien. klin. Wschr. **1925**, 757.
82. — u. BOLLER: Über Insulintoleranz. Klin. Wschr. **1932**, 668.
83. — u. HÖGLER: Über das Hypophysenvorderlappenhormon. Klin. Wschr. **1930**, 1807.
84. — — Über das Hypophysenvorderlappenhormon. Verh. 42. Kongr. inn. Med. **1930**, 64.
85. FERNBACH: Die Insulinempfindlichkeit bei Gehirnkranken. Z. klin. Med. **122**, 595 (1932).
86. FORSCHBACH u. SEVERIN: Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. exper. Path. **75**, 168 (1914).
87. FRANCHINI: Die Funktion der Hypophyse und die Wirkungen der Injektion ihrer Extrakte bei Tieren. Berl. klin. Wschr. **1910**, 613, 670, 719.
88. FRAZIER: Zit. nach WILDER (251).
89. FREUD: Sind die als Hypophysenvorderlappenhormone bezeichneten Stoffe im Harn identisch mit ähnlich wirkenden Stoffen aus der Hypophyse? Dtsch. med. Wschr. **1932**, 974.
90. FUNZI: Zit. nach BORCHARDT (35).
91. GEILING, CAMPBELL and ISHIKAWA: The effect of insulin on hypophysectomized dogs. J. of Pharmacol. **31**, 247 (1927).
92. GERSON: Somatische und charakterologische Entwicklung Infantiler durch Organtherapie. Z. Kinderforsch. **42**, 1 (1933).
93. GERKE, v.: Hepato-Nephromegalia glykogenica. Beitr. path. Anat. **82**, 497 (1929).
94. — Über Speicherungen und Speicherungskrankheiten. Med. Klin. **1931**, 576, 611.
95. GOETSCH, CUSHING and JACOBSON: Bull. Hopkins Hosp. **22**, 243 (1911).
96. GRAB: Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüse. Klin. Wschr. **1932**, 1215.
97. GRAFE: Über die Regulation der Insulinabgabe. Med. Klin. **1932**, 468 (Lit.).
98. — u. MEYTHALER: Zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduktion. Verh. 39. Kongr. inn. Med. **1927**, 182.
99. GRUNKE: Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie, I. Z. exper. Med. **52**, 488 (1926).
100. HERMANN: Zur Klinik und Diagnose der SIMMONDSSchen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1930**, 1620.
101. HERTZ: Zur Pathogenese der Glykogenspeicherungskrankheit. Klin. Wschr. **1933**, 1144.
102. HÉTENYI u. POGÁNY: Ergotaminversuche zur Frage des Kohlehydratstoffwechsels. Verh. 38. Kongr. inn. Med. **1926**, 306.
103. HEYMANS et PUPKO: Action antagoniste de l'insuline et de l'extrait hypophysaire sur le échanges respiratoires. C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1253 (1926).

104. HÖGLER: Beitrag zur central-nervösen Regulation des Zuckerstoffwechsels. Wien. klin. Wschr. **1932**, 1244 (Lit.).
105. HOFMANN: Über Veränderungen des Nebennierenorgans nach Insulinwirkung. Krkh.-forsch. **2**, 295 (1926).
106. HOFFMANN u. ANSELMINO: Über die Stoffwechselwirkungen der pankreatropen Substanz. Klin. Wschr. **1933**, 1436.
107. — — Das Fettstoffwechsellhormon des Hypophysenvorderlappens, II. Klin. Wschr. **1931**, 2383.
108. HORSTERS: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Arch. f. exper. Path. **159**, 537 (1933).
109. HOUSSAY: Die funktionellen Beziehungen zwischen Hypophyse und Pankreas. Endokrinol. **5**, 103 (1929).
110. — Diabeteserregende Wirkung des Vorderlappenextraktes. Klin. Wschr. **1933**, 773.
111. — et BIASOTTI: Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 121 (1930).
112. — — Les troubles diabétiques chez les chiens privés d'hypophyse et de pancréas. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 124 (1930).
113. — — Pankreasdiabetes und Hypophyse beim Hund. Pflügers Arch. **227**, 664 (1931).
114. — — Le diabète phlorizinique des chiens privés d'hypophyse. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 126 (1930).
115. — — Phlorrhizindiabetes beim hypophysectomierten Hund. Pflügers Arch. **227**, 657 (1931).
116. — — Hypophyséctomie et diabète pancréatique chez le crapaud. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 407 (1930).
117. — — Hypophyséctomie und Pankreasdiabetes bei der Kröte. Pflügers Arch. **227**, 239 (1931).
118. — — Über die den Pankreasdiabetes verstärkende Hypophysensubstanz. Rev. Soc. argent. Biol. **7**, 3 (1931).
119. — et HUG: Action de l'hypophyse sur la croissance. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 1215 (1921).
120. — et MALAMUD: Hypophyse et métabolisme hydrocarboné. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 1115 (1922).
121. — LEWIS et MOLINELLI: Rôle de la sécrétion d'adrénaline pendant l'hypoglycémie produit par l'insuline. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 1011 (1924).
122. — et MAGENTA: Sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'égard de l'insuline. C. r. Soc. Biol. Paris **92**, 822 (1925).
123. — — Sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'action de l'insuline. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 596 (1927).
124. HÜRTHLE: Über hypophysäre Kachexie. Med. Klin. **1932**, 1637.
125. ISAAC u. SIEGEL: Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. Berlin: Julius Springer 1928.
126. JANSSEN u. LOESER: Die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüse. Arch. f. exper. Path. **163**, 517 (1931).
127. — — Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. Klin. Wschr. **1931**, 2046.
128. JOHNS, O'MULVENNY, POTTS and LAUGHTON: Studies on the anterior lobe of the pituitary body. Amer. J. Physiol. **80**, 100 (1927).
129. JUNKMANN u. SCHÖLLER: Thyreotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. **1932**, 1176.
130. KEETON u. BECHT: Zit. nach ISAAC u. SIEGEL (125).
131. KESTNER: Spezifisch-dynamische Eiweißwirkung, Hypophysenvorderlappen und Fettsucht. Klin. Wschr. **1926**, 1647.
132. KLUG: Die Hypophyse und der Zuckerhaushalt des Körpers. Dtsch. Z. Chir. **212**, 5 (1928).
133. KOSTER u. GEESINK: Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. Pflügers Arch. **222**, 293 (1929).
134. KRAUS: Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. **228**, 68 (1920).
135. — Pankreas und Hypophyse. Beitr. path. Anat. **68**, 258 (1921).
136. — Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Virchows Arch. **247**, 1 (1923).

137. KRAUS: Zur Frage der Hypophysenveränderung beim Diabetes mellitus. *Zbl. Path.* **34**, 113 (1923/24).
138. — Über die Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel. *Med. Klin.* **1933**, 449.
139. KUGELMANN: Über Beziehungen zwischen Insulin und Adrenalin im menschlichen Organismus. *Klin. Wschr.* **1931**, 59.
140. — Zur Frage der Adrenalinausschüttung bei Insulinhypoglykämie und bei PALSchen Gefäßkrisen. *Klin. Wschr.* **1933**, 1488.
141. KUSCHINSKY u. VIAUD: Über die Wirkung des Adrenalins auf die Funktion des Skelettmuskels beim nebennierenlosen Hund. *Arch. f. exper. Path.* **170**, 492 (1933).
142. KYLIN: Prähypophyse, Sexualdrüsenfunktion und essentielle Hypertonie. *Med. Klin.* **1933**, 1004.
143. LANGE u. GROSSMANN: Über das Verhalten des Blutzuckers bei experimentell erzeugter Nebenniereninsuffizienz. *Biochem. Z.* **205**, 306 (1929).
144. LAQUER: Weitere Untersuchungen über das Hypophysenvorderlappenhormon Prolan. *Amer. J. Physiol.* **90**, 424 (1929).
145. LESSER u. ZIPF: Über die Herabsetzung des Blutzuckers beim normalen Kaninchen durch Ergotamin. *Biochem. Z.* **140**, 612 (1923).
146. LEWIS et MAGENTA: Sur les mécanismes de recuperation de la glycémie après l'activé de l'insuline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 820 (1925).
147. LICHTWITZ: Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. *Verh. 42. Kongr. inn. Med.* **1930**, 35.
148. — Bericht des Ärztl. Vereins Hamburg. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 508.
149. LOEB: Schilddrüse, Jod und Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* **1932**, 2121, 2156 (Lit.).
150. — and BASSET: Comparison of effects of various preparations of anterior pituitary gland on thyroid of guinea pig. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 490 (1930).
151. — Effect of hormones of anterior pituitary on thyroid gland in the guinea pig. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 860 (1929).
152. LOESCHKE: Zur Klinik der Glykogenspeicherungs Krankheit. *Z. Kinderheilk.* **53**, 553 (1932).
153. LOESER: Hypophysenvorderlappen und Jodgehalt der Schilddrüse. *Arch. f. exper. Path.* **163**, 530 (1931).
154. — Der Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Jodgehalt der Schilddrüse. *Klin. Wschr.* **1931**, 2047.
155. LUBLIN: Über die gegensätzliche Beeinflussung des respiratorischen Stoffwechsels beim Menschen durch Insulin und Substanzen mit Insulinwirkung einerseits und Adrenalin und Substanzen mit Adrenalinwirkung andererseits. *Verh. 39. Kongr. inn. Med.* **1929**, 529.
156. — Lipogene und antilipogene Hormonwirkungen als Ursache endogener Fettsucht und Magersucht. *Klin. Wschr.* **1929**, 2276.
157. LUCKE: Hypophysärer Zwergwuchs. *Z. Konstit.lehre* **14**, 430 (1929).
158. — Der Kohlehydratstoffwechsel bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens. *Z. klin. Med.* **122**, 23 (1932).
159. — Hypophysäre Magersucht und Insulin. *Klin. Wschr.* **1932**, 1988.
160. — Über ein spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegengerichtetes Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1932**, 1678; *Zbl. inn. Med.* **44** (1932).
161. — Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens, sein Wirkungsmechanismus und seine Beziehung zu anderen Hormonwirkungen des Hypophysenvorderlappens. *Verh. 45. Kongr. inn. Med.* **1933**, 164.
162. — Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens und seine Stellung zu anderen Hormonwirkungen dieses Organs. *Arch. f. exper. Path.* **170**, 166 (1933).
163. — Stellt die Entnervung der Nebennieren eine aussichtsvolle Diabetesbehandlung dar? *Z. klin. Med.* **125**, 361 (1933).
164. — u. HAHNDEL: Der Einfluß des kontrainsulären Hormons bei Einbringung wirksamer Extrakte in den Liquor cerebrospinalis. *Z. exper. Med.* **91**, 689 (1933).
165. — Der Einfluß von Sympathicusgiften und Narkose auf die durch Zufuhr des kontrainsulären Hormons ausgelöste Blutzuckerreaktion. *Z. exper. Med.* **91**, 696 (1933).

166. LUCKE u. HAHNDEL: Die Möglichkeit eines biologischen Nachweises des kontrainsulären Hormons im Liquor cerebrospinalis. *Z. exper. Med.* **91**, 704 (1933).
167. — HEYDEMANN u. BERGER: Kontrainsuläres Hormon des Hypophysenvorderlappens und Pankreasdiabetes. *Z. exper. Med.* **90**, 120 (1933).
168. — — — Die Einwirkung verschiedener Hypophysenvorderlappenpräparate auf den Pankreasdiabetes des Hundes. *Z. exper. Med.* **90**, 162 (1933).
169. — — — Der Einfluß von operativen Eingriffen am Hypophysenvorderlappen auf die Stoffwechsellaage des pankreasdiabetischen Hundes. *Z. exper. Med.* **92**, 711 (1934).
170. — u. DUENSING: Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **91**, 106 (1933).
171. — — u. HAHNDEL: Hypophysenvorderlappen, Niereninsuffizienz und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **91**, 483 (1933).
172. — — — Hypophysenvorderlappen, Nebennierenentnervung und Kohlehydratstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **91**, 492 (1933).
173. — — u. HECHLER: Experimentelle Untersuchungen über ein spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegengerichtetes Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Z. exper. Med.* **88**, 65 (1933).
174. — — — Die Blutzuckerregulation bei isolierter Schädigung des Hypophysenvorderlappens. *Z. exper. Med.* **87**, 103 (1933).
175. — u. HÜCKEL: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Wachstumswirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Arch. f. exper. Path.* **169**, 290 (1933).
176. — u. KINDLER: Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenpräparaten auf das Wachstum. *Z. exper. Med.* **86**, 130 (1933).
177. — u. KROEGER: Der Einfluß des kontrainsulären Vorderlappenhormons auf den Glykogenbestand der Leber. (Erscheint in *Z. exper. Med.*)
178. MAGISTRIS: Über die Biochemie der Nebennierenrinde, I. *Biochem. Z.* **248**, 39 (1932).
179. MERING v. u. MINKOWSKI: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1890).
180. MICULICICH: Über Glykosuriehemmung, II. *Arch. f. exper. Path.* **69**, 133 (1912).
181. MINKOWSKI: Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Berl. klin. Wschr.* **1892**, 90.
182. MORETTI: Glykaemie und Ergotamin. *Klin. Wschr.* **1928**, 407.
183. MUTHMANN: Zur Frage nach dem Einfluß von Insulin auf die Struktur der Hypophyse. *Z. exper. Med.* **81**, 13 (1932).
184. NOORDEN, v.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin: Julius Springer 1917.
185. — Die funktionelle Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1933**, 1, 39, 78.
186. NOTHMANN: Einfluß der Durchschneidung von Nebennierenerven auf den Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1932**, 774.
187. OPPENHEIMER: Artifizielle und spontane Hypoglykämie. *Klin. Wschr.* **1930**, 2202.
188. — Über das Wesen der Zuckerkrankheit bei Akromegalie. *Klin. Wschr.* **1930**, 17.
189. PAAL: Über Hormothylin, das schilddrüsenanregende Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1931**, 2172.
190. PARNAS and WAGNER: Beobachtungen über die Zuckerneubildung. *Biochem. Z.* **127**, 55 (1922).
191. PARTOS u. KATZ KLEIN: Über den Einfluß des Pituitrins auf den Blutzucker. *Z. exper. Med.* **25**, 98 (1921).
192. PETTERSON: Zit. nach ROSENBERG (210).
193. PICKAT: Über die Beziehung der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel. *Kongreß-zbl. inn. Med.* **51**, 169 (1929).
194. POLL: Innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse und des Eierstocks. *Klin. Wschr.* **1930**, 2228.
195. POLLAK u. WAGNER: Beitrag zum Studium der Blutzuckerregulation. *Med. Klin.* **1923**, 430.
196. — Über den Mechanismus der alimentären Hyperglykämie. *Klin. Wschr.* **1927**, 1942.
197. POPOFF: Zur Kasuistik des hypophysären Infantilismus. *Endocrinol.* **9**, 195 (1931).
198. PRIBRAM: Zur Frage des Alterns. *Virchows Arch.* **264**, 498 (1927).

199. PUTNAM, TEEL and BENEDICT: The preparation of a sterile active extract from the anterior lobe of the hypophysis with some notes on its effects. *Amer. J. Physiol.* **84**, 157 (1928).
200. — Physiologie der Hypophyse und ihre Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1932**, 969.
201. PUTSCHAR: Über angeborene Glykogenspeicherkkrankheit des Herzens. — *Thesaurismosis glycogenica* (v. GIERKE). *Beitr. path. Anat.* **90**, 222 (1932).
202. RADOSLAV: Über die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker beim Menschen. *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 395 (1924).
203. REICHE: *Zit. nach WITTHAUER* (252).
204. REICHERT: Effects of daily pituitary heterotransplants on an hypophysectomized puppy. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 709 (1928).
205. — Effects of anterior pituitary extract upon an hypophysectomized puppy. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 204 (1929).
206. — PENCHARZ, SIMPSON, MEYER and EVANS: Ineffectiveness on prolactin in hypophysectomized animals. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 843 (1931).
207. REISS, PICK u. WINTER: Unterschiede in der Wirkung des Hypophysenvorderlappenssexualhormons aus Drüsen und Harn. *Endokrinol.* **12**, 18 (1933).
208. REYE: Bericht des ärztlichen Vereins Hamburg. *Dtsch. med. Wschr.* **1918**, 683.
209. — Das klinische Bild der SIMMONDSSchen Krankheit in ihren Anfangsstadien und ihre Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 902.
210. ROSENBERG: Über artifiziellen und spontanen Hyperinsulinismus. *Klin. Wschr.* **1932**, 2097.
211. ROTHLIN: Über pharmakologische und therapeutische Wirkung des Ergotamins auf den Sympathicus. *Klin. Wschr.* **1925**, 1437.
212. RUPP: Über den Einfluß des Nervensystems auf den Zuckergehalt des Blutes. *Z. exper. Med.* **44**, 476 (1925).
213. SAITO: Über die Symptome der sog. hypophysären Kachexie. *Verh. jap. Ges. inn. Med.* Autorref. *Zbl. Neur.* **48**, 223 (1927).
214. SCHALL: Drei Fälle von Glykogenspeicherkkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 2078.
215. SCHELLONG: Störung der Kreislaufregulation, ein neues Symptom der Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1931**, 100.
216. SCHITTENHELM u. EISLER: Untersuchungen über die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Tätigkeit der Schilddrüse. *Klin. Wschr.* **1932**, 1092.
217. — — Therapie mit thyreotropem Hormon. *Klin. Wschr.* **1932**, 1783.
218. SCHÖNHEIMER: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels. *Z. physiol. Chem.* **182**, 148 (1929).
219. SCHWAB: Über das Strukturbild der menschlichen Hypophyse beim Diabetes mellitus. *Zbl. Path.* **33**, 482 (1922/23).
220. SEIDEL: Die Wirkung des Ergotamins auf den Blutzuckerspiegel beim Kaninchen und beim Menschen. *Arch. f. exper. Path.* **125**, 269 (1927).
221. SILBERSTEIN u. WEPLER: Über die Beeinflussung der Insulinwirkung durch Organextrakte, Ergotamin und Histamin. *Biochem. Z.* **181**, 333 (1927).
222. SMITH: The experimental feeding of fresh anterior pituitary substance to the hypophysectomized rat. *Amer. J. Physiol.* **81**, 20 (1927).
223. — The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. The tuberal (hypothalamic) syndrome in the rat. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 158 (1927).
224. — and SMITH: The function of the lobes of the hypophysis as indicated by replacement therapy with different portions of the ox gland. *Endocrinol.* **7**, 579 (1923).
225. SNAPPER: Diskussionsbemerkung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**, 223.
226. — et van CREVELD: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **52**, 1315 (1928).
227. STENSTRÖM: Einige Bemerkungen über spontanes hypoglykämisches Coma. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 173 (1926).
228. STEWART and ROGOFF: Quantitative experiments on the liberation of epinephrin from the adrenals after section of their nerves, with special reference to the question of the indispensability of epinephrin for the organism. *J. of Pharm. acol.* **10**, 1 (1917).
229. — — Further observations showing that epinephrin from the adrenals is not indispensable. *Amer. J. Physiol.* **48**, 397 (1919).
230. STRÜMPFELL: Akromegalie und Diabetes. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **1897**.

231. SUCHIER: Klinisches zur SIMMONDSSchen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1927**, 1795.
232. SUNDBERG: Zit. nach TRENDELENBURG (237).
233. SWINGLE and PFIFFNER: Studies on the adrenal cortex. Amer. J. Physiol. **96**, 153, 164 (1931).
234. — — On the cortical hormone of the adrenal gland. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 510 (1931).
235. TAKATS, v.: Chirurgische Maßnahmen zur Hebung der Zuckertoleranz. Klin. Wschr. **1933**, 623.
236. THADDEA: Über Beziehungen der isolierten Hypophysenhinterlappenhormone zum Kohlehydratstoffwechsel beim Menschen. Z. klin. Med. **125**, 175 (1933).
237. TRENDELENBURG: Die Hormone. I. Berlin: Julius Springer 1929.
238. ULRICH: The antagonism between insulin and pituitary extract. Its demonstration in a patient with acromegaly. Arch. int. Med. **41**, 875 (1928).
239. UNSHELM: Die Glykogenspeicherkrankheit. Jb. Kinderheilk. **137**, 257 (1932).
240. VELHAGEN: Über die antagonistischen Beziehungen zwischen Hinterlappenhormonen und Insulin. Arch. f. exper. Path. **142**, 127 (1929).
241. — Experimente zur Frage des hypophysären Diabetes. Klin. Wschr. **1929**, 1577.
242. VERRON: Über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus. Zbl. Path. **31**, 521 (1920/21).
243. VERZÁR u. WAHL: Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf den Sauerstoffverbrauch beim Meerschweinchen. Biochem. Z. **240**, 37 (1931).
244. VIALE: Die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Stoffwechsel der Kohlehydrate. Klin. Wschr. **1933**, 467.
245. — Einfluß der Durchschneidung der Nebennierenerven auf den Diabetes mellitus. Klin. Wschr. **1932**, 774.
246. WAGNER u. PARNAS: Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Z. exper. Med. **25**, 361 (1921).
247. WEED, CUSHING and JACOBSON: Further studies on the rôle of the hypophysis in the metabolism of the carbohydrates. The autonomic control of the pituitary gland. Bull. Hopkins Hosp. **24**, 40 (1911).
248. WILDER: Ein neues hypophysäres Krankheitsbild: die hypophysäre Spontanhypoglykämie. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930).
249. — Probleme des Zuckerstoffwechsels in der Neurologie und Psychiatrie. Zbl. Neur. **56**, 1 (1930). (Lit.)
250. — Probleme der sog. spontanen Hypoglykämie. Z. exper. Med. **76**, 136 (1931).
251. — Zur Neurologie und Psychiatrie der hypoglykämischen Zustände. Med. Klin. **1930**, 616.
252. WITTHAUER: Über einen Fall von hypophysärem Zwergwuchs. Z. Neur. **77**, 423 (1922).
253. ZLOCZOWER: Einfluß von Hypophysenpräparaten auf den Grundumsatz und Blutzucker. Z. exper. Med. **37**, 68 (1923).
254. ZONDEK: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin: Julius Springer 1931. (Lit.)

Einleitung.

Wir ordnen noch heute den Diabetes mellitus nach seinen führenden Stoffwechselsymptomen unter die Stoffwechselkrankheiten ein und bezeichnen ihn als die Erkrankung des Kohlehydratstoffwechsels. Das liegt daran, daß die Erkrankung in ihren markanten klinischen Erscheinungsformen seit den ältesten Zeiten bekannt ist. Die klassischen Arbeiten v. MEHRINGS und MINKOWSKIS (179, 181) brachten erst die Klärung in organätiologischer Beziehung und zeigten, daß die tiefgreifenden Änderungen im Kohlehydratstoffwechsel des Zuckerkranken Symptome einer funktionellen, anatomisch nur gelegentlich faßbaren Pankreaserkrankung sind. Heute sind, aufbauend auf die Untersuchungen von BANTING, BEST und Mitarbeitern (15, 16) unsere Kenntnisse soweit gefördert,

daß wir mit der aus dem Pankreas extrahierbaren wirksamen Substanz, dem Insulin, die Krankheit an ihrer Wurzel angreifen und durch kausale Substitutionstherapie beherrschen können. So schienen Forschung und Klinik gut übereinzustimmen, und man glaubte, die ganze Situation darin zusammenfassen zu können, daß Diabetes im klinischen Sinne gleichbedeutend sei mit insulinärer Insuffizienz, wobei selbstverständlich unter Diabetes nur eine mit Blutzuckersteigerung einhergehende Ausscheidung von Traubenzucker verstanden wird. Diese Auffassung trifft zweifellos für die weitaus größte Zahl der Zuckerkranken zu, und es ist darum auch richtig und notwendig, daß man, wenn man ärztlich mit einem Zuckerkranken zu tun hat, sich in seinem therapeutischen Handeln von dieser Auffassung leiten läßt, solange nicht wichtige Argumente dagegen sprechen. Je mehr man sich aber, besonders seit der Entdeckung des Insulins, in die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels hineingearbeitet hat, desto deutlicher mußte erkannt werden, daß die Auffassung einer grundsätzlichen Beziehung von Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel zur Pankreasfunktion zweifellos zu einseitig ist und nicht für alle Fälle zutreffen kann. Besonderheiten im klinischen Verlauf, fehlende oder unvollkommene gesetzmäßige Beziehungen zur verabreichten Kostform sowie ungewöhnliches Ansprechen auf künstlich zugeführtes Insulin kennzeichnen einzelne mit Zuckerausscheidung einhergehende Krankheitsfälle als etwas Besonderes. Außer der erwiesenen Beziehung des Inselapparates im Pankreas muß es auch andere Momente geben, die bei normaler Insulinproduktion das Stoffwechselgleichgewicht im Kohlehydratstoffwechsel zu stören vermögen und Veränderungen in der Richtung einer diabetischen Stoffwechselstörung hervorrufen können, wie auch ohne Funktionsstörungen des Pankreas Abweichungen in der entgegengesetzten Richtung — der Hypoglykämie — anzunehmen sein werden.

Zu den Organen, von denen ausgehend man einen entscheidenden Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel seit langem vermutete, ohne jedoch den exakten Beweis hierfür erbringen zu können, gehört außer der Nebenniere, deren Verhältnisse hier unerörtert bleiben sollen, in erster Linie die Hypophyse. Heute können wir auf Grund anatomischer, klinischer und experimenteller Befunde den Beweis als erbracht ansehen, daß in der Tat vom Hypophysenvorderlappen ein entscheidender hormonaler Einfluß auf die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels ausgeübt wird, und daß demnach dieses kleine Organ auf komplizierten Wegen zu den übergeordneten Regulationsorganen für den Kohlehydratstoffwechsel gehört. Die experimentelle Erforschung der Verhältnisse mußte sich auf anatomischen und klinischen Befunden aufbauen und konnte, wie wir zeigen werden, schließlich zu einer abschließenden Klärung des Problems führen.

I. Anatomische Befunde.

1. Das Hypophysenbild bei veränderter Inselfunktion.

Die klassische Zuckerharnruhr ist eine insulinäre Insuffizienz. Man sollte bestrebt sein, den klinischen Begriff eines Diabetes mellitus nur für diese Fälle echter insulinärer Insuffizienz zu gebrauchen, um klare Verhältnisse zu behalten. Mit dem Moment, in dem wir krankhaftes funktionelles Geschehen zu objektivieren versuchen, stehen wir vor einer großen Schwierigkeit, nämlich der Tatsache, daß erhebliche Störungen einer Organfunktion keine greifbaren anatomischen

Veränderungen des in Betracht kommenden Organs zu entsprechen brauchen. Diese Schwierigkeit kennt der pathologische Anatom besonders von seinen Diabetesfällen, sie bestand in gleicher Weise für die Untersuchung der Frage, ob ein anderes Organ, nämlich die Hypophyse, bei bestehendem Pankreasdiabetes und durch diesen veranlaßt korrelativ ihre Funktion ändert. Immerhin kann der anatomische Befund an Hypophysen Anhaltspunkte liefern, daß tatsächlich Beziehungen des Inselapparates im Pankreas bzw. seiner Funktion zur Hypophyse, und zwar zu den eosinophilen Zellen des Vorderlappens bestehen.

KRAUS (134) wies als erster darauf hin, daß beim Diabetes eine verkleinerte Hypophyse mit Verarmung an eosinophilen Zellen und abnormer Kleinheit dieser Gebilde, die er als Ausdruck mangelhafter Bildung eosinophiler Vorderlappenzellen ansah, zu finden sei. Der Autor leitete aus diesen Befunden den Schluß ab, daß die eosinophilen Zellen im Vorderlappen Träger einer den Zuckerstoffwechsel regulierenden Funktion seien. Die Verminderung der eosinophilen Zellen beim Diabetes mellitus dürfte Ausdruck einer automatisch einsetzenden regulatorischen Funktionseinschränkung der genannten Zellart zwecks Entlastung des insuffizienten Inselapparates sein. Diese beim Diabetes mellitus des Menschen gefundenen Veränderungen im Hypophysenvorderlappen versuchte KRAUS im Tierexperiment zu reproduzieren und konnte nach totaler oder fast totaler Exstirpation des Pankreas der Katze Veränderungen am eosinophilen Zellapparat des Hypophysenvorderlappens beobachten, die den entsprechenden Veränderungen in der Hypophyse jugendlicher Diabetiker entsprachen (135). Nachdem die Richtigkeit dieser Beobachtungen vereinzelt angezweifelt worden war (219, 244), hat KRAUS auf Grund weiterer ausgedehnter Untersuchungen seine Anschauung später dahin modifiziert, daß die beschriebenen Veränderungen an den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens zwar nicht ausnahmslos, aber doch auffallend häufig und besonders bei jugendlichen Zuckerkranken recht konstant gefunden werden können (136, 137). Nachdem jetzt auf Grund neuester Beobachtungen, auf die wir noch näher werden einzugehen haben, ein besonderes den Kohlehydratstoffwechsel regulierendes Hormon des Hypophysenvorderlappens angenommen werden muß, sieht KRAUS auf Grund seiner genannten früheren anatomischen Beobachtungen die eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens als die Träger dieses Hormons an (138).

Die geschilderten morphologischen Veränderungen an den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens beim Diabetes mellitus erscheinen sehr bemerkenswert, denn sie geben zweifellos einen wichtigen Hinweis, wie die Dinge in funktioneller Hinsicht liegen werden, besonders weil sich die celluläre Reaktion auch in einer verminderten Zellbildung äußern soll. Ein morphologisch nicht nachweisbar verändertes Zellbild würde in keiner Weise ausschließen, daß die Zellen ihre Arbeit aus irgendeinem Grunde eingeschränkt haben. Das wissen wir von keinem Organ besser als von der Bauchspeicheldrüse des Zuckerkranken. Eine erhebliche Verminderung des funktionstüchtigen Parenchyms wird aber auch bei maximaler Leistung der noch vorhandenen Einzelzellen eine ausreichende Gesamtleistung schließlich unmöglich machen. Man wird natürlich seine Erwartungen nicht zu hoch stecken dürfen, wenn man den Versuch machen will, funktionelles Geschehen mit anatomischen Befunden zu belegen. Daß es aber in gewissem Umfange möglich sein muß, und auch möglich ist, bedarf keiner Diskussion.

Im Gegensatz zu den vorliegenden, geschilderten Hypophysenbefunden bei echter insulinärer Insuffizienz, die als korrelativ entstanden gedeutet worden sind, scheinen mir bei dem gegensätzlichen Bild des Hyperinsulinismus, wie es durch echte Insulome verursacht werden kann, Beobachtungen über gleichzeitige Veränderungen am Hypophysenvorderlappen noch nicht vorzuliegen. In einer Reihe dieser an sich sehr seltenen Fälle ist, soweit ich sehe, auch in dieser Richtung nicht eingehend nachgeforscht worden. Deshalb wäre es wichtig, wenn in Zukunft auch beim Insulom genaue Untersuchungen des Hypophysenvorderlappens vorgenommen würden, um so mehr, als Veränderungen im Hypophysenvorderlappen und Gewichtsveränderungen der Hypophyse beim Normaltier nach längerer Behandlung mit Insulin beschrieben worden sind. Bei jungen Kaninchen, die mehrere Wochen tägliche Insulininjektionen erhalten haben, nimmt das Gewicht der Hypophyse zu, und man findet histologisch eine Zunahme der eosinophilen Zellen, die als Zeichen gesteigerter Tätigkeit gedeutet worden sind (68). Der gleiche Effekt sei mit Durchschneidung des rechten Nervus vagus zu erzielen. Da im rechten Vagus Fasern verlaufen sollen, die die Tätigkeit der LANGERHANSschen Inseln hemmen, käme bei Unterbrechung des genannten Nerven ebenfalls ein Hyperinsulinismus zustande (69). Auch für das Meerschweinchen ist nach Insulin eine starke Reaktion der chromophilen Zellen der Hypophyse beschrieben worden (53), die auf diesen Befund aufgebauten Theorien (52) sind aber so kompliziert, daß eine Stellungnahme kaum möglich ist. Andere Untersucher konnten die Befunde nicht bestätigen (183) bzw. keine einheitlichen Verhältnisse feststellen (8). Vielleicht ist es auch hier so, daß es sich nur um gelegentliche und nicht um gesetzmäßige Veränderungen handelt. Sind aber die von einzelnen Untersuchern beschriebenen Veränderungen an den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens tatsächlich vorhanden und richtig gedeutet, so wären sie, auch wenn sie nicht gesetzmäßig zu beobachten wären, von grundsätzlicher Wichtigkeit, denn dieser Befund wäre das Gegenstück zu den erwähnten, von KRAUS beschriebenen Veränderungen der gleichen Zellgebilde beim Diabetes, die auch nicht regelmäßig, aber besonders bei jugendlichen Diabetikern in auffallender Häufigkeit nachweisbar sein sollen.

2. Das Pankreasbild bei gänderter Funktion des Hypophysenvorderlappens.

Wenig geklärt scheint die Frage, ob es bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens zu korrelativen Veränderungen am Inselapparate des Pankreas kommt. Jedenfalls scheinen mir eindeutige und leidlich gesetzmäßige Veränderungen am Inselsystem der Bauchspeicheldrüse weder bei Über- noch bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens beobachtet zu sein. Die bei Akromegalie im Rahmen einer allgemeinen Splanchnomegalie zu beobachtende Vergrößerung der Bauchspeicheldrüse kann natürlich nicht als spezifische korrelative Reaktion des Pankreas gedeutet werden, wengleich sie sich funktionell so auswirken könnte. Bei Erörterungen der klinischen Erscheinungen des Kohlehydratstoffwechsels beim Hypophysenkranken werden wir auf diesen Punkt nochmals zurückkommen müssen. Das gleiche gilt sinngemäß für ein abnorm kleines Pankreas beim hypophysären Zwergwuchs, wie es neben einer auffallenden Kleinheit auch anderer Organe beschrieben worden ist (19).

Fehlen also bis jetzt ausreichende Beweise, daß durch Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens veränderte celluläre Reaktionen im Inselapparat

ausgelöst werden, so scheinen solche Veränderungen jedoch durch gehäufte Injektionen wirksamer Vorderlappenextrakte erzielt werden zu können. So beschreiben ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN eine Vergrößerung der Inseln, Verschmelzung von Inselkomplexen und Auftreten von jungen, neu gebildeten Inseln im Pankreasschwanz der Ratte im Anschluß an gehäufte Injektionen wirksamer Vorderlappenextrakte. Die ersten entsprechenden Veränderungen können bereits 36 Stunden nach Beginn der Injektionsbehandlung beobachtet werden (3). Wir selbst haben in früheren Injektionsversuchen mit Vorderlappenextrakten, deren Wirksamkeit auf den Kohlehydratstoffwechsel feststand und die auch das Wachstumshormon enthielten, bei der Ratte zwar einen eindeutigen Einfluß auf das Wachstum gesehen (176) und an der Knorpelknochengrenze Veränderungen erzeugen können, wie sie als typisch für die Akromegalie beschrieben sind (175), jedoch an den gleichzeitig histologisch verarbeiteten Bauchspeicheldrüsen keine überzeugenden Veränderungen erkennen können (175). Dabei müssen wir allerdings betonen, daß wir mit wesentlich geringeren Extraktdosen gearbeitet haben, so daß vielleicht aus diesem Grunde die von den genannten Autoren beschriebenen Veränderungen am Inselapparat des Pankreas nicht eindeutig zur Ausbildung kamen.

Im ganzen übersehen, sind also trotz einiger wichtiger Hinweise die anatomischen Befunde, die zur Stütze der Annahme bestehender Beziehungen der Hypophyse zum Inselapparat des Pankreas und damit zum Kohlehydratstoffwechsel angeführt werden können, nicht sehr reichlich. Soweit überhaupt Veränderungen an dem einen Organ bei Änderung der Funktion des anderen beobachtet worden sind, handelt es sich um Veränderungen, die mit einer mehr oder weniger großen Häufigkeit, keineswegs mit Gesetzmäßigkeit auftreten. Das ist auch bei dem Wesen der in Betracht kommenden Krankheitsbilder nicht anders zu erwarten. So muß, um der Lösung des Problems näherzukommen, in erster Linie der klinische Befund des kranken Menschen herangezogen werden.

II. Klinische Beobachtungen.

Klinisch einwandfreie Zustandsbilder gestörter Pankreasfunktion können zur Entscheidung der gestellten Frage nicht herangezogen werden. Uns fehlt jede Möglichkeit, eine etwa korrelativ veränderte Funktion der Hypophyse zu erkennen oder gar zahlenmäßig zu erfassen. Dagegen ist es möglich, den Kohlehydratstoffwechsel bei primären Erkrankungen der Hypophyse zu übersehen. Seitdem wir vor allem über zuverlässige Methoden zur Bestimmung des Blutzuckers verfügen, geben uns der Blutzuckerwert und seine Abweichungen von der Norm sehr genaue und brauchbare Anhaltspunkte, wie wir uns das pathologische Geschehen vorzustellen haben. Ältere Beobachtungen können aber heute nur zum Teil und bedingt herangezogen werden. So ist es auch verständlich, daß auch bei Bearbeitung eines größeren Materials von Krankheiten, deren Ursache in einer Hypophysenstörung gesehen wurde, wegen nicht zur Verfügung stehender zuverlässiger Blutzuckerbestimmungsmethoden eine klare Erkenntnis der bestehenden Beziehungen nicht gewonnen werden konnte (85). Eine gewisse Schwierigkeit besteht aber auch heute noch darin, daß es bei den an sich nicht häufigen Krankheitsbildern des Hypophysenvorderlappens, die zur Erforschung der aufgeworfenen Probleme herangezogen werden könnten,

häufig nicht um reine Krankheitsbilder handelt. Die Zusammenordnung verschiedenster Gewebe in den verschiedenen Anteilen der Hypophyse zu einem relativ kleinen Organ und die unmittelbare räumliche Beziehung des Organs zum Gehirn, speziell zu dem für die verschiedensten Funktionen bedeutungsvollen Zwischenhirngebiet, bringen es mit sich, daß ein und dasselbe krankhafte Geschehen die verschiedensten Gebiete gleichzeitig betreffen oder doch in irgendeiner Form in Mitleidenschaft ziehen kann. Der Effekt ist eine außerordentliche Vielgestaltigkeit der Krankheitssymptome, wobei im einen Fall das eine Symptom, im nächsten ein ganz anderes führend werden kann, was die Zuordnung der einzelnen Symptome zu den verschiedenen in Betracht kommenden anatomischen Gebieten äußerst schwierig, wenn nicht unmöglich macht. Diese Schwierigkeit tritt weniger bei den Überfunktionskrankheiten, aber um so deutlicher bei den Unterfunktionszuständen zutage. Zur Beurteilung der vermuteten Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zum Kohlehydratstoffwechsel sind solche kombinierten Krankheitsbilder, speziell solche, bei denen Zwischenhirnsymptome eine entscheidende Rolle spielen, nicht geeignet. Das einzige Symptom, welches eindeutig auf eine krankhaft veränderte Funktion des Hypophysenvorderlappens hinweist, ist die als Akromegalie bzw. als hypophysärer Zwergwuchs bekannte charakteristische Wachstumsstörung. Auch kann es nicht zweifelhaft sein, daß es von den genannten beiden Krankheitsbildern reine Formen gibt, d. h. solche, bei denen bei der körperlichen Untersuchung keine anderen Symptome auffallen. Nur die genaue Analyse solcher reinen Fälle gestörter Vorderlappenfunktion ist für die Erforschung der Beziehung des Hypophysenvorderlappens zum Kohlehydratstoffwechsel geeignet. Dabei glauben wir auch entscheidenden Wert darauf legen zu sollen, daß Kombinationsformen vom hypophysären Zwergwuchs mit den klassischen und ausgesprochenen Zeichen der *Dystrophia adiposo genitalis* nicht in die Betrachtungen einbezogen werden. Dagegen ist neben dem hypophysären Zwergwuchs noch als sichere Unterfunktionskrankheit des Vorderlappens die hypophysäre Kachexie zu berücksichtigen. Da diese Erkrankung in der Regel erst beim erwachsenen Menschen auftritt, kann sie sich nicht mehr in einer Wachstumsstörung äußern. Bevor wir auf die Veränderung im Kohlehydratstoffwechsel bei den genannten, sorgfältig auszuwählenden Krankheitsbildern näher eingehen, erscheint uns der Hinweis wichtig, daß wir unsere Fälle, bei denen wir gesetzmäßige Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel vermuten, nach einem ganz anderen Kriterium auswählen, nämlich nach einer hypophysär bedingten Wachstumsanomalie. Beziehungen vom Wachstum zum Kohlehydratstoffwechsel leuchten nicht ohne weiteres ein. Dennoch müssen wir diesen Punkt im Auge behalten, um später auf ihn noch eingehender zurückzukommen. Zunächst müssen die Verhältnisse im Kohlehydratstoffwechsel bei den genannten Krankheitsbildern erörtert werden.

1. Der Kohlehydratstoffwechsel bei Akromegalie.

Die Akromegalie ist die typische Überfunktionskrankheit des Hypophysenvorderlappens. Anatomisch liegt ein an eosinophilen Zellen reiches Adenom des Hypophysenvorderlappens, seltener ein maligner Tumor mit ähnlichem Zellaufbau zugrunde. Gleich zu achten sind die weit selteneren Formen hypophysären Riesenwuchses im jugendlichen Alter vor Abschluß des Knochenwachstums, weshalb sich die Wachstumsstörung noch in Form eines Riesenwuchses

äußern kann und dafür eigentlich akromegale Züge zurücktreten. Die klassische Akromegalie ist diejenige Erkrankung des Hypophysenvorderlappens, bei der dem Kliniker zuerst eine ungewöhnliche Häufigkeit gleichzeitig auftretender Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel auffiel. Viele dieser Kranken scheiden auch unter strengen Ernährungsbedingungen Zucker aus, bei anderen findet sich ein erhöhter Blutzucker, so daß diese Kranken bei kohlehydratreicher Nahrung, die für einen Gesunden noch keine wesentliche Belastung seines Kohlehydratstoffwechsels darstellt und keine Zuckerausscheidung hervorruft, leicht alimentär glucosurisch werden. Die erste umfassende Statistik BORCHARDT's umfaßt 175 Fälle der Weltliteratur, wobei in 40% der Fälle diabetische Störungen nachgewiesen wurden (33). In einer neueren statistischen Bearbeitung wurde in 100 Fällen von Akromegalie 25mal Zuckerausscheidung und 12mal Diabetes beobachtet, also ganz ähnliche zahlenmäßige Verhältnisse (60). Ähnliche Resultate an kleinerem Material liegen von anderer Seite vor (80). Auf Grund dieser Tatsache und zu einer Zeit, als das Insulin noch nicht bekannt war, forderte BRUGSCH die Abtrennung dieses Krankheitsbildes als hypophysäre Form des Diabetes von dem gewöhnlichen insulinären Diabetes (42). Diese Auffassung hat mangels der Möglichkeit, in eine exakte Beweisführung einzutreten, sich nicht durchgesetzt, und sie ist noch vor kurzer Zeit von besten Kennern der Zuckerkrankheit abgelehnt worden (185). Dabei ist es keineswegs allein die Tatsache, daß Akromegale mit einer auffallenden Häufigkeit diabetische Störungen aufweisen, sondern der Verlauf dieser diabetischen Störungen kann so ungewöhnlich sein, wie es vom echten insulinären Diabetes mellitus nicht bekannt ist. Nur ausnahmsweise entspricht der Verlauf den üblichen Verhältnissen des echten Diabetes mellitus. Schon STRÜMPELL (230) weist darauf hin, daß die diabetische Störung des Akromegalen ihre Besonderheiten zeigt, und v. NOORDEN betont die Schwierigkeit einer sachgemäßen diätetischen Behandlung dieser Kranken, weil die Zuckerausscheidung bei Akromegalie spontane Schwankungen, die von dem Wechsel der Diät völlig unabhängig sind, zeigt (184). Diese ohne erkennbare äußere Ursache auftretenden Schwankungen können soweit gehen, daß die Störung nach jahrelangem Bestehen ohne besondere Eingriffe und ohne diätetische Behandlung völlig verschwinden kann. So berichtet FUNZI (90) über einen Fall schwerer diabetischer Störung bei Akromegalie, die nach 9jährigem Bestehen von selbst verschwand. Auch BORCHARDT (35) teilt einen ähnlichen Fall mit. Selbst solche Fälle, bei denen die diabetische Störung so schwer war, daß der Blutzucker extreme Werte erreichte und ein klassisches diabetisches Koma eintrat, können in relativ kurzer Zeit spontan zur Ausheilung kommen (147, 188). Dieses eigenartige Verhalten der diabetischen Störungen bei Akromegalie steht in so starkem Gegensatz zu dem, was wir als natürlichen Verlauf eines Diabetes mellitus kennen, daß es auch weitgehend eine primär insulinäre Genese der Störung ausschließt. Die Beobachtungen verweisen vielmehr auf ein primär krankhaftes Geschehen in dem nachweisbar erkrankten Organ, nämlich dem Hypophysenvorderlappen. Die Schwankungen im Verhalten des Zuckerstoffwechsels werden wir in Parallele setzen dürfen zu dem sonstigen klinischen Verlauf dieser ausgesprochen chronischen Erkrankung. Auch die typischen akromegalen Erscheinungen am Skelet zeigen keine gleichmäßige und ständige Progredienz, und wir wissen, daß eine große Anzahl der Kranken zu einer gewissen Zeit einen Zustand erreicht, der

für längere Zeit oder auch definitiv stationär bleibt. Diese Tatsache muß so gedeutet werden, daß die krankhaft vermehrte Hormonabgabe des Hypophysenvorderlappens nicht zu allen Zeiten gleich stark ist und auch spontan aufhören kann. In dieser Hinsicht ist bemerkenswert, daß die Neigung zur Blutzuckersteigerung nach erfolgreicher Operation einer bestehenden Hypophysengeschwulst zurückgeht (60). Auch könnte man sich vorstellen, daß der Organismus Mittel und Wege finden kann, der bestehenden Überproduktion von wirksamen Vorderlappenhormonen entgegenzuarbeiten und damit die bestehenden Überfunktionen zu kompensieren. Mit Rücksicht darauf, daß sich die bei der Akromegalie vorliegende Funktionsanomalie des Hypophysenvorderlappens nicht zu allen Zeiten gleichmäßig äußert, würde bei laufender Kontrolle dieser Kranken vermutlich auch die Zahl derer, bei denen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beobachtet werden können, wesentlich größer sein, als dies bei gelegentlichen Untersuchungen nachgewiesen worden ist und erfaßt werden konnte. Wenn bei einem gewissen Prozentsatz der Akromegalen niemals eine Blutzuckersteigerung zustande kommt, so könnte nach WILDER eine gleichzeitig bestehende Splanchnomegalie hierfür verantwortlich zu machen sein (248). Abnorm große Bauchspeicheldrüsen sind bei Akromegalie einwandfrei beobachtet worden, wenngleich ein derartiger Befund nicht gerade häufig oder gar regelmäßig zu sein scheint (24). Eine bestehende Vergrößerung des Pankreas könnte mit einer vermehrten Insulinproduktion einhergehen, die der hypophysären Störung entgegenwirkt und diese kompensiert (248). Die Verallgemeinerung dieser Theorie als Erklärung dieser Schwankungen und Spontanheilungen der diabetischen Störungen bei Akromegalie erscheint uns nicht möglich, wenn auch die Auffassung für einzelne Fälle zutreffen kann. Dazu wird einmal, wie bereits betont, eine Pankreasvergrößerung zu selten gefunden. Andererseits müßten, wenn eine Pankreasvergrößerung ähnlich wie beim echten Insulom einem Hyperinsulinismus gleichkäme, bei der Akromegalie auch spontane Hypoglykämien vorkommen. Entsprechende Beobachtungen scheinen jedoch nicht vorzuliegen. Im übrigen ist darauf hinzuweisen, daß für die diabetische Störung des Akromegalen eine auffallend geringe Ansprechbarkeit auf Insulin charakteristisch ist. Mit kleinen Insulindosen läßt sich mitunter überhaupt keine eindeutige Blutzuckerwirkung erzielen. Insulinmengen, die, nüchtern gespritzt, beim Normalen bereits gefährlich werden können und bei echtem Diabetes mellitus eine erhebliche Blutzuckersenkung bewirken, drücken den Blutzucker des Akromegalen nur in bescheidener Weise (158). Diese Tatsache erschwert die Behandlung solcher Kranker außerordentlich, besonders wenn ein solcher Patient in ein Coma diabeticum verfällt, was glücklicherweise sehr selten ist, und eine Insulintherapie das letzte Mittel ist, um lebensbedrohliche Erscheinungen rückgängig zu machen. Man braucht dann sehr viel größere Insulindosen als zur Beherrschung ähnlicher Situationen beim echten Diabetes mellitus genügen (147, 188). Über einen sehr lehrreichen Fall von Diabetes bei Akromegalie berichtet in dieser Hinsicht ULRICH. Der Fall war so insulinrefraktär, daß er, obwohl keine Zeichen eines Coma diabeticum bestanden, nicht weniger als 360 Einheiten Insulin täglich brauchte, um normoglykämisch zu werden, und es ist weiterhin besonders bemerkenswert, daß der gleiche Fall später auch ohne Insulin normoglykämisch wurde und blieb (238). Etwas Derartiges gibt es beim echten Diabetes mellitus zweifellos nicht.

Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß auch die alimentäre Hyperglykämie und die Adrenalinblutzuckerreaktion abnorm klein ausfällt (158). Während der echte Diabetiker bekanntlich auf Adrenalin eine sehr viel stärkere Blutzuckersteigerung bekommt als der Gesunde, ist bei der diabetischen Störung des Akromegalen das Gegenteil der Fall, er reagiert sehr viel schwächer als der Normale. Eine auffallende Form der hypoglykämischen Nachphase konnten wir nicht beobachten, während nach Traubenzuckerbelastung besonders tiefe, sekundäre Hypoglykämien beobachtet werden können, so daß in dieser Zeit der Blutzucker des Akromegalen vorübergehend auch deutlich unter die Norm heruntergehen kann (147, 158). Daß beim echten Diabetes mellitus das Symptom sekundärer Hypoglykämie grundsätzlich fehlen muß, ergibt sich aus der Tatsache, daß diese Kranken zu einer reaktiven Mehrausschüttung endogenen Insulins nicht fähig sind, ein weiterer Hinweis dafür, daß andererseits der Akromegale in seiner endogenen Insulinproduktion nicht geschädigt ist. Dieses letztgenannte Symptom der verstärkten sekundären hypoglykämischen Nachphase ist ein wichtiges, wenn auch zweifellos kein spezifisches Symptom des Akromegalen, denn es wird vor allem auch bei Zwischenhirnkranken und bei Kranken nach durchgemachter Encephalitis beobachtet (147, 187), die im übrigen die verschiedensten, von der Norm abweichenden und sehr uneinheitlichen Reaktionen in ihrem Kohlehydratstoffwechsel zeigen können (6, 7, 85). Dagegen kann neben den eingehend beschriebenen Eigentümlichkeiten im klinischen Verlauf die verminderte Ansprechbarkeit des Blutzuckers auf Insulin und Adrenalin als typisch für die diabetischen Störungen bei Überfunktion des Hypophysenvorderlappens angesehen werden. Bevor jedoch aus diesen Beobachtungen weitergehende Schlüsse gezogen werden dürfen, ist es notwendig, die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels bei den Unterfunktionszuständen des Hypophysenvorderlappens zu untersuchen und den geschilderten Verhältnissen bei der Akromegalie gegenüberzustellen.

2. Der Kohlehydratstoffwechsel bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens.

Während Beobachtungen über den Kohlehydratstoffwechsel bei Akromegalie in relativ großem Umfang vorliegen, fehlte es bisher an einer entsprechenden systematischen Durcharbeitung der Unterfunktionszustände des Hypophysenvorderlappens. Die Beziehung der Unterfunktion des Vorderlappens zum Zwergwuchsproblem ist auch erst viel später erkannt worden als das gegenseitige Krankheitsbild der Akromegalie. Noch wesentlich später gelang der Nachweis, daß bestimmte Formen der Abmagerung und Vergreisung, wie wir sie heute als klassisches Zustandsbild der SIMMONDSSchen Kachexie kennen, ebenfalls auf einen Funktionsausfall des Hypophysenvorderlappens beruhen. Was den hypophysären Zwergwuchs, der in erster Linie der Akromegalie gegenübergestellt werden soll, anbetrifft, so sind extreme Fälle nicht häufig. Nur in einzelnen Fällen sind überhaupt die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels bei diesen Kranken und dann auch nur meist unvollkommen untersucht worden. Immerhin kommen hypophysär bedingte Wachstumshemmungen mittleren Grades nicht so selten vor, wie man nach den vorliegenden Veröffentlichungen annehmen könnte. Viele dieser Kranken kommen auch nicht zum Arzt, weil bei ihnen keinerlei Krankheitsgefühl besteht. Es ist kein Zufall, daß wir durch

Vermittlung einer Landeserziehungsanstalt Gelegenheit hatten, unser eigenes Beobachtungsmaterial wesentlich zu bereichern. Für diese geistig Normalen, körperlich aber unzureichenden Menschen ist bereits im jugendlichen Alter die Gefahr besonders groß, daß sie asoziale Mitglieder der menschlichen Gesellschaft werden und bleiben, wenn man ihnen nicht hilft (92). So können wir auch unsere Beobachtungen über den Kohlehydratstoffwechsel beim hypophysären Zwergwuchs reiner Form auf ein genügend großes Beobachtungsmaterial stützen und das Gesetzmäßige der Abweichungen erkennen (158).

Was zunächst den Nüchternblutzucker anbetrifft, so liegt er in der Regel an der unteren Grenze der Norm oder etwas darunter. Die meisten Werte bewegen sich um 80 mg-%, einen Wert von 100 mg-% haben wir bei ausgesprochenen Krankheitsbildern nicht beobachten können. Für die Bewertung des Zustandes war maßgebend der Grad der Wachstumsstörung, der an dem Stande der Knochenentwicklung, die auch mit sonstigen körperlichen Befunden gut übereinstimmt, abgelesen werden kann. Diese Tendenz zur Erniedrigung des Nüchternblutzuckers ist auch in zwei weiteren Fällen der Literatur beschrieben (51, 59). Sie wäre also der Tendenz des Akromegalen zur Blutzuckersteigerung gegenüberzustellen. Kritische spontane Hypoglykämien, die sich klinisch merklich gemacht hätten, haben wir beim hypophysären Zwergwuchs nicht beobachten können. Wir werden aber bei Besprechung der Verhältnisse der hypophysären Kachexie auf diese Frage nochmals zurückzukommen haben.

Eine alimentäre Hyperglykämie ist bei diesen Kranken immer deutlich ausgesprochen. In vielen Fällen ist sie sehr viel deutlicher vorhanden, als beim normalen Menschen (157). Damit hätten wir einen weiteren Beweis für das gegensätzliche Verhalten zum Akromegalen, bei dem die alimentäre Hyperglykämie abnorm gering ist. Beim hypophysären Zwerg liegt außerdem die Nierenschwelle für Zucker auffallend hoch, so daß diese Kranken bei Belastung mit Kohlehydraten entweder gar keinen Zucker ausscheiden, oder die Zuckerausscheidung ist so gering, daß sie in keinem Verhältnis zu dem Grade der Blutzuckersteigerung steht. Der Hypophysenzwerg toleriert also Kohlehydrate trotz einer verstärkten hyperglykämischen Reaktion besser als ein normaler Mensch (157). Diese erhöhte Kohlehydrattoleranz ist auch von WITTHAUER (252) beschrieben worden.

Analoge Verhältnisse finden sich, wenn man die Adrenalinblutzuckerreaktion bei diesen Kranken prüft. Sie zeigen in auffallender Häufigkeit auch eine abnorm starke hyperglykämische Reaktion auf Adrenalin. Dabei kann der Blutzucker weit über die normale Nierenschwelle herausrücken, ohne daß es zu einer Adrenalinglucosurie kommt. Dieses Fehlen einer Adrenalinglucosurie ist auch von anderen Autoren beschrieben worden (38, 47, 203). Diese Erscheinung beruht aber, wie wir zeigen konnten, nicht auf einer verminderten Blutzuckersteigerung nach Adrenalin. Die Adrenalinhyperglykämie ist im Gegenteil besonders stark, es kommt aber trotz Überschreitens der normalen Nierenschwelle nicht zu einem Übertritt des Zuckers in den Harn. Auffallend ist weiterhin die Nachphase sowohl bei der Zuckerbelastung als auch nach Adrenalininjektion. In beiden Fällen kann der Blutzucker nach seiner anfänglichen erheblichen Steigerung seinen Ausgangswert stark unterschreiten, so daß er mit seinem absoluten Wert in das Gefahrengebiet des hypoglykämischen Shocks hineinkommt. Die Werte liegen dann nicht selten unter 50 mg-%. Die Deutung dieser Erscheinung ist

zunächst nicht ganz einfach, wir werden später auf diesen Punkt nochmals zurückzukommen haben. Zunächst kann nur festgestellt werden, daß auch die Adrenalinblutzuckerreaktion des hypophysären Zwerges derjenigen des Akromegalen gegenübersteht.

Das gleiche gilt auch von der Insulinblutzuckerreaktion. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Reaktion von einem bereits unternormalen Nüchternwert ausgeht, ist eine Insulinüberempfindlichkeit des hypophysären Zwerges einwandfrei festzustellen. Es zeigt sich, daß diese Kranken auf kleinste Insulindosen, auf die der Normale kaum reagiert, starke Senkungen des Blutzuckers bekommen.

Alle die genannten, von der Norm abweichenden und für den hypophysären Zwerg charakteristischen Reaktionsformen im Kohlehydratstoffwechsel finden sich in gleicher Form bei SIMMONDSScher Kachexie. Bei dieser Krankheit sind in einzelnen Fällen noch sehr viel ausgesprochenere Abweichungen beschrieben worden, als sie beim hypophysären Zwerg beobachtet worden sind. Insbesondere sind spontane kritische hypoglykämische Zustände bei der hypophysären Kachexie beschrieben worden. Allerdings ist die richtige Diagnose zu Lebzeiten nicht immer gestellt worden. Ist die Kachexie ausgesprochen, und ist sie vor allem im Anschluß an ein Wochenbett oder eine schwere Infektionskrankheit aufgetreten, so handelt es sich mit sehr großer Wahrscheinlichkeit um eine echte, SIMMONDSSche Kachexie. So erscheint es uns nicht zweifelhaft, daß der von STENSTRÖM (227) mitgeteilte Fall eine echte hypophysäre Kachexie mit durch die Unterfunktion des Vorderlappens ausgelösten spontanen Hypoglykämien gewesen ist. Das gleiche möchten wir im Gegensatz zu ROSENBERG (210) auch für den in der Entstehung und dem Verlauf ähnlich gelagerten Fall von PETERSON (192) annehmen, da bekanntlich die Atrophie der Nebennieren auch zu den typischen Folgen des Funktionsausfalls des Hypophysenvorderlappens gehört. Der sekundäre Hyperinsulinismus kommt letzten Endes durch den Ausfall der Funktion des Hypophysenvorderlappens zustande. Schwieriger zu beurteilen ist die Situation, wenn das führende Symptom der typischen Kachexie nicht ausgesprochen ist, da der im jugendlichen Alter durch die Wachstumsstörungen gegebene eindeutige Hinweis auf den Entstehungsort der Krankheit beim erwachsenen Menschen ebenfalls fortfällt. Nicht alle derartigen Kranken werden sofort kachektisch, man sieht selbstverständlich alle Übergänge von der leichten Abmagerung bis zur extremsten Kachexie. Die Entstehung der Krankheit im Anschluß an das meist nicht ganz fieberfreie Wochenbett oder an eine schwere Infektionskrankheit, etwa an einen Thyphus abdominalis, scheint uns der wichtigste Hinweis, auch bei sonst wenig ausgesprochenen Krankheitsbildern an eine hypophysäre Kachexie zu denken und bei sensorischen Störungen eine hypophysär bedingte Hypoglykämie zu vermuten. Auch in Kombination mit anderen Hypophysen- und Zwischenhirnsymptomen kommen solche spontanen hypophysären Hypoglykämien vor. WILDER hat auf diese Verhältnisse besonders hingewiesen und charakteristische Zustandsbilder dieser Art beschrieben (248, 249, 250, 251). Nach Operation von Hypophysentumoren kann es zur Erniedrigung des Blutzuckers und zu hypoglykämischen Symptomen kommen (88), im übrigen lassen Blutzuckerbestimmung und Erfolg der Therapie die Diagnose mit weitgehender Sicherheit stellen. In anderen Fällen, in denen mit der Möglichkeit einer Unterfunktion des Vorderlappens zu Lebzeiten nicht gerechnet

war, entsprechende Untersuchungen nicht angestellt und therapeutische Konsequenzen nicht gezogen waren, bringt die Autopsie erst die Lösung dessen, was klinisch ungeklärt geblieben war (198). Was die Therapie anbetrifft, so muß auch auf das hingewiesen werden, was für den hypophysären Zwerg bereits ausgeführt wurde. Auch bei der hypophysären Kachexie kann es nach einer besonders starken alimentären Hyperglykämie zu einer verstärkten hypoglykämischen Nachphase kommen, bei der ebenfalls kritische Tiefwerte für den Blutzucker erreicht werden können. Einige Stunden nach einer Traubenzuckerbelastung sind in solchen Fällen auch Shockerscheinungen gesehen worden (248). Das gleiche gilt für die Blutzuckerreaktion nach Adrenalin, die im Prinzip genau so verläuft. Auch hier konnten wir Shockerscheinungen in der hypoglykämischen Nachphase beobachten, die bei bestehender kritischer Hypoglykämie nur durch sofortige Zufuhr von Kohlehydraten oder Adrenalin beseitigt werden können. Da an sich solche Kranken ohne ausreichende Kohlehydratzufuhr nicht auskommen, ist es eine Frage der Dosierung und Verteilung, neue Störungen, die durch Auftreten einer unerwünscht starken sekundären Hypoglykämie zustande kommen können, zu vermeiden. Von besonderer Wichtigkeit erscheint uns aber der Hinweis, daß bei der hypophysären Kachexie in gleicher Weise eine Überempfindlichkeit gegen Insulin besteht wie beim hypophysären Zwerg. Die Beachtung dieser Tatsache ist deshalb besonders wichtig, weil die Insulin-Mastkur nach dem Vorschlag von FALTA (81) als erfolgreiche Behandlungsmethode der Magersucht vielfach angewendet wird. Soviel Gutes diese Behandlung bei den verschiedensten Formen der Magersucht leistet, so schlecht wird das Insulin von einer Anzahl von Patienten mit hypophysärer Magersucht vertragen werden, so daß die Insulin-Mastkur nicht die geeignete Behandlungsmethode für diese Kranken sein dürfte (159), und zwar nicht nur deshalb, weil die Verwendung von Insulin bei derartigen Kranken nicht ungefährlich ist, sondern weil man mit einer sachgemäßen Organbehandlung wesentlich bessere Erfolge erzielt (100, 148, 208, 209, 231). In diesem Zusammenhang ist es auch interessant, daß die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, die wir auf die Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens beziehen müssen, durch sachgemäße Organbehandlung weitgehend rückgängig gemacht werden können. Wir verfügen über eine Beobachtung bei einem Mädchen, welches in sehr ausgesprochenem Maße die Symptome des hypophysären Zwergwuchses zeigte. Bei dem Kind fanden sich auch die geschilderten Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel in ausgesprochener und vollständiger Weise. Das Kind wurde lange Zeit mit Organpräparaten behandelt, holte in 2 $\frac{1}{2}$ Jahren 7 Jahre seines zurückgebliebenen Wachstums auf und bekam nach etwa 3jähriger Behandlung auch normale Menstruationsblutungen. Die nach 2 $\frac{1}{2}$ jähriger Behandlung vorgenommenen Nachuntersuchungen zeigten, daß sich die vor der Behandlung vorhanden gewesenen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel ebenfalls weitgehend ausgeglichen hatten, ein eindeutiger Hinweis auf die gemeinsame Ätiologie der gesamten, durch Organbehandlung rückgängig gemachten Krankheitserscheinungen (149).

Überblicken wir das bisher beigebrachte Tatsachenmaterial, so sehen wir, daß es bei primär organischen Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens zu charakteristischen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel kommt, wobei der Zuckerstoffwechsel bei Überfunktion des Hypophysenvorderlappens im Rahmen des Symptomenkomplexes der Akromegalie sich genau entgegen-

gesetzt verhält zu den Veränderungen beim hypophysären Zwergwuchs und bei der hypophysären Kachexie, denen eine Unterfunktion des Vorderlappens zugrunde liegt. Diese Tatsache legt die Annahme nahe, daß es sich auch bei den Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel um den Ausdruck einer primären Hormonanomalie des Hypophysenvorderlappens handelt. Dabei mag die weitere Frage, ob es sich um eine direkte Einwirkung auf das Erfolgsorgan handelt, oder ob andere, korrelativ gebundene Hormonorgane in den biologischen Vorgang mithineinspielen, zunächst völlig offenbleiben. Jedenfalls müßte es sich um einen hormonalen Vorgang handeln, der der Tätigkeit des Inselapparates im Pankreas entgegengerichtet ist. Die aus den klinisch erfaßten Tatsachen abzuleitende Arbeitshypothese war demnach folgendermaßen zu formulieren: im Hypophysenvorderlappen, vermutlich in den eosinophilen Zellen, wird eine wirksame Substanz gebildet, die als Gegenspieler des Insulins an der Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels schon normalerweise maßgebend beteiligt ist und bei Über- und Unterfunktionszuständen zu den bekannten, charakteristischen Regulationsstörungen im Kohlehydratstoffwechsel der Hypophysenkranken Veranlassung gibt. Die Richtigkeit dieser sich aus klinischen Befunden ergebenden Auffassung kann, nur auf experimentellem Wege bewiesen werden.

Anhang:

Die Glykogenspeicherungskrankheit (VON GIERKE).

Bevor wir auf die experimentell gewonnenen Befunde eingehen, die uns zur Aufklärung des vermuteten hormonalen Einflusses des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel führten, müssen wir noch auf ein seltenes und bisher nur in wenigen Fällen erforschtes Krankheitsbild eingehen, weil für dessen Entstehung ebenfalls eine Unterfunktion des Vorderlappens verantwortlich gemacht worden ist. Auch diese Krankheit sei dem Diabetes bei Akromegalie gegenüberzustellen (101). Es handelt sich um die durch v. GIERKE erstmals beschriebene Glykogenspeicherungskrankheit (93, 94). Wir möchten gleich hervorheben, daß BEUMER und LOESCHKE auf Grund eingehender Untersuchungen des ersten in vivo diagnostizierten Falles den Standpunkt vertreten, daß es sich nicht um eine primäre Unterfunktionskrankheit des Hypophysenvorderlappens handelt (22, 23, 152). Wir selbst möchten von vorneherein auch grundsätzliche Bedenken haben, einen solchen Zusammenhang für wahrscheinlich zu halten. Das Hauptargument, welches wir gegen die Annahme einer hypophysären Erkrankung vorbringen müssen, ist, daß weder bei unserer nicht ganz kleinen Zahl genau untersuchter hypophysärer Zwerge Anzeichen einer Glykogenspeicherung in den Leberzellen oder gar in anderen Zellen vorhanden waren, noch in der Weltliteratur entsprechende Hinweise zu finden sind. Die nachweisbaren, für die Glykogenspeicherungskrankheit charakteristischen Erscheinungen sind, auch wenn sie in der Deutung Schwierigkeiten gemacht haben, doch so imponierend, daß sie nicht grundsätzlich übersehen sein können. Das in erster Linie getroffene und durch die Speicherung enorm vergrößerte Organ ist die Leber, die das Krankheitsbild beherrscht. Eine Ausnahme hiervon macht nur der von BISCHOFF (27) klinisch beobachtete und von PUTSCHAR (200) seziierte Fall, bei dem die Glykogenspeicherung neben der Leber in ganz ungewöhnlich hochgradiger Form den Herzmuskel betraf. Die Krankheit scheint angeboren, sie ist auch

als Fortbestehen eines fetalen Zustandes gedeutet worden, wodurch es zu einer Störung des fermentativen Glykogenabbaues komme (54). Die Unfähigkeit, ihr eigenes Glykogen nach dem Tode abzubauen, konnte bei der Leber des einen, durch VON GIERKE (93) beschriebenen Falles nachgewiesen werden, wobei festgestellt wurde, daß in dieser Leber echtes Glykogen und kein anderes pathologisches Polysaccharid abgelagert war (218). Was den Befund der Hypophyse anbetrifft, so wird er bei den zur Sektion gekommenen Fällen als normal bezeichnet (93, 200). Ausgehend von den v. GIERKESchen Befunden sind dann eine Reihe einschlägiger Fälle beschrieben bzw. nachträglich als Glykogenspeicherkrankheiten erkannt worden. Die Krankheit kommt offenbar nur bei Kindern vor, möglicherweise, weil Menschen mit dieser Krankheit nicht alt werden können. Vielfach sind die Kinder in ihrer gesamten Entwicklung zurückgeblieben. Einen derartigen Infantilismus wird man, in Parallele zu den bekannten Infantilismustypen bei schweren chronischen Erkrankungen, etwa bei Malaria, Lues, kindlichen Herzfehlern u. dgl., in erster Linie mit den schweren Grundleiden in Zusammenhang bringen wollen. Allen den beschriebenen Fällen ist gemeinsam eine Neigung zu Hypoglykämie und zur Ausscheidung von Acetonkörpern (23, 54, 55, 56, 152, 190, 214, 225, 226, 239, 246). Dabei können auch spontane hypoglykämische Krisen auftreten (23, 27, 152, 239). Der Kohlehydrathunger dieser Kranken äußert sich auch in ihrem offenkundigen Bedürfnis nach Süßigkeiten oder anderen Kohlehydratträgern (23, 56, 152, 246). Weiterhin sind diese Kinder hochgradig überempfindlich gegen Insulin (23, 55, 152). Eine Reaktion des Blutzuckers auf Zufuhr von Kohlehydraten ist stets vorhanden, aber zahlenmäßig verschieden. In einzelnen Fällen ist sie nicht erheblich (55, 56), in anderen Fällen erfolgt ein sehr steiler Anstieg zu einer lang dauernden, ohne sekundäre Hypoglykämie einhergehenden Blutzuckersteigerung, die an Diabetes erinnert (23, 152, 214), schließlich wurden auch sehr starke, alimentär erzeugte Hyperglykämien mit Glucosurie beobachtet (246), die Störung ging nach einiger Zeit in eine regelrechte diabetische Störung über (195). Übersehen wir das bisher Gesagte unter dem Gesichtswinkel, ob man in der Glykogenspeicherkrankheit einen Unterfunktionszustand des Hypophysenvorderlappens sehen darf, so würden gemeinsam sein der niedrige Nüchternblutzucker mit der Neigung zu spontanen hypoglykämischen Krisen und die erhöhte Empfindlichkeit gegen Insulin. Gegen eine hypophysäre Genese spricht vor allem die schon klinisch nachweisbare enorme Glykogenspeicherung besonders in der Leber, die bei echten Hypophysenerkrankungen niemals beobachtet worden ist, und ferner die bei der Glykogenspeicherkrankheit obligate, mitunter sehr erhebliche Acetonurie, die ebenfalls bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens nicht vorkommt, wenn man von der Ausscheidung geringer Mengen von Hungeraceton absieht, welches im agonalen Stadium der hypophysären Kachexie einmal auftreten kann. Verschieden ist auch die alimentäre Blutzuckerreaktion, die man, wenn wir z. B. die von LOESCHKE (152) oder SCHALL (214) mitgeteilten Belastungskurven zugrunde legen, am ehesten mit den Verhältnissen vergleichen kann, wie man sie beim Tier durch gleichzeitige Exstirpation von Pankreas und Hypophysenvorderlappen erzielen kann (169). Ein ganz entscheidender Unterschied findet sich aber in der Adrenalin-Blutzuckerreaktion, die bei Unterfunktion des Vorderlappens, wie wir ausführten, besonders stark ausgesprochen ist, bei der Glykogenspeicherkrankheit dagegen auffallend gering ist oder praktisch überhaupt

fehlt. Gerade auf die letztgenannte Tatsache wird von allen Autoren, die in dieser Richtung Untersuchungen angestellt haben, einheitlich hingewiesen (23, 55, 56, 152, 214, 246). Dieser Befund trennt nicht nur die Glykogenspeicherungskrankheit entscheidend von den echten Unterfunktionszuständen des Hypophysenvorderlappens, sondern er weist auch den Weg, wie wir uns das Wesen der Glykogenspeicherungskrankheit vorzustellen haben und wie die Krankheit auch von den meisten Autoren aufgefaßt wird. Diesen Kranken fehlt die Fähigkeit zum Glykogenabbau, als Ursache ist mit einer angeborenen Fermentanomalie zu rechnen, worauf SCHÖNHEIMER (218) auf Grund der Untersuchungen der Leber eines einschlägigen Falles hinweisen konnte. Die Schwierigkeit oder weitgehende Unmöglichkeit eines Glykogenabbaues bringen es mit sich, daß auf Adrenalin keine Blutzuckerreaktion erfolgen kann. Sind einmal die Zellen extrem mit Glykogen beladen, so macht auch ein weiterer Zuckeraufbau und die Ablagerung als Glykogen Schwierigkeiten, daher die Ähnlichkeit der Blutzuckerkurven mit den Verhältnissen bei Diabetes bei Kohlehydratbelastung. Andererseits zeigt aber auch die Insulinblutzuckerreaktion, daß ein Zuckeraufbau zu Glykogen noch erzwungen werden kann. Auf das schwierige Problem der Acetonurie soll hier nicht eingegangen werden.

Die Stoffwechselforgänge bei der Glykogenspeicherungskrankheit mußten an dieser Stelle eingehender berücksichtigt werden, um auf die Sonderstellung hinzuweisen, die diese Krankheit im Rahmen des Kohlehydratstoffwechsels einnimmt. Auf Grund der vorhandenen Tatsachen halten wir es nicht für zulässig, als Ursache eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens anzunehmen und die Glykogenspeicherungskrankheit gemeinsam mit dem hypophysären Zwergwuchs und der SIMMONDSSchen Kachexie der Akromegalie gegenüberzustellen. Diese Feststellung erscheint deshalb besonders wichtig, weil eine mit maßgebenden Krankheitsbefunden nicht vereinbare ursächliche Auffassung dieser eigenartigen Krankheit zu ungeeigneten therapeutischen Konsequenzen führen könnte.

III. Die biologische Definierung des kontrainsulären Vorderlappenhormons durch das Experiment.

1. Die Wirkung von Vorderlappenextrakten auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Bereits BORCHARDT hat, aufbauend auf seinen statistischen Erhebungen über das häufige Zusammentreffen von Akromegalie mit diabetischen Störungen (33), den experimentellen Nachweis zu erbringen versucht, daß es sich hierbei nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, sondern daß die Ursache der zu beobachtenden Störung im Kohlehydratstoffwechsel in der veränderten Funktion der erkrankten Hypophyse zu suchen ist. Der Autor konnte nachweisen, daß Injektion von Hypophysenextrakten beim Kaninchen zu Hyperglykämie und Glucosurie führen kann (34). Spätere Untersuchungen in dieser Richtung führten nicht zu eindeutigen Ergebnissen, einzelnen positiven Befunden (87, 95) stehen negative Resultate gegenüber (20, 21). Zu den Versuchen der älteren Zeit ist zu sagen, daß nicht immer ein genügender Unterschied zwischen Extrakten des Vorderlappens und solchen des Hinterlappens gemacht worden ist. Das mit Hinterlappenextrakten in großen Dosen eine gewisse, zahlenmäßig nicht erhebliche Blutzuckersteigerung erzielt werden kann, ist

vielfach nachgewiesen worden. Wir können auf dieses Problem nicht mehr eingehen, zusammenfassende Darstellungen mit ausführlichen Literaturangaben finden sich u. a. bei HOUSSAY (109) und in der soeben erschienenen Arbeit von THADDEA (236), worauf wir verweisen. Daß es sich hier um einen ganz anderen Vorgang handelt, geht schon daraus hervor, daß die durch Pituitrin erzeugbare Blutzuckersteigerung nach Durchschneidung des Splanchnicus nicht ausbleibt (191), während die durch faradische Reizung der Hypophyse erzielbare Zuckerausscheidung im Harn (247) durch Unterbrechung des Splanchnicus verhindert wird (130). Die Blutzuckerwirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte hat auch sicherlich mit der zur Diskussion gestellten Frage eines hypophysären Diabetes nichts zu tun, worauf VELHAGEN (240, 241) mit Recht hinweist. Dabei ist vor allem die klinische Feststellung entscheidend, daß uns jede Unterlage für die Annahme eines Hinterlappendiabetes fehlt, um so dringender macht die klinische Beobachtung die ursächliche Beziehung des Vorderlappens zum Zuckerstoffwechsel und die Annahme eines echten hypophysären Vorderlappendiabetes wahrscheinlich. Zur Entscheidung dieser Frage ist die Forderung zu erheben, daß die Untersuchungen mit reinen Vorderlappenextrakten vorgenommen werden. Auch derartige Versuche haben nicht immer zu positiven Resultaten geführt, immerhin sind eindeutige Blutzuckersteigerungen nach Injektion von Vorderlappenextrakten beobachtet worden (63). Unsere eigenen, in großem Maßstab durchgeführten Untersuchungen haben uns gezeigt, daß die blutzuckersteigernde Wirkung geeigneter Vorderlappenextrakte grundsätzlich nachweisbar ist (173), sofern man mit einwandfreien Extrakten arbeitet. Wir möchten daher die negativen Resultate bei älteren Untersuchungen in erster Linie darauf zurückführen, daß die verwendeten Extrakte nicht mehr wirksam waren. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Vorderlappenextrakte ihre Wirksamkeit auf den Blutzucker, und das gleiche gilt übrigens auch für die wachstumsfördernde Eigenschaft dieser Extrakte, alsbald weitgehend verlieren, wenn man die Extrakte längere Zeit aufbewahrt. Man kann auch selbst in sterilisierten Ampullen gelegentlich makroskopisch geringe Trübungen des Ampulleninhalts bei sehr alten Präparaten feststellen. Deshalb haben wir es uns zur Regel gemacht, grundsätzlich nur mit frischen Extrakten zu arbeiten, die äußersten Falles wenige Wochen alt waren. Wir sind dabei von dem *Präphyson* der chemischen Fabrik Promonta in Hamburg ausgegangen, wobei uns die Fabrik in großzügiger und dankenswerter Weise die zu unseren Untersuchungen notwendigen Extrakte zu bestimmten Terminen jeweils frisch stellte. Derartige Extrakte fanden wir grundsätzlich und in auffallend konstanter Weise wirksam, obwohl ihre Dosierung mangels der Möglichkeit einer zuverlässigen biologischen Standardisierung nach dem Gewicht des verwendeten Ausgangsmaterials erfolgte. Die Größenordnung der Wirkung richtet sich nach den verwendeten Extraktmengen im Vergleich zu der Größe des Versuchsobjektes. Beim Kaninchen genügt schon 1 ccm Präphyson, um Blutzuckersteigerungen von 30—50 mg-% zu erzielen. Verwendung größerer Dosen führt weniger zu einem stärkeren absoluten Anstieg des Blutzuckers als zu einer länger dauernden Hyperglykämie. Beim ausgewachsenen Hund sind 5—10 ccm des Extraktes zur Erzeugung einer ähnlichen Reaktion notwendig. Bei intravenöser Injektion des wirksamen Extraktes steigt der Blutzucker prompter und steiler an, der Blutzuckeranstieg ist auch meist etwas stärker als bei intramuskulärer

Verwendung des Mittels. Die Reaktion klingt entsprechend dem früheren Höhepunkt auch rascher ab, eine sekundäre Hypoglykämie kann folgen, ist jedoch niemals besonders stark ausgesprochen. Für die Erzielung einer Blutzuckerreaktion beim Menschen sind erheblich größere Extraktmengen notwendig. So bekommt man beim Menschen erst bei intramuskulärer Injektion von 15 ccm Präphyson eine eindeutige Blutzuckersteigerung von rund 30 mg-% gegen den Ausgangswert. Danach ist es auch verständlich, daß ZLOCZOWER (253) in seinen Untersuchungen am Menschen keine eindeutige Wirksamkeit seiner Vorderlappenpräparate auf den Blutzucker sah. Das Auftreten von Zucker im Harn haben wir bei unseren kurzfristigen Untersuchungen nicht gesehen, sind auch über die genannten Extraktmengen nicht wesentlich hinausgegangen, da uns bei Injektion allzu großer Extraktmengen die Versuchsbedingungen nicht mehr einwandfrei erschienen. Versuche, die Extrakte einzuzengen, führten zu dem Ergebnis, daß die Wirksamkeit selbst bei Einengung im Vakuum bei Körpertemperatur weitgehend verloren geht, und daß die auf diese Weise eingedickten Extrakte hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf den Blutzucker keine konzentrierten Extrakte waren. Dagegen liegen von anderer Seite einzelne Resultate vor, nach denen mit reinen Vorderlappenextrakten diabetesähnliche Zustandsbilder erzielt werden können. So beobachteten JOHNS und Mitarbeiter (128) im Tierversuch am Hund bei Verwendung von reinem Vorderlappenextrakten, deren Freiheit von Hinterlappenextrakten am Meerschweinchenuterus geprüft war, Blutzuckersteigerungen, Polyurie, Glucosurie und Glykogenfreiheit der Leber, außerdem eine Steigerung des Blutdrucks. Letzteres Ergebnis ist im Hinblick auf die klinischen Befunde über den Blutdruck bei Akromegalie (39) und über die auf Grund der bisher vorliegenden Tatsachen von KYLIN aufgeworfene Frage der Beziehung des Hypophysenvorderlappens zum Problem der Blutdrucksteigerung (142) von besonderem Interesse. Wir können auf dieses Problem nicht näher eingehen. Was die Erzeugung eines Diabetes durch Vorderlappenzufuhr angeht, so teilen in letzter Zeit auch EVANS und Mitarbeiter (76) mit, daß in zwei Fällen bei Tieren, die mit Wachstumshormon behandelt und zum Riesenwuchs gebracht waren, ein Diabetes aufgetreten sei. Die Erscheinungen bildeten sich nach Aussetzen der Hormonbehandlung in einiger Zeit wieder zurück. Die Versuche sind von HOUSSAY (110) nachgeprüft und bestätigt worden, auch beim schilddrüsenlosen Tier tritt bei Verwendung von alkalischen, nach EVANS und SIMPSON hergestellte Vorderlappenextrakten in einigen Tagen Diabetes mit parallel gehender Ketonurie auf. Schließlich sind auch am Glykogenbestand der Leber unter dem Einfluß der Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte Änderungen feststellbar. In der Literatur findet sich nur einmal die Angabe, daß bei einem durch Zufuhr von Vorderlappenextrakten diabetisch gemachten Hund eine glykogenfreie Leber gefunden wurde (128). Wir haben deshalb an der Maus in großen Versuchsreihen den Einfluß wirksamer Vorderlappenextrakte auf den Glykogenbestand der Leber geprüft (177), wobei die Tiere in der Vorperiode auf eine gleichmäßige, ausreichende Menge von Kohlehydrat enthaltende Kost gesetzt waren, so daß mit einem normalen Glykogenbestand der Leber bei Beginn der Versuche zu rechnen war. Die Injektionen erfolgten $\frac{1}{4}$ stündlich, 15 Minuten nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und die Leber in toto verarbeitet. Das Präphyson wurde intraperitoneal gegeben, die Glykogenwerte

sind auf die Gewichtseinheit der frischen Organsubstanz umgerechnet. Die Zahlen geben Durchschnittswerte aus je 10 Versuchen, den Kontrollwert liefern Untersuchungen an 20 Mäuselebern. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verhältnisse.

Aus den Ergebnissen geht eindeutig hervor, daß schon bei Verwendung kleiner Dosen wirksamer Vorderlappenextrakte der Glykogenbestand der Leber deutlich abnimmt, und daß mit steigender Dosis der Effekt so stark wird, daß die Lebern fast glykogenfrei werden. Der Wirkungseffekt entspricht etwa den Verhältnissen, wie sie auch vom Adre-

Tabelle 1.

Anzahl der Tiere	Praephysondosis in ccm	mg Glykogen g Leber
20	0	2,48
10	2mal 0,2 = 0,4	1,46
10	2mal 0,3 = 0,6	0,82
10	3mal 0,2 = 0,6	0,92
10	4mal 0,2 = 0,8	0,54
10	3mal 0,3 = 0,9	0,48
10	4mal 0,3 = 1,2	0,25

nalin [zusammenfassende Darstellung bei TRENDLENBURG (237)] bekannt sind.

Aus den mitgeteilten Befunden ergibt sich, daß es im Experiment möglich geworden ist, durch Verwendung geeigneter Vorderlappenextrakte Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel, die in der Richtung einer diabetischen Stoffwechselstörung laufen, zu erzeugen, wie sie uns die Natur in gleicher Weise bei der Akromegalie vormacht. Wir sind berechtigt, in diesen Untersuchungsbefunden eine Reproduktion der Störung des Kohlehydratstoffwechsels bei Akromegalie zu sehen und in den Ergebnissen des Experiments einen weitgehenden Hinweis zu erblicken, daß die bei der Akromegalie klinisch zu beobachtenden, von der Norm abweichenden Verhältnisse im Kohlehydratstoffwechsel ebenfalls Ausdruck und Folge der krankhaft gesteigerten Hormonfunktion des Hypophysenvorderlappens sind.

Anhang:

Die pankreatrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen.

Während es sich bei den geschilderten Untersuchungen um eine vermutlich von dem Hypophysenvorderlappen ausgehende, besondere Wirkung handelt, die in der Richtung der Blutzuckersteigerung bzw. diabetischer Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel geht, soll im Hypophysenvorderlappen auch eine andere Substanz gefunden werden und mit besonderen Verfahren extrahierbar sein können, deren spezifischer Angriffspunkt die LANGERHANSschen Inseln des Pankreas sind (5). Die Wirkung hat insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit dem thyreotropen Vorderlappenhormon (9, 10, 11, 12, 57, 96, 126, 127, 129, 149, 150, 151, 153, 154, 189, 216, 243), als diese Substanz, ähnlich wie das thyreotrope Hormon an der Schilddrüse, auch celluläre Reaktionen auslöst, und zwar am Inselsystem des Pankreas (3). Wir haben diese Verhältnisse bereits erwähnt und sie, wie es auch die Autoren selbst tun, den KRAUSSchen Befunden an der Hypophyse des natürlichen und künstlich erzeugten Diabetes (134, 135, 136, 137, 138) gegenübergestellt. Dies scheint uns aber nach den Stoffwechselwirkungen der angenommenen pankreatropen Substanz nur sehr bedingt möglich. Während KRAUS die gefundenen Veränderungen an den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens als eine Reaktion auf die bestehende insulinäre Insuffizienz des Diabetikers ansah (134), sind die von ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN (3) gesehenen cellulären Reaktionen am Inselsystem des Pankreas

ein direkter Wirkungseffekt der angenommenen pankreatropen Substanz. Durch diese cellulären Reaktionen am Inselsystem käme eine besondere Form eines hypophysär bedingten Hyperinsulinismus zustande, die ersten entsprechenden organischen Veränderungen seien schon 36 Stunden nach der Injektion zu beobachten und bilden sich relativ langsam zurück, so daß sie 10 Tage nach Aussetzen der Injektionen zwar in abgeschwächter Form, aber immerhin noch deutlich nachweisbar sind (3). Diese Beobachtungen zugrunde gelegt, mußte es auffallen, daß man mit den gleichen Extrakten insulinähnliche Wirkungen auf den Blutzucker des Hundes und des Kaninchens erzeugen kann, die sich prompt nach der Injektion einstellen und in wenigen Stunden wieder abklingen, die auch deshalb als insulär bedingt angesehen werden, weil sie beim pankreasdiabetischen Hund fehlen (106). Die anatomischen Befunde sollten eher an die Möglichkeit einer ausgesprochenen Spätwirkung denken lassen, da der Vorgang nach Ansicht der Autoren als eine sekundäre echte Insulinwirkung aufzufassen ist. Ungewöhnlich scheint auch der Befund am Leberglykogen, denn wir wissen, das Insulin nur in toxischen Dosen zu einem Glykogenverlust der Leber führt, während kleine Insulindosen, und um solche könnte es sich, nach der bescheidenen Größenordnung der Blutzuckerwirkung zu urteilen, bei der Wirkung der angenommenen pankreatropen Substanz nur handeln, regelmäßig zu einer starken Glykogenvermehrung in der Leber führen. Es bedarf also noch weiterer Untersuchungen, um die Annahme einer besonderen pankreatropen Substanz im Hypophysenvorderlappen und ihren vermuteten Wirkungsmechanismus als gesichert hinzustellen. Jedenfalls kann jetzt schon gesagt werden, daß wir im klinischen Bilde Parallelen zu dem genannten besonderen biologischen Vorgang bis jetzt nicht kennen und daß die Annahme einer besonderen pankreatropen Substanz keine klärenden Einblicke in die klinisch zur Beobachtung kommenden Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens vermittelt, sondern dem klinischen Eindruck, daß im Hypophysenvorderlappen eine zur Blutzuckersteigerung und Zuckerausscheidung führende, der Insulinwirkung also entgegenwirkende Substanz gebildet wird, direkt widerspricht. Existiert eine pankreatrope Substanz in der mitgeteilten Form tatsächlich, so hätte sie mit dem durch die klinische Beobachtung nahegelegten Steuerungsmechanismus des Kohlehydratstoffwechsels durch den Hypophysenvorderlappen nichts zu tun.

2. Der Kohlehydratstoffwechsel bei künstlicher Vorderlappeninsuffizienz.

Der Akromegalie stellten wir den Hypophysenzwerg und die hypophysäre Kachexie als Unterfunktionskrankheiten des Hypophysenvorderlappens gegenüber. Wir konnten darauf hinweisen, daß auch der Kohlehydratstoffwechsel bei den genannten Krankheiten charakteristische Veränderungen und Regulationsstörungen zeigt, wobei die Verhältnisse bei der Akromegalie denen bei hypophysärer Vorderlappeninsuffizienz entgegengerichtet sind. Soll man berechtigt sein, die Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Zwerg und bei der hypophysären Kachexie mit einem spezifischen Hormonalausfall des Hypophysenvorderlappens zu erklären, so muß es möglich sein, die bei Vorderlappeninsuffizienz im klinischen Bilde festgestellten Erscheinungen im Experiment zu reproduzieren. Die Methode der Wahl ist die isolierte operative Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens. In älteren Untersuchungen,

denen meistens die Absicht zugrunde lag, über den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf das Wachstum etwas zu erfahren, ist den Verhältnissen des Kohlehydratstoffwechsels meist nicht näher nachgegangen worden. Immerhin sind auch damals schon einige Besonderheiten aufgefallen, auf die wir noch zurückzukommen haben werden. Im übrigen ist zu sagen, daß bei fast allen Untersuchungen Totalexstirpationen der Hypophyse vorgenommen wurden, was das klinische Bild erheblich kompliziert und die Zuordnung einzelner beobachteter Symptome zu bestimmten Gebieten der Hypophyse ungemein erschwert. Wir haben daher die Untersuchungen in größerem Maßstabe in der Form aufgenommen (174), daß wir grundsätzlich nur den Vorderlappen isoliert operativ angingen. Dabei wurde in Kauf genommen, daß in der Absicht, die übrigen Anteile der Hypophyse und das Zwischenhirngebiet sicher intakt zu lassen, die Exstirpation des Vorderlappens nicht in allen Fällen ganz vollständig war. Ein Gradmesser für die Vollständigkeit des Eingriffs am Hypophysenvorderlappen war im Leben durch die Beobachtung des Wachstums zu gewinnen, weshalb wir die Untersuchungen an jungen Hunden vornahmen und in der im Anschluß an den Eingriff auftretenden Wachstumshemmung eine Bestätigung der gelungenen Operation sehen konnten. Bevor wir auf die Besprechung der einzelnen Resultate eingehen, muß darauf hingewiesen werden, daß im Anschluß an die Hypophysenoperation von einigen Autoren Blutzuckersteigerungen und Ausscheidung von Zucker im Harn beobachtet worden sind (44, 58, 119, 120, 193). Es handelt sich hierbei um vorübergehende Erscheinungen, die durch den gehirnnahen Eingriff ausgelöst sind. Sie haben mit einer geänderten Hypophysenfunktion sicher nichts zu tun. Man kann Blutzuckersteigerung und Zuckerausscheidung im Harn in der gleichen Weise beobachten, wenn man unter sicherer Schonung der Hypophyse das Zwischenhirngebiet schädigt (14).

Sieht man von diesen vorübergehenden, unspezifischen Störungen ab, so zeigt sich als direkte und regelmäßige Folge isolierter Vorderlappenschädigungen eine Blutzuckererniedrigung. Der Blutzucker sinkt gegenüber der Vorperiode um 20—40 mg-% ab, die Nüchternwerte des Blutzuckers liegen in der Regel zwischen 60 und 80 mg-%. Dieses Symptom ist als durch die Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens bedingt anzusehen und entspricht den gleichartigen Befunden beim Hypophysenzwerg und bei der hypophysären Kachexie (174). Nach Totalexstirpation der Hypophyse beim Hund sind analoge Verhältnisse beobachtet worden (132, 133, 193). Läßt man solche Tiere hungern, so kommen hypoglykämische Krisen, die tödlich verlaufen können, vor (36). Auch beim Kaninchen sind nach totaler oder fast totaler Entfernung der Hypophyse im Rahmen der Symptome einer hypophysären Kachexie ähnliche Veränderungen beobachtet worden, wobei die Hypoglykämie so stark werden kann, daß der Tod unter den klinischen Zeichen eines hypoglykämischen Shocks erfolgt (213).

Trotz dieses erniedrigten Nüchternblutzuckers ist die Blutzuckerreaktion auf Belastung mit Zucker beim Tier mit isolierter Schädigung des Hypophysenvorderlappens sehr viel deutlicher ausgesprochen als beim Normaltier (174), also auch in dieser Hinsicht eine Parallele zu dem Verhalten des Hypophysenzwerges. Gleiche Verhältnisse sind auch nach Totalexstirpation der Hypophyse beobachtet worden (132, 193), wobei eine Parallele der Größenordnung dieser

Erscheinung zu der gleichzeitigen Leberverfettung von einer Seite behauptet (132), von anderer Seite ein umgekehrtes Verhalten angenommen worden ist (193).

Dieser als hypophysär bedingt gedeuteten, verstärkten, alimentären Hyperglykämie ist eine entsprechend verstärkte Adrenalinblutzuckerreaktion an die Seite zu stellen. Die Adrenalinhyperglykämie kann beim Hund mit künstlicher Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens so stark ausgesprochen sein, daß bei Verwendung von 1 mg Adrenalin Blutzuckerwerte erreicht werden, die zwischen 250 und 300 mg-% liegen, also eine Steigerung, die das Mehrfache einer entsprechenden Reaktion beim Normaltier beträgt. Trotz dieser erreichten hohen Blutzuckerwerte haben wir kein Auftreten von Zucker im Harn beobachten können, die Nierenschwelle für Zucker ist also erhöht (174). Dem entspricht auch die Angabe ASCHNERS (13), der bei seinen klassischen Untersuchungen über die Funktion der Hypophyse beim hypophysektomierten Hund eine verminderte Adrenalinglucosurie fand und auf eine erhöhte Adrenalintoleranz hypophysektomierter Tiere hinwies, wobei der Autor bei der Prüfung dieser Verhältnisse sehr große Adrenalindosen von mehreren Milligrammen verwendet hat. Der Grund für dieses Verhalten liegt aber nicht in einer verminderten Blutzuckersteigerung auf Adrenalin, sondern, wie wir zeigen konnten, in einem Heraufrücken der Nierenschwelle für Zucker. Man kann sich wie beim Diabetes mellitus diese Erscheinung so vorstellen, daß der Organismus auf diese Weise vor Kohlehydratverlusten, die durch die verstärkte hyperglykämische Reaktion auf Kohlehydratzufuhr und Adrenalin bei Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens drohen, geschützt werden soll. Daß die Adrenalinblutzuckerreaktion beim hungernden hypophysenlosen Tier vermindert und nur beim normal genährten Individuum verstärkt ist (37), ergibt sich von selbst aus der Tatsache, daß durch Adrenalin nur dann besonders reichlich Glykogen zu Zucker umgewandelt werden kann, wenn ausreichende Glykogenvorräte vorhanden sind, wofür die Ernährungsbedingungen der Vorperiode entscheidend sind. Übersehen wir diese im Tierexperiment gewonnenen Tatsachen, so läßt sich auch für die Adrenalinblutzuckerreaktion des Tieres mit künstlich erzeugter Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens eine vollständige Übereinstimmung mit den Verhältnissen der menschlichen Pathologie feststellen.

Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man, wenn man die Insulinblutzuckerreaktion bei künstlich erzeugter Vorderlappeninsuffizienz untersucht. Solche Tiere werden durch den genannten Eingriff überempfindlich gegen Insulin gemacht. Verwendet man zu den Untersuchungen jugendliche Tiere, bei denen die Größenordnung der nach der Operation am Hypophysenvorderlappen eintretenden Wachstumshemmung bereits einen Gradmesser für das Ausmaß der erzeugten Vorderlappeninsuffizienz darstellt, so läßt sich feststellen, daß die Insulinempfindlichkeit der Tiere um so stärker ausgesprochen ist, je deutlicher die Hunde im Wachstum zurückbleiben, ein Befund, der uns später nochmals beschäftigen muß. Die Überempfindlichkeit gegen Insulin kann unter den genannten Bedingungen so hochgradig werden, daß die Tiere schon bei kleinsten Insulindosen, auf die ein Normaltier nur in bescheidenem Maße reagiert, extrem niedrige Blutzuckerwerte bekommen und aus den schwersten Erscheinungen eines ohne Eingreifen zweifellos tödlichen hypoglykämischen Shocks nur durch sofortige Zuckerzufuhr gerettet werden können (174). Auf diese erhöhte Insulinempfindlichkeit ist auch auf Grund von Untersuchungen beim Tier mit total

entfernter Hypophyse hingewiesen worden (91, 122, 123). Der Anschauung, daß es sich bei dieser Erscheinung um einen Ausfall der Hinterlappenfunktion handelt (91), muß aber entschieden widersprochen werden. Wie wir zeigen konnten (174), führt isolierte Entfernung des Vorderlappens bei Erhaltung des Hinterlappengewebes zu der geschilderten Überempfindlichkeit gegen Insulin, die also ein Symptom gestörter oder aufgehobener Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens angesehen werden muß und dem Kliniker als charakteristische Erscheinung beim hypophysären Zwergwuchs und der SIMMONDSSchen Kachexie bekannt ist.

Somit ist es also möglich, die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, die wir als charakteristische Begleiterscheinungen des hypophysären Zwergwuchses und der hypophysären Kachexie festgestellt haben, in absoluter Vollständigkeit experimentell dadurch zu reproduzieren, daß man beim Tier die Funktion des Hypophysenvorderlappens durch operative Entfernung bzw. schwere Schädigung dieses und nur dieses Anteils der Hypophyse möglichst vollständig ausschaltet. Diesen Befunden künstlich erzeugter Vorderlappeninsuffizienz stehen die Ergebnisse nach künstlicher übermäßiger Zufuhr von wirksamen Vorderlappenextrakten, soweit in dieser Form überhaupt eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens imitiert werden kann, gegenüber. Stellen schon diese Ergebnisse eine wertvolle Stütze der aus klinischen Befunden abgeleiteten Forderung einer vom Hypophysenvorderlappen ausgehenden besonderen hormonalen Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel, die der Insulinwirkung entgegengerichtet sein müßte, dar, so ist weiterhin der direkte Nachweis dieses angenommenen Antagonismus notwendig.

3. Der Antagonismus Hypophysenvorderlappen-Insulin.

Das aufgeworfene Problem eines bestehenden Antagonismus zwischen Insulin und einer vermuteten, besonderen, im Hypophysenvorderlappen gebildeten Substanz läßt sich in zwei grundsätzliche Fragen aufteilen: ist dieser Antagonismus beim hormongesunden Individuum grundsätzlich nachzuweisen, und ist es weiterhin möglich, die durch ein Überwiegen des endogenen Insulins bei künstlicher Vorderlappeninsuffizienz auftretenden charakteristischen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel, also außer der Blutzuckererniedrigung in erster Linie die erhöhte Empfindlichkeit gegen künstlich zugeführtes Insulin, durch Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte wieder zu beseitigen, also bei bestehender Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens eine echte Substitutionstherapie zu treiben, wie es z. B. zum Ausgleich einer hypophysär bedingten Wachstumsstörung sowohl im Tierexperiment (74, 199, 204, 205, 222, 223, 224) als auch beim Menschen (25, 83, 84, 92, 131, 157, 197) möglich ist? Von entsprechenden Beobachtungen am Kohlehydratstoffwechsel des Menschen ist mir nur bekannt, daß FALTA und HÖGLER eine gewisse Abschwächung der Insulinwirkung durch Prähormon gesehen haben (83).

Geht man diesen Fragen experimentell nach, so ergibt sich, daß im Tierversuch am normalen Kaninchen und Normalhund dieser Antagonismus zwischen wirksamen Vorderlappenextrakten und Insulin einwandfrei nachgewiesen werden kann, und zwar ist es möglich, die Insulinwirkung gegen die Wirkung geeigneter Vorderlappenpräparate beliebig auszuspielen. Wir geben einen solchen Versuch kurvenmäßig wieder.

Beide Kurven stammen von demselben, nicht irgendwie vorbehandelten gesunden Kaninchen. Die eine Kurve ist eine reine Insulinblutzuckerreaktion.

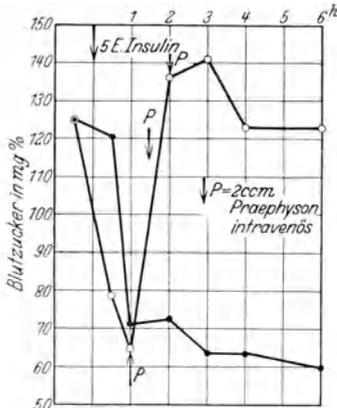


Abb. 1. Überkompensation der Insulinwirkung durch Zufuhr von kontra-insulärem Vorderlappenhormon beim normalen Kaninchen.

Am folgenden Tage wird der zweite Versuch vorgenommen. Man sieht, daß die Insulinwirkung durch Zufuhr von wirksamem Vorderlappensextrakt nicht nur prompt unterbrochen wird, sondern daß es unter der Wirkung der Vorderlappenzufuhr zu einer Überkompensation mit Heraufrücken des Blutzuckers über die Norm und definitiver Einstellung des Blutzuckers auf Normalwerte nach weiteren 3 Stunden kommt. Solche Beispiele ließen sich beliebig vermehren, um zu zeigen, daß eine Insulinblutzuckerwirkung beim Normaltier durch Zufuhr wirksamer Vorderlappensextrakte je nach der Dosierung und dem Zeitpunkte der Verwendung beliebig abgeschwächt, ausgeglichen oder überkompensiert werden kann (173). Gleichzeitig mit der Beseitigung der Insulinhypoglykämie durch Hypophysenextrakte

wurde ein Ansteigen der durch Insulin verminderten Kohlendäureausscheidung beobachtet (103).

Was die zweite Frage nach der Möglichkeit eines Ausgleichs der bei Ausfall

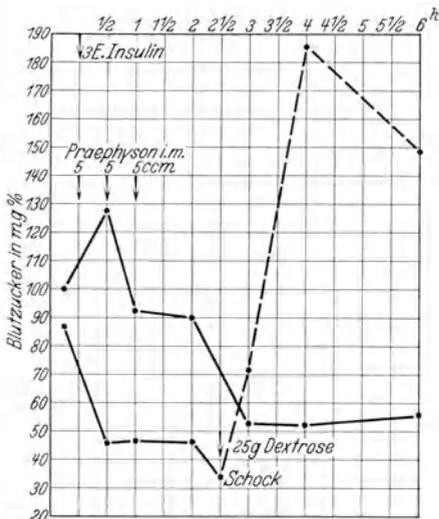


Abb. 2. Ausgleich der Insulinüberempfindlichkeit und Verhinderung des hypoglykämischen Shocks durch Zufuhr von kontra-insulärem Vorderlappenhormon beim Hund mit operativ erzeugter Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens.

der Hypophysenvorderlappenfunktion zur Beobachtung kommenden Störungen im Kohlehydratstoffwechsel durch Organtherapie anbetrißt, so konnten wir bereits auf eigene Beobachtung bei einem Falle von hypophysärem Zwergwuchs hinweisen, bei dem es gleichzeitig mit einer überraschend günstigen Beeinflussung des gestörten Wachstums durch mehrjährige Organbehandlung gelang, die vor Einsetzen der Behandlung sehr ausgesprochenen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel praktisch völlig auszugleichen (157). Auch bei der SIMMONDSschen Kachexie ist ein Wiederanstieg des unternormalen Blutzuckers im Verlauf einer erfolgreichen Organbehandlung beobachtet worden (124).

Im Experiment gelingt der Nachweis in überaus schöner und überzeugender Weise, daß die im Rahmen einer künstlich erzeugten Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens auftretenden Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel durch Zufuhr wirksamer Vorderlappensextrakte wieder rückgängig gemacht werden können. Am besten lassen sich diese Verhältnisse an dem wichtigsten und eindrucksvollsten Symptom der Vorderlappeninsuffizienz, nämlich der

erhöhten Insulinempfindlichkeit, demonstrieren. Durch Wiedergabe eines typischen Beispiels kann alles Wesentliche am einfachsten gezeigt werden.

Beide Kurven stammen von dem gleichen, mittelgroßen, erwachsenen Hund, dem der Hypophysenvorderlappen operativ entfernt worden war, und der im übrigen nach der Operation deutliche klinische Zeichen einer hypophysären Kachexie trotz durchaus normaler Nahrungszufuhr bot. Das Tier ist durch die operative Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens so hochgradig insulinüberempfindlich geworden, daß auf eine Injektion von nur 3 Einheiten Insulin der Blutzucker extrem sinkt und das Tier so schwere hypoglykämische Shockerscheinungen bekommt, daß es nur durch sofortige Dextrosezufuhr am Leben erhalten werden konnte. Ganz anders verläuft jedoch die Reaktion, wenn gleichzeitig mit der Insulinspritze ein wirksamer Vorderlappenextrakt gegeben wird. Zunächst setzt sich die Vorderlappenwirkung durch, so daß trotz des gleichzeitig verabreichten Insulins keine Blutzuckersenkung, sondern eine Blutzuckersteigerung zustande kommt. Dann bekommt das Insulin die Überhand, und es kommt eine durch die Vorderlappenzufuhr abgeschwächte Insulinwirkung zustande, wie sie bei der verwendeten Dosis etwa einer reinen Insulin- kurve beim Normaltier entspräche. Kritische Tiefwerte erreicht der Blutzucker überhaupt nicht, so daß klinische Erscheinungen eines hypoglykämischen Shocks gar nicht auftraten. Diese Beobachtung zeigt also, daß durch rechtzeitige Vorderlappenzufuhr die hochgradige Insulinüberempfindlichkeit bei einem Tier mit künstlich erzeugter Vorderlappeninsuffizienz ausgeglichen, und auf diese Weise ein tödlicher hypoglykämischer Shock durch die Organtherapie verhindert werden konnte. Vergleicht man den Einfluß von Insulin und kombinierter Insulin- und Vorderlappenzufuhr beim gesunden Hund und beim Hund mit künstlicher Vorderlappeninsuffizienz, so ergeben sich etwa folgende Verhältnisse. Die Befunde stammen von zwei Geschwistertieren, wovon dem einen der Hypophysenvorderlappen künstlich entfernt war. Das operierte Tier zeigte hochgradige Wachstumshemmung und auch sonstige Erscheinungen im Sinne einer hypophysären Kachexie, so daß eine praktisch vollständige Entfernung des Hypophysenvorderlappens vorliegen mußte.

Tabelle 2.

Hund	Behandelt mit	Max. Blutzuckersenkung mg-%	Niedrigster Blutzuckerwert	Bemerkungen
Normal	3 E. Insulin + 15 ccm Präphyson	30	78 mg-% nach 2 Std.	
Hypophysenvorderlappen operativ entfernt	3 E. Insulin + 15 ccm Präphyson	33	53 „ „ 3 „	
Normal	3 E. Insulin	57	53 „ „ 1 „	
Hypophysenvorderlappen operativ entfernt	3 E. Insulin	49	31 „ „ 1 „	Shock

Wir sehen also, daß die Wirkung geeigneter Vorderlappenextrakte auch beim Tier mit künstlich erzeugter Vorderlappeninsuffizienz beliebig gegen die Insulinwirkung ausgespielt werden kann und daß es darüber hinaus möglich

ist, die bei Insuffizienz des Vorderlappens vorhandenen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, in erster Linie die erhöhte Insulinempfindlichkeit, durch Vorderlappenzufuhr nicht nur auszugleichen, sondern auch überzukompensieren. Daß diese Wirkung, die mit Organextrakten erzielt werden kann, durch eine im Hypophysenvorderlappen selbst gebildete und aus ihm extrahierbare Substanz hervorgerufen und nicht an die Existenz eines funktionstüchtigen Hypophysenvorderlappens gebunden ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Vorderlappenpräparate auch dann unverändert wirksam sind, wenn die Versuchstiere keinen Hypophysenvorderlappen mehr besitzen.

Unter Berücksichtigung der gesamten, experimentell gefundenen Tatsachen, nämlich der Reproduzierbarkeit der aus der menschlichen Pathologie bekannten Über- und Unterfunktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens und dem Nachweis eines bestehenden Antagonismus zwischen Insulin und wirksamen Vorderlappenextrakten sowohl beim Normaltier als auch beim Tier mit künstlich erzeugter Insuffizienz des Vorderlappens, kann ein besonderes, im Hypophysenvorderlappen gebildetes, spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestelltes Hormon als biologisch definiert gelten. Wir bezeichnen es nach seiner hervorstechendsten Eigenschaft als das *kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens* und beziehen die in der menschlichen Hypophysenpathologie zur Beobachtung kommenden Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel auf eine quantitative geänderte Produktion dieser Substanz (160, 161, 173). Demnach ist es auch nicht mehr möglich, für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels das Adrenalin als einzigen Gegenspieler dem Insulin gegenüberzustellen. Die Forderung nach einer besonderen Form diabetischer Störung aus Anlaß einer nicht primär insulinären, sondern einer hypophysären Hormonanomalie im Sinne von BRUGSCH (42) besteht also zu Recht, dem Diabetes bei Akromegalie stehen die Verhältnisse beim hypophysären Zwerg und der SIMMONDSSchen Kachexie (158) als ebenfalls hypophysär, und zwar durch den Ausfall einer besonderen Funktion des Hypophysenvorderlappens bedingt gegenüber.

IV. Kontrainsuläres Vorderlappenhormon und Pankreasdiabetes.

Von besonderer Wichtigkeit sind die Beziehungen, die sich für das kontrainsuläre Hormon zum echten Diabetes mellitus ergeben. Wir wiesen bereits darauf hin, daß anatomische Befunde vorliegen, die auf gesetzmäßige Beziehungen der Funktion des Hypophysenvorderlappens zur echten insulinären Insuffizienz hinweisen. Die am eosinophilen Zellapparat des Hypophysenvorderlappens zu beobachtenden Veränderungen wurden als Ausdruck einer automatisch einsetzenden, regulatorischen Funktionseinschränkung zwecks Entlastung des insuffizienten Inselapparates angesehen (134, 135). Weniger klar sind ihrem Wesen nach die cellulären Reaktionen am Inselsystem des Pankreas nach Injektion von Hypophysenextrakten, die von den Autoren, die sie beschrieben haben, nicht als eine ausgleichende Reaktion auf eine durch Überfunktion des Hypophysenvorderlappens bedingte, in der Richtung einer diabetesähnlichen Störung gehenden Stoffwechselanomalie aufgefaßt worden sind, wie man in Parallele zu den genannten KRAUSSchen Befunden annehmen könnte, sondern als eine durch eine besondere pankreatrope Substanz verursachte direkte Veränderung am Inselapparat gedeutet wurden (3). Wie dem auch sei, wir haben damit zu rechnen, daß die für die Erhaltung eines normalen Stoffwechselgleich-

gewichtetes im Kohlehydratstoffwechsel entscheidenden Hormone ihre Tätigkeit aufeinander einzustellen bestrebt sind und durch automatische Änderungen der Hormonproduktion ein normales Hormongleichgewicht weitgehend zu garantieren vermögen. Wir wissen, daß Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel durch quantitative Änderungen in der Hormonausschüttung des Inselapparates bzw. des Adrenalsystems verursacht werden. Wir wissen aber auch, daß sich auf eine quantitative Änderung in der Produktion des einen Hormons der Antagonist sofort einzustellen vermag. So konnte nachgewiesen werden, daß während der unbeeinflussten Hyperglykämie des pankreasdiabetischen Hundes die Adrenalinsekretion sinkt, daß sie aber sofort wieder ansteigt, wenn man dem pankreasdiabetischen Tiere Insulin künstlich zuführt (17). Auch sonst ist an einer großen Reihe von Beispielen die reaktive Mehrausschüttung von Adrenalin nach Verabreichung von Insulin auf verschiedenste Weise nachgewiesen worden (1, 26, 45, 105, 121, 139, 140, 194). So müssen wir also grundsätzlich annehmen, daß das Pankreas jede Blutzuckersteigerung, gleichgültig, auf welche Weise sie zustande kam, mit einer regulierenden Mehrausschüttung von Insulin beantwortet, und zwar so lange, bis der Blutzucker einen normalen Wert erreicht hat, wie auch umgekehrt jede Blutzuckererniedrigung zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin führen wird. Dieses regulatorische Eingreifen der maßgebenden Hormonorgane wird natürlich in der maximalen Leistungsfähigkeit der Organe eine Grenze haben, jedoch werden sicherlich diese Organe im Bedarfsfall bis an die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit beansprucht werden, und man kann sich durchaus vorstellen und auch erwarten, daß eine durch besondere Verhältnisse notwendig werdende Umstellung in der Hormontätigkeit eines Organs auch in einem veränderten morphologischen Befund zum Ausdruck kommt oder durch einen solchen überhaupt erst ermöglicht wird. Hypertrophie der zweiten Nebenniere nach einseitiger Nebennierenexstirpation ist ein in dieser Hinsicht bekanntes Beispiel.

Für die von uns aufgeworfene Frage der Beziehungen des kontrainsulären Vorderlappenhormons zum Pankreasdiabetes interessieren in erster Linie die Verhältnisse der Insulinproduktion. In qualitativer Hinsicht ist die Insulinwirkung noch recht unübersehbar. Wir kennen die Gründe nicht oder nur unvollkommen, weshalb verschiedene Individuen auf gleiche Insulindosen nicht einheitlich reagieren, so daß wir verschiedene Grade von Insulintoleranz bei normalen Individuen annehmen müssen (32, 61, 62, 82, 202). Auch ist die vermutete Beziehung der Größe der Insulintoleranz zum Konstitutionstypus (42) nicht anzunehmen (82). Wichtiger und entscheidender als diese, sich in gewissen Grenzen haltenden, qualitativ bedingten Reaktionsformen auf Insulin sind zweifellos die quantitativen Änderungen in der endogenen Insulinproduktion. Wir können im einzelnen auf die Regulation der Hormonabgabe des Inselapparates nicht eingehen und verweisen auf die einschlägige Literatur (97). Es sei nur hervorgehoben, daß im Rahmen einer mehrfachen Sicherung, wobei auch dem Blutzuckerspiegel selbst eine entscheidende Rolle zukommt (46, 98), die zentrale Steuerung der Insulinproduktion, die durch den Parasympathicus (Vagus) vermittelt wird, von besonderer Bedeutung ist, wobei die Verbindung zum Adrenalsystem über das Zentrum hinweg durch den Sympathicus (Splanchnicus) vermittelt wird. Auf diesem Wege wird auch das Gleichgewicht der antagonistisch wirksamen Hormone hergestellt, sofern nicht der Wirkungsweg

zentral oder peripher geschädigt und dadurch eine vollständige Einregulierung der Verhältnisse im Kohlehydratstoffwechsel unmöglich gemacht wird [zusammenfassende Darstellung bei HÖGLER (104)]. Unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse könnte gegen die Deutung unserer geschilderten Tierversuche eingewendet werden, daß die Möglichkeit einer automatischen Umstellung der endogenen Insulinproduktion nicht genügend berücksichtigt sei. Man könnte theoretisch sagen, daß die bei Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte, wie bei künstlicher Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens, auftretenden Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel auch Ausdruck einer durch die Eingriffe erzeugten, von der Norm abweichenden Insulinproduktion sein können und nicht durch Änderungen in der Produktion eines besonderen, kontrainsulären Vorderlappenhormones verursacht werden, dessen Existenz aus den experimentellen Befunden und den klinischen Befunden bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens geschlossen wurde. Zum mindesten müssen die Verhältnisse durch ein normal reaktionsfähiges Inselsystem beeinflußt werden. So ist es notwendig, auch eine Übersicht über die Verhältnisse des Insulins zu bekommen, um aus den Blutzuckerreaktionen Rückschlüsse auf eine biologische Wirkung des kontrainsulären Vorderlappenhormons zweifelsfrei ziehen zu können. Die Methode der Wahl ist die Ausschaltung jeglicher endogenen Insulinproduktion und Ersatz des endogenen Insulins durch künstliche Zufuhr streng dosierbarer und daher übersehbarer Insulinmengen. Auch ist anzunehmen, daß bei einer solchen Versuchsanordnung der Wirkungseffekt des kontrainsulären Hormons in reiner, nicht durch eine reaktive Umstellung einer endogenen Insulinausschüttung beeinflussten Form zum Ausdruck kommt. Derartige Untersuchungen sind am diätetisch eingestellten pankreasdiabetischen Hund durchzuführen, bei dem Kohlehydrattoleranz und Insulinbedarf vorher genau ermittelt werden können. Nachdem wir über Vorderlappenextrakte verfügen, die nachweislich das kontrainsuläre Hormon enthalten, stellt die Injektion wirksamer Extrakte die geeignete Form einer Zufuhr von Vorderlappensubstanz dar. Implantationen von Organstückchen setzen die Tiere neuen Eingriffen aus, die als solche beim pankreasdiabetischen Hund nicht gleichgültig sind, ganz abgesehen von der Schwierigkeit, gute Einheilungen der Implantate zu erzielen. Auch bietet die Verwendung von Extrakten den Vorteil, daß nach einer gewissen Zeit mit einem Abklingen der Wirkung der injizierten Substanz und damit mit einer Wiederherstellung der Grundbedingungen der Vorperiode gerechnet werden kann. Wir haben daher grundsätzlich mit solchen wirksamen Vorderlappenextrakten gearbeitet (167), später auch den Versuch gemacht, die wirksamen Substanzen per os zuzuführen (168). Wie wir bereits mitteilten, gelingt es durch Injektion von geeigneten Vorderlappenextrakten grundsätzlich, beim Normaltier eine Blutzuckersteigerung hervorzurufen. Beim Hund erzielt man mit 5 ccm Präphyson eine Steigerung des Blutzuckers um 30—50 mg-% (173). Injiziert man aber einem nüchternen pankreasdiabetischen Hund die gleiche Dosis, so ist die Blutzuckersteigerung sehr viel stärker und kann über 300 mg-% betragen. Daß es sich hierbei um eine durch die Vorderlappenzufuhr hervorgerufene Wirkung handelt, und nicht um ein schicksalmäßiges Ansteigen des Blutzuckers bei einem insulinbedürftigen pankreasdiabetischen Tier, ergibt sich aus der Tatsache, daß die extrem starke hyperglykämische Reaktion in der Regel bereits nach zwei Stunden langsam wieder abklingt. Läge die Hyperglykämie in der Natur der

Grundkrankheit, so würde der Blutzucker ständig weiter steigen müssen. Entsprechend dem starken Ansteigen des Blutzuckers unter der Wirkung des injizierten kontrainsulären Hormons nehmen auch die Zuckermengen im Harn erheblich zu und können auf der Höhe der Hyperglykämie Konzentrationen von 8—10% erreichen. Diese verstärkte Blutzuckerreaktion nach Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte wird bedingt und möglich dadurch, daß der pankreasdiabetische Hund nicht mehr die Fähigkeit besitzt, reaktiv endogenes Insulin zu mobilisieren, um auf diese Weise einen Ausgleich der künstlich erzeugten Hyperglykämie zu versuchen und schließlich auch zu erreichen. Daß bei künstlich erzeugter Hyperglykämie beim pankreasdiabetischen Hund hypoglykämische Nachphasen nicht auftreten können, ergibt sich aus der Tatsache des fehlenden endogenen Insulins von selbst. Verfolgt man die Blutzucker- verhältnisse und die Zuckerausscheidung beim diätetisch und mit Insulin in ein Stoffwechselgleichgewicht gebrachten pankreasdiabetischen Hund mit und ohne Zufuhr wirksamer Vorderlappenextrakte, so findet man im Prinzip die gleichen Verhältnisse wie im reinen Präphyson- versuch am nüchternen pankreasdiabetischen Tier. Durch das kontrainsuläre Hormon wird die Insulinwirkung deutlich abgeschwächt, so daß die Blutzucker- kurve bei praktisch gleichem Ausgangs- wert am Versuchstage wesentlich höher liegt als am Kontrolltag, an dem das Tier die gleiche Grundkost und Insulinmenge erhielt, jedoch keine Vorderlappenzufuhr erfolgte. Entsprechend der höheren Lage

der Blutzuckerkurve scheidet das Tier unter dem Einfluß des Vorderlappen- präparates auch größere Zuckermengen aus als an dem Kontrolltag. Zeigen schon solche kurzfristigen Versuche deutlich den entscheidenden Einfluß der Zufuhr von Vorderlappenextrakten, die das kontrainsuläre Hormon enthalten, so wird die Situation noch wesentlich klarer, wenn man die Stoffwechsella- ge des mit Diät und Insulin in ein Stoffwechselgleichgewicht gebrachten pankreas- diabetischen Hundes unter dem Einfluß wirksamer Vorderlappenextrakte über längere Zeit verfolgt und das kontrainsuläre Hormon mehrmals zuführt. Ein typisches Beispiel kann die Verhältnisse am besten zeigen.

Der Ausschnitt aus der Stoffwechselbilanz umfaßt 11 Tage. Die Bilanz stammt von einem pankreasdiabetischen Hund, der mit Insulin und Diät sehr sorgfältig so eingestellt war, daß er bei einer gleichbleibenden Grundkost von Pferdefleisch und Reis und zwei täglichen Insulininjektionen von je 15 Einheiten praktisch zuckerfrei war, der Nüchternblutzucker war bei dieser Ein- stellung ebenfalls praktisch normal. Die Vorperiode ist nicht mit aufgezeichnet,

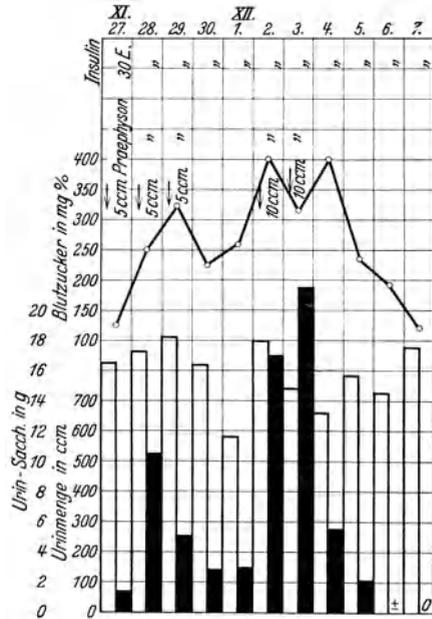


Abb. 3. Einfluß mehrtägiger Zufuhr von kontrainsulärem Vorderlappenhormon auf die Stoffwechsellaage eines mit Diät und Insulin auf Normoglykämie und Harnzuckerfreiheit eingestellten, pankreasdiabetischen Hundes.

der Bilanzausschnitt beginnt mit dem ersten Versuchstage. An der Diät und der Insulinmenge wurde während der ganzen Zeit nichts geändert. Das Tier erhielt zunächst 3 Tage lang morgens vor dem Fressen je 5 ccm Präphyson intramuskulär, dann wurde die Medikation für 2 Tage unterbrochen, an den zwei folgenden Tagen wurde eine tägliche Präphysoninjektion von 10 ccm gemacht, dann die Vorderlappenzufuhr gänzlich ausgesetzt. Vermerkt sind auf der Kurve außer der Harnmenge die tägliche im Harn ausgeschiedene Zuckermenge und die morgendlichen Nüchternwerte des Blutzuckers. Wir sehen, daß der Blutzucker prompt auf die Vorderlappenzufuhr reagiert. Ausgehend von einem praktisch normalen Wert von 125 mg-% steigt er während der drei ersten Belastungstage auf Nüchternwerte von über 300 mg-%, um nach einer vorübergehenden gewissen Senkung während der reinen Insulin- und Diätbehandlung bei der verdoppelten Präphysonzufuhr Nüchternwerte von 400 mg-% zu erreichen. Diesen Blutzuckeränderungen entspricht auch das Verhalten des Harnzuckers. Das vorher zuckerfreie Tier scheidet unter der Wirkung von je 5 ccm Präphyson bis 10,5 g Zucker täglich aus, nach Absetzen des Mittels geht die Zuckerausscheidung deutlich zurück, um bei Belastung mit der doppelten Hormondosis auf Tagesmengen von 17 und 21,6 g prompt anzusteigen. Nun wird die Vorderlappenzufuhr ausgesetzt und das Tier erhält lediglich seine Diät und seine beiden Insulinspritzen in unveränderter Form. Wir sehen, daß sich mit Weglassen des Präphysons eine prompte Besserung der diabetischen Stoffwechsellage einstellt und daß der Diabetes in sein altes Stoffwechselgleichgewicht spontan zurückkehrt. Blutzucker und Harnzuckermenge sinken gleichmäßig, und am 4. Tag nach Aussetzen der Vorderlappenzufuhr ist der Nüchternblutzucker normal und der Harn völlig zuckerfrei geworden. Dieses günstige Stoffwechselgleichgewicht blieb auch solange bestehen, bis es durch willkürliche, neue Eingriffe gestört wurde. Diese Bilanz sagt in klarer Form alles, was über den Einfluß des kontrainsulären Hormons auf den Pankreasdiabetes prinzipiell zu sagen ist. Man kann einen mit Diät und Insulin auf Normoglykämie und Harnzuckerfreiheit eingestellten pankreasdiabetischen Hund durch Zufuhr von kontrainsulärem Hormon beliebig wieder schwer diabetisch machen, wobei der Blutzucker sehr hohe Werte erreicht und große Zuckermengen im Harn ausgeschieden werden. Mit Aussetzen der Vorderlappenzufuhr stellt sich das alte Stoffwechselgleichgewicht wieder her. Hier muß es sich um eine spezifische Wirkung des in den Vorderlappenextrakten vorhandenen kontrainsulären Hormons handeln, denn eine Umstellung der endogenen Insulinproduktion ist beim pankreasdiabetischen Hund nicht mehr möglich. So stellen die am pankreasdiabetischen Hund gewonnenen Ergebnisse einen neuen wertvollen Beweis für die Existenz des kontrainsulären Vorderlappenhormons dar und zeigen die Wirkungsgröße dieses Hormons in reiner Form und in einem Ausmaß, wie sie am Normaltier mit reaktionsfähigem Inselapparat sich nicht voll auswirken und daher in dieser überzeugenden Form nicht gezeigt werden kann, wenn sie auch im Prinzip in der gleichen Richtung vorhanden und nachweisbar ist.

Die beschriebene Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage kann aber nicht nur durch Injektion wirksamer Vorderlappenextrakte, sondern bei geeigneter Versuchsanordnung auch durch perorale Zufuhr von Vorderlappenpräparaten erzielt werden (168). Man braucht allerdings, nach dem Gewicht des Ausgangsmaterials berechnet, wesentlich größere Hormondosen, um eine

Wirkung zu erzielen. Auch ist die Wirkung unsicherer und bleibt zahlenmäßig hinter dem Effekt zurück, den man bei Injektion gleich großer Hormonmengen erzielen kann. Immerhin scheint die Feststellung wichtig, daß man das kontrainsuläre Hormon auch auf dem Umwege über die Organe des Verdauungskanals zur Resorption und Wirkung bringen kann. Irgendwelche Rückschlüsse auf den chemischen Aufbau des Hormons möchten wir aus dieser Tatsache nicht ziehen, wissen wir doch auch beispielsweise vom Insulin, daß gewisse Mengen dieser Substanz auch bei peroraler Zufuhr zur Resorption kommen können, obwohl das Insulin prinzipiell von den Verdauungssäften zerstört wird, wenn diese ausreichend lange Zeit einwirken können. Präparate, die nach unseren Untersuchungen mit Sicherheit das kontrainsuläre Hormon enthalten, sind das frisch hergestellte *Präphyson* in Ampullen und Tabletten (Chemische Fabrik Promonta in Hamburg) und das *Preloban* (I. G. Farben-Industrie). Wir haben aber keine ausgedehnten Versuche mit verschiedenen Präparaten ähnlicher Herstellung vorgenommen, so daß wir über den etwaigen Gehalt anderer im Handel befindlicher Vorderlappenpräparate an kontrainsulärem Hormon nichts Abschließendes sagen können.

Die Frage, ob den Harnprolanen ein Einfluß auf den Blutzucker zukommt, wird in der Literatur widersprechend beantwortet (31, 70, 144). Wir haben daher das Prolan in unsere Untersuchungen eingezogen und selbst bei Verwendung großer Dosen keinen Einfluß auf die Stoffwechsellage des pankreasdiabetischen Hundes feststellen können. Da ein der Möglichkeit reaktiver endogener Insulinausschüttung beraubter pankreasdiabetischer Hund ein besonders feines Testobjekt für Prüfung blutzuckersteigernder Substanzen darstellt, glauben wir einen Einfluß des Prolans auf den Blutzucker und damit auch Beziehungen des Prolans zu dem von uns definierten kontrainsulären Vorderlappenhormon mit Sicherheit ablehnen zu müssen. Das gleiche gilt auch für das thyreotrope Hormon, unter dessen Einfluß wir auch keine Änderung einer diabetischen Stoffwechsellage sahen. Bei Kranken mit einer Störung des Glykogenstoffwechsels soll das thyreotrope Hormon eine gewisse Blutzuckersenkung bewirken können (108). Die unter der Wirkung des thyreotropen Hormons auftretenden Änderungen im Glykogenbestand der Leber kommen über die basedowifizierte Schilddrüse zustande und stellen einen grundsätzlich anderen Vorgang dar (72). Auf die Beziehungen des Wachstumshormons zum kontrainsulären Hormon werden wir noch genauer einzugehen haben.

Nach den bisherigen, experimentell gewonnenen Ergebnissen ist es also lediglich das kontrainsuläre Vorderlappenhormon, welches den entscheidenden Einfluß auf eine diabetische Stoffwechsellage ausübt. Wenn wir nachweisen konnten, daß Zufuhr dieses Hormons einen bestehenden Diabetes verschlechtert, so muß es andererseits auch möglich sein, durch künstliche Ausschaltung der natürlichen Produktion des kontrainsulären Hormons eine bestehende diabetische Stoffwechsellage im günstigen Sinne zu beeinflussen. Über den Pankreasdiabetes beim hypophysenlosen Tier berichten HOUSSAY und BIASOTTI, wobei die Autoren in fast allen Fällen so vorgehen, daß sie bei dem Tier die Hypophyse vollständig entfernten und später eine Exstirpation der Bauchspeicheldrüse vornahmen. Dabei zeigte sich, daß sich beim hypophysenlosen Hund ein Pankreasdiabetes sehr viel langsamer entwickelt und daß er sehr viel leichter verläuft als ein reiner Pankreasdiabetes, so daß diese Tiere auch ohne Insulinschutz

relativ lange am Leben bleiben. Im Hunger soll bei solchen Tieren die Zuckerausscheidung im Harn vorübergehend ganz verschwinden können. Verletzung des Tuberculum cinereum oder der Corpora mamillaria beeinflusst den Pankreasdiabetes dagegen nicht (111, 112, 113). Auch der Phlorrhizindiabetes zeigt beim hypophysenlosen Hund einen anderen Verlauf, er ist durch geringere Glucosurie und hohe Mortalität ausgezeichnet (114, 115). Bei hypophysenlosen Kröten ist der Pankreasdiabetes ebenfalls abgeschwächt oder tritt klinisch gar nicht in Erscheinung. Wird Hypophysengewebe erneut eingepflanzt, so tritt wieder ein schwerer Diabetes auf (116, 117).

Wählt man die Versuchsanordnung umgekehrt, so besteht die Möglichkeit, den durch den Eingriff an der Hypophyse herbeigeführten Einfluß auf einen Pankreasdiabetes klarer zu übersehen und zahlenmäßig zu erfassen. Wir haben daher im Rahmen unserer Fragestellung der Beziehungen des kontrainsulären Hormons zum Diabetes mellitus die Versuchsanordnung so gewählt, daß im Hundeversuch zuerst ein Pankreasdiabetes erzeugt und die nunmehrige Kohlehydrattoleranz sowie der zur Erzielung eines Stoffwechselgleichgewichtes bestehende Insulinbedarf genau ermittelt und festgelegt wurden. Erst dann wurde der Hypophysenvorderlappen operativ angegangen, wobei wiederum entscheidender Wert auf eine isolierte Schädigung dieses Abschnittes und auf sichere Schonung der übrigen Hypophysenteile und des Zwischenhirngebietes gelegt wurde. Zwischen den beiden Eingriffen lagen Intervalle von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten. Bei solchen Untersuchungen erhält man sehr eindrucksvolle Resultate (169). Grundsätzlich darf ein pankreasdiabetischer Hund zu der Zeit des Eingriffs am Hypophysenvorderlappen nicht mehr unter der Wirkung künstlich zugeführten Insulins stehen, andererseits muß der Eingriff so rechtzeitig nach Fortlassen des Insulins vorgenommen werden, daß sich das des Insulinschutzes beraubte Tier noch nicht im Coma diabeticum befindet. Muß man doch damit rechnen, daß es bei der Operation, in erster Linie wohl durch die Narkose, zu einer Extrablutzuckersteigerung kommt, welche bei bereits bestehendem Coma diabeticum den Tod des Tieres verursachen kann, bevor sich die künstliche Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens auswirken konnte. Diese, im unmittelbaren Anschluß an den Eingriff grundsätzlich auftretende Blutzuckersteigerung ist ein vorübergehendes Ereignis und hat mit der Ausschaltung des Vorderlappens als solcher nichts zu tun. Kommt das Tier, was bei geeigneter Versuchsanordnung ohne Schwierigkeit gelingt, über das genannte vorübergehende Ereignis hinweg, so wirkt sich die Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens in der theoretisch angenommenen Form klar und definitiv aus. Es kommt zu einer entscheidenden und anhaltenden Besserung der diabetischen Stoffwechsellage, die sich darin zahlenmäßig ausdrücken läßt, daß die Tiere ohne Insulin oder mit minimalen Insulindosen in das gleiche Stoffwechselgleichgewicht gebracht und darin gehalten werden können, welches vor der Hypophysenoperation nur durch den Schutz von namhaften Insulindosen garantiert werden konnte. Ohne Insulin oder mit Insulinmengen von wenigen Einheiten, die für pankreasdiabetische Hunde mit gleichzeitiger künstlicher Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zur beliebig langen Erhaltung eines Stoffwechselgleichgewichtes im Kohlehydratstoffwechsel genügen, würden reine pankreasdiabetische Hunde sich in kürzester Zeit so verschlechtern, daß sie in wenigen Tagen im Coma diabeticum zugrunde gehen. Durch rechtzeitige

Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens ist es also möglich, ein solches, schicksalsmäßig beim pankreasdiabetischen Hund auftretendes Coma diabeticum zu verhindern und darüber hinaus eine wesentliche und grundsätzliche Besserung der diabetischen Stoffwechsellaage zu erzielen.

Auf eine Beobachtung, die die Wirkung der Vorderlappenentfernung in besonders krasser Form zeigt, und die uns deshalb von besonderer Wichtigkeit erscheint, müssen wir noch besonders eingehen. Sie betrifft einen pankreasdiabetischen Hund, der über 3 Monate seinen Pankreasdiabetes hatte und mit Insulin und Diät sehr sorgfältig so eingestellt war, daß der Pankreasdiabetes völlig ausgeglichen war, die morgendlichen Nüchternwerte des Blutzuckers praktisch normal waren und im Harn nur gelegentlich geringe Zuckermengen ausgeschieden wurden, meistens völlige Harnzuckerfreiheit bestand. Nach Weglassen des gewohnten Insulins stellte sich prompt wieder ein schwerer Diabetes ein.

3 Tage vor der Operation hatte das Tier noch seine morgendliche Insulinspritze bekommen, die Abendspritze wurde bereits weggelassen. Zwei weitere Tage blieben völlig insulinfrei, ebenso der folgende Tag, an dem nachmittags die Hypophysenoperation vorgenommen wurde, wobei das Tier außerdem nüchtern blieb. Die Schwere des sofort auftretenden Diabetes geht aus der

Steigerung der Blutzuckerwerte auf 500 mg-% hervor, selbst am Operationstag, an dem keine alimentäre Belastung des Kohlehydratstoffwechsels mehr stattfand, lagen die Blutzuckerwerte noch über 400 mg-%. Der Harnzucker erreicht dabei Konzentrationen bis 10,6 % und 24-Stundenmengen bis 133 g. Das Tier hatte also zweifellos wieder einen ganz schweren Diabetes mellitus, bot aber zur Zeit des Eingriffs am Hypophysenvorderlappen noch keine klinischen Zeichen eines Coma diabeticum. In den ersten 5 Stunden nach der Operation kam die auf die Narkose zurückzuführende Extrablutzuckersteigerung zur Beobachtung. Dann folgte aber eine Reaktion, die nicht vorauszusehen war und überraschend ist. Am Morgen nach der Operation fanden sich im Nachturin nur noch 3,5 % Zucker gegen 10,6 % unmittelbar vor der Operation, zwei weitere um 11 und um 14 Uhr gewonnene Harnportionen waren zuckerfrei. 24 Stunden nach der Operation lag das Tier tot im Stalle. Der Blasenurin war ebenfalls zuckerfrei. Die Analyse des laufend entnommenen Blutes auf Zucker gab eine Erklärung dessen, was vorgefallen war. Der Blutzucker war nach Abklingen der Narkosewirkung in einem Zuge heruntergestürzt, hatte bereits 17 Stunden nach der Operation einen Normalwert erreicht, war aber dann noch weiter gesunken, 1 Stunde vor dem Tode wurde ein Blutzucker von nur 40 mg-% ermittelt. Das Tier war also im hypoglykämischen Shock zugrunde gegangen, wobei nochmals hervorgehoben werden muß, daß es kein Insulin mehr bekommen hatte. Die funktionelle

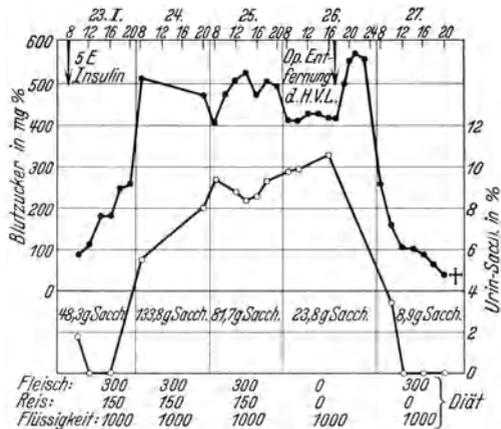


Abb. 4. Ausgleich und Überkompensation eines schweren Pankreasdiabetes mit Tod im hypoglykämischen Shock durch operative Entfernung des Hypophysenvorderlappens beim Hund.

Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens hatte also nicht nur den schweren Pankreasdiabetes völlig ausgeglichen, sondern zu einer Überkompensation mit Tod im hypoglykämischen Shock geführt, und dies bei einem Tier, welches unmittelbar vor der Hypophysenoperation alle Zeichen eines schweren Diabetes geboten hatte und ohne den operativen Eingriff an der Hypophyse in kürzester Zeit im echten diabetischen Koma zugrunde gegangen wäre. Zweifellos hatte es sich nur um eine Überkompensation gehandelt und der Tod im hypoglykämischen Shock hätte sicher durch rechtzeitige Zufuhr von Kohlehydraten verhindert werden können, wenn man mit der Möglichkeit einer solchen Überkompensation überhaupt gerechnet hätte. Die Beobachtung zeigt aber, wie stark sich die operative Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens beim pankreasdiabetischen Hund gelegentlich auswirken kann. Eindeutiger kann man den entscheidenden Einfluß des Hypophysenvorderlappens mit seinem kontrainsulären Hormon auf den Kohlehydratstoffwechsel als Gegenspieler des insulinproduzierenden Pankreas nicht unter Beweis stellen. Im Prinzip kann nach operativer Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens beim pankreasdiabetischen Hund nur ein mehr oder weniger vollständiger Ausgleich der bestehenden diabetischen Stoffwechsellage erwartet werden, da ja diese Tiere auch über kein endogenes Insulin mehr verfügen, welches bei Ausschaltung der blutzuckersteigernden Wirkung des kontrainsulären Vorderlappenhormons den Blutzucker unter die Norm herunterdrücken könnte.

Tiere, die weder ein Pankreas noch einen funktionierenden Hypophysenvorderlappen besitzen, zeigen in ihrem Kohlehydratstoffwechsel ein eigenartiges Verhalten. Sie vereinigen die Symptome eines echten Pankreasdiabetes mit denen einer Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens. Da solche Tiere ihrer beiden wichtigen, sich antagonistisch gegenüberstehenden Regulationshormone des Kohlehydratstoffwechsels beraubt sind, wird ihr Kohlehydratstoffwechsel in absolute Abhängigkeit zu dem Verhältnis von Kohlehydratzufuhr zu Kohlehydratverbrauch treten müssen. Die Gefahren des sprunghaften Umschlagens von dem einen Extrem des Diabetes zu dem anderen einer Hypoglykämie ist außerordentlich groß. Dies kommt besonders zum Ausdruck, wenn man den Kohlehydratstoffwechsel dieser Tiere in irgendeiner Form belastet. Eingriffe die zur Blutzuckersteigerung führen, wirken abnorm stark. Zufuhr von wirksamen Hypophysenvorderlappenpräparaten und Adrenalin, selbstverständlich auch Belastung mit Kohlehydraten selbst, führen genau wie beim reinen Diabetes zu abnorm starken Hyperglykämien und Glucosurien, also zur Ausbildung eines schweren Diabetes in kürzester Zeit. Andererseits können Kohlehydrathunger und kleinste Insulindosen ebenfalls in kürzester Zeit zu schweren und ohne Gegenmaßnahmen zu tödlichen hypoglykämischen Krisen führen. In dieser Hinsicht hat ein solches pankreasdiabetisches Tier mit gleichzeitiger künstlicher Insuffizienz des Vorderlappens die typischen Eigenschaften der Vorderlappeninsuffizienz, in erster Linie die Überempfindlichkeit gegen Insulin, mit übernommen. So kann bei diesen Tieren leicht ein schwerer Diabetes erzeugt und durch andere Eingriffe in kürzester Zeit in eine kritische Hypoglykämie mit schweren Shockerscheinungen übergeführt werden, was beim hormongesunden Organismus nach der Richtung des Diabetes überhaupt nicht und nach der Richtung einer kritischen Hypoglykämie nur mit sehr gewaltsamen Eingriffen möglich ist. Gerade diese letztgenannten Beobachtungen am Hund mit fehlendem Pankreas

und fehlendem Hypophysenvorderlappen ergänzen die übrigen Befunde am pankreasdiabetischen Hund in wertvoller Weise und runden das, was sich über die Beziehungen des kontrainsulären Hormons zum Pankreasdiabetes auf Grund experimenteller Erfahrungen sagen läßt, in eindrucksvoller Weise ab. Sie zeigen, was nicht nur das Pankreas mit seinem Insulin, sondern auch der Hypophysenvorderlappen mit seinem kontrainsulären Hormon als entscheidendem Gegenspieler des Insulins für die Aufrechterhaltung eines normalen Gleichgewichtes im Kohlehydratstoffwechsel bedeutet. Durch diese Ergebnisse scheint die Bedeutung des Adrenalins, welches bisher als der maßgebende Gegenspieler des Insulins angesehen wurde, etwas in den Hintergrund gerückt zu werden. Eine solche Annahme will aber nicht recht zu den bekannten Blutzuckerwirkungen des Adrenalins passen. Dieses Problem wird uns noch eingehend beschäftigen, wenn wir den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Vorderlappenhormons, der aus den bisherigen Untersuchungen noch nicht hervorging, zu untersuchen haben werden. Zunächst wirft einmal die biologische Definierung des kontrainsulären Hormons die Frage auf, ob es sich um eine selbständige Substanz mit dem geschilderten Wirkungsbereich, und nur mit diesem, handelt, oder ob Beziehungen zu anderem Hormonwirkungen des Hypophysenvorderlappens bestehen.

V. Die Beziehungen des kontrainsulären Hormons zu anderen Hormonwirkungen des Hypophysenvorderlappens.

Die Abgrenzung der verschiedenen Hormone des Hypophysenvorderlappens voneinander, wie auch die Zuordnung verschiedener, vom Hypophysenvorderlappen ausgehender Hormonwirkungen zu einer einheitlichen Substanz ist deshalb so schwierig und heute überhaupt nur bis zu einem gewissen Grade möglich, weil unsere gesamten Forschungsergebnisse auf der Verwendung wirksamer, aus dem Hypophysenvorderlappen gewonnener Extrakte aufgebaut sind. Grundsätzlich ist anzunehmen, daß solche Extrakte Hormongemische enthalten werden, sofern nicht durch die Art der Extraktbereitung der eine oder andere wirksame Faktor eliminiert werden kann oder zerstört wird. Zudem handelt es sich offenbar bei den wirksamen Faktoren um mehr oder weniger labile Körper, die spontan sehr leicht der Zerstörung anheimfallen, so daß die Wirksamkeit der Vorderlappenextrakte nicht nur nach der Art der Herstellung, sondern auch nach der Form der Aufbewahrung und dem Alter verschieden ist. Das kontrainsuläre Hormon teilt mit allen anderen, ebenfalls nur biologisch definierten Vorderlappenhormonen die Eigenschaft, daß über seinen chemischen Aufbau noch nichts Genaues gesagt werden kann. Nur in ganz groben Zügen lassen sich Angaben über sein chemisches Verhalten machen (160, 162). Die Substanz ist wasserlöslich, bleibt beim Schütteln mit Äther und Chloroform im Wasser, ist unlöslich in absolutem Alkohol, beständig gegen geringe Verschiebungen der Reaktion nach der sauren oder alkalischen Seite, verliert aber schon bei kurzer Hitzeeinwirkung auch unter Luftabschluß sehr schnell ihre Wirksamkeit. Auch bei Einengungsversuchen von wirksamen Extrakten im Vakuum bei Körpertemperatur geht die Wirkung rasch verloren, es treten Fällungen auf, an die das kontrainsuläre Hormon adsorbiert sein könnte, wenn es nicht überhaupt bei dieser Behandlung völlig zerstört wird. Ähnliche Angaben machen HOUSSAY und BIASOTTI (118) über eine Substanz der Hypophyse, die der Pankreasdiabetes vermehrt und die mit

dem von uns definierten kontrainsulären Hormon identisch sein dürfte. Diese Substanz kommt im Drüsenanteil der Hypophyse von Fischen, Vögeln, Säugtieren und im menschlichen Vorderlappen vor, ist löslich im Wasser und 60%igen Alkohol, unlöslich in absolutem Alkohol, Äther und Aceton, bei 100° thermolabil, leicht adsorbierbar, nicht dialysierbar und ultrafiltrierbar und zoologisch nicht spezifisch im Gegensatz zum Sexualhormon.

Es ist klar, daß die bis jetzt bekannten Eigenschaften des kontrainsulären Vorderlappenhormons nicht annähernd genügen, um sich eine ausreichende Vorstellung über den chemischen Aufbau der Substanz machen zu können. Die gleiche Schwierigkeit besteht bei den anderen angenommenen Vorderlappenhormonen auch. So bleibt nur die Möglichkeit, aus dem Vergleich der Wirkungsweise Gemeinsames und Trennendes herauszufinden. Daß man bei dieser Betrachtungsweise nicht zu völlig eindeutigen und abschließenden Ergebnissen kommen kann, ergibt sich von selbst. Trotzdem scheint uns ein entsprechender Versuch möglich und notwendig, wobei wir uns soweit wie möglich auf die Erfahrungen der Klinik stützen wollen.

Man hat in den verschiedensten Symptomen und Symptomenkomplexen eine veränderte Hormonfunktion des Hypophysenvorderlappens vermutet. Auf die Möglichkeit von Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zum Kreislaufsymptom, in erster Linie zum Blutdruckproblem, hat zuerst SCHELLONG (215) hingewiesen. Die Verhältnisse sind noch nicht soweit geklärt, daß eine Zuordnung der beobachteten Krankheitserscheinungen zu einer näher definierbaren, gestörten Hormonfunktion des Hypophysenvorderlappens möglich wäre. Immerhin sind die jüngsten Beobachtungen und Erwägungen KYLINS (142) sehr beachtenswert, aus denen sich die Möglichkeit von Beziehungen der beobachteten Blutdruckanomalien sowohl zum Wachstumshormon als auch zum kontrainsulären Hormon ergibt.

Sehr verwickelt liegen auch die Beziehungen des Hypophysenlappens zur Fettsucht und zum Fettstoffwechsel, zumal auch die verschiedenen Formen der Fettsucht, die sich in erster Linie in einer besonderen, charakteristischen Art des Fettansatzes äußern, nicht als Ausdruck einer Störung des Fettstoffwechsels schlechthin aufgefaßt werden dürfen. Eine echte Störung des Fettstoffwechsels kennen wir bisher nur in Form des pathologischen Fettabbaues zu Acetonkörpern bei Diabetes und bei verschiedenen Formen der Abmagerung und Kachexie. Dagegen muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß der Fettstoffwechsel als solcher bei den verschiedenen Formen der Fettsucht nach unseren bisherigen Kenntnissen nicht anders verläuft als beim Gesunden. Schließlich muß noch auf die innigen Beziehungen des Zwischenhirngebietes zur Hypophyse einerseits und zu gewissen Formen der Fettsucht und zur Fettrophik andererseits hingewiesen werden, so daß manche Autoren die isolierten und primären Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zur Fettsucht mit guten Gründen abzulehnen geneigt sind. Jedenfalls ist die Fettsucht etwas ganz anderes als eine Störung des Fettstoffwechsels, die durch ein besonderes Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens dadurch hervorgerufen werden soll, daß unter dem Einfluß des Hormons eine Steigerung der Acetonkörperbildung aus Fett erfolgt (4, 30, 107). Auch die bekannte Mehrausscheidung von Acetonkörpern im Hunger soll über eine Mehrproduktion dieses Hormons zustande kommen (107).

Von dem kontrainsulären Hormon würde sich dieses angenommene „Fettstoffwechselhormon“ hinsichtlich der Ultrafiltrierbarkeit unterscheiden.

Weiterer Untersuchungen bedarf es auch noch zur Klärung der Frage, ob es ein besonderes pankreatropes Hormon des Hypophysenvorderlappens gibt, welches zu einem hypophysär bedingten Hyperinsulinismus auf der Basis einer durch die angenommene Substanz hervorgerufenen Mehrbildung von Inselgewebe führen soll. Die bisher beschriebenen Befunde (3, 5, 106) zeigen noch eine Reihe erheblicher Widersprüche. Abgesehen von dem direkt entgegengesetzten Wirkungseffekt könnte diese Substanz wegen ihrer Ultrafiltrierbarkeit nicht mit dem kontrainsulären Hormon identisch sein.

Wesentlich besser gesichert und als abschließend geklärt kann der Einfluß gelten, der vom Hypophysenvorderlappen auf die Schilddrüse ausgeht. Die wirksame Substanz, die zu einer cellulären Reaktion des Schilddrüsengewebes im Sinne einer Basedowisierung der Schilddrüse und der Ausbildung des vollständigen klinischen Bildes einer Basedowschen Krankheit, die letzten Endes aber vom Hypophysenvorderlappen ausgelöst ist, wird als das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens bezeichnet (9, 10, 11, 12, 57, 96, 126, 127, 129, 149, 150, 151, 153, 154, 189, 216, 243). Auch über den Wirkungsmechanismus dieses thyreotropen Hormons sind wir jetzt orientiert. Isoliertes, überlebendes Schilddrüsengewebe wird *in vitro* durch thyreotropes Hormon im gleichen Sinne verändert wie die Schilddrüse *in vivo*. Es handelt sich also um eine unmittelbare Wirkung auf die Schilddrüse, insbesondere ist die Wirkung nicht an die Unversehrtheit einer Nervenverbindung gebunden (71). Auch erfolgt die Wirkung nicht auf dem Umwege über das Ovarialhormon (126). Dagegen ist sie gebunden an das Vorhandensein einer reaktionsfähigen Schilddrüse, in welchem Sinne auch die Beobachtungen bei therapeutischen Versuchen mit dem thyreotropen Hormon sprechen (217). Zu dem thyreotropen Hormon hat das kontrainsuläre Hormon mit Sicherheit keine Beziehungen. Wir wiesen bereits darauf hin, daß die Stoffwechsellage des pankreasdiabetischen Hundes selbst durch Zufuhr großer Dosen thyreotropen Hormons nicht verändert wird (168). Weiterhin spricht entscheidend gegen eine Identität der genannten Substanzen die Tatsache, daß die Wirkung des kontrainsulären Hormons nicht an die Existenz einer funktionstüchtigen Schilddrüse gebunden ist, sondern daß das kontrainsuläre Hormon auch beim schilddrüsenlosen Tier unverändert wirksam ist (170). Schließlich werden wir noch darauf hinweisen können, daß der Wirkungsmechanismus dieser beiden Hormone ein grundverschiedener ist.

Ein weiterer Einfluß, der mit Sicherheit vom Hypophysenvorderlappen ausgeht, erstreckt sich auf die Genitalfunktion. Die dieser Wirkung zugrunde liegende, im Hypophysenvorderlappen gebildete Substanz wird als das gonadotrope oder Sexualhormon bezeichnet. Aus Schwangerenharn kann man in großen Mengen Substanzen gewinnen, mit denen man durch Injektion am weiblichen infantilen Tier die gleichen Brunstreaktionen auslösen kann, wie durch Einpflanzung von Hypophysenvorderlappengewebe. Diese Harnprodukte werden als Prolane bezeichnet, sie sind als ausgeschiedene Hormone des Hypophysenvorderlappens angesehen worden (254). Der genaue chemische Aufbau dieser Substanzen ist noch nicht bekannt. Die Wirkungsweise eines gonadotrop wirkenden Vorderlappenpräparates ist der des Harnproduktes außerordentlich ähnlich, wobei sich Prolan A und B nur quantitativ und nicht qualitativ unterscheiden (50).

Vorausgesetzt, daß die Annahme einer Identität der Harnprolane mit dem vom Hypophysenvorderlappen gebildeten, gonadotropen Hormon richtig ist, wäre zu untersuchen, ob sich Beziehungen des kontrainsulären Hormons zu den Prolanen ergeben. Diese Frage ist zu verneinen. Nachdem wir nachweisen konnten, daß selbst große Prolandosen die Stoffwechsellage des pankreasdiabetischen Hundes nicht ändern (168), müssen Prolan und kontrainsuläres Vorderlappenhormon verschiedene Substanzen sein. In letzter Zeit ist es aber mehr als fraglich geworden, ob die Harnprolane mit dem gonadotropen Vorderlappenhormon identifiziert werden dürfen. Es konnte nämlich nachgewiesen werden, daß am hypophysenlosen Tier die Keimdrüsenveränderungen nur durch Extrakte des drüsigen Hypophysenteils, nicht jedoch durch Prolaninjektionen erzeugt werden können (206). Demnach ist die Prolanwirkung an die Existenz eines funktionstüchtigen Hypophysenvorderlappens gebunden. Aus dieser Unwirksamkeit von Prolan beim hypophysektomierten Tier und der verstärkten Wirkung einer Kombination von Prolan mit einem geeigneten Extrakt des Hypophysenvorderlappens wird geschlossen, daß das Prolan keine selbständige Vorderlappenwirkung, sondern lediglich einen aktivierenden Einfluß auf den Hypophysenvorderlappen besitzt (75). Dieser Auffassung ist bei einer Nachuntersuchung widersprochen worden und auf Grund der Beobachtung einer gleichen Brunstreaktion bei normalen und hypophysektomierten Tieren die Anschauung, daß die Prolane nur Reizstoffe seien, abgelehnt worden (89). Demgegenüber konnte mit einem anderen Testobjekt ebenfalls gezeigt werden, daß die sog. Sexualhormone des Harns andere Körper sein müssen als die Drüsenprodukte. Ein Einfluß auf den Hahnenhoden ist nur mit Drüsensubstanz, nicht dagegen mit dem Harnprodukt zu erzielen (207). Schließlich ist es EVANS und seiner Schule gelungen, aus der Hypophyse eine Substanz zu isolieren, die weder das gonadotrope noch das Wachstumshormon ist, an deren Existenz aber die Erzielung eines gonadotropen Effektes der Prolane gebunden ist (78). Auf Grund dieser Befunde scheint es uns nicht zulässig, einen nachgewiesenen Unterschied zwischen dem kontrainsulären Vorderlappenhormon und den Harnprolanen ohne weiteres auf das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens zu übertragen. Andererseits ist mir kein Hypophysenvorderlappenextrakt bekannt, der das gonadotrope Hormon enthielte und sicher frei von dem auf den Kohlehydratstoffwechsel wirksamen Faktor wäre. Dagegen lassen sich wesentliche klinische Tatsachen anführen, die gegen eine Identität der beiden genannten Hormone sprechen. Wir kennen in der Schwangerschaft einen Zustand natürlicher Überproduktion des gonadotropen Hormons, der schon in der Ausbildung der charakteristischen Schwangerschaftshypophyse zum Ausdruck kommt. Diese Schwangerschaftshypophyse ist ihrem anatomischen Bau nach etwas ganz anderes als das eosinophile Vorderlappenadenom des Akromegalen. Auch zeigt der Kohlehydratstoffwechsel während der Schwangerschaft keine Veränderungen, die mit den Befunden bei der diabetischen Störung des Akromegalen oder nach Zufuhr von kontrainsulärem Vorderlappenhormon übereinstimmten oder diesen nur ähnlich wären (173). Daraus ergibt sich, daß die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, wie sie bei veränderter Produktion des kontrainsulären Vorderlappenhormons gesetzmäßig auftreten, mit der während der Schwangerschaft vorhandenen veränderten Produktion des gonadotropen Hormons nichts zu tun haben. Danach werden auch das gonadotrope und das

kontra-insuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens mit größter Wahrscheinlichkeit keinerlei innere Beziehungen zueinander haben und nicht identisch sein können.

Das letzte Vorderlappenhormon, welches auf etwaige Beziehungen zu dem kontra-insulären Hormon zu untersuchen wäre, ist das Wachstumshormon. Durch gehäufte Zufuhr von Wachstumshormon kann beim normalen Tier Riesenwuchs (73) und Akromegalie (18, 200) erzeugt werden, nicht dagegen mit dem gonadotropen Hormon (77). Vorderlappenextrakte, die nur das Wachstumshormon und nicht das kontra-insuläre Hormon enthalten, sind mir nicht bekannt. So muß nach anderen Anhaltspunkten gesucht werden, um Beziehungen des Wachstumshormons zum kontra-insulären Hormon annehmen oder ablehnen zu können. Unsere Untersuchungen, die zur biologischen Definierung des kontra-insulären Vorderlappenhormons führten, mußten zum Teil an Tieren mit künstlich erzeugter Vorderlappeninsuffizienz durchgeführt werden. Um zu Lebzeiten der Tiere ein Urteil über die Vollständigkeit des Eingriffes am Hypophysenvorderlappen zu haben, verwendeten wir vielfach junge Tiere, bei denen sich der Vorderlappenausfall auch in einer Wachstumsstörung äußern mußte und man in der Größenordnung dieser Wachstumsstörung einen Gradmesser für das Ausmaß der gesetzten Vorderlappenschädigung hatte. Dabei ergab sich, daß die für die Vorderlappeninsuffizienz typischen Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel um so deutlicher ausgesprochen waren, je stärker die Wachstumshemmung, also auch der Vorderlappendefekt, waren. Es lag also zwischen Wachstumsstörungen und den durch die künstliche Insuffizienz des Vorderlappens hervorgerufenen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel ein auffallender Parallelismus vor. Hypophysenextrakte, mit denen die beschriebenen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel bei künstlicher Vorderlappeninsuffizienz wieder ausgeglichen werden konnten (173), enthalten auch den Wachstumsfaktor in eindeutiger Weise (175, 176). Ferner ist es möglich, durch Zufuhr des Wachstumshormons in großen Dosen Diabetes zu erzeugen (76, 110). Auf Grund einer klinischen Beobachtung konnten wir darauf hinweisen, daß sich bei einem hypophysären Zwerg durch eine erfolgreich durchgeführte Behandlung mit Vorderlappenpräparaten nicht nur eine mächtige Wachstumssteigerung, bei der das Kind fast sein ganzes Wachstumsdefizit in relativ kurzer Zeit einholte, einstellte, sondern daß gleichzeitig eine weitgehende Normalisierung der vor der Behandlung in ausgesprochenem Maße vorhandenen, charakteristischen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel erfolgte (159). Überhaupt zeigt uns die klinische Erfahrung, daß auch im natürlichen krankhaften Geschehen beim Menschen diese Parallelität zwischen Wachstumsstörungen und charakteristischen Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel sowohl bei den Überfunktionskrankheiten als auch bei Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens vorhanden ist. So lassen sich also nach unseren bisherigen Kenntnissen das Wachstumshormon und das kontra-insuläre Hormon nicht nur nicht voneinander trennen, sondern eine große Reihe von experimentellen Befunden und klinischen Tatsachen weist darauf hin, daß diese beiden Körper enge Beziehungen zu einander haben und möglicherweise sogar identische Substanzen sind. Das letzte Wort hierüber wird sich erst sagen lassen, wenn wir die beiden genannten Hormone als chemisch klar definierte Körper in der Hand haben. Interessant ist die Tatsache, daß zu diesen, mit großer Wahrscheinlichkeit einheitlich ausgelösten, im Effekt aber grundverschiedenen

biologischen Wirkungen auf das Wachstum und auf den Kohlehydratstoffwechsel möglicherweise noch ein dritter, wiederum seinem Wesen nach ganz anderer biologischer Vorgang Beziehungen hat, nämlich ein Mechanismus, der für die Regulierung des Blutdruckes und das Hypertonieproblem überhaupt von entscheidender Bedeutung ist (142). Der letztgenannte Hinweis KYLINS ist noch mehr Arbeitshypothese als Tatsache, aber eine Basis, auf der weitergearbeitet werden muß. Die Entscheidung der Frage, auf welchem Wege das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens seine Wirkung entfaltet, kann auch für das aufgeworfene Problem möglicher Beziehungen der Blutdruckregulation zum Hypophysenvorderlappen einige Hinweise geben.

VI. Der Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Vorderlappenhormons.

Die biologische Definierung des kontrainsulären Vorderlappenhormons wirft unmittelbar die Frage auf, auf welchem Wege dieses Hormon seine Wirkung entfaltet. Aus unseren bisherigen Erörterungen ging lediglich die Tatsache hervor, daß im Hypophysenvorderlappen eine bestimmte Substanz gebildet wird, die wir als das kontrainsuläre Hormon bezeichnet haben, weil sie im Endeffekt den beschriebenen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt. Damit ist aber das Problem noch keineswegs erschöpft, sondern es bedarf noch zur abschließenden Klärung der Verhältnisse der Feststellung des Wirkungsmechanismus dieses Hormons. Bestehen doch bei theoretischer Betrachtung in dieser Hinsicht die verschiedensten Möglichkeiten. Erfolgsorgan ist zweifellos die Leber mit ihrem Glykogenbestand bzw. der Glykogenbestand des Körpers überhaupt, wodurch die Blutzuckeränderungen, die laufend nachgewiesen werden können, zustande kommen. Die Veränderungen im Glykogenbestand der Leber unter dem Einfluß der Zufuhr von kontrainsulärem Hormon können auch im Tierexperiment leicht erfaßt werden (177). Aber vom Hypophysenvorderlappen bis zum Leberglykogen ist ein weiter Weg. Entsprechend einer alten Definition der Hormone überhaupt könnte das kontrainsuläre Hormon in das Blut abgegeben werden und auf dem Blutweg an das Erfolgsorgan herankommen. Dieser Weg könnte ein direkter sein, oder die Wirkung käme auf dem Umwege über andere Drüsen mit innerer Sekretion zustande. Für diesen Fall wären in erster Linie Schilddrüse und Nebennieren in Betracht zu ziehen, die in irgendeiner Form in den Blutweg eingeschaltet sein könnten. Die besonders nahen anatomischen Beziehungen der Hypophyse zum Zentralnervensystem bringen es aber mit sich, daß noch ein anderer Weg unter weitgehender Ausschaltung des Kreislaufs in Betracht gezogen werden muß. Das kontrainsuläre Hormon könnte durch den Hypophysenstiel direkt in den Liquor cerebrospinalis gelangen und auf diese Weise unmittelbar auf Stoffwechselzentren wirken, oder das Hormon könnte auch auf dem Blutwege an die entscheidenden Stoffwechselzentren herankommen. Vom Zentrum könnten unter dem Einfluß der wirksamen Substanz veränderte Reize auf dem Wege über Nervenbahnen an das Erfolgsorgan übermittelt werden und zu abweichenden Reaktionen im Kohlehydratstoffwechsel führen. Auch dieser Nervenweg könnte ein direkter oder indirekter sein, d. h. es könnten andere Organe mit innerer Sekretion in den Nervenweg eingeschaltet sein. In einem solchen Zusammenhange müßte in erster Linie an die Nebennieren

gedacht werden. Treffen solche Verhältnisse zu, käme durch zentrale Einwirkung des kontrainsulären Hormons etwa ein Mechanismus zustande, wie er uns vom klassischen Zuckerstich bekannt ist. Aus diesen theoretischen Überlegungen ergibt sich der Weg, auf dem die Klärung der Verhältnisse durch das Experiment herbeigeführt werden kann.

An die Möglichkeit, daß die Schilddrüse in den zur Diskussion gestellten Vorgang hineinspielen könnte, ist gedacht worden. Zwar gibt es keinen gesetzmäßigen Parallelismus zwischen der Schwere einer Thyreotoxikose oder Athyreose und den begleitenden Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel, und die Klinik kennt kein eindeutig definiertes Krankheitsbild eines thyreogenen Diabetes, aber andererseits kann es nicht zweifelhaft sein, daß der Blutzuckerspiegel durch Thyroxin im Sinne einer bescheidenen Blutzuckersteigerung beeinflusst werden kann. So kann auch als maßgebend für die Kohlehydratverwertung im nicht-diabetischen Organismus neben dem Adrenalin und einem Hypophysenhormon das Hormon der Schilddrüse als antilipogene Substanzen dem lipogen wirksamen Pankreashormon gegenübergestellt werden (155, 156). Auf Einzelheiten des Schilddrüseninflusses auf den Kohlehydratstoffwechsel braucht an dieser Stelle nicht eingegangen zu werden [zusammenfassende Darstellung bei ABELIN (2)]. Die Frage, ob die Schilddrüse mit dem Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons etwas zu tun hat, läßt sich aber leicht im negativen Sinne entscheiden. Daß das kontrainsuläre Hormon und das thyreotrope Hormon verschiedene Substanzen sind, konnten wir bereits feststellen. Aber auch über diese Feststellung hinaus hat die Schilddrüse mit dem Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons nichts zu tun, denn die Wirkung des kontrainsulären Hormons auf den Blutzucker wird durch Entfernung der Schilddrüse nicht verändert. Das schilddrüsenlose Tier reagiert auf Zufuhr von kontrainsulärem Hormon mit seinem Blutzucker in der gleichen Weise wie das Normaltier (170). Dies wäre nicht möglich, wenn der Wirkungsmechanismus in irgendeiner Form über die Schilddrüse ginge. Die Schilddrüse scheidet also für das hier aufgeworfene Problem mit Sicherheit aus.

Das zweite Organ, dessen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel, und zwar in sehr viel ausdrucksvollerer Form als bei der Schilddrüse, feststeht und welches in den Wirkungsweg des kontrainsulären Vorderlappenhormons eingeschaltet sein und damit unter dem übergeordneten Einfluß des Hypophysenvorderlappens in die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels eingreifen könnte, ist die Nebenniere. Nach BLUMs klassischen Feststellungen einer Blutzuckersteigerung und gelegentlicher Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektion (28, 29) mußte die hormonale Einwirkung der Nebenniere auf den Kohlehydratstoffwechsel an die Funktionstüchtigkeit des Nebennierenmarkes gebunden erscheinen. In letzter Zeit besteht unter dem Eindruck der von SWINGLE und PFIFFNER (233) erhobenen Befunde, die zeigen, daß man mit Nebennierenrindenextrakten nebennierenlose Tiere am Leben erhalten kann, was bekanntlich mit Adrenalin allein nicht möglich ist, eine gewisse Tendenz, den Gesamtkomplex der Nebenniereninsuffizienz einseitig auf den Ausfall der Rindenfunktion zu beziehen. Diese Auffassung wird auch auf die Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel, wie man sie bei ADDISONscher Krankheit sieht und durch künstlich erzeugte Nebenniereninsuffizienz reproduzieren kann, übertragen, und diese Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel sollen ebenfalls Ausdruck eines

Ausfalls der Nebennierenrindenfunktion sein (40, 41). Hierbei wird nicht genügend berücksichtigt, daß es durch besondere Methoden gelingt, sog. Extrakte der Nebennierenrinde zwar praktisch, aber nicht absolut adrenalinfrei herzustellen (178, 234). Auch minimale Adrenalinmengen können wesentliche Wirkungen entfalten, und es ist bemerkenswert, daß Ausfallserscheinungen am nebennierenlosen Tier, die man bisher auf einen Ausfall der Funktion der Nebennierenrinde bezog, gerade durch ungewöhnlich kleine Adrenalinmengen beseitigt werden können (141). Von besonderer Wichtigkeit scheint uns aber ein weiterer Punkt zu sein. Wir haben zwar sichere Beweise in der Hand, daß der Fortbestand des Lebens an die Existenz der Nebennierenrinde gebunden ist, aber wir wissen in keiner Weise, was eine vollständige Insuffizienz des Adrenalsystems für den Organismus bedeutet. Mit der Entfernung beider Nebennieren geht mit dem Nebennierenmark nur ein wichtiger Teil des Adrenalsystems zu Verlust, die Ganglienzellen in den sympathischen Nervengeflechten, die bekanntlich ebenfalls Adrenalin bilden können und demnach auch zum Adrenalsystem gehören, bleiben erhalten. Eine völlige Ausschaltung des Adrenalsystems erfolgt bei der operativ erzeugten Nebenniereninsuffizienz demnach nicht, sie dürfte als Dauerzustand experimentell überhaupt nicht durchführbar sein. So sollte man die Befunde bei Nebenniereninsuffizienz und die Beeinflußbarkeit der Krankheitssymptome durch Rindenextrakte vorsichtiger so deuten, daß es offenbar für die Sekretionsarbeit des Adrenalsystems, in erster Linie des Nebennierenmarks, von Bedeutung ist, daß eine funktionstüchtige Nebennierenrinde vorhanden ist, und daß es demnach einen tieferen Grund haben muß, wenn diese beiden verschiedenen Gewebsarten natürlicherweise in einem Organ vereinigt sind. Auch darf nicht übersehen werden, daß die Nebennieren trotz intakter Rinde und intakten Markes auch dann relativ unvollkommen funktionierende Organe sind, wenn die natürlichen Verbindungen mit der sympathischen Nervenbahn unterbrochen sind, daß andererseits die Adrenalinsekretion durch Reize, die auf dem Wege der sympathischen Nervenbahn vermittelt werden, mächtig angeregt werden kann. Dieser Punkt ist besonders wichtig und wird uns bei Erörterungen eigener Untersuchungen noch eingehend beschäftigen. Nach Splanchnicusdurchtrennung sinkt die Adrenalinsekretion sehr stark ab, so daß die noch vorhandenen Adrenalinmengen im Nebennierenvenenblut an der Grenze der biologischen Nachweisbarkeit liegen. Solche Nebennieren sind auch selbst ausgesprochen adrenalinarm. Es genügt also die Erhaltung der Nebennierenrinde in keiner Weise, um eine normale Adrenalinsekretion des Nebennierenmarkes zu garantieren. Andererseits führt faradische Reizung des Splanchnicus zu einer eindeutigen Mehrausschüttung von Adrenalin, was sowohl bei direkter Bestimmung als auch biologisch nachgewiesen werden kann. Ebenso ist nach dem Zuckerstich, der nur bei intaktem Splanchnicus wirksam ist, die Mehrausschüttung von Adrenalin eindeutig feststellbar, durch welche letzten Endes die Blutzuckerreaktion bedingt wird [zusammenfassende Darstellung und Literatur bei TRENDELENBURG (237)]. Demnach müssen wir zunächst an der bisherigen Anschauung festhalten, daß auch die Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Nebennierenenerkrankungen letzten Endes durch Sekretionsstörungen des Adrenalsystems bedingt sind, eine Auffassung, die durch die jüngsten Ergebnisse über die Bedeutung der Nebennierenrinde in keiner Weise widerlegt ist, sondern durchaus damit vereinbar erscheint. Den Einfluß der Rinde müssen wir uns so vorstellen, daß die Existenz

der Nebennierenrinde eine, sicher nicht die einzige, Vorbedingung für die Fähigkeit des Nebennierenmarkes zu sachgemäßer Adrenalinproduktion darstellt. Andererseits ist aber auch die Markfunktion weitgehend gebunden an die Intaktheit der Verbindung mit der sympathischen Nervenbahn, und eine funktions-tüchtige Rinde kann in dieser Hinsicht nicht im geringsten ausgleichend wirken. Wenn wir also auf die vermuteten Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Nebenniere hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels eingehen, so stellen wir uns vor, daß die in die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels eingreifende Substanz nicht ein Hormon der Nebennierenrinde, sondern das Adrenalin ist, und daß die bei Nebennierenveränderungen beobachteten Störungen auf einer krankhaft geänderten Adrenalinproduktion beruhen.

Zieht man die künstliche Nebenniereninsuffizienz zur Untersuchung auf charakteristische Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel heran, so ist von dem komplizierten Bild kurz vor dem Tode mit der maximalen, agonalen Hypoglykämie abzusehen. Schon vorher ergeben sich charakteristische Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, die sich aus der künstlich hergestellten Störung im Hormongleichgewicht zwischen Insulin und Adrenalin ergeben. Solche Untersuchungen können bei zweizeitiger Nebennierenexstirpation am Hund nach Überwindung der unmittelbaren Operationsfolgen etwa 24 Stunden lang vorgenommen werden, erst 30—36 Stunden nach der Operation setzt der rasch zum Tode führende Zustand mit maximaler Hypoglykämie ein. Die kurze Zeit nach der Operation gewonnenen Resultate sind sehr eindrucksvoll (171). Der Blutzucker sinkt beim Hund meist geringfügig, aber eindeutig ab. Bei der Katze sollen sehr bald und vor dem agonalen Zustand Werte von 50 mg-% und darunter vorkommen, wobei Krämpfe auftreten können, die durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen sofort zu beseitigen sind (143). Das nebennierenlose Tier ist sofort nach der Operation überempfindlich gegen Insulin geworden (146, 172, 232). Ein schwerer hypoglykämischer Shock tritt schon nach kleinen Insulindosen frühzeitig und so schwer auf, daß es außerordentlich schwierig und in vielen Fällen unmöglich ist, diese Insulinhypoglykämie durch Zufuhr von Traubenzucker oder Adrenalin abzuschwächen und auf diese Weise den Insulinvergiftungstod zu verhindern (171). Auf Adrenalin reagiert der Blutzucker des nebennierenlosen Tieres, wie wir feststellen konnten, in durchaus eindeutiger Weise. Eine deutliche Änderung gegenüber der entsprechenden Reaktion beim Normaltier haben wir beim nebennierenlosen Tier nicht feststellen können. Um so auffallender ist aber, daß der Blutzucker des nebennierenlosen Tieres auf Zufuhr von kontrainsulärem Vorderlappenhormon nicht mehr reagiert. Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, als wir eine eindeutige Blutzuckerreaktion auf Adrenalin unter den gleichen Verhältnissen nachweisen konnten und eine sogar verstärkte Blutzuckerreaktion auf Injektion von Insulin erfolgt. Aus der fehlenden Blutzuckersteigerung nach Injektion von kontrainsulärem Hormon beim nebennierenlosen Tier geht eindeutig hervor, daß die Einwirkung des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel durch sein kontrainsuläres Hormon an die Existenz einer funktionstüchtigen Nebenniere gebunden ist, daß der Wirkungsweg des kontrainsulären Hormons über die Nebenniere gehen muß, und daß die durch das kontrainsuläre Hormon bewirkte Blutzuckersteigerung letzten Endes eine vom Hypophysenvorderlappen ausgelöste Adrenalin-Blut-

zuckerreaktion ist. Diese grundlegend wichtige Feststellung schließt wieder die beiden Möglichkeiten in sich, daß das Hormon auf dem Blutwege an die Nebenniere herankommt oder daß die Wirkung auf die Nebenniere bei zentralem Angriffspunkt des Hormons auf dem Wege über die sympathische Nervenbahn vermittelt wird. In dieser Richtung kann ebenfalls auf dem Wege des Experiments eine Entscheidung getroffen werden. Man muß die Verhältnisse an Tieren untersuchen, denen ihre Nebennieren mit zuführenden und abführenden Blutgefäßen belassen sind, bei denen aber sämtliche Nervenverbindungen der Nebenniere operativ durchtrennt sind. Dabei ergibt sich (172), daß solche Tiere, bei denen im übrigen kein Hinweis auf bestehende Rindenausfallssymptome zu finden ist, ebenfalls charakteristische Regulationsstörungen im Kohlehydratstoffwechsel zeigen. Der Nüchternblutzucker zeigt eine bescheidene Tendenz zur Senkung. Auf Adrenalininjektion tritt eine gegen die Norm erheblich verstärkte Hyperglykämie auf. Die Blutzuckersteigerung beträgt beim gleichen Tier nach dem Eingriff etwa das Doppelte als vor der Operation. Ein weiteres wichtiges Symptom ist die erhöhte Insulinempfindlichkeit solcher Tiere mit entnervten Nebennieren, wobei darüber hinaus eine spätere Einregulierung der Blutzuckerhältnisse erhebliche Schwierigkeiten zu machen scheint und verspätet zustande kommt (67, 172, 235). Zu ähnlichen, zahlenmäßig nicht ganz so ausgesprochenen Resultaten kommt man, wenn man den Sympathicus anästhesiert (212) oder durchschneidet (66, 212). Die Erscheinungen erklären sich aus der bereits erwähnten Tatsache, daß entnervte Nebennieren in ihrer Adrenalinproduktion zurückgehen, und daß sich im Interesse einer bestmöglichen Erhaltung eines Gleichgewichtes im Kohlehydratstoffwechsel das Pankreas mit seiner laufenden Insulinproduktion diesen Verhältnissen anpaßt. Künstlich zugeführtes Insulin stößt auf eine mangelhafte Fähigkeit kompensatorischer Adrenalinausschüttung, künstlich zugeführtes Adrenalin trifft auf eine Insulinproduktion, die entsprechend der verringerten, laufenden Adrenalinbildung ebenfalls auf ein erniedrigtes Niveau eingestellt war, so daß im akuten Versuch die Blutzuckerreaktion sowohl auf Insulin, als auch auf Adrenalin besonders stark ausfallen wird. Was aber die genannten Veränderungen noch besonders interessant macht, ist die Tatsache, daß die abweichenden Reaktionsformen im Kohlehydratstoffwechsel nach Entnervung der Nebennieren ähnlich oder identisch sind mit denjenigen Erscheinungen, die man beim Tier unmittelbar nach völliger Entfernung der Nebennieren beobachten kann. Daß durch die Entnervung der Nebennieren keine Ausfallserscheinungen der Rindenfunktion festzustellen sind, erwähnten wir bereits. So muß man auch die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel, wie sie in gleicher Weise nach Entfernung oder Entnervung der Nebennieren auftreten, als reine Ausfallserscheinungen des Adrenalsystems auffassen, wobei das Entscheidende nicht die Entfernung des Markgewebes, welches mit seiner Blutversorgung bei der Entnervung erhalten bleibt, ist, sondern die normale Funktionstüchtigkeit des Adrenalsystems steht und fällt mit der Intaktheit der Verbindung der Nebennieren mit dem sympathischen Nervensystem. Aus dieser Tatsache ergibt sich auch schon, in welcher Form die Nebennieren in den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Vorderlappenhormons eingeschaltet sein müssen, und daß es nicht der Blutweg sein kann, auf dem das Hormon an die Nebennieren herankommt. So ergibt sich auch, was nach dem bisher Gesagten zu erwarten ist, daß die Blutzucker-

wirkung des kontrainsulären Vorderlappenhormons auch dann ausfällt, wenn die Nebennieren zwar anatomisch erhalten, aber ihrer Nervenverbindung mit dem sympathischen Nervensystem beraubt sind. Der Angriffspunkt des kontrainsulären Hormons muß zentral liegen, der Reiz wird von dem hormonal gesteuerten Zentrum auf dem Wege über die sympathische Nervenbahn zur Nebenniere weitergeleitet und ist für die Adrenalinausschüttung entscheidend. Auf diesem Wege wird das kontrainsuläre Vorderlappenhormon, wie sein Name sagt, zum entscheidenden Gegenspieler des Insulins. Durch diese Feststellungen wird es auch verständlich, warum die Abweichungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Insuffizienz des Vorderlappens, auf die wir hinwiesen, identisch sein müssen und auch identisch sind mit denen der anatomischen Nebenniereninsuffizienz und denen bei Unterbrechung der sympathischen Nervenleitung zu den Nebennieren. Es ist gleichgültig, an welcher Stelle der komplizierte Weg gestört wird, ob im Hypophysenvorderlappen, wo er beginnt, oder im Markgewebe der Nebenniere, wo er endigt, oder an irgendeiner anderen dazwischen gelegenen Stelle. Die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel, die vor allem in einer zwar kompensatorisch eingeschränkten, aber prinzipiell doch noch überwertigen endogenen Insulinproduktion bestehen, müssen die gleichen sein.

Die Unterbrechung dieses Weges an der Stelle der Verbindung der Nebennieren mit dem sympathischen Nervensystem hat in letzter Zeit auch praktisches Interesse bekommen, als man vorschlug, die Entnervung der Nebennieren als Behandlungsmethode der Zuckerkrankheit mit heranzuziehen. Nach Entfernung der Nebennieren kommt kein Pankreasdiabetes mehr zustande (244), doch ist diese Feststellung nur theoretisch wichtig und kann in dieser Form keine praktische Konsequenzen für die Diabetesbehandlung haben. Aber auch die Unterbrechung des Wirkungsweges des kontrainsulären Vorderlappenhormons, wie sie auch durch Entnervung der Nebennieren oder eine andersartige Ausschaltung des Sympathicus vorgenommen werden kann, bedingt eine Einschränkung der Funktion des Adrenalsystems. Die Adrenalinsekretion geht bei Ausschaltung des Sympathicus auf Bruchteile ihrer normalen Menge zurück (228, 229). Insofern ist es schon vorstellbar, daß künstliche Einschränkung der Adrenalinsekretion für den Ausgleich der beim Diabetes mellitus bestehenden insulären Insuffizienz nützlich sein könnte. Im übrigen muß darauf hingewiesen werden, daß durch eine Entnervung der Nebennieren zwar eine Herabsetzung der Adrenalinsekretion, aber niemals eine funktionelle Ausschaltung des Adrenalsystems erreicht werden kann. So verhindert auch die Entnervung der Nebennieren das Auftreten eines Pankreasdiabetes nicht (244, 245). So ist auch gegenüber der Behauptung, daß ein Diabetes auf Durchschneidung der Nebennierennerven hin ausheile (48, 49), mit Recht der Einwand erhoben worden, daß in diesen Fällen keine vollständige Pankreasinsuffizienz vorgelegen haben könne (186). Auch ist nicht vorstellbar, daß ein einseitig durchgeführter derartiger Eingriff (65) einen Erfolg haben kann, während durch doppelseitige Entnervung der Nebennieren eine Besserung einer diabetischen Stoffwechsellaage erwartet werden kann und auch beobachtet worden ist (235). Zu einem ähnlichen Erfolg führt Entfernung des Ganglion coeliacum (235), während Durchschneidung der in der Leberpforte verlaufenden Nervenfasern nur geringe Abweichungen in der Blutzuckerregulation auslöst (64). So käme an sich nur eine beschränkte Zahl nicht zu schwerer Diabetiker für die Operation in Betracht.

Da sich jedoch nachweisen läßt, daß die künstliche Unterbrechung der sympathischen Nervenverbindung zur Nebenniere nur relativ kurze Zeit erhalten bleibt, kann ein definitiver Erfolg beim Diabetes mellitus durch die genannte Operation nicht erzielt werden, so daß die Methode trotz ihres richtigen Kernes für die Behandlung eines Diabetes mellitus in der bisherigen Form nicht geeignet erscheint (162).

Kehren wir nunmehr zur weiteren Verfolgung des Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Vorderlappenhormons zurück, so hatten die beim Tier mit entnervten Nebennieren gemachten Beobachtungen den zwingenden Hinweis gebracht, daß das Hormon einen zentralen Angriffspunkt hat, als welcher mit größter Sicherheit das Zuckerzentrum selbst anzusehen ist. Damit ist auch die weitere Frage zur Diskussion gestellt, in welcher Form wir uns diesen zentralen Angriffsmechanismus vorzustellen haben. Aus diesem Grunde wurde die Wirkung des kontrainsulären Hormons bei direkter Einbringung in den Liquor geprüft (164). Dabei zeigte sich, daß sich bei dieser Form der Verabreichung schon mit kleinsten Dosen eine innerhalb kürzester Zeit auftretende, sehr starke und langdauernde Blutzuckersteigerung erzielen läßt. Um unspezifische Blutzuckerschwankungen auszuschließen, wurde zunächst durch Suboccipitalpunktion eine abgemessene Liquormenge entnommen und diese durch die gleiche, durch die noch liegende Kanüle eingespritzte Menge des wirksamen Vorderlappenextraktes ersetzt, so daß Druckschwankungen im Liquor auf diese Weise vermieden wurden. Daß bei dieser Versuchsanordnung eine auf den Extrakt zu beziehende spezifische Wirkung erzielt wird, konnte dadurch erwiesen werden, daß die starke Blutzuckerreaktion, wie sie nach Injektion wirksamer Extrakte gesetzmäßig auftritt, bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung bzw. des gleichen Vorderlappenextraktes in inaktivierter Form — das kontrainsuläre Hormon kann durch Kochen in kurzer Zeit fast völlig zerstört werden — nicht mehr bzw. in stark abgeschwächter Form zustande kommt. Diese Beobachtungen zeigen also, daß die direkte Einbringung der wirksamen Substanz in den Liquor cerebrospinalis der direkteste Weg zur hormonalen Beeinflussung des für die Adrenalinausschüttung entscheidenden Zuckerzentrums ist, da auf diese Weise nicht nur eine in wenigen Minuten auftretende Reaktion zustande kommt, sondern daß es auf diese Weise auch möglich wird, mit kleinsten Hormondosen eine sehr starke Blutzuckerreaktion zu erzeugen, was bei allen anderen Formen der Verabreichung, etwa bei intramuskulärer oder intravenöser Injektion, weder in zeitlicher Hinsicht noch bezüglich der Größenordnung des Ausschlags möglich ist. Der Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormons entspricht also im Prinzip derjenigen Reaktion, die uns als klassischer Zuckerstich seit langem bekannt ist. Nur handelt es sich nicht wie beim Zuckerstich um eine mechanische Beeinflussung des maßgebenden Zentrums, sondern um einen chemisch-hormonalen Einfluß, wobei die maßgebende Substanz künstlich in den das Zentrum umspülenden Liquor cerebrospinalis hineingebracht wird. Die außerordentlich prompte Reaktion spricht auch in dem Sinne, daß es die künstlich veränderte Liquorbeschaffenheit ist, die durch ihren Gehalt an kontrainsulärem Hormon die Reaktion auslöst, so daß also unter Umgehung des Blutweges eine direkte Hormonwirkung auf das Zentrum vom Liquor aus anzunehmen wäre. Theoretisch wäre denkbar gewesen, daß das Hormon in den Blutkreislauf und dann über den Blutweg an das Zentrum gelangen könnte. Nach

der beobachteten Form des Reaktionsablaufes bei Einbringung der wirksamen Substanz in den Liquor cerebrospinalis wird der letztgenannte Mechanismus unwahrscheinlich und tritt zugunsten der Auffassung einer direkten Wirkung vom Liquor aus zurück. Ob dies auch unter natürlichen Umständen und grundsätzlich so ist, wird gleich noch zu erörtern sein. Zunächst ist die aus den bisherigen, experimentell gewonnenen Resultaten abgeleitete Auffassung einer vom Hypophysenvorderlappen als übergeordneten Organ ausgehenden, durch zentralen Angriff des kontrainsulären Vorderlappenhormons und Weiterleitung des Reizes auf dem Wege über die sympathische Nervenbahn gesteuerten Adrenalinausschüttung noch weiter zu fundieren. Dies ist durch den Nachweis möglich, daß der genannte Wirkungsweg nicht nur durch anatomische Läsion oder Ausschaltung eines der entscheidend beteiligten Gebilde, sondern in gleicher Weise auch durch pharmakologische Einflüsse vorübergehend unterbrochen werden kann (165). Das Gift, welches elektiv auf den Sympathicus wirkt und durch welches eine vorübergehende Ausschaltung des Sympathicus möglich ist, ist das Ergotamin. Auch in der von dem Adrenalsystem beherrschten Blutzuckerregulation kommt dies zum Ausdruck. Ein normaler Blutzucker wird vom Ergotamin entweder nicht nachweisbar oder im Sinne einer leichten Senkung beeinflußt (79, 145, 182, 211, 220, 221). Eine deutlichere Senkung wird bei den erhöhten Blutzuckerwerten des Diabetikers beobachtet (182, 220). Die alimentäre Hyperglykämie nach peroraler Dextrosezufuhr wird durch Ergotamin gehemmt oder kommt überhaupt nicht zustande (99, 102). In gleicher Weise wird eine Adrenalinhyperglykämie gehemmt, verhindert oder beseitigt (180, 196, 211). Kombination von Ergotamin mit Insulin bedingt eine Verlängerung der Blutzuckerdepression (221). Prüft man den Einfluß des Ergotamins auf die durch suboccipitale Injektion des kontrainsulären Vorderlappenhormons erzielte Blutzuckerreaktion etwa in der Form, daß man zuerst eine deutliche Blutzuckersteigerung zustande kommen läßt und das Ergotamin etwa 30 Minuten nach der Injektion des wirksamen Vorderlappenextraktes spritzt, so sieht man, daß die durch das kontrainsuläre Hormon verursachte starke Blutzuckersteigerung durch das Ergotamin prompt rückgängig gemacht wird, als Zeichen dafür, daß der sympathische Nervenweg unterbrochen ist, und demnach das kontrainsuläre Hormon nicht mehr auf die Adrenalinausschüttung der Nebenniere wirken kann. Mit Abklingen der unter der Ergotaminwirkung erfolgten Blockade des Sympathicus kommt eine stark verspätete und abgeschwächte Blutzuckerwirkung des kontrainsulären Hormons wieder durch (165). Es handelt sich im Prinzip um denselben Vorgang, wie er auch durch Nebennierenentnervung erzeugt werden kann, nur mit dem Unterschied, daß sich im Ergotaminversuch die Leitfähigkeit der sympathischen Nervenbahn nach einigen Stunden spontan wieder herstellt, während die anatomische Nervendurchtrennung nicht nur eine flüchtige Erscheinung sein kann, sondern, wie wir ausführten, einige Wochen bestehen bleibt. Wegen dieser Flüchtigkeit der Erscheinungen kann auch beim Diabetes von einer Ergotaminbehandlung trotz des Einflusses dieser Substanz auf den Blutzucker im akuten Versuch (182, 220) kein bleibender Nutzen erwartet werden, ganz abgesehen von den nicht ganz harmlosen, großen Dosen des Mittels, die Verwendung finden müßten.

Aber nicht nur die sympathische Nervenbahn, sondern auch das Zentrum selbst, auf das das kontrainsuläre Hormon wirkt, läßt sich pharmakologisch ausschalten. Diese Tatsache kann im Narkoseversuch nachgewiesen werden. Zur Durchführung solcher Untersuchungen kommen nur bestimmte Narkotica in Betracht, die als solche keine Wirkungen auf den Blutzucker ausüben. So scheidet Inhalationsnarkotica von vornherein aus, da sie im Exzidationsstadium an sich zur Blutzuckersteigerung, gelegentlich sogar zur Zuckerausscheidung im Harn führen. Dagegen sind Hirnstammnarkotica, etwa das Somnifen oder Pernocton, zur Durchführung derartiger Versuche geeignet, da bei intravenöser Verwendung der genannten Mittel unmittelbar eine tiefe Narkose ohne nennenswertes Exzidationsstadium zustande kommt, und demgemäß bei solchen Narkosen keine oder praktisch keine Blutzuckerveränderung auftritt. Untersucht man die Blutzuckerwirkung des kontrainsulären Hormons unter dem Einfluß der genannten Narkoseformen, so zeigt sich, daß man genau wie im Ergotaminversuch auch durch eine Narkose etwa mit Somnifen eine bestehende, durch kontrainsuläre Hormon verursachte Blutzuckersteigerung prompt und, da die Narkose mehrere Stunden anhält, definitiv rückgängig machen und blockieren kann. Wählt man die Versuchsanordnung so, daß man während einer bestehenden Narkose einen wirksamen Vorderlappenextrakt injiziert, so bleibt der Blutzucker unverändert, die Zufuhr des kontrainsulären Hormons bleibt in jeder Form, auch wenn man den günstigsten Applikationsweg wählt und den wirksamen Extrakt direkt in den Liquor cerebrospinalis hereinbringt, völlig ohne Einfluß auf den Blutzucker. Die Tiefe der Narkose wird neben gewissen individuellen Faktoren in erster Linie dafür entscheidend sein, in welcher Vollständigkeit die Wirkung des kontrainsulären Hormons durch die Narkose unmöglich gemacht wird. In diesen Fällen ist es also die Ausschaltung des Zentrums, die die Wirkung des kontrainsulären Hormons verhindert. Aus den Untersuchungen geht aber nicht nur hervor, daß man auf diese Weise auch den Wirkungsweg des kontrainsulären Hormons vorübergehend unterbrechen kann, sondern auch die Tatsache, daß der natürliche und obligate Angriffspunkt des kontrainsulären Hormons tatsächlich das Zuckerkernzentrum selbst ist.

Nach diesen Feststellungen bleibt nur noch eine Frage zu klären, die wir schon aufwarfen, nämlich die, ob das kontrainsuläre Hormon grundsätzlich auf dem Wege über den Liquor an das Zentrum herankommt. In diesem Zusammenhang ist die Tatsache wichtig, daß die Wirkungsmöglichkeit des kontrainsulären Hormons in jedem Falle, also auch bei intramuskulärer oder intravenöser Zufuhr, an die Erregbarkeit des Zentrums gebunden ist. Die Annahme, daß das kontrainsuläre Hormon natürlicherweise in den Liquor gelangt, gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß der Übertritt von anderen Hypophysenhormonen in den Liquor bereits mit mehr oder weniger großer Sicherheit nachgewiesen werden konnte [zusammenfassende Darstellung und Literatur bei TRENDLENBURG (237)]. Am gewöhnlichen Liquor läßt sich der Beweis nicht erbringen, solcher Liquor beeinflußt den Blutzucker eines Versuchstieres nicht. Aussichtsreicher scheint die Untersuchung der Liquoren von Kranken, die an Akromegalie mit diabetischer Störung leiden und bei denen eine dauernde oder zeitweise Überproduktion des kontrainsulären Hormons angenommen werden kann. Entsprechende einschlägige Beobachtungen stehen

uns noch nicht zur Verfügung¹. So mußte nach anderen Möglichkeiten gesucht werden, um die vermuteten Verhältnisse zu beweisen. Dies ist in der Tat dadurch gelungen, daß der grundsätzliche Übertritt von kontrainsulärem Hormon, welches an beliebigen Stellen des Körpers in Form wirksamer Extrakte deponiert wurde, in dem Liquor cerebrospinalis einwandfrei nachgewiesen werden konnte (166). Als Test diente die Blutzuckerreaktion beim Kaninchen nach intravenöser Injektion kleiner Liquormengen vom Hund, nachdem feststand, daß gewöhnlicher Hundeliquor den Blutzucker des Kaninchens nicht beeinflusst. Setzt man aber einem Hund ein Präphysondepot unter die Haut und entnimmt in geeigneten Abständen Liquor, so kann man an der beim Kaninchen nach intravenöser Injektion dieser Liquoren auftretenden Blutzuckersteigerung den Übertritt des kontrainsulären Hormons in den Hundeliquor biologisch nachweisen, denn eine andere Erklärung, weshalb der Hundeliquor nun blutzuckersteigernde Eigenschaften bekommen hat, gibt es nicht. Ja es ist durch laufende Untersuchungen möglich, sich ein Bild über die zeitlichen und quantitativen Verhältnisse des Hormonübertritts in den Liquor zu machen. Bereits 15 Minuten nach intramuskulärer Deponierung wirksamer Vorderlappenextrakte kann man das kontrainsuläre Hormon im Liquor biologisch nachweisen, die stärkste Konzentration wird in der zweiten halben Stunde beobachtet, dann verschwindet das Hormon langsam wieder aus dem Liquor. So werden also die Blutzuckeränderungen nach beliebiger Zufuhr des kontrainsulären Hormons und damit mit Sicherheit auch unter natürlichen Bedingungen dadurch hervorgerufen, daß das Hormon grundsätzlich in den Liquor gelangt und durch direkten Angriff am Zentrum die Adrenalinsekretion bestimmt.

Mit diesen Feststellungen kann das Wesen der hormonalen Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch den Hypophysenvorderlappen als abschließend aufgeklärt gelten, und es ergibt sich zusammenfassend folgende Vorstellung dieses komplizierten biologischen Vorganges:

Im Hypophysenvorderlappen, vermutlich in den eosinophilen Zellen, wird eine Substanz gebildet, die wir als das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens bezeichnet haben. Sie ist chemisch nur unvollkommen, biologisch dagegen eindeutig definierbar, sicher nicht identisch mit dem gonadotropen und dem thyreotropen Hormon, dagegen noch nicht zu trennen von dem Wachstumshormon und mit diesem möglicherweise identisch. Das Hormon wird von dem Hypophysenvorderlappen durch den Hypophysenstiel direkt in den Liquor cerebrospinalis abgegeben und ist auch unter besonderen Bedingungen im Liquor biologisch nachweisbar. Es wirkt direkt auf das Zuckerzentrum, die Wirkung bleibt aus, wenn das Zentrum auf pharmakologischem Wege ausgeschaltet ist. Das Zentrum bestimmt unter dem hormonalen Einfluß des kontrainsulären Hormons durch Fortleitung des Reizes über die sympathische Nervenbahn die Tätigkeit der Nebennieren, und zwar die Adrenalinausschüttung. Die Wirkung des kontrainsulären Hormons kann verhindert werden durch anatomische oder pharmakologische Ausschaltung der entsprechenden sympathischen Nervenfasern wie auch durch Exstirpation der Nebennieren selbst, wobei die gleichen

¹ Nachtrag bei der Korrektur: inzwischen verfüge ich über eine einschlägige Beobachtung mit dem biologischen Nachweis des kontrainsulären Hormons im Liquor eines Falles von Akromegalie.

Regulationsstörungen im Kohlehydratstoffwechsel auftreten müssen und auftreten wie bei der Ausschaltung des Hypophysenvorderlappens selbst. Anatomische und funktionelle Intaktheit der Nebennierenrinde genügt zur Garantierung einer normalen Wirkungsmöglichkeit des kontrainsulären Hormons nicht. Die Schilddrüse hat mit dem gesamten biologischen Vorgang sicher nichts zu tun. Die Veränderung des Blutzuckerspiegels selbst wird schließlich durch den Angriff des Adrenalins am Glykogenbestand hervorgerufen. Es handelt sich aber nicht um eine selbständige Funktion des Adrenalsystems, sondern der Vorgang geschieht unter dem übergeordneten hormonalen Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf dem Wege über das Zuckerzentrum und die sympathische Nervenbahn. So wird der Hypophysenvorderlappen mit seinem in den Liquor abgegebenen kontrainsulären Hormon auf komplizierten Wegen zum maßgebenden und übergeordneten Organ für den ganzen Vorgang und damit zum entscheidenden Gegenspieler des Inselsystems im Pankreas.

III. Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung¹.

Von

J. W. SOPP-Bonn.

Inhalt.

	Seite
Literatur	151
Einleitung	164
I. Der RN und seine Bestimmung	165
1. Der Begriff des RN	165
Definition und Abgrenzung S. 165. — Einteilung und Zusammensetzung S. 168.	
2. Bestimmungsmethoden und ihre Bewertung	170
Allgemeine Schwierigkeiten bei der Bestimmung S. 170. — Isolierung des RN aus Substraten S. 172. — Bestimmung des N S. 181.	
II. Die Höhe des RN und ihre Bedeutung	181
1. Der RN des Blutes unter physiologischen Bedingungen	181
Normalwerte S. 182. — Anteil der Einzelbestandteile S. 184. — Verteilung im Blut S. 186. — Einfluß von Alter S. 188, Ernährung S. 189, Arbeit S. 190, Periode, Schwangerschaft, Puerperium S. 191.	
2. Der RN des Blutes unter pathologischen Bedingungen	191
Nierenkrankheiten S. 192. — Störungen im Kreislauf, Wasser- und Salzhaushalt S. 196. — Erhöhter Eiweißzerfall S. 197. — Sonstiges S. 199.	
3. Der RN anderer Körperflüssigkeiten	200
Fruchtwasser S. 200. — Lumbalflüssigkeit S. 201. — Kammerwasser S. 201. — Transsudate S. 201. — Exsudate S. 202. — Sputum S. 202. — Speichel S. 202. — Milch S. 202. — Magen- und Darmsaft S. 202. — Galle S. 202.	
4. Der RN der Gewebe und seine Beziehungen zu den Körperflüssigkeiten . . .	203
Der RN der Gewebe S. 203, bei Tieren S. 203, bei Menschen S. 204. — Wechselbeziehungen zwischen Geweben und Körperflüssigkeiten S. 204, unter normalen Bedingungen S. 204, unter pathologischen Bedingungen S. 205.	

Literatur.

- ABELES, M.: Über ein Verfahren zum Enteiweißen des Blutes für die Zuckerbestimmung. *Z. physiol. Chem.* **15**, 495 (1891).
- ABDERHALDEN, E.: Der Nachweis von Aminosäuren im Blute unter normalen Verhältnissen. *Z. physiol. Chem.* **88**, 478 (1913).
- u. C. OPPENHEIMER: Über das Vorkommen von Albumosen im Blut. *Z. physiol. Chem.* **42**, 155 (1904).
- u. H. SCHMIDT: Über die Verwendung von Triketohydrindenhydrat zum Nachweis von Eiweißstoffen und deren Abbaustufen. *Z. physiol. Chem.* **72**, 37 (1911).
- ACÉL, D.: Eine Mikromethode der Stickstoffbestimmung. *Biochem. Z.* **121**, 120 (1921).
- AIELLO, G.: Azoto incoagulabile del sangue et lavoro muscolare. *Il Lavoro* **14**, 230; *Ber. Physiol.* **25**, 212 (1923).

¹ Aus der chemischen Abteilung des Physiologischen Instituts Bonn.

- ALBERT, B.: Beitrag zur Methodik der Rest-N-Bestimmung im Blute. *Biochem. Z.* **92**, 397 (1918).
- ANSON, M. L. and A. E. MIRSKY: The reversibility of protein coagulation. *J. of biol. Chem.* **74**, 57; *Ber. Physiol.* **42**, 775 (1927).
- ARTOM, C.: Über die Abhängigkeit der fällenden Wirkung der Neutralsalze von der Eiweißkonzentration. *Boll. Soc. Biol. sper.* **2**, 651; *Ber. Physiol.* **44**, 177 (1927).
- ASCOLI, G.: Zur Methodik und Bedeutung der Blutanalyse für die Kenntnis des Eiweißstoffwechsels. *Pflügers Arch.* **87**, 103 (1901).
- Vorlesungen über Urämie. Jena: Gustav Fischer 1903.
- AUTENRIETH, W. u. H. TÄEGE: Die Bestimmung des Gesamt-N des Harns und des RN des Blutes ohne Destillation und Titration. *Münch. med. Wschr.* **69**, 1141 (1922).
- BANG, J.: Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1915.
- Untersuchungen über den Reststickstoff des Blutes. *Mitt. I—V. Biochem. Z.* **72**, 104 (1916).
- Über die Verteilung des RN zwischen Blutkörperchen und Plasma. *Biochem. Z.* **74**, 294 (1916).
- Mikrochemische Stickstoffbestimmung. *Biochem. Z.* **88**, 416 (1918).
- u. LARSSON: Über die Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. *Biochem. Z.* **51**, 193 (1913).
- BARAT, I. u. G. HETÉNYI: Der RN im menschlichen Blut und Gewebe bei Nierenerkrankungen. *Arch. klin. Med.* **138**, 154 (1922).
- BARRENSCHEN, H. K. u. O. WELTMANN: Über eine Reaktion des Harnstoffes mit p-Dimethylamidobenzaldehyd. *Biochem. Z.* **131**, 591 (1922).
- BAUDOIN, A. et J. LEWIN: Nouveau procédé de desalbumination. *C. r. Soc. Biol. Paris* **83**, 875 (1931).
- — Zur Enteiweißung mittels Jod. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 155 (1933); *Chem. Zbl.* **1933 II**, 96.
- BECHER, E.: Über den RN-Gehalt der Organe und Gewebe bei normalen und nephrektomierten Hunden, zugleich ein Beitrag über das Zustandekommen der RN-Anhäufung im Körper bei völliger Anurie. *Arch. klin. Med.* **128**, 1 (1919).
- Über den Gehalt der Blasengalle an RN und Harnstoff bei nephrektomierten Hunden. *Arch. klin. Med.* **128**, 13 (1919).
- Über das Verhältnis von RN zum Gesamt-N im Blutserum und in den Geweben. *Arch. klin. Med.* **129**, 1 (1919).
- Über RN-Anhäufungen in der Muskulatur bei nephrektomierten Hunden und über gesteigerten Eiweißzerfall bei völliger Anurie. *Z. exper. Path. u. Ther.* **20**, 149 (1919).
- Über die Verteilung des Indicans im Organismus unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Arch. klin. Med.* **134**, 325 (1920).
- Über den Harnstoff-N (Bromlauge-N) der Gewebe und über quantitative Beziehungen zwischen Ur^+ und RN in den Geweben und im Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Arch. klin. Med.* **139**, 331 (1920).
- Zur Methodik der Rest-N-Bestimmung in den Geweben und die Bedeutung derselben für die Klinik. *Z. exper. Path. u. Ther.* **22**, 276 (1921).
- Über die Verteilung des RN auf Organe und Gewebe des menschlichen Körpers unter normalen und pathologischen Verhältnissen nach Untersuchungen an Leichen, zugleich ein Beitrag über die Bedeutung der Gewebe als Speicherer von abireten N bei Niereninsuffizienz. *Arch. klin. Med.* **135**, 1—38 (1921).
- Über den Einfluß großer Aderlässe auf die bei nephrektomierten Hunden in Blut und Muskelgewebe angehäuften Retentionsprodukte, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des R-N-Gehaltes der Muskulatur. *Z. klin. Med.* **90**, 7 (1921).
- u. E. HERRMANN: Über freie und gebundene Aminosäuren im Blut bei Niereninsuffizienz. *Münch. med. Wschr.* **72**, 1069 (1925).
- — Die gebundenen und freien Aminosäuren des enteiweißten Blutes bei Krankheiten, insbesondere bei Leukämie. *Münch. med. Wschr.* **72**, 2178—2181 (1925).
- — Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Wert des freien und gebundenen Blutamino-N zu dem Gehalt des Blutes an kernhaltigen Zellen. Ein Beitrag zur Kenntnis des Blutamino-N bei verschiedenen Tierarten. *Münch. med. Wschr.* **73**, 1230—1231 (1926).

- BECHER, E. u. E. HERRMANN: Das Zustandekommen der hohen Werte des gebundenen und freien Amino-N im enteweißten Blut bei Leukämien. Münch. med. Wschr. **73**, 1312 (1926).
- — Der freie und gebundene Amino-N im enteweißten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. I. Mitt.: Studien über die Methode und über die im freien und gebundenen Amino-N des enteweißten Blutes enthaltenen Substanzen. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 547, 529 (1931).
- — Der freie und gebundene Amino-N im enteweißten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. II. Mitt.: Befunde im normalen Blut des Menschen und der Tiere. Arch. klin. Med. **171**, 547—564 (1931).
- — Der freie und gebundene Amino-N im enteweißten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. III. Mitt.: Befunde im Blut bei Krankheiten, insbesondere bei Leberkrankheiten. Arch. klin. Med. **173**, 1 (1932).
- — Der freie und gebundene Amino-N im enteweißten Blut und Gewebe unter normalen und pathologischen Verhältnissen. IV. Mitt.: Der freie und gebundene Amino-N im enteweißten Blut bei essentieller Hypertonie und Nierenkrankheiten. Arch. klin. Med. **173**, 23 (1932).
- BECKE, J. u. A. SIMANEK: Über den Einfluß der N-Verbindungen auf die Fällung. Biochem. Z. **149**, 150—157 (1924).
- BENEDICT, ST. R.: The analysis of whole blood. I. The precipitation of the proteins. J. of biol. Chem. **92**, 135—139; Ber. Physiol. **62**, 777 (1931).
- and E. B. NEWTON: Der Gebrauch von Molybdänsäure als Fällungsmittel für Blutproteine. J. of biol. Chem. **82**, 5—10; Ber. Physiol. **51**, 288 (1929).
- — Die Verwendung von Molybdänwolframsäure als Fällungsmittel für Blutproteine. J. of biol. Chem. **83**, 357—360; nach Ber. Physiol. **52**, 602 (1929).
- BERGMANN, G. VON u. L. LANGSTEIN: Über die Bedeutung des R-N des Blutes für den Eiweißstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **6**, 27 (1905).
- BLÄTTLER, E.: Untersuchungen über den N-Umsatz in der Muskulatur kohlehydratarmer Tiere. Biochem. Z. **221**, 359—374 (1930).
- BLANKENSTEIN, A.: Zur Methodik der Harnsäurebestimmung im Blutserum. Biochem. Z. **238**, 461 (1931).
- BLAU, N. F.: The amino-acid nitrogen of the blood. I. The total foll amino-acid nitrogen of the blood. J. of biol. Chem. **56**, 861. Zit. nach Ber. Physiol. **22**, 255 (1923).
- BOCK, J. C. and M. GILBERT: On the determination of non-protein nitrogen in very small amounts of blood. J. of biol. Chem. **63**, 89. Zit. nach Ber. Physiol. **31**, 700 (1924).
- BOKORNY, TH.: Über das Vorkommen von Albumin, Albumose und Pepton in den vegetativen Pflanzenteilen. Pflügers Arch. **80**, 48 (1900).
- BONG, E., L. HILGENBERG u. P. JUNKERSDORF: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß unphysiologischer Ernährung auf die Organzusammensetzung und das Stoffwechselgeschehen. III. Mitt. Versuche mit einseitiger Zufuhr von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten. Arch. f. exper. Path. **171**, 16 (1933).
- BRASCH, W.: Über die klinischen Erscheinungen bei lang dauernder Anurie. Arch. klin. Med. **103**, 488—504 (1911).
- BRUGSCH, T. u. A. SCHITTENHELM: Lehrbuch der klinischen Diagnostik. Berlin 1921.
- BRUN, G.: Vergleichende Untersuchungen über den Gehalt des Blutserums und der Cerebrospinalflüssigkeit an RN bei Nierenkranken. Berl. klin. Wschr. **56**, 105 (1919).
- BÜRGER, M. u. M. GRAUHAN: Über postoperativen Eiweißzerfall. III. Mitt. Die postoperative Azotämie. Z. exper. Med. **42**, 345 (1924).
- — Der postoperative Eiweißzerfall, sein Nachweis und seine Bedeutung. Klin. Wschr. **6**, 1716, 1767 (1927).
- BURGARSZKY, S. u. L. LIEBERMANN: Über das Bindungsvermögen eiweißartiger Körper für Salzsäure, Natriumhydroxyd und Kochsalz. Pflügers Arch. **72**, 68 (1898).
- BURGHARDT, G.: Über die „grüne Benzaldehydreaktion“ als einfache Methode zur qualitativen und quantitativen RN-Bestimmung. Münch. med. Wschr. **70**, 632 (1923).
- BUSSMANN, M.: Bestimmung des RN des Blutes bei gesunden und kranken Hunden. Inaug.-Diss. Leipzig 1927.
- CASCAO, DE ANCIAES: Über die Rolle der Adsorption bei der Bestimmung des RN. Biochem. Z. **144**, 179—189 (1924).

- CAULAERT, VAN u. MANGUIO: Über den Mechanismus der Azotämie infolge von Salz-mangel. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 396—398. Zit. nach Ber. Physiol. **57**, 270 (1930).
- CHAILLEY-BERT, C. u. ED. PEYRE: Die gesamten Eiweißstoffe und der Harnstoff im Serum. Progrès méd. **1**, 549—554. Zit. nach Ber. Physiol. **50**, 655 (1929).
- CHASATZKI, J. S.: Über den R-N des Blutes, den N des Harnstoffes und der Aminosäuren des Blutes bei Leberinsuffizienz. Z. klin. Med. **105**, 349 (1927).
- CHRISTOMANOS: Zur Fraktionierung des RN unter pathologischen Bedingungen. Biochem. Z. **221**, 473 (1930).
- COHEN, M., J. A. KILLIAN and N. METZGER: The chemical composition of the vitreous humor of animal eyes. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 445. Zit. nach Ber. Physiol. **33**, 759 (1925).
- — — Studies in the chemistry of the humors of animal eyes, and a comparison of their composition with that of blood and spinal fluid. Contrib. ophthalm. Sci. Jackson birthday-Bd. 216. Ber. Physiol. **39**, 566 (1926).
- COHN, E. A.: Über das Verhalten des R-N im Blute bei Grippe. Z. klin. Med. **92**, 201 (1921).
- COHNHEIM, O.: Die Umwandlung des Eiweiß durch die Darmwand. Z. physiol. Chem. **33**, 451 (1901).
- COURTNEY u. A. BROWN: Die Eiweiß- und R-N-Frak-tionen einiger Frauenmilchproben. Arch. Dis. Childh. **5**, 36—41. Zit. nach Ber. Physiol. **57**, 238 (1930).
- CRISTOL, P.: Le dosage de l'azote total non protéique du sérum. Etude comparée de la desalbumination trichlorazétique et métaphosphorique. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **4**, 267; Ber. Physiol. **16**, 492 (1922).
- Neue Untersuchungen über die Enteiweißung des Blutes im Hinblick auf die Bestimmung des gesamten Nichteiweiß-N und des Index der Polypeptidämie. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **11**, 92—100; Ber. Physiol. **51**, 88 (1929).
- L. HEDON et A. PUECH: Le passage des polypeptides digestifs dans la circulation porte et leur arrêt dans le foie. C. r. Sci. Acad. Paris **182**, 416. Zit. nach Ber. Physiol. **37**, 138 (1926).
- et S. NIKOLITCH: Influence de la désalbumination sur les résultats du dosage de l'azote totale non protéique du sang, Plasma et globules. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **5**, 469. Zit. nach Ber. Physiol. **23**, 432 (1923).
- et A. PUECH: Peut-on mettre en évidence la présence des polypeptides dans le sang? Bull. Soc. Sci. med. et biol. **7**, 48. Zit. nach Ber. Physiol. **36**, 842 (1925).
- et P. MONNIER: Variations in der Verteilung des gesamten R-N zwischen Blutkörperchen und Plasma als eine Folge des Harnstoffspiegels im Blut. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 531. Zit. nach Ber. Physiol. **51**, 502 (1929).
- CZERNECKI, W.: Quantitative Untersuchungen über den Gehalt an Oxyproteinsäuren in serösen Körperflüssigkeiten, sowie im Blute von Gesunden und Kranken. Bull. internat. Acad. Sci. Cracovie **399**, Zit. nach Maly **40**, 189 (1910).
- DALMATOV, M.: Der R-N-Gehalt des Blutes und der Organe und das Reservealkali des Blutes bei experimenteller Urämie. Ž. eksper. Biol. (russ.) **11**, 8—16. Zit. nach Ber. Physiol. **54**, 641 (1929).
- DELCOURT, E.-BERNARD: Über die Adsorption des Harnstoffes im Verlauf der Enteiweißung mit Trichloressigsäure. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 786. Zit. nach Ber. Physiol. **58**, 330 (1930).
- DEMANT, B.: Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. Z. physiol. Chem. **3**, 381 (1879).
- DENIS, W., E. L. KING u. F. BRIGGS: Das Verhältnis von Harnstoff zum Gesamt-Nichteiweiß-N im Blut während der normalen Schwangerschaft. Amer. J. Obstetr. **17**, 386. Zit. nach Ber. Physiol. **52**, 152 (1929).
- and A. S. MINOT: The non-protein nitrogenous constituents of cow's milk. J. of biol. Chem. **38**, 453 (1919).
- DEUTSCHBERGER, O.: Über die an der Zusammensetzung des RC und des RN beteiligten Verbindungen, insbesondere die Oxyproteinsäuren im Blute. Biochem. Z. **198**, 268 (1928).
- DEVOTO, L.: Nachweis des Peptons und eine neue Art der quantitativen Eiweißbestimmung. Z. physiol. Chem. **15**, 465 (1891).
- DUBOIS, F. G. I.: Über Retention N-haltiger Produkte und das reziproke Verhältnis derselben im Blutserum. Diss. Amsterdam 1923. Zit. nach Ber. Physiol. **23**, 432.

- EBNER, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Stickstoffausscheidung durch den Darm bei nephrektomierten Hunden. Inaug.-Diss. Gießen 1908.
- EMBDEN, G., F. KNOOP: Über das Verhalten der Albumosen in der Darmwand und über das Vorkommen von Albumosen im Blut. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **3**, 120 (1903).
- ERDÖS, J. u. J. SÜRÜ: Kolloidale Zirkonsäure als Enteiweißungsmittel. Biochem. Z. **231**, 6 (1931).
- EUFINGER, H.: Reststickstoff und Indikan bei den Schwangerschaftstoxikosen. Z. Geburtsh. **95**, 201. Zit. nach Ber. Physiol. **53**, 402 (1929).
- FALTA, W. u. M. RICHTER-QUITTNER: Über die Verteilung des Zuckers, der Chloride und der RN-Körper auf Plasma und Körperchen im strömenden Blute. Biochem. Z. **100**, 148 (1919).
- FEIGL, J.: Chemische Blutuntersuchungen an den Teilnehmern eines Armeegepäckmarsches. II. Reststickstoff und seine Komponenten, Blutzucker und Dichte. Biochem. Z. **76**, 297 (1916).
- Gesamtreduktion und Restreduktion des Blutes in Beziehung zu den reduzierenden Komponenten des Reststickstoffes. Biochem. Z. **77**, 189 (1916).
 - Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken. Biochem. Z. **81**, 14 (1917).
 - Über das Vorkommen von Phosphaten im menschlichen Blutserum. I. Biochem. Z. **81**, 380 (1917).
 - Biochemische Untersuchungen über den Einfluß von Marschanstrengungen auf die Zusammensetzung des Blutes. Biochem. Z. **84**, 332 (1917).
 - Neue Beiträge zur Kenntnis des R-N der Blutflüssigkeit, der Kritik einschlägiger Methoden, der Beurteilung und Anwendung in Klinik und Pathologie. I. Mitt.: Über den gesamten Nichteiweiß-N unter physiologischen Verhältnissen und nach seinen Schwankungen in Beziehung zum Lebensalter. Arch. f. exper. Path. **83**, 168 (1918).
 - Neue Beiträge usw. II. Mitt. Über die Struktur des gesamten Nichteiweißstickstoffes, mit besonderer Rücksicht auf den Harnstoffanteil unter physiologischen Verhältnissen sowie in Beziehung zum Lebensalter. Arch. f. exper. Path. **83**, 190 (1918).
 - Neue Beiträge usw. III. Mitt. Über die Struktur des gesamten Nichteiweißstickstoffes unter physiologischen Verhältnissen in Beziehung zum Lebensalter, dargestellt durch Zuordnung der Werte für Ur^+ und Gesamt-Rest-N. Arch. f. exper. Path. **83**, 257 (1918).
 - Neue Beiträge usw. IV. Mitt. Kreatinin, Kreatin und Harnsäure unter physiologischen Verhältnissen und in Beziehung zum Lebensalter, sowie über die Beteiligung dieser Stoffe am Aufbau des R-N im nüchternen Blute. Arch. f. exper. Path. **83**, 271 (1918).
 - Neue Beiträge usw. V. Mitt. Über den Aminosäurestickstoff unter physiologischen Verhältnissen in Beziehung zum Lebensalter sowie über seine Wiedergabe durch Rechnung und getrennte Bestimmung. Arch. f. exper. Path. **83**, 299 (1918).
 - Neue Beiträge usw. VI. Mitt. Das Blutbild des Nichteiweißstickstoffes unter physiologischen Verhältnissen, belegt durch Auswahl vollständiger Analysen für den großen Durchschnitt, für mittlere Abweichungen und extreme Vorkommnisse. Nüchternblut aller Altersstufen. Zur Frage der (normalen) Ammoniakämie. Arch. f. exper. Path. **83**, 317 (1918).
 - Neue Beiträge usw. VII. Mitt. Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse. Praktische Schlußfolgerungen. Arch. f. exper. Path. **83**, 335 (1918).
 - Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophy. Biochem. Z. **86**, 1f. (1918).
 - Über das Vorkommen und die Verteilung von Fetten und Lipoiden im Blute bei Geisteskranken. Chemische Beiträge zur Kenntnis spezifischer Lipämien. II. Biochem. Z. **88**, 53 (1918).
 - Beiträge zur Kenntnis des Nichtproteinstickstoffes des menschlichen Blutes. Materialien zur allgemeinen chemischen Pathologie des Gesamtgebietes. Biochem. Z. **94**, 84 (1919).
 - Neues zur Methodik des RN der Blutflüssigkeit. Biochem. Z. **101**, 62 (1920).
 - Über das Vorkommen von Kreatinin und Kreatin im Blute bei Gesunden und Kranken. IV. Revision der bisherigen Methoden und Ergebnisse. Vergleichende Methodologie. Biochem. Z. **105**, 255 (1920).
 - Beiträge zur Kenntnis des Nichtprotein-N des menschlichen Blutes II. Chemische Pathologie der Harnstofffraktion nach vergleichend-kritischen Untersuchungen über die methodischen Prinzipien in deren Beziehung zur Bedeutung des Harnstoffes für die

- Diagnose wie für die Systematik des gesamten Nichtprotein-N. *Z. exper. Med.* **12**, 55 (1921).
- FEIGL, J. u. H. LUCE: Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. I. Über den RN des Blutes und seine Komponenten. Weitere Beiträge zur vergleichenden Pathologie des Aminosäurespiegels im Blute. *Biochem. Z.* **79**, 162 (1917).
- — Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. IV. Verhalten von Blutzucker und Glykogen. Weitere Beobachtungen über den RN des Blutes und seine Gliederung. Acetonkörper. Vorläufige Zusammenfassung von Ergebnissen über Befunde in Blut und Plasma. *Biochem. Z.* **86**, 48 (1918).
- u. W. WEISE: Fraktionierung des RN von Blut und Serum. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, IV. Teil, Bd. 4, S. 735. 1927.
- FEINBLATT, H. u. J. SHAPIRO: The amino-acid content of blood in various pathologic conditions. An analysis of 160 determinations on 120 persons. *Arch. of internat. Med.* **34**, 690. Zit. nach *Ber. Physiol.* **31**, 267 (1924).
- FIESSINGER, N. et M. HERBAIN: Polypeptidbestimmungen in Eiweißlösungen von verschiedenen Konzentrationen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 1211. Zit. nach *Ber. Physiol.* **57**, 26 (1930).
- FISCHER, H.: Über Reststickstoffbestimmung im Blutserum. *Z. physiol. Chem.* **102**, 266 (1918).
- Untersuchungen über den RN des Blutes und seine Beziehung zur Urämie. *Arch. klin. Med.* **146**, 233 (1925).
- FOLIN, O.: Unlaked blood as a basis for blood analysis. *J. of biol. Chem.* **86**, 173 (1930).
- and W. DENIS: New methods for the determination of total non-protein nitrogen, urea and ammonia in blood. *J. of biol. Chem.* **11**, 527 (1912).
- — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. 4. Absorption from the large intestine. *J. of biol. Chem.* **12**, 253 (1912).
- — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. 6. On uric acid, urea and total non-protein nitrogen in human blood. *J. of biol. Chem.* **14**, 29 (1913).
- — On the creatinine and creatine content of blood. *J. of biol. Chem.* **17**, 487 (1914).
- — Nitrogen determination by direct Nesslerization. *J. of biol. Chem.* **26**, 473 (1916).
- — Nitrogen determination by direct Nesslerization II. Non-protein nitrogen in blood. *J. of biol. Chem.* **26**, 491 (1916).
- and A. SVEDBERG: Diffusible Nichteiweißbestandteile des Blutes und ihre Verteilung zwischen Plasma und Blutkörperchen. *J. of biol. Chem.* **88**, 715. Zit. nach *Ber. Physiol.* **59**, 440 (1930).
- and H. Wu: A system of blood analysis. *J. of biol. Chem.* **38**, 81 (1919).
- FONSECA, F.: Über die Bestimmung des inkoagulablen N (RN). *Biochem. Z.* **144**, 175 (1924).
- FORSGRÉN, E.: 24-Stunden-Variationen des R-N-Gehaltes im Blute. *Acta med. scand. (Stockh.)* **73**, 213 (1930).
- FRANK: Die akute Azotämie (RN-Erhöhung ohne Nierenerkrankung). *Klin. Wschr.* **11**, 2011 (1932).
- FREUND, E.: Zur Frage des Albumosengehaltes des Blutes. *Biochem. Z.* **7**, 361 (1908).
- u. B. LUSTIG: Über den Chemismus der Eiweißkoagulation. *Biochem. Z.* **167**, 355 (1926).
- FREY, M.: Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. *Z. klin. Med.* **72**, 383 (1911).
- GAD, ANDRESEN K. L.: Über die Verteilung der RN-Körper auf Plasma und Körperchen im strömenden Blute. *Biochem. Z.* **107**, 250 (1920).
- GÄNSSLEN, M.: Ergebnisse der Blasenmethode. (Über den RN im Blut und Gewebe beim lebenden Menschen). *Münch. med. Wschr.* **70**, 1271 (1923).
- GETTLER, A. O. and W. BAKER: Chemical and physical analysis of blood in thirty normal cases. *J. of biol. Chem.* **25**, 211 (1916).
- GIAUME, C.: Über die Aminosäuren des Blutes. Quantitative Veränderungen nach Aufnahme von Eiweiß, art eigener und artfremder Milch. Experimentelle Untersuchungen. *Pediatrics Arch.* **3**, 191. Zit. nach *Ber. Physiol.* **51**, 290 (1928).
- GIMMERICH, F.: Der Gesamt- und Reststickstoff bei Kindern. *Ž. Izuč. rann. det. Vozr. (russ.)* **3**, 226. Zit. nach *Ber. Physiol.* **33**, 722 (1925).
- GIRGENSOHN, L.: Zur Albuminometrie und Kenntnis der Tanninverbindungen der Albuminate. Inaug.-Diss. Dorpat 1872.

- GLAS, S.: Quecksilberchlorid als Reagens auf Eiweiß. Uppsala Läk.för. Förh. **12**, 455 (1877).
- GREENWALD, J.: The estimation of lipoid and acid-soluble phosphoric in small amounts of serum. J. of biol. Chem. **21**, 29 (1915).
- The estimation of non-protein nitrogen in blood. J. of biol. Chem. **21**, 61 (1915); **34**, 97 (1918).
- The estimation of creatinine and creatine in the blood. J. of biol. Chem. **34**, 103 (1918).
- GROAK, B.: Kolorimetrische Mikroreststickstoffbestimmung im Blut und Serum. Biochem. Z. **209**, 148 (1929).
- GOLDSCHMIDT, F.: Über die Einwirkung von Säuren auf Eiweißstoffe. Inaug.-Diss. Straßburg 1898.
- GOVAERTS, P. et P. CAMBIER: Schwankungen im Protein- und Salzgehalt des menschlichen arteriellen Blutes während der Wasserdiurese. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 940; Ber. Physiol. **56**, 728 (1930).
- GUTMANN, S. u. L. WOLF: Wie beeinflussen Aderlässe den RN-Gehalt des Blutserums von Urämikern? Arch. klin. Med. **118**, 174 (1916).
- HAAS, G.: Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen. Arch. klin. Med. **119**, 177 (1916).
- HÄUSLER, H.: Über Aminosäureaufnahme durch Erythrocyten und ihre Beziehung zur Reststickstoffverteilung. Arch. f. exper. Path. **116**, 173 (1926).
- HAHN, A.: Der Doppelstickstoff, ein Diagnostikum für endogenen Eiweißzerfall, insbesondere für okkulte, eitrige Prozesse. Biochem. Z. **121**, 262 (1921).
- HANZLIK, P. J.: Prevention of heat-coagulation, mercuric precipitation of proteins and precipitation of alkaloids by colloidal dyes. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 364 (1932).
- HARDING, SWANN and CARY: Failure to recover cystine by common methods of removing protein from blood. J. of biol. Chem. **78**, 49 (1928). Zit. nach Ber. Physiol. **47**, 451.
- HASE, W.: Über die Veränderungen des Blutes der Nierenkranken. I. Mitt. Beziehungen einiger Blutbestandteile zur Höhe des Serumkalkes bei Nierenkranken. Mitt. med. Ges. Tokyo **43**, 1007 (1929). Zit. nach Ber. Physiol. **53**, 371.
- HASHIMOTO, M. u. E. P. PICK: Über den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Tiere. Arch. f. exper. Path. **76**, 89 (1914).
- HENRIQUES, V. u. E. CHRISTIANSEN: Untersuchungen über die Ammoniakmenge im Blute. Biochem. Z. **78**, 165 (1917).
- — Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes. Biochem. Z. **80**, 297 (1917).
- HERZFELD, E.: Über die proteolytische Wirkung der Eiweißabbauprodukte. Proteolyse mit Trypsindialysaten, Wirkung von gallensauren Alkalien, Bedingungen der Eiweißlöslichkeit. Biochem. Z. **70**, 262 (1915).
- u. R. KLINGER: Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. Eiweiß-chemische Grundlagen der Lebensvorgänge. Biochem. Z. **83**, 42 (1917).
- — Chemische Studien zur Physiologie und Pathologie. Über „lösliche und unlösliche“ Kolloide; über echte und unechte Gallerten; das Protoplasma und das Problem der Zellpermeabilität. Biochem. Z. **88**, 232 (1918).
- HETÉNYI, I.: Die Wirkung der Röntgentherapie auf den Serum-R-N-Spiegel. Magy. orv. Arch. **25**, 348 (1924). Zit. nach Ber. Physiol. **33**, 399.
- HEYNSIUS, A.: Über die Eiweißverbindungen des Blutserums und des Hühnereiweißes. Pflügers Arch. **9**, 514 (1874).
- Über die quantitative Bestimmung des Eiweißes in tierischen Flüssigkeiten. Pflügers Arch. **10**, 239 (1875).
- Über das Albumin und seine Verbindungen. Pflügers Arch. **11**, 624 (1875).
- Über das Verhalten der Eiweißstoffe zu Salzen von Alkalien und von alkalischen Erden. Pflügers Arch. **34**, 330 (1884).
- HILLER, A. u. D. VAN SLYKE: A study of certain protein precipitants. J. of biol. Chem. **53**, 253 (1922).
- HIMMERICH, F.: Gleichzeitige Protease- und RN-Bestimmungen im Blute. Biochem. Z. **191**, 74 (1927).
- HIRSCHLER, A.: Beiträge zur Analyse der N-haltigen Substanzen des Tierkörpers. Z. physiol. Chem. **11**, 25 (1886).
- HIS, W. u. W. HAGEN: Kritische Untersuchungen über den Nachweis von Harnsäure und Purinbasen im Blut und in tierischen Organen. Z. physiol. Chem. **30**, 350 (1900).

- HÖSSLIN, H. VON: Beitrag zur Frage der chemischen Veränderungen des Blutes nach Aderlässen. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 431 (1906).
- Bemerkungen zur Arbeit Bd. 118: „Wie beeinflussen Aderlässe den R-N-Gehalt des Bluteserums von Urämikern?“ Arch. klin. Med. **120**, 280 (1916).
- Das Sputum. Berlin: Julius Springer 1921.
- HOFMEISTER, F.: Über ein Verfahren zur völligen Abscheidung des Eiweißes aus tierischen Flüssigkeiten. Z. physiol. Chem. **2**, 288 (1878).
- Zur Lehre vom Pepton. Z. physiol. Chem. **4**, 253 (1880).
- Über die durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanzen des Harns. Z. physiol. Chem. **5**, 67 (1881).
- HOHLWEG, H.: Über das Verhalten des Rest-N des Blutes bei Nephritis und Urämie. Arch. klin. Med. **104**, 216 (1911).
- Die Bestimmung des RN im Blut als Methode zur Prüfung der Nierenfunktion. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **28**, H. 3 (1915).
- Der RN des Blutes unter physiologischen Bedingungen, sein Verhalten bei Nephritis, Urämie und Ekklampsie, sowie seine Bedeutung für die Prüfung der Nierenfunktion. Med. Klin. **11**, 331 (1915).
- u. H. MEYER: Quantitative Untersuchungen über den R-N des Blutes. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 381 (1908).
- HÜLSE, W. u. H. STRAUSS: Zur Frage der Blutdrucksteigerung. Über die Wirkung höherer Eiweißspaltprodukte auf den Blutdruck und ihr Vorkommen im Blute bei hypertensiven Nierenerkrankungen. Z. exper. Med. **39**, 426 (1924).
- HUIZINGA, D.: Zur Darstellung des Glykogens. Pflügers Arch. **61**, 32 (1895).
- ICHIMI, T.: Über die Verteilung von Gesamt-Rest- und Urea-N und Chloriden auf rote Blutkörperchen und Plasma bei Anämien, Chlorose, Leukämien, Urämien, Cholämien und Glykämien. Tohoku J. exper. Med. **13**, 276 (1929). Zit. nach Ber. Physiol. **52**, 276.
- IWATSURU, R. Y. NAKAI, T. ITO u. K. KOBAYASHI: Eine manometrische Methode zur Bestimmung des RN sowie des Gesamt-N. Biochem. Z. **256**, 18 (1932).
- JACOBY, M.: Über die fermentative Eiweißspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Z. physiol. Chem. **30**, 149 (1900).
- JÄDERHOLM, Y.: Über den R-N und seine Bestimmung. Duodecim (Helsingfors) **46**, 417 (1930). Zit. nach Ber. Physiol. **55**, 778.
- JAKSCH, R. VON: Über die klinische Bedeutung der Peptonurie. Z. klin. Med. **6**, 413 (1883).
- JUNKERSDORF, P.: Die hämoklastische Krise. Z. exper. Med. **30**, 110 (1922).
- Untersuchungen über die Gewichtsverhältnisse und die chemische Zusammensetzung der Organe des ausgewachsenen Hundes. Pflügers Arch. **210**, 351 (1925).
- u. F. LIERENFELD: Stoffwechselversuche an zwei „Hungerkünstlern“ mit lang dauernder Hungerzeit. Pflügers Arch. **214**, 250 (1926).
- KAPLANSKY, S.: Über die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung auf den R-N der Haut. Z. exper. Med. **69**, 758 (1930). Zit. nach Ber. Physiol. **57**, 15.
- KATZ, G.: Über den Einfluß der Narkotika auf die Durchlässigkeit an Blutkörperchen für Traubenzucker und Harnstoff. Biochem. Z. **90**, 153 (1918).
- KERPEL-FRONIUS, E. u. F. LEÖVEY: Verlauf und Dauer der experimentellen Urämie und Salzgehalt der Hirnrinde. Arch. f. exper. Path. **144**, 372 (1929).
- KERR, STANLEY and VARTAN: Der Einfluß des Insulins auf die Verteilung der R-N im Blute. J. of biol. Chem. **81**, 421 (1929). Zit. nach Ber. Physiol. **50**, 558.
- KIEFERLE u. GLOETZL: Beiträge zur Kenntnis des R-N der Kuhmilch. Milchwirtsch. Forsch. **11**, 62 (1930); Ber. Physiol. **58**, 665.
- KLEIN, O.: Über den R-N-Gehalt des Blutes bei arteriosklerotischen Hypertonien, ein Beitrag zur Kenntnis der Nierenfunktion bei der benignen Nierensklerose. Arch. klin. Med. **138**, 82 (1922).
- Über die Beziehung der Indikanämie zur Retention und zum toxischen Eiweißzerfall bei der Niereninsuffizienz, nebst einem Beitrag zur Frage der Pathogenese der echten Urämie. Zbl. inn. Med. **46**, 1137 (1925). Zit. nach Ber. Physiol. **35**, 688.
- KLEWITZ, F.: Über Albumosen im Blut. Kongreßzbl. inn. Med. Wiesbaden **31**, 416 (1921).
- KOCH, F. C. and T. L. McMEEKIN: Ein neues Mikrokjeldahlverfahren mit direkter Neßlerisation und eine Modifikation des NESSLER-Folinreagens auf Ammoniak. J. amer. chem. Soc. **46**, 2066 (1924). Zit. nach Ber. Physiol. **29**, 514.

- KOTSCHNEFF, N. P.: Das Verhalten verschiedener Organe gegenüber dem Amino-N des Blutes nach Versuchen an angiotomierten Hunden. *Pflügers Arch.* **214**, 343 (1926).
- KOZOWA, S., M. KUSONOKI and N. HOSODA: On the contents of nonprotein nitrogen in blood of human beriberi and avitaminosis of rabbits. *Jap. med. World* **5**, 83 (1925). *Zit. nach Ber. Physiol.* **32**, 544.
- KRAUSE, A. C. and A. M. YUDKIN: The chemical composition of the normal aqueous humor of the dog. *J. of biol. Chem.* **88**, 471 (1930). *Zit. nach Ber. Physiol.* **60**, 120.
- KUTSCHER, FR.: Über die Verwendung der Phosphorwolframsäure bei quantitativen Bestimmungen der Spaltungsprodukte des Eiweißes. *Z. physiol. Chem.* **31**, 215 (1900).
- LAMOTH, J.: Beiträge zur Methodik der R-N-Bestimmung. *Közl. az összehas. Köréböl.* **23**, 267 (1929). *Zit. nach Ber. Physiol.* **58**, 525.
- LANDSBERG, M.: Une nouvelle épreuve clinique de l'azotémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **91**, 1345 (1924). *Zit. nach Ber. Physiol.* **31**, 699.
- LANDSTEINER u. R. UHLIRZ: Über die Adsorption von Eiweißkörpern. *Zbl. Bakter. I* **40**, 265 (1906).
- LANGSTEIN, L.: Über das Vorkommen von Albumosen im Blut. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **3**, 373 (1903).
- LAPIN, L. N. u. W. E. KILL: Eine vereinfachte Methode der RN-Bestimmung im Blut. *Z. klin. Med.* **118**, 278 (1931).
- LEIBOFF, S. L.: Einige Abänderungen bei der Reststickstoffbestimmung im Blut. *J. Labor. a. clin. Med.* **15**, 155 (1929). *Zit. nach Ber. Physiol.* **54**, 485.
- LEITNER, N.: Letale Gastroenteritis mit extremer R-N-Erhöhung. *Med. Klin.* **27**, 1789 (1931).
- LEÖVEY, F.: Mikromethode zur Bestimmung des Reststickstoffgehaltes der Gewebe. *Biochem. Z.* **214**, 198 (1929).
- LEPESCHKIN, W. W.: Über das Wesen der reversiblen und irreversiblen Koagulation der Eiweißstoffe durch Salze. *Kolloid-Z.* **32**, 44, 158 (1923). *Zit. nach Ber. Physiol.* **22**, 334.
- LEVENE, P. A. u. W. BEATTY: Über die Fällbarkeit der Aminosäuren durch Phosphorwolframsäure. *Z. physiol. Chem.* **47**, 149 (1906).
- LIBORIUS, P.: Beiträge zur quantitativen Eiweißbestimmung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **10**, 319 (1872).
- LICHTWITZ, L.: Die Praxis der Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.
— *Klinische Chemie.* Berlin: Julius Springer 1930.
- LIMBECK, R. R. VON: Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes, 2. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1896.
- LIPPICH, F.: Über die Fällung von Eiweiß mit Zinksulfat. *Z. physiol. Chem.* **74**, 360 (1911).
- LÖWY, J. u. R. MENDEL: Über Schwankungen des RN im menschlichen Blute unter dem Einflusse von Aderlässen und Glühlichtbädern. *Arch. klin. Med.* **136**, 112 (1921).
- LONDON, E. S., N. KOTSCHNEFF, M. P. KALMYKOFF, v. D. SCHOCHOR u. T. ABASCHYDZE: Zur Kenntnis des intramedären Stoffwechsels. III. *Mitt. M. P. KALMYKOFF: Abbau im Darm und Aufbau in der Leber bei Eiweißresorption.* *Pflügers Arch.* **205** (1924).
- LORBER, L.: Die Ausfällung der Eiweißkörper des Serums infolge der Einwirkung von Säure und Schwermetallsalzen. *Biochem. Z.* **183**, 16 (1927).
- LUBLIN, A.: Die Bestimmung des RN durch direkte Neßlerisation. *Z. physiol. Chem.* **201**, 1 (1931).
- LUSTIG, B. u. K. FÜRST: Zur Bestimmung der einzelnen stickstoffhaltigen Bestandteile im Blut und in serösen Flüssigkeiten auf dem Wege fraktionierter Sublimatfällung. *Biochem. Z.* **215**, 286 (1929).
- MADSEN, T. S.: Untersuchungen über die Verteilung des Reststickstoffs und Harnstoffs im Organismus. *Med. Rev. (norw.)* **40**, 370 (1923); *Ber. Physiol.* **31**, 267.
- MARSHALL, E. K. and D. M. DAVIS: Urea, its distribution in and elimination from the body. *J. of biol. Chem.* **18**, 53 (1914).
- MARTENS, R.: Beitrag zum Studium des Peptidstickstoffes im Blut. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **10**, 1336 (1928); *Ber. Physiol.* **50**, 402.
- MASCARÉ, M. et M. HERBAIN: Einfluß von Formol auf die Fällung der Serumproteine. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **12**, 978 (1930); *Ber. Physiol.* **58**, 644.
- MICHAELIS, L. u. P. RONA: Eine Methode zur Entfernung von Kolloiden aus ihren Lösungen, insbesondere zur Enteiweißung von Blutserum. *Biochem. Z.* **2**, 219 (1906).

- MILHEIRO, E.: Influence de la digestion sur la teneur du sang en azote aminé. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 865 (1927); Ber. Physiol. **44**, 254.
- MINICH, J.: Zur Bestimmung des RN im Blute. Biochem. Z. **142**, 266 (1923).
- MIRSKY, A. E. u. M. L. ANSON: Eiweißkoagulation und deren Reversibilität. Reversibilität der Hämoglobinkoagulation. J. ges. Physiol. **13**, 133 (1929); Ber. Physiol. **54**, 10.
- MISLOWITZER, E.: Kongorot als Enteiweißungsmittel. Klin. Wschr. **6**, 1240 (1927).
- MONAKOW, P. VON: Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien. Arch. klin. Med. **115**, 47; **116**, 1 (1914).
- Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. Arch. klin. Med. **122**, 241 (1917).
- MORAWITZ, P. u. R. DIETSCHY: Über Albumosurie nebst Bemerkungen über das Vorkommen von Albumosen im Blut. Arch. f. exper. Path. **54**, 88 (1906).
- MYERS, V. C. and M. S. FINE: The non-protein nitrogenous compounds of the blood in nephritis, with special reference to creatinine and uric acid. J. of biol. Chem. **20**, 391 (1915).
- NAKAZAWA, M.: Über den Einfluß der Splenektomie und der Thyreoidektomie auf den löslichen N-Gehalt des Blutserums und verschiedener Organe (Leber, Niere und Skelettmuskel) beim Kaninchen (japanisch). Fol. endocrin. jap. **5**, 89 (1929); Ber. Physiol. **55**, 221.
- NEUBAUER, O.: Verwendung von Kreatinin zur Prüfung der Nierenfunktion. Münch. med. Wschr. **61**, 857 (1914).
- NEUBERG, C. u. M. ISCHIDA: Die Bestimmung der Zuckerarten in Naturstoffen. Biochem. Z. **37**, 142 (1911).
- u. P. F. RICHTER: Über das Vorkommen von freien Aminosäuren im Blute bei akuter Leberatrophie. Dtsch. med. Wschr. **30**, 499 (1904).
- NEUMEISTER, R.: Bemerkungen zur Chemie der Albumosen und Peptone. Z. Biol. **24**, 266 (1887).
- Über die Reaktionen der Albumosen und Peptone. Z. Biol. **26**, 324 (1889).
- NOORDEN, C. VON: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin: August Hirschwald 1906.
- OBERMAYER, F. u. H. POPPER: Über Urämie. Z. klin. Med. **72**, 332 (1911).
- O'BRIEN, C. S. and P. W. SALIT: The chemical constituents of the aqueous, vitreous and lens. A comparative study on animal eyes. Amer. J. Ophthalm., III. s. **14**, 582 (1931). Ber. Physiol. **64**, 765.
- OERTEL, H.: Cholera nostras und R-N-Erhöhung auf 187,6 mg-%. Arch. klin. Med. **165**, 369 (1929).
- OKEY, R. and ST. E. ERIKSON: Studies of the metabolism of women. II. Cyclic variations in uric acid and total nonprotein nitrogen content of blood. J. of biol. Chem. **68**, 687 (1926); Ber. Physiol. **39**, 278.
- OSZACKI, A.: Über Enteiweißung und R-N-Bestimmung des Blutes und seröser Flüssigkeiten mittels Uranilacetats. Z. klin. Med. **77**, 1 (1913).
- PARNAS, J. K. u. W. v. ISINSKI: Über die Verteilung von Zucker, R-N und Calcium im Blute (nach Analysen im genuinen Blute). Klin. Wschr. **1**, 2029 (1922).
- PAULI, W.: Die physikalischen Zustandsänderungen der Eiweißkörper. Pflügers Arch. **78**, 315 (1899).
- PETRÉN, K.: The relation between the non-protein N in the blood and N in the urine. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **46**, 335 (1925).
- et M. ODIN: Beziehungen zwischen dem R-N und dem Stickstoffwechsel. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 373 (1925); Ber. Physiol. **33**, 369.
- PETSCHACHER, L.: Über Erfahrungen mit Mikroanalysen nach BANG. Biochem. Z. **131**, 116 (1922).
- Beitrag zur Bestimmung des Zuckers und RN in kleinen Blutmengen. Biochem. Z. **142**, 370 (1923).
- Über die Verteilung des Zuckers und RN auf Niederschlag und Filtrat nach der Enteiweißung. Biochem. Z. **142**, 377 (1923).
- PHÉLIZOT, G.: Beitrag zur Erhöhung des RN bei Verminderung des Salzgehaltes. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1310 (1930); Ber. Physiol. **59**, 109.
- PHILIPP, R.: Über das Verhalten des Harnstoffs und des R-N im Blute von Nephritikern. Med. Klin. **9**, 912 (1913).

- PHILIPP, R.: Über den Stickstoff des enteweißten Blutsersums. *Z. physiol. Chem.* **86**, 494 (1913).
- PICK, E. P.: Untersuchungen über die Proteinstoffe. *Z. physiol. Chem.* **24**, 246 (1897).
- PRIBRAM, H. u. O. KLEIN: Über die Beziehung des R-N und des Harnstoffes im Blutsersum zur Retention und zum Eiweißzerfall bei der Niereninsuffizienz. *Med. Klin.* **19**, 799 (1923).
- — Das Verhalten des Harnstoffes und der Nihtharnstoff-Fraktion des RN bei Herz- und Nierenkranken. *Biochem. Z.* **141**, 488 (1923).
- RABINOWITZ, J. M.: Über einige chemische Befunde in einem seltenen Falle von akuter gelber Leberatrophy, mit besonderer Berücksichtigung der Harnstoffstehung im Körper. *J. of biol. Chem.* **83**, 333 (1929); *Ber. Physiol.* **55**, 203.
- RADSMÄ, W.: Über den R-N-Gehalt des Blutes bei Eingeborenen und Europäern in den Tropen. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **66**, 610 (1926); *Ber. Physiol.* **40**, 99.
- RAPPAPORT, F.: Zur Bestimmung des R-N und seiner Fraktionen. 1. Mikrobestimmung des R-N im Blute. *Klin. Wschr.* **11**, 688 (1932).
- RE, P. M. u. D. POTTICK: Studium der Enteweißungsmittel und der FOLINSCHEN Methode zur Aminosäurebestimmung im Blut. *Rev. Soc. argent. Biol.* **5**, 725 (1929); *Ber. Physiol.* **56**, 547.
- RICHTER-QUITTNER, M.: Zur Methodik der chemischen Blutanalyse. I. Kritik der Enteweißungsmethoden. *Biochem. Z.* **95**, 179 (1919).
- Zur Methodik der chemischen Blutanalyse. I. Kritik der Enteweißungsmethoden. *Biochem. Z.* **95**, 179 (1919).
- RONA, P. u. L. MICHAELIS: Beitrag zur Frage nach der kolloidalen Natur von Albumose-lösungen. *Biochem. Z.* **3**, 109 (1907).
- — Weitere Beiträge zur Methodik der Enteweißung. *Biochem. Z.* **5**, 365 (1907).
- — Untersuchungen über den Blutzucker. *Biochem. Z.* **7**, 329 (1908).
- u. E. MISLOWITZER: Untersuchungen über Autolyse. *Biochem. Z.* **140**, 517 (1923).
- ROSENBERG, M.: Über Urämie. *Med. Klin.* **11**, 376 (1915).
- Über Indikanämie und Hyperindikanämie bei Nierenkranken und Nierengesunden. *Münch. med. Wschr.* **63**, 117 (1916).
- Über Hyperkreatininämie der Nephritiker und ihre prognostische Bedeutung. *Münch. med. Wschr.* **63**, 928 (1916).
- Beiträge zur Pathochemie des RN bei Nierenkranken. 1. Indikan und Kreatinin. *Arch. f. exper. Path.* **86**, 15 (1920).
- Beiträge zur Pathochemie des RN bei Nierenkranken. 2. RN und N-Stoffwechsel, Blutretention und Gesamtretention. *Arch. f. exper. Path.* **87**, 86 (1920).
- Vergleichende Untersuchungen über Schlackenretention im Muskel und Blut Nierenkranker. *Arch. f. exper. Path.* **87**, 156 (1920).
- Vergleichende Untersuchungen über Schlackenretention im Muskel und Blut Nierenkranker. 3. Beitrag zur Pathochemie des RN Nierenkranker. *Arch. f. exper. Path.* **87**, 153 (1920).
- Welchen Rückschluß gestattet die RN-Bestimmung des Blutes auf die tatsächliche N-Retention im Körper? *Dtsch. med. Wschr.* **47**, 1488 (1921).
- Die Klinik der Nierenkrankheiten. Berlin: S. Karger 1927.
- RUSZNYAK, S. u. G. HETÉNYI: Der Zustand des RN. *Biochem. Z.* **113**, 56 (1921).
- SALKOWSKI, E.: Über ein Verfahren zur völligen Abscheidung des Eiweißes ohne Erhitzen. *Zbl. med. Wiss.* **1880**, Nr. 38.
- Über die eiweißfällende Wirkung des Chloroforms. *Z. physiol. Chem.* **31**, 329 (1900).
- SANDFORD, M. ROSENTHAL: The liberation of adsorbed substances from the proteins. II. The effect of addition of sodium oleate to whole blood upon the non protein nitrogen in blood filtrates. *J. of biol. Chem.* **70**, 129 (1926); *Ber. Physiol.* **39**, 400.
- SANCHIRO, F.: Der RN des Blutsersums in der Ruhe und nach Ermüdung, bei verschiedener Ernährung. *Fol. med. (Napoli)* **18**, 367 (1932); *Ber. Physiol.* **67**, 100.
- SCHIEFF, W.: Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Leberlappen. Ein Beitrag zur Stoffwechselfysiologie der Leber. *Pflügers Arch.* **226**, 481 (1931); *Diss. Bonn.*
- SCHENK, F.: Über Zuckerbestimmung im Blute. *Pflügers Arch.* **47**, 621 (1890).
- Über die Bestimmung und Umsetzung des Blutzuckers. *Pflügers Arch.* **55**, 203 (1894).

- SCHEUNERT, A. u. H. v. PELCHERZIM: Über den Gehalt des Blutes verschiedener Tierarten an Zucker, RN, $Ur^{+}N$, Kreatininkörpern und Ur^{-} nach den FOLINSCHEN Methoden. *Biochem. Z.* **139**, 17 (1923).
- SCHILL, J. u. J. KUNZE: Über die künstliche Beeinflussung des Blut-RN durch intravenöse Harnstoffinjektionen. *Magy. orv. Arch.* **25**, 318 (1924); *Ber. Physiol.* **33**, 574.
- SCHILLING, E. u. P. HOLZER: Indikanämie als Zeichen der chronischen Azotämie. (Vergleichende RN-Indikanuntersuchungen im Serum Nierengesunder und -kranker. *Münch. med. Wschr.* **70**, 1246 (1923).
- SCHLOSSMANN, H.: Der Gehalt des Blutes an Aminosäuren und Polypeptiden in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett mit besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaftstoxämien. *Z. exper. Med.* **47**, 487 (1925).
- Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Plazenta. *Erg. Physiol.* **34**, 741 (1932).
- SCHMIDT, W.: Über den Gehalt der Gewebe an abiuretem N. Inaug.-Diss. Gießen 1908.
- SCHMIDT-MÜLHEIM, A.: Untersuchungen über die Verdauung der Eiweißkörper. *Arch. Anat.* **1879**, 39.
- SCHMITZ, F.: Experimentelle Untersuchungen über vikariierende Magensaftsekretion bei anurischen Hunden. Inaug.-Diss. Gießen 1908.
- SCHOEN: *Rest-N. Tabulae Biologicae III*, p. 393. 1926.
- SCHÖNDORFF, B.: Eine Methode der Harnstoffbestimmung in tierischen Organen und Flüssigkeiten. *Pflügers Arch.* **62**, 1 (1896).
- Die Harnstoffverteilung im tierischen Organismus und das Vorkommen des Harnstoffs im normalen Säugetiermuskel. *Pflügers Arch.* **74**, 307 (1899).
- Der Harnstoffgehalt einiger tierischer Flüssigkeiten. *Pflügers Arch.* **74**, 357 (1899).
- SCHÜTZ, J.: Zur Kenntnis der quantitativen Pepsinwirkung. *Z. physiol. Chem.* **30**, 1 (1900).
- SCHULZ, F. N. u. F. v. KRÜGER: Das Blut der Wirbeltiere. *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, Bd. I, I. Hälfte, S. 1141. Jena 1925.
- SCHULZE, E.: Über den Umsatz der Eiweißstoffe in der lebenden Pflanze. *Z. physiol. Chem.* **24**, 18 (1897).
- u. E. WINTERSTEIN: Über das Verhalten einiger Monoaminosäuren gegen Phosphorwolframsäure. *Z. physiol. Chem.* **33**, 574 (1901).
- SCHUMM, O.: Über das Vorkommen von Albumosen im Blute. *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **4**, 453 (1904).
- SEBELLEN, J.: Studien über die analytische Bestimmungsweise der Eiweißkörper mit besonderer Berücksichtigung der Milch. *Z. physiol. Chem.* **13**, 135 (1888).
- SEEGEN, J.: Zucker im Blute, seine Quelle und seine Bedeutung. *Pflügers Arch.* **34**, 388 (1884).
- Zur Umwandlung des Peptons durch die Leber. *Pflügers Arch.* **37**, 326 (1885).
- SEVERIN, J. B.: Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung von N-haltigen Substanzen der Carotis bei nephrektomierten Hunden. Inaug.-Diss. Gießen 1908.
- SIEBECK, R.: Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken. Tübingen: J. C. B. Mohr 1920.
- SIMON, G.: Beitrag zur Kenntnis der Eiweißkörper der Kuhmilch. *Z. physiol. Chem.* **33**, 466 (1901).
- SJOLLEMA, B. u. C. W. G. HETTERSCHY: Über die Bestimmungen von RN im Blute. *Biochem. Z.* **84**, 371 (1917).
- SNAPPER, I.: Chemie des Blutes. *Jber. Physiol.* **1**, 197 (1920).
- SNYDER, F. F.: Konzentration der Aminosäuren, des Harnstoffs und des Gesamt-RN im fetalen und mütterlichen Blut von Kaninchen während der Trächtigkeit. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 804 (1929); *Ber. Physiol.* **52**, 481.
- SÖRENSEN, S. P. L.: On the coagulation of proteins by heating. *Medd. Carlsberg Labor. (dän.)* **15**, 1 (1925); *Ber. Physiol.* **32**, 441.
- u. E. JÜRGENSEN: Über die Hitzeoagulation der Proteine. I. Mitt. Wird die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung durch Koagulation geändert? *Biochem. Z.* **31**, 397 (1911).
- SOETBEER, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Urämie. *Verh. 26. Kongr. inn. Med. Wiesbaden* 1909.
- SOMOGYI, M.: Stickstoffhaltige Substanzen in Zinkfiltraten von menschlichem Blut. *J. of biol. Chem.* **87**, 339 (1930); *Ber. Physiol.* **57**, 613.

- SPIEGEL-ADOLF, M.: Physikalisch-chemische Analyse der Hitzeveränderungen der Proteine. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Reversibilität der Eiweißdenaturierung. *Naturwiss.* **15**, 799 (1927); *Ber. Physiol.* **43**, 358.
- SPIRO, K.: Über die Beeinflussung der Eiweißkoagulation durch N-haltige Substanzen. *Z. physiol. Chem.* **30**, 182 (1900).
- STADELMANN, E.: *Peptonurie*. Wiesbaden 1894.
- STEINITZ, H. u. H. SIMCHOWITZ: Über die Verteilung des Reststickstoffs im menschlichen Blut. *Klin. Wschr.* **1**, 732 (1929).
- STEPP, W.: Der Restkohlenstoff des Blutes in seinen Beziehungen zum RN bei verschiedenen Krankheiten. Mit besonderer Berücksichtigung der Nierenkrankheiten. *Arch. klin. Med.* **120**, 384 (1916).
- STOCKHEIM, W.: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Thyroxins. *Pflügers Arch.* **228**, 469 (1931). (Inaug.-Diss. Bonn.)
- STÖHR, R.: Bemerkungen zu der Arbeit von A. LUBLIN: Die Bestimmung des RN durch direkte Neßlerisation. *Z. physiol. Chem.* **203**, 154 (1931).
- STRAUSS, H.: *Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit und deren Behandlung*. Berlin: August Hirschwald 1902.
- Der RN in seinen Beziehungen zur Urämie und zur Prognose von Nephritiden. *Arch. klin. Med.* **106**, 219 (1912).
- Über Urämie. *Med. Klin.* **11**, 376 (1915).
- Die Nephritiden. Abriß ihrer Diagnostik und Therapie auf Grund der neueren Forschungsergebnisse. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1916.
- SWANSON, W. W.: A study of the occurrence of peptide nitrogen in the blood. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 193 (1924); *Ber. Physiol.* **32**, 296.
- TAYLOR, A. E. and F. HUTTON: On the estimation of non-protein nitrogen and glucose in finger blood. *J. of biol. Chem.* **22**, 63 (1915).
- and H. B. LEWIS: A study of the protein metabolism under conditions of repeated hemorrhage. *J. of biol. Chem.* **22**, 71 (1915).
- TEBB, M.: The precipitation of Proteids by Alcohol and certain other Reagents. *J. of Physiol.* **30**, 25 (1904).
- THIMANN, K. V.: Die Fällung der basischen Aminosäuren aus den Proteinen mit Phosphorwolframsäure. *Biochemic. J.* **24**, 368 (1930); *Ber. Physiol.* **58**, 29.
- THOMAS, L. CANNIFF: Finger blood method for mikro-Kjehldahl non-protein nitrogen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 348 (1930).
- TOMITA, M.: Beiträge zur Embryochemie der Reptilien. II. Y. NAKAMURA: Über das Verhalten des im Reptilienei vorhandenen R-N bei der Bebrütung. *J. of Biochem.* **10**, 357 (1929); *Ber. Physiol.* **52**, 717.
- TOTH, A.: Ultrafiltration kleiner Flüssigkeitsmengen mittels der Zentrifuge. *Biochem. Z.* **191**, 355 (1927).
- TSCHARNY, A. M.: Die Rolle der Lunge im intramediären N-Stoffwechsel. I. Der Gehalt an Gesamt- und RN im rechten Herzen und im arteriellen Blute in der Norm und nach intravenöser Seruminjektion. *Biochem. Z.* **188**, 372 (1927).
- u. S. KRASSOWITZKAJA: Die Rolle der Lunge im intramediären N-Stoffwechsel. II. RN-Gehalt des von der isolierten Lunge ab- und zufließenden defibrinierten Blutes. *Biochem. Z.* **188**, 378 (1927).
- TRAUTMANN, S. et CH. DEVILLER: Dosage de l'azote résiduel après défécation de l'urée par le xanthidrol. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 1016 (1932).
- UMBER, F.: Der heutige Standpunkt in der Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **49**, 401 (1923).
- URBACH, C.: Quantitative Bestimmung des Reststickstoffs im Blute mittels des Stufenphotometers. *Biochem. Z.* **252**, 406 (1932).
- URBACH, E.: Beiträge zu einer physikalischen und pathologischen Chemie der Haut. VII. Über den RN-Gehalt der Haut sowie den N-Gehalt seiner Fraktionen bei mit Juckreiz vergesellschafteten Dermatosen sowie der Psoriasis. *Arch. f. Dermat.* **163**, 74 (1931); *Ber. Physiol.* **62**, 285.
- u. G. SICHER: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. VI. Über den RN-Gehalt der Haut sowie den N-Gehalt seiner Fraktionen in der Norm, bei Nierenerkrankungen und unter experimentell geänderten Bedingungen. *Z. exper. Med.* **76**, 483 (1931).

- VIRCHOW, R.: Über ein eigentümliches Verhalten albuminöser Flüssigkeiten bei Zusatz von Salzen. *Virchows Arch.* **6**, 572 (1854).
- VOTT, E.: Ein Beitrag zur Bestimmung des Eiweißstickstoffs. *Z. Biol.* **84**, 153 (1926).
- VOLHARD, F.: Nieren und ableitende Harnwege. *Handbuch der inneren Medizin* von MOHR und STAEHELIN. Berlin: Julius Springer 1931.
- WANNER, F.: Beiträge zur Chemie des Sputums. *Arch. klin. Med.* **75**, 347 (1903).
- WECHSLER, E.: Zur Technik der Phosphorwolframsäurefällungen. *Z. physiol. Chem.* **73**, 138 (1911).
- WEISE, W.: Bestimmung des RN im Blut und Serum. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. 4, Teil 4, S. 1071. 1927.
- WEISS, O.: Physiologie der Ernährung und der Zirkulation des Auges. *KURZES Handbuch der Ophthalmologie*, Bd. 2. Berlin 1932.
- WETTERDAL, P.: Studien über den R-N, Harnsäure und Aminosäuregehalt im Blute Schwangerer und Frischentbundener mit Albuminurie, Eklampsismus und Eklampsie. *Acta obstetr. scand. (Stockh.)* **7**, 275 (1928); *Ber. Physiol.* **50**, 402.
- WEYL, TH.: Weiteres über das Verhalten von Eiweißkörpern zu Aceton. *Z. physiol. Chem.* **65**, 246 (1910).
- WIECHOWSKI, W.: Über „mechanische Denaturierung“ von Eiweißkörpern und das Trocknen von Organen zwecks biologischer Untersuchung. *Biochem. Z.* **81**, 278 (1917).
- WILENSKI, B. A.: Über Ultrafiltration als Enteiweißungsmethode für die Bestimmung des Amino- und RN im Blute. *Biochem. Z.* **204**, 433 (1928).
- WILL, G.: Die Beeinflussung des R-N-Spiegels im Organismus durch die Nebennieren. *Arch. f. exper. Path.* **160**, 317 (1931).
- WILLIAM, J. A. M.: Über den Gebrauch der Salicylsulfonsäure zum Nachweise der Albumosen und Peptone. *Brit. med. J.* **16**, 20 (1892).
- WILLHEIM, L. BALL, M. MANDULA: Zur Frage der Eiweißkörper mit BENCE-JOHNESScher Reaktion. Zugleich ein Beitrag zum Problem der Reversibilität der Hitzezerinnung. *Biochem. Z.* **180**, 231 (1927).
- WINTERITZ u. Z. STARY: Eine einfache Methode der RN-Bestimmung im Blutstropfen. *Med. Klin.* **1930**, Nr 28.
- WITSCH, K.: Untersuchungen über die Organveränderungen und das Stoffwechselgeschehen im Hungerzustand. *Pflügers Arch.* **211**, 185 (1926).
- WODON, R.: Sur les valeurs de l'azote résiduel du sang. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 740 (1922).
- WOLPE, G.: Über Aminosäuren im Blutserum, im Liquor cerebrospinalis und in Punktionsflüssigkeiten. *Münch. med. Wschr.* **71**, 363 (1924).
- WU, H.: Studies of denaturation of proteins. II. Coagulation by alcohol. *Chin. J. Physiol.* **1**, 81 (1927); *Ber. Physiol.* **41**, 461.
- Eine Theorie der Denaturierung und der Koagulation der Proteine. *Amer. J. Physiol.* **90**, 562 (1929).
- WYMAN, L. C. and B. S. WALKER: Studien über Nebenniereninsuffizienz. V. R-N- und Harnstoffspiegel im Blut nebennierenexstirpierter Ratten. *Amer. J. Physiol.* **89**, 349 (1929); *Ber. Physiol.* **52**, 452.
- ZONDEK, H.: Funktionsprüfungen bei Nephritis und orthotischer Albuminurie im Kindesalter. *Z. klin. Med.* **82**, 78 (1916).
- ZUNZ, E.: Die fraktionierte Abscheidung der peptischen Verdauungsprodukte mittels Zinksulfat. *Z. physiol. Chem.* **27**, 219 (1899).

Einleitung.

Nachdem gegen Ende des vorigen Jahrhunderts zur Beantwortung physiologisch-chemischer Fragen die Stickstoffbestimmung in Filtraten enteweißter Gewebe immer häufiger angewandt wurde und damit die Bedeutung dieses N-Wertes klarer zutage trat, war es nur noch ein kleiner Schritt, diese Arbeitsweise auf das Blut als „flüssiges Gewebe“ zu übertragen und damit auch der klinischen Anwendbarkeit zuzuführen. Dies hatte naturgemäß eine außerordentliche Erweiterung des Anwendungsgebiets der einschlägigen Methoden

im Gefolge, welche ihrerseits Ansporn zu Verbesserung und Verfeinerung der Methodik gab. Besonders begünstigt wurde diese Entwicklung durch das 1883 von KJELDAHL angegebene Verfahren zur Bestimmung des N in organischem Material. Hierdurch wurde dem Nichtchemiker eigentlich erst die Bestimmung dieses N weitgehend ermöglicht.

So entstand in der Folgezeit ein äußerst umfangreiches und reichhaltiges Schrifttum chemischer, physiologischer und klinischer Art über diesen „Reststickstoff“ (RN). Dieses Schrifttum ist so zerstreut in der in- und ausländischen Fachliteratur, und die Befunde und Schlußfolgerungen vieler Arbeiten weichen derart voneinander ab, daß es schwierig ist, daraus ein geschlossenes Bild der gesamten Materie zu erhalten.

Um einen raschen Überblick über das ganze Problem zu ermöglichen, soll hier versucht werden, die Divergenzen der einzelnen Arbeiten zu klären und darüber hinaus eine zusammenfassende und kritische Darstellung der ganzen Materie zu geben.

Für die Anregung hierzu und seine stets hilfsbereite Förderung sei Herrn Professor Dr. phil. et med. JUNKERSDORF der ergebenste Dank gesagt.

I. Der RN und seine Bestimmung.

1. Der Begriff des RN.

Wenn man heute allgemein unter RN den N eines enteweißten Substrates versteht, so ist damit noch keine eindeutige Begriffsbestimmung gegeben, da je nach der Art des Enteweißungsmittels der erzielte RN-Wert größer oder kleiner sein kann. Es ist also erklärlich, wenn die Zugehörigkeit einer Reihe N-haltiger Substanzen zum RN umstritten ist, da diese Substanzen in Abhängigkeit von der angewandten Methodik in den Filtraten nachgewiesen werden konnten oder fehlten. Auch grundsätzliche Einwände wurden zum Teil erhoben. Das ist vor allem der Fall bei den höchsten Eiweißabbauprodukten, den Albumosen und Peptonen¹, ferner bei den Oxyproteinsäuren und den N-haltigen Lipiden.

Nachdem bis zu Anfang dieses Jahrhunderts der RN-Begriff noch als etwas Feststehendes und klar Umschriebenes angesehen worden war, scheint es schon WANNER (1903) notwendig zu sein, zu betonen, daß der wirkliche RN nicht nur aus dem N der von ihm verwandten Zinksulfatfiltrate besteht, sondern daß hierzu außerdem noch der Albumose-N gehört. Dasselbe ist der klaren Definition von STRAUSS (1902) zu entnehmen, dessen „Retentions-N“ der „nicht an Eiweiß gebundene Gesamt-N“ ist. RONA und MICHAELIS (1907) legen bei der Ausarbeitung ihrer Adsorptionsmethoden ebenfalls besonderen Wert darauf, die Peptone im RN zu erfassen, und auch FREUND (1908) rechnet sie nicht zum koagulablen Eiweiß. Der Peptonbegriff ist ja überhaupt erst aus der Eigenschaft dieser Verbindungen entstanden, nicht koagulabel zu sein, aber Biuretreaktion zu geben. Wenn also SCHMIDT (1908) und SOETBEER (1909) mit dem Begriff des „abiureten-N“ arbeiten, so liegt schon in diesem Namen die Tatsache, daß diese Autoren ihm Peptone nicht zurechnen. Auch SCHMITZ (1908) und SEVERIN

¹ In dieser Arbeit werden die höheren Eiweißabbauprodukte, früher Albumosen und Peptone genannt, mit ABDERHALDEN unter dem Sammelbegriff „Peptone“ gefaßt, soweit nicht die Bezeichnungen einzelner Arbeiten zitiert werden müssen.

(1908), Schüler von SOETBEER, bestimmen in ihrem „Filtrat-N“ und „durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren N“ die höheren Eiweißabbauprodukte nicht mit, da diese nachgewiesenermaßen vom fällenden Reagens, das diese Autoren anwandten, mit niedergeschlagen werden. Noch weiter geht PHILIPP (1913), der außer den Peptonen noch die Proteinsäuren nicht im RN erfaßt wissen will. Auch STEPP (1916) läßt bewußt die Oxyproteinsäuren teilweise unbestimmt und steht mit PHILIPP zusammen dadurch im Gegensatz zu anderen Autoren¹, nach deren Angaben die Oxyproteinsäuren erheblichen Anteil an der Gesamtmenge des RN haben. HOHLWEG (1915) und FISCHER (1918) rechnen dagegen Peptone zum RN und SJOLLEMA und HETTERSCHY (1918) machen es besonders der Methode BANG zum Vorwurf, höhermolekulare Polypeptide nicht mit zu erfassen. Dem hält BANG (1918) entgegen, daß es geradezu ein Vorteil seines Phosphormolybdänreagenzes sei, Peptone besser als andere Fällungsmittel niederzuschlagen: „Auch diese sind ja doch als Eiweiß zu betrachten.“ HAHN (1921) wiederum legt besonderen Wert auf die Bestimmung der Peptone im RN, da er ihnen eine hohe diagnostische Bedeutung beimißt und auch HILLER und v. SLYKE (1922) setzen sich eingehend mit dieser Frage auseinander. SCHOEN (1926) läßt ebenfalls die höchsten Spaltprodukte des Eiweißes im RN erscheinen und auch KOTSCHNEFF (1926) hält einen großen Teil des RN, der weder als Harnstoff-N noch als Aminosäure-N angesprochen werden kann, für den N von Polypeptiden.

Die Entscheidung darüber, ob Peptone dem RN zuzurechnen sind, wird leichter zu treffen sein, wenn wir uns ihr Vorkommen im Organismus vergegenwärtigen, da diese Frage nur dann von Wichtigkeit ist, wenn wir mit dem Vorkommen von Peptonen in den untersuchten Substraten rechnen müssen. Um uns hiervon ein Bild machen zu können, wollen wir uns die Befunde hierüber in dem am häufigsten untersuchten Substrat, dem Blut, ansehen.

Über das Vorkommen von Peptonen im Blut ist lange diskutiert worden. HOFMEISTER (1880) erwähnt in einer Arbeit über Peptonurie: „... daß ein Eiterherd nur dann an Blut und Harn beträchtlichere Mengen Peptone abgeben kann, wenn darin Eiterzellen in größerer Anzahl zugrunde gehen“. Er zählt eine Reihe von Krankheiten auf, bei denen er eine Peptonurie nachweisen konnte, und man muß zu dieser pyogenen Peptonurie nach seinen oben zitierten Worten wohl eine Peptonämie annehmen. Auch v. JAKSCH (1883) arbeitete über Peptonurie und kommt dabei zu ähnlichen Resultaten. Er fand außerdem im Blut auf der Höhe der Eiweißverdauung einen nicht unerheblichen Peptongehalt. Zu gänzlich anderen Ergebnissen kommt NEUMEISTER (1887), der niemals auch nur die geringsten Spuren von Peptonen fand, selbst bei reichlicher Gegenwart derselben im Darm nicht.

Damit ruhte die Diskussion hierüber längere Zeit, bis LANGSTEIN (1903) Pepton im Blut von 3 Ochsen, 7 Pferden und 2 herzsuffizienten Menschen nachwies. EMBDEN und KNOOP (1903) konnten Peptone im normalen Blut feststellen, während ABDERHALDEN und OPPENHEIMER (1904) diese Befunde auf eine unvollkommene Methodik zurückführen. Diese Autoren geben an, daß Albumosen (Peptone neuerer Nomenklatur, Anmerkung des Verf.) auf keinen Fall zu den normalen Blutbestandteilen zu rechnen sind, zum mindesten nicht in einer Quantität, die ihnen physiologische Bedeutung verleiht. Das Vorkommen von geringen Spuren wollen sie indes nicht ausschließen. Zu anderen Resultaten kommen v. BERGMANN und LANGSTEIN (1905), nach deren Erfahrungen Peptone ein fast konstanter Bestandteil des Blutes sind. Sie weisen auch darauf hin, daß KRAUS² schon bei Typhus und Pneumonien Peptone im Blut nachweisen konnte. Gleichsinnig sind die Befunde von MORAWITZ und DIETSCHY (1906), die Peptone im Blut bei 7 Hunden fanden.

¹ CZERNECKI, W. (1910), J. FEIGL (1918), C. DEUTSCHBERGER (1928).

² KRAUS in v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 609. Berlin 1906. Zit. nach BECHER und HERRMANN.

ABDERHALDEN und SCHMIDT (1911) lehnen das Vorhandensein von Biuretreaktion gebenden Stoffen im Blut ab, doch haben diese Autoren in einigen Fällen von schwerer Tuberkulose Peptone nachweisen können. HOHLWEG (1915) findet Peptone (Albumosenfraktion), die bei Hunden auch während der Verdauung nicht vermehrt waren. Mit Metaphosphorsäure als Fällungsmittel hat WOLFF (1920) bei Tieren und Menschen niemals Peptone im Blut vermißt. KLEWITZ (1921) entnimmt seinen Untersuchungen, daß schon normalerweise im menschlichen Blut nichtkoagulable biuretgebende Stoffe, kurz Albumosen genannt, vorkommen können. Nach weiteren Untersuchungen dieses Verfassers scheint sich schon normalerweise der Gehalt des Blutes an Peptonen in ziemlich weiten Grenzen zu bewegen. HAHN (1921) glaubt in seiner Methode der Bestimmung des „Doppelstickstoffs“ — von dem noch zu reden sein wird — ein Mittel zur quantitativen Erfassung höherer Eiweißabbauprodukte im Blut gefunden zu haben und verlegt deren Vorkommen bei normalem Blut hauptsächlich in die Blutkörperchen, während sie sich unter pathologischen Zuständen mehr im Serum befinden sollen. CRISTOL (1922) erfaßt mit der Methode von FOLIN und DENIS Substanzen des RN, die positive Biuretreaktion geben, also Peptonnatur haben. Hierher gehören auch die Arbeiten WIDALS (zitiert nach JUNKERSDORF 1922), der während der Eiweißverdauung regelmäßig Peptone im Pfortaderblut annimmt.

Eine Übersicht über dieses Problem geben u. a. auch HÜLSE und STRAUSS (1924), nach deren Feststellungen Peptone im normalen Blutserum in nennenswerter Menge nicht vorhanden sind. Aber sie können nicht mit Sicherheit ausschließen, daß kleine Mengen peptidartiger Bindungen sich auch im normalen RN finden. Dem entgegen stehen die Befunde SWANSONS (1924), der die Anwesenheit einer größeren Menge von Polypeptid-N¹ im Blut für erwiesen hält. SCHLOSSMANN (1925) arbeitet mit dem Begriff des Polypeptid-N nach FOLIN bzw. HÜLSE und STRAUSS. Er macht — wie schon vorher andere Autoren — quantitative Angaben über sein Vorkommen bei Gesunden und zeigt seinen Anstieg im Puerperium.

In mehreren Arbeiten nehmen BECHER und HERRMANN (1925—1932) zu dem Problem Stellung. Sie finden in ihren Blutfiltraten keine Biuretreaktion und konnten auch bei Krankheiten niemals Peptone im enteiweißten Blut nachweisen. Die Zunahme des „gebundenen Aminostickstoffs“ bei Niereninsuffizienzen glauben sie auf gepaartes Glykokoll und Glutamin zurückführen zu können.

SCHOEN (1926) erwähnt das Vorkommen von Peptonen unter pathologischen Bedingungen. CRISTOL und PUECH (1925) finden im normalen Serum außerhalb von Verdauungsperioden keine Polypeptide, und KOTSCHNEFF (1926) weist ähnliche Befunde nach. Während er in Verdauungsperioden bedeutende Mengen des RN als Polypeptid-N fand, sanken diese Werte nüchtern zu kleinen Beträgen herab. Auch MARTENS (1929) findet bei Normalen immer Peptid-N, während CRISTOL (1929) Polypeptide im Blute Eklamptischer und schwerer Diabetiker nachzuweisen vermochte.

Betrachten wir zusammenfassend alle diese Befunde, so erkennen wir, daß das Vorkommen von Peptonen im enteiweißten Blut von nüchternen Gesunden nicht einwandfrei feststeht, während es mit einer Ausnahme (BECHER und HERRMANN) von *allen* Autoren gefunden werden konnte, die im Blute von *Kranken* danach fahndeten.

Hiermit kehren wir zu unserer Frage, ob Peptone dem RN zuzurechnen sind, zurück und müssen zu dem Schluß kommen, daß dies unseres Erachtens nicht zu umgehen ist, wenn man in der Bestimmung des RN ein Hilfsmittel erblickt, Krankheiten festzustellen und aufzuklären. Diese Tatsache verdient hier ausgiebig belegt zu werden, da sie bei der Kritik der Bestimmungsmethoden des RN und der Beurteilung von RN-Werten eine bedeutende Rolle spielt.

Weniger diskutiert wurde die Frage der Zugehörigkeit des Lipoid-N zum RN. Sie wurde von GREENWALD (1915) aufgeworfen, der die Forderung stellte, daß die Lipoide vom Fällungsmittel mit dem Eiweiß niedergeschlagen werden

¹ Es werden hier auch die Befunde über Polypeptid-N angeführt, da die Übergänge zwischen dem, was „Peptone“ und was „Polypeptide“ genannt wird, fließend sind und Reaktionen der nachgewiesenen Stoffe meist nicht angegeben werden. E. FISCHER faßte Albumosen und Peptone unter dem Begriff „Peptide“ zusammen.

sollen und nicht als RN-Bestandteil bestimmt werden dürften. „This (Lipoid-N), though non-protein, scarcely belongs in the same fraction as urea and amino-acid nitrogen.“ FOLIN und DENIS (1906) schließen sich seiner Forderung an und FEIGL (1918) verwirft ausdrücklich alle Fällungsmittel, die den Lipoid-N — der im Blut bis zu 6 mg-% ansteigen kann — nicht als kolloidal zurückhalten. Auch BECHER (1921) streift diese Frage, ohne jedoch entschiedene Stellung zu ihr zu nehmen.

Die Begründung GREENWALDS klingt wenig überzeugend, und sein Vorgehen scheint nicht unbedenklich zu sein; denn mit welchem Recht dürfte man sonst andere Substanzen, z. B. Kreatin oder Purine, im RN erfassen, die keinen direkten Zusammenhang mit Harnstoff oder Aminosäuren haben? Auch FEIGLS Forderung, im RN nur Kristalloide zu fassen, erscheint unhaltbar, wenn man sich entschließt, Körper mit Peptonnatur dem RN zuzuzählen. Und warum sollten nicht auch Hyperlecithinämien schon ihren Ausdruck in einer Erhöhung des RN finden? Tatsächlich ist auch unseres Wissens dies Problem sonst von keiner Seite aufgegriffen und beleuchtet worden, so daß man wohl den Lipoid-N als Bestandteil des RN ansehen darf.

Der Begriff des RN scheint nach unserer Ansicht hiernach in der Theorie festgelegt zu sein als Summe des gesamten Nichteisweiß-N von Geweben und Körperflüssigkeiten: nach oben, der Molekulargröße nach, begrenzt von den Peptonen, nach unten von dem kleinsten N-Baustein, dem Ammoniak.

Wir wollen jetzt sehen, in welcher Form uns der RN tatsächlich entgegentritt, und wie sein Auftreten in der Praxis übereinstimmt mit den Forderungen der Theorie.

Der Begriff RN ist unter einer Reihe von verschiedenen Namen gefaßt worden. Wir finden ihn als „Nichtfällbarer-N“ (HIRSCHLER 1886), „Nichteisweiß-N“ (SEBELIEN 1888), „Nichtkoagulabler-N“ (SCHÜTZ 1900), „Rest-N“ (JACOBI 1900), „Schlacken-N“ (ASCOLI 1901), „Extraktiv-N“ (SIMON 1901), „Retentions-N“ (STRAUSS 1902), „Abiureter-N“ (SCHMIDT 1908), „Filtrat-N“ (SEVERIN 1908), „N des enteisweißten Blutserums“ (PHILIPP 1913), „Nichtprotein-N“ (FEIGL 1916), „Kristalloid-N“ (FEIGL 1918), „N der dialysierbaren Serums-substanzen“ (KALMYKOFF 1924).

Diese Namen beziehen sich alle mehr oder weniger auf denselben Begriff und tragen zum Teil ihre Definition in sich, kennzeichnen aber gleichzeitig die Mannigfaltigkeit der Anschauung auf diesem Gebiet. Heute hat sich wohl allgemein der Name „RN“ in Physiologie und Pathologie eingebürgert, ohne daß jedoch damit, was noch gezeigt wird, immer die gleiche Größe erfaßt wird, wie das der Theorie nach gefordert werden müßte.

Die Schwierigkeit, den RN in seinem theoretisch festgelegten Umfang zu erfassen, liegt einerseits in der Schwierigkeit seiner Isolierung aus einem Gemisch kolloidaler und kristalloider Bestandteile, andererseits in der Mannigfaltigkeit der Verbindungen, aus denen er zusammengesetzt ist.

Um seine Zusammensetzung — seine Isolierung und Bestimmung wird anschließend besprochen — einfacher überblicken zu können, wurde von BANG ¹

¹ Eine Unterteilung des RN finden wir schon lange vor BANG, doch wurde erst dessen klares Schema von anderen Autoren aufgegriffen und ging weitgehend in die Literatur ein. Schon 1899 finden wir bei SCHÖNDORFF (Pflügers Arch. 74, 357) Angaben über den Anteil des Harnstoff-N am RN. ASCOLI (Pflügers Arch. 87, 103) teilt 1901 seinen RN („Gesamt-

(1916) ein Einteilungsschema geschaffen. Er teilt den RN in zwei Fraktionen auf: Die „summarische Harnstofffraktion“, die aus Ur^+ -N, NH_3 -N und Spuren anderen Stickstoffs gebildet wird, und die „summarische Aminosäurenfraktion“, aus Amino-N, Ur^- -N, Kreatin-N und Indican-N zusammengesetzt. Nach der Darstellung von SCHOEN (1926) ergibt sich daraus folgendes Bild:

RN	{	a) Harnstofffraktion	{	Harnstoff	{	Harnfähige Substanzen, vermehrt bei Störung der Ausscheidung (Niereninsuffizienz)
				Ammoniak		
		b) Aminosäurenfraktion	{	Kreatin	{	Produkte des intermediären Stoffwechsels, vermehrt bei Autolyse (akute gelbe Leberatrophie)
				Kreatinin		
				Purine		
				Indican		
				Aminosäuren		

Diese Einteilung folgte nicht nur einem theoretischen Bedürfnis, sondern ergab sich zwanglos aus der Art der Bestimmung des RN und seiner Komponenten: außer dem RN selbst wurde zuerst der Ur^+ -N bestimmt und dann aus der Differenz $RN - Ur^+$ -N der Aminosäure-N berechnet¹. Daß gerade der Ur^+ als erste selbständig bestimmte Komponente des RN auftrat, ist durch die Tatsache bedingt, daß schon lange vor Auftreten des RN-Problems sich zahlreiche Autoren² mit dem Ur^+ des Blutes beschäftigt hatten. Seine Bestimmung kann geradezu als Vorläufer der Bestimmung des RN angesehen werden und ist von dieser — vor allem in der französischen Klinik — keineswegs verdrängt worden. So kannte man schon früh die Höhe des Ur^+ -Spiegels im Blut, also auch seine Höhe in N ausgedrückt. Bei Gegenüberstellung dieses Ur^+ -N mit dem RN zeigte sich nun, daß ersterer ganz erheblichen Anteil am RN hat,

Schlacken-N“) in eine durch PWS fällbare Fraktion, die er „Harnstoff + Monoamido-N“ nennt, und bestimmt außerdem den Ur^+ -N, um so einen klaren Einblick in den intermediären Eiweißstoffwechsel zu gewinnen. 1902 untersucht STRAUSS (Die Nephritiden, Berlin 1902) ein großes klinisches Material chemisch, indem er außer dem RN auch den Ur^+ -N, Ur^- -N, NH_3 -N bestimmt und einen undefinierten Stickstoffrest anführt. OBERMAYER und POPPER [Z. klin. Med. 72 (1911)] stellten 50% des RN als Ur^+ -N fest und 1913 sehen wir auch bei PHILIPP (Med. Klin. 9, 912) eine gesonderte Bestimmung des Ur^+ -N-Anteils am RN. HOHLWEG bringt 1915 (Med. Klin. 11, 331) eine „Albumosenfraktion“, eine „Aminosäurefraktion“ und den Ur^+ -N gesondert als Bestandteile des RN zur klinischen Diskussion.

¹ Auch Unterteilungen der Aminosäurefraktion werden von verschiedenen Autoren gesondert behandelt und benannt. So führen GETTLER und BAKER (zit. nach FEIGL 1918) den Begriff „Residual-N“ ein für den Rest der Aminosäurefraktion nach Abzug einer gesondert bestimmten N-Summe, die das Kreatinin, Kreatin und die Harnsäure umfaßt. FEIGL (1916) versteht unter Residual-N mit einigen amerikanischen Autoren gemeinsam den berechneten Aminosäure-N nach BANG und stellt ihn in Gegensatz zu bestimmten Aminosäure-N. In Frankreich wird unter „azote résiduel“ der Nihtharnstoff-Anteil des RN verstanden. Die Bezeichnung „Residual-N“ ist also geeignet, zu Verwechslungen Anlaß zu geben. Siehe VOLHARD 1931. SNAPPER (1920) nennt den „RN im engeren Sinne“ den RN ohne Uream, und HAHN (1921) führt, wie schon kurz erwähnt, den Begriff des „Doppel-N“ ein, unter dem er die Fraktion des komplexen RN versteht, die den N der höheren Eiweißabbauprodukte umfaßt. MADSEN (1923) bezeichnet den normalen Organ-RN als „Extraktiv-N“, während er den pathologisch erhöhten RN „Retentions-N“ nennt.

² MARCHAND (1837) fand beim Hammel nach Ureterenunterbindung 125 mg-% Ur^+ . Ausführliche Literaturangaben bei SCHÖNDORFF (1899).

der sogar meistens wesentlich größer gefunden wurde, als die Summe des N aller anderen RN-Komponenten.

Ur⁻ und Purine im Blut wurden u. a. von HIS und HAGEN (1900) bestimmt und sind in der Folgezeit hauptsächlich von STRAUSS (1902) und FEIGL (1918) an großem klinischen Material kritisch betrachtet worden.

Als weiterer Bestandteil des RN fand der NH₃-N nähere Betrachtung und umfangreiche Feststellung (STRAUSS 1902). Ihm folgt der Nachweis von Aminosäuren im Blut (NEUBERG und RICHTER 1904, ABEL 1913, ABDERHALDEN 1913). Eine besonders umfangreiche Gruppe des RN stellte CZERNECKI 1910, wie schon angedeutet, in den Oxyproteinsäuren des Blutes fest. Obwohl sie nach seinen Befunden bis zu 40% des ganzen RN betragen können, fand seine Arbeit wenig Beachtung in der Literatur über den RN. FEIGL (1918) erwähnt die Oxyproteinsäuren zwar als Bestandteile des RN, doch werden sie erst 1928 (DEUTSCHBERGER) wieder breiter diskutiert und ihre wichtige Stellung im RN-Problem bestätigt.

Als klinisch wichtig wird dann das Indican (Literatur bei ROSENBERG 1920) im Blut gefunden und seinem Auftreten als markanter — wenn auch quantitativ nicht bedeutender — RN-Bestandteil große diagnostische Beachtung geschenkt. Einen breiten Raum nimmt seit FOLIN und DENIS (1914) auch das Kreatinin und das Kreatin ein, von denen später noch zu sprechen sein wird.

Um weiter die Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung des RN zu charakterisieren, seien hier weitere Komponenten aufgeführt, die zwar jede für sich mit ihrem N einen prozentual kaum festlegbaren Teil des RN ausmacht, in ihrer Gesamtheit aber und unter pathologischen Bedingungen wohl in Erscheinung zu treten vermögen. Hierher gehören: Carbaminsäure, Guanidin, Hippursäure, Betain, Carnitin, Phenacetursäure, Indolacetursäure, Glutamin, Phenylacetylglutamin, Glutathion, Ergothionein, Colamin, Tyramin, Adrenalin, Histamin, Carnosin, Cholin, Taurin, Gallenfarbstoffe, Urochromogen, Uroprotsäure, Uroferinsäure, Chondroitinschwefelsäure, Adenosin, Guanosin, Adenylsäure, Guanylsäure, Inosinsäure.

Diese Aufzählung erhebt keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit und muß vor allem durch die früher erwähnten Stoffe — Peptone, Polypeptide, Oxyproteinsäuren, Lipoide, Aminosäuren usw. — ergänzt werden, um einen rechten Begriff von der möglichen Zusammensetzung des RN zu geben.

2. Bestimmungsmethoden und ihre Bewertung.

Die Summe aller dieser Substanzen soll nun als RN bestimmt, also aus einem Milieu isoliert werden, das außer den Eiweißkörpern mit ihrer labilen Konstitution und den zahlreichen N-haltigen Bestandteilen auch die mannigfaltigsten N-freien Substanzen des Organismus umfaßt.

Die Schwierigkeiten, die uns hierbei entgegengetreten, setzen zum Teil schon vor der eigentlichen RN-Bestimmung ein. Hier ist vor allem das häufig geübte Zusetzen von gerinnungshemmenden Mitteln zum Blut zu nennen. Daß diese Mittel nicht indifferent in bezug auf den erzielten RN-Wert sind, zeigen Arbeiten von FALTA und RICHTER-QUITNER (1919), MINICH (1923) und HIMMERICH (1927), die mit verschiedenen Mitteln verschieden hohe RN-Werte erhielten. Auch das Defibrinieren — geringe Wasserverschiebungen bei der Serumbildung ergeben im Serum höhere RN-Werte als im Plasma (FALTA und R. QUITNER) —

und das Aufbewahren auf Eis kann hierbei von Einfluß sein. Überhaupt ist beim Aufbewahren von zu untersuchendem Blut oder Gewebe an RN-Erhöhungen durch Autolyse zu denken. Ebenfalls ist die Wirkung von Antiseptica (Formol, Chloroform) wegen ihres Einflusses auf den Gang der Enteiweißung zu berücksichtigen und fernerhin ist zu beachten, daß auch die Menge des Ausgangsmaterials zur Analyse nicht ohne Bedeutung ist. RICHTER-QUITTNER (1919) hält selbst bei Mikroverfahren 2 ccm für das äußerste Minimum und kritisiert BANG, der von 2—3 Tropfen Blut ausgeht. Blut sei keine ionisierte Lösung und ein Tropfen Blut niemals mit einem zweiten Tropfen identisch. Auch PETSCHACHER (1922) kommt zu ähnlichen Resultaten.

Demgegenüber haben wir selbst gut übereinstimmende Werte mit BANGS Mikromethode erzielt und möchten auch auf das klinisch am häufigsten benutzte Mikroverfahren hinweisen, das der Blutzuckerbestimmung nach HAGEDORN-JENSEN, bei dem aus ähnlich geringen Mengen Blut gute Resultate gewonnen werden, obwohl die Größenordnung der bestimmten Substanz sich in ähnlichen Grenzen hält wie die des RN.

Methodologische Einwände fordern weiterhin bei Enteiweißung ein Ausschließen der Einflüsse verschiedener Konzentration sowohl der Kolloide als auch der Kristalloide und Wahrung der optimalen Wasserstoffionenkonzentration. PRIBRAM und KLEIN (1923) und ARTOM (1927) wiesen in neuerer Zeit wieder auf diese Punkte hin.

Von allergrößter Bedeutung ist aber bei jeder Enteiweißung die Beachtung des Einflusses der Adsorption. Es gibt keine Methode, bei der sie mit Sicherheit ausgeschaltet werden könnte, sei es im Hinblick auf das entstehende Koagulum oder auf das Fällungsmittel selbst. RICHTER-QUITTNER (1919) und CASCAO DE ANCIAES (1924) stellen Verluste hierdurch fest, die bis zu 100% erreichen können! Auch FONSECA (1924), LAMOTH (1929), DELCOURT-BERNARD (1930) und FIESSINGER und HERBAIN (1930) sprechen sich in ähnlichem Sinne aus.

Das Problem wird, nach unserer Definition des RN, besonders schwierig dadurch, daß die Grenze zwischen RN und Eiweiß nicht einfach durch die Grenze zwischen Kolloiden und Kristalloiden¹ gezogen ist, da zumindest sicher Peptone und Lipode kolloidaler Natur sein können.

Dieser Auffassung — daß also auch kolloidale Bestandteile im RN enthalten sein können — steht allerdings die Anschauung einiger Autoren entgegen. Über die Meinungsverschiedenheit darüber, Peptone und Lipode als RN-Komponenten ansehen zu müssen, wurde schon berichtet. PHILIPP (1913) verlangt die völlige Trennung von Kolloiden und Kristalloiden, um eine vollkommene Enteiweißung zu erhalten. Er sagt aber weiter: „Doch muß man sich vor Augen halten, daß der auf diese Weise erhaltene Filtrat-N nicht mit dem

¹ Zur Frage der Größe der dispersen Phase von Blutlösungen möchten wir auch die Ansicht von WILENSKI (Biochem. Z. 204, 433) erwähnen. Dieser Autor stellte fest, daß der N von Ultrafiltraten die gleiche Höhe behält, auch wenn die Filter ungleichartig hergestellt waren, und verschieden dicke Kollodiumschichten enthielten. „Dies trifft jedoch nur so lange zu, als die Filter für Eiweiß undurchlässig bleiben; sobald Eiweißstoffe durchgehen, steigt der Gehalt der Ultrafiltrate an RN und Amino-N steil an. Aus diesem Befund ist zu schließen, daß das Blut anscheinend keine N-haltigen Substanzen enthält, deren Teilchengröße eine Mittellage einnimmt zwischen den Dimensionen der Eiweißteilchen auf der einen Seite und denen der einfachen Polypeptide auf der anderen.“ Obwohl wir den Befunden WILENSKIS eine andere Deutung geben möchten, glaubten wir, sie hier zitieren zu sollen.

RN im engeren Sinne identisch ist, worunter man eben nur den Filtrat-N nach Hitzekoagulation versteht.“ FEIGL (1918) definiert den RN geradezu als eine Summe von Kristalloiden als N berechnet, und auch RUSZNYAK und HETÉNYI (1921) halten die RN-Bestimmung für eine Isolierung des kristalloiden Teils des N. Wir glauben jedoch an unserer Definition des RN als *gesamten* Nicht-eiweiß-N festhalten zu müssen und bauen hierauf die Kritik der im folgenden aufgeführten Bestimmungsmethoden des RN auf.

Bei der *Bestimmung des RN* ist zu unterscheiden 1. die Isolierung der N-haltigen Bestandteile des zu untersuchenden Substrates von dem koagulablen Eiweiß, 2. die Bestimmung des N in diesen Substanzen. Beide Arbeitsgänge sind im allgemeinen unabhängig voneinander. Zunächst seien die Isolierungsmethoden, also die Methoden der Enteiweißung besprochen.

Die ideale Methode der Enteiweißung wäre die, bei der das Eiweiß in eine Form übergeführt wird, in der es mühelos und ohne Verlust vom übrigen Substrat getrennt werden kann. Hierbei muß ausgeschlossen sein, daß das Eiweiß andere N-haltige Substanzen durch chemische oder physikalische Bindung an sich ziehen kann. Außerdem darf das enteiweißte Substrat nicht so verändert werden, daß eine nachfolgende Bestimmung des N erschwert ist, und bei all diesem ist die Unabhängigkeit der Methode vom Verdünnungsgrad des Blutes zu fordern. Diese Forderungen sind von einer Reihe von Autoren (HOLWEG und MEYER 1908, GREENWALD 1915, OSZACKI 1913) aufgestellt worden, ohne daß es gelungen wäre, diese „ideale Methode“ der Enteiweißung ausfindig zu machen. Und wenn wir uns noch einmal die Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung organischer Substrate ins Gedächtnis zurückrufen, so erscheint es auch unmöglich, eine Methode zu finden, die allen diesen Forderungen gerecht werden könnte.

Wieweit die bisher angewandten Eiweißfällungsmittel unseren Forderungen entsprechen, soll anschließend gezeigt werden. Hierzu sind sie nach ihrem wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus in Gruppen zusammengefaßt, wobei die Methoden jeder Gruppe gemeinsam behandelt werden, soweit für ihre Wirksamkeit nicht verschiedene Reichweite nachgewiesen ist.

Ultrafiltration. Von relativ einfachem Wirkungsmechanismus sind die Methoden, die auf Ultrafiltration beruhen. Sie gehen von der Voraussetzung aus, daß man die Porengröße des Ultrafilters so wählen kann, daß nur die Stoffe, die man im Ultrafiltrat erfassen will, das Filter passieren können. RUSZNYAK und HETÉNYI (1921), die unseres Wissens als erste diese Methode bei der RN-Bestimmung anwandten, begründen das mit der schonenden Behandlung, die das Substrat hierbei erfährt, während im Gegensatz dazu die Verhältnisse bei der Koagulation von Serum, einem komplizierten Kolloid-Kristalloidgemisch, derart verwickelt seien, daß man nur schwer mit Bestimmtheit sagen könne, ob die ausfallenden Kolloide Kristalloide mit sich reißen oder im Gegenteil solche erst während der Koagulation, durch Zerstörung von Eiweiß-Kristalloidverbindungen, frei würden.

Wenn auch der Kritik der Koagulation beizustimmen ist, so müssen doch bei der Ultrafiltration Bedenken auftreten, in welchem Maße man die Modifizierung der Porengröße in der Hand hat. Wer sagt uns zudem mit Sicherheit etwas über die Molekül- oder Micellengröße der kolloidalen Eiweißlösung; wer, wie mittels Ultrafilters die Grenze zwischen Eiweiß und Pepton erfaßt werden kann?

Daß dies nicht nur theoretische Bedenken sind, zeigen HÜLSE und STRAUSS (1924). Diese fanden, daß sich die Ultrafiltration in der Praxis als nicht brauchbar erwiesen hat, da sowohl die käuflichen DE HAENSCHEN Ultrafilter als auch die nach BECHHOLD hergestellten Eisessigkolloidiumfilter, wenn sie die für Eiweißundurchlässigkeit notwendige Dichte hatten, auch höhere Eiweißspaltprodukte in beträchtlicher Menge zurückhielten. RONA und MISLOWITZER (1923) vergleichen die RN-Werte, die sie mit ihrer kombinierten Adsorptions-

Koagulationsmethode fanden, mit denen durch Ultrafiltration gewonnenen. Die Resultate beider Methoden stimmen fast überein. Aber gerade das scheint uns dafür zu sprechen, daß der N-Wert aus dem Ultrafiltrat zu niedrig ist, wie durch die Kritik der Adsorptionsmethoden noch gezeigt werden soll. Die Möglichkeit erheblicher Adsorption bei der Ultrafiltration zeigt ROSENTHAL (1926), der durch Zusatz geringer Mengen von Natriumoleat den RN im Ultrafiltrat von Hundebut von 20 auf 55% erhöhen konnte. Er führt diese Erhöhung auf ein Freiwerden von RN zurück, der sonst mit Eiweiß verbunden bleibt und deshalb nicht in das Filtrat übertritt.

Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis der Arbeiten WILENSKIS (1928). Er erhält im Ultrafiltrat immer höhere Werte für den RN und den Amino-N als in den Filtraten desselben Blutes nach Fällung mit Trichloressigsäure oder Natriumwolframat. Von der Dicke der Ultrafilter glaubt er dabei in weiten Grenzen unabhängig zu sein (s. Fußnote S. 171). Dagegen stellten HARDING, SWANN und CARY (1928) fest, daß Cystin, zu Blutplasma hinzugefügt, nicht in das Ultrafiltrat übergeht.

Da jedoch mit den verschiedenen Modifikationen der Ultrafiltration¹ bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, inwieweit sich mit ihnen tatsächlich in unserem Sinne enteiweißen läßt, oder inwieweit durch sie Stoffe des Gesamt-RN adsorbiert werden, ist eine endgültige Beurteilung noch nicht möglich, so verlockend und übersichtlich eine Ultrafiltration auch auf den ersten Blick zu sein scheint.

Dialyse. Ebenso wie die Ultrafiltration ist auch die Dialyse abhängig von einer bestimmten Porengröße und Membrandurchlässigkeit, und unterliegt daher sämtlichen Bedenken, welche für erstere geäußert wurden. Die Dialyse wurde zur quantitativen Eiweißbestimmung schon 1875 von HEYNSIUS angewandt. Nach Ansäuern des Blutes benutzte sie SCHENK (1890) neben seiner bekannteren Methode der Enteiweißung mit Quecksilbersalzen.

Zur RN-Bestimmung wird die Dialyse erstmalig von RICHTER-QUITTNER (1919) empfohlen. Diese Autorin erhält mit ihr gleich hohe Werte wie nach Enteiweißung durch Trichloressigsäure oder Hitzeokoagulation. Nach ihrem Urteil ist die Dialyse wegen ihrer Einfachheit als bequemste Methode zur RN-Bestimmung anzusehen. Ur^+ , Ur^- , Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren und Peptone seien sehr gut dialysierbar, so daß durch Dialyse eine Trennung der Eiweißkörper von den übrigen N-haltigen Blutbestandteilen möglich sei.

Mit einer besonderen Modifikation der Dialyse arbeitet KLEWITZ (1921), ohne jedoch Angaben über ihre Reichweite zu machen, und KALMYKOFF (1924) bezeichnet den nach Dialyse gefundenen RN direkt als „Gesamt-N der dialysierbaren Serums-substanzen“. In diesem N ist nach seinen Analysen ein Teil Polypeptid-N enthalten.

Leider finden wir auch bei den auf Dialyse beruhenden Methoden der Enteiweißung keine systematischen Untersuchungen darüber, welche Substanzen dialysabel sind und welche etwa mit dem Eiweiß zurückbleiben; hierbei wird eine Adsorption von Kristalloiden bei der Größe der Diffusionskräfte wohl kaum eine Rolle spielen. Jedenfalls wird man derartige Methoden durchaus einer weiteren Prüfung ihrer Eignung zur RN-Bestimmung für wert erachten müssen.

Eiweißfällung durch Alkohol. Die wasserentziehende Wirkung des Alkohols wird als Ursache angenommen, daß durch ihn Eiweiß aus dem Zustand kolloidaler Lösung zur Ausflockung gebracht wird. Nach HERZFELD (1915) kommt hierzu noch die fallende Wirkung auf die Eiweißabbauprodukte, wodurch nach seiner Theorie auch das Kolloid nicht in Lösung bleiben kann.

Die Beurteilung der Brauchbarkeit des Alkohols zur RN-Bestimmung kann sich auf eine große Reihe von Arbeiten stützen. Schon 1880 gibt HOFMEISTER an, daß Alkohol Pepton fällt. Eine kleine Einschränkung hierzu macht SEEGEN (1885). Er fand bei seinen Versuchen, Pepton aus Blut zu entfernen, daß Alkohol Pepton nicht vollständig fällt. Jedenfalls kann man beiden Arbeiten entnehmen, daß Alkohol über Eiweiß hinaus auch zum Teil mindestens dessen höchste Abbauprodukte fällt, also unseren Forderungen an ein Enteiweißungsmittel zur RN-Bestimmung nicht genügen kann.

¹ TOTH (1927) beschreibt eine Methode der Ultrafiltration mittels Zentrifuge.

ABELES (1891) empfiehlt eine alkoholische Lösung von Zinkacetat zur Blutenteiweißung und kombiniert so zwei Fällungsmethoden. Sein Verfahren ist jedoch äußerst umständlich und unseres Wissens nicht weiter angewandt worden. HIS und HAGEN (1900) erwähnen die Fähigkeit des Alkohols, Albumosen zu fällen, doch sei diese Fällung eine unvollkommene. TEBB (1904) nimmt an, daß Proteide kleinerer Molekulargröße (proteoses and peptones) von Alkohol vollständig gefällt werden können. Auch aus diesen beiden letzten Angaben ist ersichtlich, daß die Benutzung des Alkohols bei der RN-Bestimmung nicht unbedenklich ist.

Durch FOLIN und DENIS (1912) gelangt trotzdem der Alkohol — und zwar Methylalkohol mit nachträglichem Zusatz einiger Tropfen alkoholischer Zinkchloridlösung zum Filtrat — zu größerer Bedeutung in der Methodik der RN-Bestimmung, da ihre Methode relativ einfach ist und wenig Ausgangsmaterial erfordert. Aber die Autoren selbst stehen ihr recht kritisch gegenüber und schreiben: „We are not certain, that traces of proteinlike materials may not escape precipitation by this as by every other method and we do know that the filtrate does not contain all of the non-protein materials.“

TAYLOR und HUTTON (1915) verwenden eine Mischung von Alkohol und Äther im Verhältnis 3 : 1. Sie kommen bei ihrer Methode mit 200—500 mg Blut aus und geben dadurch eine wirkliche Mikromethode zur RN-Bestimmung an. Nach ihren Angaben entsprechen ihre Befunde denen der Original-Folinmethode, fallen also auch unter die gleiche Kritik. Neue Einwände gegen FOLIN und DENIS bringt GREENWALD (1918). Nach seiner Forderung soll ein Eiweißfällungsmittel in wässriger Lösung sein, um vollständigere Extraktion der wasserlöslichen RN-Bestandteile und völliger Niederschlagung der Fette, Lipide usw. zu garantieren. Seine Forderung, Lipoid-N vom Filtrat fernzuhalten, wurde schon diskutiert und abgelehnt (s. S. 168). RICHTER-QUITTNER (1919) prüfte 12 Modifikationen der Alkoholenteiweißung und konnte sich überzeugen, daß keine einzige für RN-Bestimmungen verwendbar ist, da sich die Enteiweißung nie quantitativ gestaltet und immer kleinere oder größere Mengen von Eiweiß im Filtrat bleiben. MNICH (1923) kritisiert an der Methode FOLIN und DENIS, daß sie Lipide löst und Aminosäuren und Kreatin unvollkommen extrahiert. GRÄNACHER (1925) schreibt dem Alkohol ein auffallendes Lösungs- und Spaltungsvermögen für Eiweißstoffe zu, wohingegen VOIT (1926) in salzgesättigtem saurem Alkohol ein Mittel sieht, das zwar Eiweißkörper und ihnen nahestehende Verbindungen fällt, Spaltungsprodukte, Polypeptide und Aminosäuren dagegen in Lösung läßt. Mit der Theorie der Eiweißfällung und Denaturierung durch Alkohol beschäftigte sich eingehend auch WU (1927).

Aus der Zusammenstellung dieser Arbeiten geht wohl zur Genüge hervor, daß eine Enteiweißung mittels Alkohol abzulehnen ist, und daß die nach der Methode FOLIN-DENIS gefundenen Werte nur kritisch betrachtet werden können. Neuerdings empfehlen A. BAUDOIN und S. LEWIN (1931, 1933) eine Eiweißfällung mit einer gesättigten alkoholischen Jodlösung und rühmen als Vorteil u. a. die Möglichkeit, die Fällungsmittel wieder völlig aus den Filtraten entfernen zu können. Da die Verf. in einer größeren Anzahl von Fällungen RN-Werte erhielten, die ebenso groß wie nach Fällung mit Trichloroessigsäure waren, schließen sie, daß bei ihrer Methode der Fällung das Jod die Proteine nicht angreift.

Weitere Erfahrungen sind uns nicht bekanntgeworden. Sollten auch in anderen Untersuchungen gleichlautende Befunde festgestellt werden, so könnten wir doch in dieser Methode keine befriedigende Lösung der Enteiweißung erblicken, da wir auch die zum Vergleich herangezogene Fällung mit Trichloroessigsäure nur bedingt gelten lassen können (s. S. 180).

Enteiweißung durch Neutralsalze. Nicht anders sind die Methoden des Aussalzens von Eiweiß aus seinen Lösungen mittels Neutralsalzen zu bewerten, deren Wirkungsmechanismus zum Teil ebenfalls mit in ihrer wasserentziehenden Kraft begründet ist. Theoretische Deutungen finden sich bei LEPESCHKIN (1923) und ARTOM (1927). Eine gewisse Gesetzmäßigkeit bei der Eiweißfällung durch Neutralsalze glaubte schon VIRCHOW (1854) gefunden zu haben. Er beschrieb, daß die koagulierende Eigenschaft der Salze in geradem Verhältnis zu ihrer Löslichkeit im Wasser stand.

Die Aussalzmethode haben aber für die RN-Bestimmung nie Bedeutung erlangt, obwohl schon SALKOWSKI (1880) ein Aussalzverfahren mit Kochsalz beschreibt und erwähnt, daß sich auf diesem Wege aus einem kalt bereiteten Muskelauszug eine zur Ammonbestimmung geeignete Lösung herstellen lasse, die frei von Eiweiß ist. Arbeiten der Folgejahre von HEYNSIUS (1884), NEUMEISTER (1889) und ZUNZ (1899) zeigen, daß hohe Eiweißabbauprodukte beim Aussalzen mit niedergeschlagen werden.

Hitzeoagulation. Über den Mechanismus der Hitzeoagulation sind eine große Anzahl umfangreicher Untersuchungen angestellt worden, ohne daß er befriedigend erklärt werden könnte. HERZFELD und KLINGER (1917/18) nehmen an, durch das Erhitzen würden die Eiweißspaltprodukte, die „Löslichkeitsvermittler“ des Eiweißes, von diesem entfernt. SÖRENSEN und SÖRENSEN (1925) trennen die Koagulation in Denaturierung und Ausflockung. FREUND und LUSTIG (1926) betonen den chemischen Charakter des Vorganges und finden als Änderung der Eiweißstoffe hierbei 1. Wasseraufnahme; 2. Zunahme der Alkalinität; 3. Abnahme der Acidität; 4. Zunahme der freien Aminogruppen; 5. Abspaltung ätherlöslicher Substanzen. ANSON und MRSKY (1927) halten die Hitzeoagulation für einen reversiblen Vorgang und WU (1927/28) hält eine mechanische Erklärung für möglich (s. auch WIECHOWSKI 1917).

In der Praxis hatte man schon früh gefunden, daß eine Enteiweißung durch Hitze nur dann quantitativ abläuft, wenn ein gewisser Elektrolytgehalt und saure Reaktion gewährleistet ist. Deshalb beschäftigen sich eine Reihe von Arbeiten damit, die optimalen Verhältnisse durch Prüfung verschiedener Methoden der Hitzeoagulation festzustellen. LIBORIUS (1872), HEYNSIUS (1874/75), HOFMEISTER (1878), SCHMIDT-MÜLHEIM (1879) u. a. arbeiteten in diesem Sinne. DEMANT (1879) bestimmte in Filtraten von hitzeoagulierten Muskelbreien unter anderem den Kreatin- und Kreatiningehalt. SCHÜTZ (1900) erwähnt als durch Kochen nicht fällbar das Ovomuroid von MÖRNER¹. SPIRO (1900) untersucht die Beeinflussung der Eiweißkoagulation durch N-haltige Substanzen. Er findet — wie später HERZFELD und KLINGER (a. a. O.) —, daß Eiweiß vor der Ausfällung durch Säureamide, Aminosäuren und Harnstoff geschützt werden². Auch die Beeinflussung der Gerinnungstemperatur durch die Konzentration des Eiweißes wird von ihm, wie früher schon von HEYNSIUS (a. a. O.) gezeigt. ASCOLI (1901) benutzt die Hitzeoagulation zur RN-Bestimmung und weist zugleich auf ihre Schwierigkeiten hin. COHNHEIM (1901) versucht den Unsicherheiten der Hitzeoagulation durch Zusatz konzentrierter Kochsalzlösungen aus dem Wege zu gehen und will so vermeiden, Peptone ins Filtrat zu bekommen, wie auch schon ASCOLI (a. a. O.) durch verschiedene Proben (Biuretprobe, Essigsäure-Ferrocyankali- und HELLERSche Probe) diese Stoffe aus seinen Bestimmungen ausschloß.

Ihre größte Bedeutung erreicht die Kochenteiweißung für unser Thema durch die Untersuchungen von STRAUSS (1902), der mit ihrer Hilfe zum ersten Male an großem klinischen Material RN-Bestimmungen vornimmt. Er läßt Blutserum in die 5fache Menge kochenden Wassers einträufeln, dem Essigsäure zugesetzt war. LANGSTEIN (1903) wendet eine ähnliche Methode an, in deren Filtrat er einen Körper mit sämtlichen Eiweißreaktionen findet, den er den Albumosen (Peptonen neuerer Nomenklatur) zurechnet. EMBDEN und KNOOP (1903) kochen in 1%iger Monokaliumphosphatlösung. Auch diese Methode entläßt höchste Eiweißabbauprodukte ins Filtrat. Ebenfalls WANNER (1903) erhält Peptone im Filtrat hitzeoagulierten Sputums, während ABDERHALDEN und OPPENHEIMER (1904) mit ihrer Modifikation der Hitzeoagulation von Plasma stets biuretfreie Lösungen erhielten. Aber auch diese Autoren halten ihre Methode für ein Mittel zur Trennung von Eiweiß und Peptonen. HOHLWEG und MEYER (1908) modifizieren ihrerseits die EMBDEN-KNOOPSche Methode und nehmen an, daß sie dadurch eine sichere Garantie für vollkommene Koagulation der Bluteiweißkörper haben. Mit essigsaurer Kaliumchloridlösung enteiweißen in der Hitze BANG und LARSSON (1913). Als Nachteil der Hitzeoagulation wird von PHILIPP (1913) angesehen, daß dabei Serummuroid, Peptone und Proteinsäuren nicht gefällt werden. HASHIMOTO und PICK (1914) rühmen das alte Koagulationsverfahren SALKOWSKIS. Es habe den Vorteil, daß Verluste an unkoagulablem Eiweiß-N, die bei anderen Methoden durch Mitgerissenwerden in kolloidale Niederschläge oder Aussalzen eintreten könnten, hierbei vermieden würden.

¹ Einen ähnlichen Körper im Ochsenblut fand ZANETTI. (Abb. di Chimica e di Farmae. 26, 12; zit. nach LANGSTEIN a. a. O.)

² Über den Einfluß N-haltiger Verbindungen auf Eiweißfällungen siehe auch BECKA u. SIMANEK: Biochem. Z. 149, 150.

HERZFELD (1915) sieht in der Denaturierbarkeit durch Kochen direkt das Kriterium, ob ein eigentlicher Eiweißkörper vorliegt.

Eine scharfe Kritik hingegen erfährt die Koagulation durch Kochen unter Zusatz von Säure durch BANG (1915). Dieser nimmt an, daß hierbei ein geringer Teil des Eiweißes in Pepton umgewandelt wird und man demgemäß 3—4fach zu hohe RN-Werte findet. Auch FOLIN und DENIS (1916) nehmen künstliche Erhöhung des RN durch Hitzekoagulation bis zum Doppelten des wirklichen Wertes an. FEIGL (1918) schreibt von der Kochenteiweißung: „Ihre sachdienliche Benutzung ist weit diffiziler als die der sonstigen Enteiweißungen, weshalb mit ihr und den prinzipiell nahestehenden Abartungen viel Unheil angerichtet wurde.“ Dagegen steht FISCHER (1918) wiederum auf dem Standpunkt, daß Eiweißfällung mit Kochsalz und Essigsäure in der Siedehitze ein Filtrat ergibt, in welchem sich auch nicht die geringste Spur Eiweiß mehr findet. Auch dieser Autor will dabei die Peptone als Bestandteil des RN erfassen. GREENWALD (1918) findet bei Enteiweißung nach HORMEISTER (1880) zu wenig RN, während im Gegenteil RICHTER-QUITTNER (1919) bei Prüfung von 9 Verfahren der Hitzekoagulation in allen Fällen unrichtige, meist zu hohe RN-Werte erhält. Sie hat trotz großer Übung manchmal bis zu 6 Analysen machen müssen, bevor sie Eiweißfreiheit und Übereinstimmung erzielte. Diese Autorin hat jedoch selbst eine Methode der Hitzekoagulation entwickelt, die sie außer der Dialyse für allein brauchbar zur RN-Bestimmung hält. Eine neue Kombination von Methoden benutzt FISCHER (1925), der mit Ferrum oxydatum dialysatum und Magnesiumsulfat nach RONA und MICHAELIS (1908), dazu außerdem aber in der Hitze koaguliert, und LUSTIG und FÜRST (1929) führen ihre Enteiweißungen mit Natriumsulfat und Essigsäure auf kochendem Wasserbad aus. Neuere Untersuchungen von HANZLIK (1932) können als Einwand gegen Anwendung der Hitzekoagulation angesehen werden, da er zeigen konnte, daß Kongorot, Vitalrot, Trypanrot, Merkurochrom, Rose Bengal und Natriumfluorescein die Hitzekoagulation zu verhindern vermögen. Aber diese Stoffe kommen bei den üblichen Arbeiten — sicher bei der RN-Bestimmung — nicht in den Substraten vor, so daß wir in diesem Zusammenhang kein Gewicht auf seine Feststellung zu legen brauchen.

Ziehen wir aus den Ergebnissen aller dieser Arbeiten eine Schlußfolgerung über den Wert der Hitzekoagulation zur RN-Bestimmung, so können wir trotz einiger entgegenstehender Ansichten wohl mit der Mehrzahl der Autoren annehmen, daß wir in ihr eine zwar diffizile, aber doch sehr brauchbare Methode vor uns haben, die Grenze zwischen Koagulat und Filtrat *da* zu ziehen, wohin sie unserer Anschauung nach gehört: zwischen Eiweiß und Pepton. Das bestätigten uns auch eigene Versuche, in denen eine Trennung des Stickstoffs einer Wittepeptonlösung von dem einer Eiweißlösung ausgezeichnet gelang.

Enteiweißung durch Adsorbentien. Die Wirkung der Mittel dieser Gruppe ist rein physikalisch zu erklären und beruht auf der Eigenschaft der Kolloide, von Kolloiden anderer elektrischer Ladung ausgeflockt werden zu können. Eiweiß ist als Ampholyt von positiven und negativen Kolloiden fällbar.

Quantitative Angaben fanden wir erstmalig bei MICHAELIS und RONA (1906) für Mastix und bei LANDSTEINER und UHLERZ (1906) u. a. für Eisenoxyd und Kaolin. Bei der Prüfung der Brauchbarkeit ihrer Methode zur RN-Bestimmung stellen RONA und MICHAELIS (1907) fest, daß höhere Albumosen mitgefällt werden. Von denselben Autoren (1907) wird dann das Kaolin benutzt. Auch hierbei fehlen — ähnlich wie bei der Mastixmethode — bis zu 50% der erwarteten Albumosen im Filtrat. Ein vortreffliches Mittel zur Enteiweißung sehen RONA und MICHAELIS (1908) dann im kolloidalen Eisenhydroxyd, doch erfunden diese Adsorptionmethoden mit steigender Verwendung eine ebensolche Kritik. FREUND (1908) sieht die Mastixmethode überhaupt nicht als „Enteiweißung“ an, da durch sie Albumosen mitgefällt werden. GREENWALD (1918) stellt fest, daß durch Kaolin Ammonchlorid, stark basische Aminosäuren und Kreatinin gefällt werden. RICHTER-QUITTNER (1919) hat bei Anwendung von Mastix in 10 Versuchen überhaupt keinen RN nachweisen können. Nach FEIGL (1920) wird Kreatinin durch Kaolin praktisch völlig adsorbiert. HILLER und VAN SLYKE (1922) finden bei Benutzung von kolloidalem Eisen einen teilweisen Verlust des N von abgebautem Wittepepton. FONSECA (1924) findet mit der Eisenmethode die niedrigsten RN-Werte bei Vergleich mit anderen Enteiweißungsmitteln. Gänzlich anders ist das Ergebnis

der Arbeit von FISCHER (1925). Er enteiweißt mit Liquor ferri dialysati und erhitzt außerdem bis zum Sieden. Seine so gefundenen Normalwerte für den RN des Blutes sind die weitaus höchsten der Literatur. Es scheint also beim Erhitzen die adsorbierende Kraft des Eisens verlorenzugehen¹. Günstig wird die Fällung durch kolloidales Eisenhydroxyd u. a. von ALBERT (1918) und LUNDE und WÜLFERT (1930) beurteilt. Als neues Mittel dieser Gruppe führt MISLOWITZER (1927) Kongorot ein. Die von ihm gefundenen RN-Werte fallen mit denen nach RONA und MICHAELIS zusammen. Weitere Erfahrungen scheinen noch nicht vorzuliegen. Auch über die Reichweite der von ERDÖS und SÜRÜ (1931) verwandten kolloidalen Zirkonsäure ist bisher nichts bekanntgeworden.

Für die älteren adsorbierenden Reagenzien scheint zumindest ihr Fällungsvermögen gegenüber Peptonen festzustehen, so daß sie zur RN-Bestimmung in dem von uns geforderten Sinne nicht in Frage kommen.

Enteiweißung durch Schwermetallsalze. Bei der Fällung durch Schwermetallsalze erfahren die Eiweißkörper eine chemische Bindung, die im Sinne einer Metallalbuminatbildung gedeutet werden kann. In der Geschichte der RN-Bestimmung spielen nur 2 Reagenzien dieser Gruppe eine bedeutendere Rolle: das Quecksilberchlorid und das Uranylacetat.

Vom Quecksilberchlorid als Eiweißfällungsmittel ist schon früh die Rede. GLAS (1877) beschreibt die Bedingungen seiner optimalen Wirksamkeit. NEUMEISTER (1889) stellt seine peptonfällende Wirkung dar. Durch seine Anwendung bei Bestimmung des Blutzuckers durch SCHENK (1894) wird es weiter bekannt und findet auch bei RN-Bestimmungen Anwendung². Nach RICHTER-QUITTNER (1919) hat es die Eigenschaft, Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff u. a. stark zu adsorbieren. Auch nach GREVENSTUCK (1929) geht das Fällungsvermögen des Sublimats über Eiweiß hinaus. Die Methode SCHENK ist deshalb von besonderer Bedeutung in der Methodik des RN geworden, weil BANG (1915) seine Mikromethodik auf so gewonnenen Werten aufbaut. Das Uranylacetat wurde erstmalig von OSZACKI (1913) zur RN-Bestimmung benutzt. Obwohl er die Bedingungen, denen eine ideale Methode nachkommen muß, selbst festlegt, begnügt er sich mit diesem Reagens, von dem er schreibt, daß es Albumosen, Gallenfarbstoffe, Glykocholsäure und Nucleinsäuren fällt, da das Vorkommen von Albumosen im Blut ungesichert sei. Auch BECHER (1921) hält es für wahrscheinlich, daß von Uranylacetat peptonartige Körper gefällt werden. Trotzdem auch diese Methode in der Folgezeit häufig benutzt wurde, scheinen uns die Reagenzien dieser Gruppe³ zur RN-Bestimmung ungeeignet zu sein, da sie Bestandteile des RN mit dem Eiweiß zugleich fällen oder adsorbieren können.

Enteiweißung durch Alkaloidreagenzien. Ihre fällende Wirkung auf Eiweißstoffe muß als Bildung unlöslicher, chemischer Verbindungen angesehen werden. Da ihr Verhalten gegenüber den einzelnen Bestandteilen des RN nicht einheitlich ist, sollen die wichtigsten Alkaloidreagenzien gesondert besprochen werden.

Phosphorwolframsäure (PWS). Nachdem schon früher Pikrinsäure, Tannin⁴, Gerbsäure, Jodquecksilberkalium, Jodwismutkalium, Ferrocyanwasserstoffsäure zur Eiweißfällung benutzt wurden, beherrscht gegen Ende des vorigen Jahrhunderts neben der Kochenteiweißung die Fällung durch PWS die Methodik der Eiweißfällung. Ihre Bedeutung wurde zuerst von HOFMEISTER (1878, 1880) erkannt. Er stellte fest, daß mit ihr Peptone gefällt werden, das Kreatinin und Xanthin (1881). Auch SEEGEN (1885), bei dem wir die ersten RN-Werte in der Literatur finden (RN von Leberbrei und Pepton-Blutgemischen) fällt mittels PWS das Pepton. HIRSCHLER (1886) machte im Laboratorium KOSSELS Untersuchungen über das Fällungsvermögen der PWS. Nach seinen Feststellungen werden von ihr gefällt: Eiweiß, Pepton, Leim und verwandte Stoffe, Xanthin, Guanin, Hypoxanthin, Adenin, Kreatinin. Auch nach SEBELIEN (1888) der bei HAMMERSTEN arbeitete, werden Peptone durch PWS völlig gefällt. Im Gegensatz dazu nimmt NEUMEISTER (1889) nur eine

¹ Siehe hierzu auch LANDSTEINER und UHLIRZ (1906).

² NEUBERG u. ISHIDA (1911) verwenden Merkuriacetat. Es fällt Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Prolin, Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, Histidin, Pepton.

³ Weitere Angaben zur Eiweißfällung durch Schwermetallsalze bei LORBER (1927) und HINSBERG u. LASZLO (1930).

⁴ Interessant ist die auf Tanninfällung aufgebaute Titriermethode von ALLMÉN. Über Tanninverbindungen der Albuminate siehe GIRGENSOHN: Inaug.-Diss. Dorpat 1872.

unvollständige Fällung der Peptone an. Weitere Untersuchungen über das Fällungsvermögen der PWS verdanken wir SCHÖNDORFF (1896), der durch sie eine Fällung aller Körper der Harnsäuregruppe mit Ausnahme des Allantoins und des Alloxanthins findet. Nach SCHULZE (1897) werden von der PWS gefällt das Arginin, Guanidin, Cholin, Betain, Ammoniak, alles Stoffe, die wir im RN erfaßt wissen wollen. Weitere wichtige Angaben über die Reichweite der PWS-Fällung in bezug auf die Bestandteile des RN finden wir bei BOKORNY (1900) (Pepton), SCHULZE und WINTERSTEIN (1901) (Phenylalanin, Leucin, Tyrosin), LEVENE und BEATTY (1906) (Glycokoll, Alanin, Leucin, Phenylalanin, Glutaminsäure), NEUBERG und ISHIDA (1911) (sämtliche Diaminosäuren, Prolin, Phenylalanin), WECHSLER (1911) (Albumosen, Arginin, Histidin, Lysin, Guanidin, Methylguanidin, Kreatinin, Phenylalanin, Guanin, Adenin) und STEPP (1916) (Phosphatide, Aminosäuren, Oxyproteinsäuren, Allantoin, Oxalursäure, Kreatin, Hippursäure).

Mit steigender Verwendung anderer Alkaloidreagenzien büßt die PWS ihre führende Rolle mehr und mehr ein. So finden wir erst 1930 wieder eine eingehendere Arbeit über sie von THIMAN (1930), der feststellte, wie groß ihr Fällungsvermögen gegenüber basischen Aminosäuren ist. Die Fällbarkeit dieser Aminosäuren stieg mit ihrer Konzentration und betrug bei den Diaminosäuren bis über 98%.

Überblicken wir rückschauend das Fällungsvermögen der PWS in bezug auf die Bestandteile des RN, so müssen wir annehmen, daß durch sie außer Eiweiß und Pepton nicht nur die Purine und Diaminosäuren in unlösliche Verbindungen übergeführt, sondern sogar erhebliche Mengen von Monoaminosäuren und anderen N-haltigen Substanzen dem RN entzogen werden. Eine Verwendung der PWS zur RN-Bestimmung ist also auf keinen Fall diskutabel. Dagegen tauchte der Versuch auf, die fällende Wirkung der PWS den Eiweißabbauprodukten gegenüber dadurch auszunutzen, daß man bestimmt, wieviel N von ihr in Filtraten einer Trichloressigsäurefällung noch niedergeschlagen wird. HAHN (1921) inaugurierte diese Methode. Er nennt die N-Differenz beider Fällungen „Doppel-N“ und glaubt als diesen den Polypeptid-N zu erfassen. Nach ihm wird von der PWS weder Harnsäure noch Ammoniak oder Kreatinin gefällt, so daß HAHN hierdurch in starkem Widerspruch zu älteren Autoren steht. Wir haben oben gesagt, wie weit das Fällungsvermögen der PWS angenommen werden muß und schließen uns deshalb der Anschauung von BECHER und HERRMAN (1931) an, nach denen der Doppel-N gar keine chemisch definierte Größe ist, aus der etwa diagnostische oder prognostische Schlüsse gezogen werden könnten. Auch biologisch stellt der Doppel-N keinen Komplex dar, dessen Bestandteile sich in einheitlicher und übersichtlicher Weise ändern. Im Gegenteil steht zu erwarten, daß Vermehrung des N einzelner Komponenten (NH₃, Kreatinin, Purine) von einer Verminderung des N eines anderen Teils (Peptone, Aminosäuren) begleitet sein wird, so daß vorkommende Änderungen der Größe des Doppel-N undeutbar werden können.

Trotzdem wurde die Methode der Bestimmung des Doppel-N von verschiedenen Autoren aufgegriffen. PRIBRAM und KLEIN (1923) benutzen sie zu klinischen Untersuchungen, während einige französische Arbeiten (CRISTOL 1929, FIESSINGER und HERBAIN 1930) sich mit ihrer Anwendung auf physiologische Fragestellungen beschäftigen.

Phosphormolybdänsäure (PMoS). Ebenso alt wie die Verwendung der PWS zur Enteiweißung ist die PMoS. HOFMEISTER (1878) erwähnt ihr Fällungsvermögen Pepton und Xanthin gegenüber. Auch NEUMEISTER (1889), der ihre Wirksamkeit der PWS gleichsetzt, schreibt ihr eine — wenn auch nicht vollkommene — Fähigkeit zu, Peptone niederzuschlagen. Sie verschwindet dann durch steigende Verwendung der PWS völlig aus der Literatur bis sie durch BANG (1915) zur Enteiweißung bei seiner Mikromethodik herangezogen wird und dadurch wieder weitergehende Beachtung fand. BANG bestimmte in 100 ccm Blut den RN nach Enteiweißung durch Sublimat und Salzsäure nach SCHENK (a. a. O.) und modifizierte den Schwefelsäuregehalt seines PMoS-Reagenzes so, daß er

damit bei Anwendung seiner Mikromethode dieselben Werte wie mittels der Makromethode SCHENK erhielt. Die so gefundenen RN-Werte unterliegen also gleicher Bewertung wie die nach Enteiweißung mit Sublimat (s. S. 177). Eine weitere Kritik ist durch die Arbeit von SJOLLEMA und HETTERSCHY (1917) gegeben. Diese schreiben: „Bei den RN-Bestimmungen werden ohne Zweifel, abgesehen von Eiweißstoffen, noch andere N-Verbindungen, z. B. Polypeptide, niedergeschlagen. Es ist demnach die Annahme nicht richtig, den RN als identisch mit ‚Nichteiß-N‘ anzusehen; es gilt dies insbesondere für den RN nach BANG.“ Da aber unseres Erachtens der RN gleich dem Nichteiß-N sein muß, sind die nach der Methode BANG gewonnenen Werte nur mit großen Einschränkungen zu verwenden.

Trotzdem hat die Methode wegen ihrer raschen Durchführbarkeit, und weil sie eine wirkliche Mikromethode ist, große Verbreitung gefunden. Die ersten Arbeiten FEIGLS (1918) fußen ganz auf ihr, und dieser Autor wendet sie allein auf 750 Gesunde an, um Grundlagen zu Normalwerten zu gewinnen¹. Auf ablehnendem Standpunkt steht RICHTER-QUITTNER (1919), die überhaupt RN-Bestimmungen mit Säuren für gewagt hält, da hierbei die Möglichkeit der Acidalbuminbildung besteht. Sie konnte bei 50 Analysen nach BANG in keinem einzigen Fall quantitative Enteiweißung erreichen. HIMMERICH (1927) erhält bei Vergleich der Enteiweißung mit PMoS nach BANG immer erheblich kleinere Werte als bei Benutzung von Trichloressigsäure. Auf PMoS gründet sich auch die Mikromethode der RN-Bestimmung im Gewebe von LEÖVEY (1929). Er erhält damit für Hundemuskulatur gleiche RN-Werte wie SCHÖNDORFF (a. a. O.) 30 Jahre früher nach Enteiweißung mit PWS.

Eigene Versuche zeigten uns, daß eine Enteiweißung mit PMoS zwar quantitativ verläuft, daß zugesetzte höhere Eiweißabbauprodukte aber nur zu etwa 30—50% im Filtrat wiedergefunden werden konnten. Dies läßt uns in Übereinstimmung mit anderen Autoren zu einer Ablehnung dieses Reagenzes für RN-Bestimmungen kommen.

Trichloressigsäure. Im Rahmen der Eiweißfällungsmittel muß man heute wohl die größte Bedeutung der Trichloressigsäure zusprechen. Sie wurde von OBERMEYER (1888) zur Enteiweißung eingeführt. Nachdem sie anfangs wenig erwähnt wird — wir finden sie nur bei OTT (1894) und PICK (1897) — wird ihre Verwendung von GREENWALD (1915) befürwortet und sie hat seitdem außerordentliche Verbreitung gefunden. GREENWALD benutzt sie in 2,5%iger Lösung und findet selbst in 9mal stärkerer Konzentration keine Hydrolyse des Eiweiß. Da seine Filtrate nicht immer ganz klar sind, schüttelt er sie mit etwas Kaolin aus und erhält auf diese Weise immer erheblich höhere RN-Werte als bei Verwendung von Methylalkohol nach FOLIN. Später geht GREENWALD zu Konzentrationen von 5 und 10% über, mit denen er sofort eiweißfreie Filtrate erhält. RICHTER-QUITTNER (1919) erhält bei Verwendung von Trichloressigsäure gute Übereinstimmung mit RN-Werten, die diese Autorin durch Hitzeoagulation gewann. ROSENBERG (1920) empfiehlt Trichloressigsäure zur RN-Bestimmung in Blut und Geweben. HILLER und VAN SLYKE (1922) stellten fest, daß durch Trichloressigsäure in geringerer als 5%iger Konzentration intermediäre Eiweißabbauprodukte völlig ins Filtrat entlassen werden und halten sie für besonders geeignet, um Peptone im Filtrat wiederzufinden. CRISTOL (1922) betont, daß durch Trichloressigsäure keine N-haltigen Nichteißkörper adsorbiert werden und BLAU (1923) bestreitet eine Angabe VAN SLYKES, daß durch Trichloressigsäure Peptide hydrolysiert werden könnten. HÜLSE und STRAUSS (1924) wenden 20%ige Konzentration an und halten dieses Verfahren der Enteiweißung für relativ milde, ohne zu behaupten, daß dabei nicht etwa Gruppen von Eiweiß abgesprengt werden könnten. CRISTOL und PUECH (1925) stellen fest, daß Trichloressigsäure in 20%iger Konzentration keine Polypeptide fällt und HIMMERICH (1927) hält aus diesem Grund die Trichloressigsäurefällung (in 6%iger Konzentration) für die beste Enteiweißung zur RN-Bestimmung. MARTENS (1928) benutzt sie zur Bestimmung des Peptid-N dadurch, daß er im Filtrat vor und nach der Hydrolyse den Amino-N bestimmt und GROAK (1929) benutzt zur RN-Bestimmung sogar eine 30%ige Konzentration der

¹ Trotzdem übt auch FEIGL (Arch. f. exper. Path. 83, 168) Kritik an dieser Methode. Er sagt: „Wir möchten deshalb nicht unterlassen, zu erwähnen, daß es Anlässe gibt, in denen die Enteiweißung nach BANG auf Schwierigkeiten stoßen kann; solche sind hoher Kreatininhalt, gesteigertes Vorkommen hochmolekularer, schwer löslicher Aminosäuren u. a., worauf die methodologische Übersicht einzugehen hat.“

Trichloressigsäure. Eine Einwendung gegen ihre Benutzung muß man in den Ergebnissen von DELCOURT-BERNARD (1930) sehen, der zeigen konnte, daß Harnstofflösungen jeder Konzentration an durch sie gewonnene Eiweißniederschläge teilweise adsorbiert werden können. In umfangreichen Untersuchungen stellten BECHER und HERRMANN (1931) fest, daß 20%ige Trichloressigsäure den N von Wittepeptonlösungen, der zu Eiweiß zugesetzt wurde, völlig ungefällt läßt, also zur Trennung von Eiweiß und Pepton bestens geeignet ist.

Nicht so befriedigend lauten Befunde eigener Untersuchungen, bei denen wohl hohe Bruchteile von Wittepepton-N im Filtrat von Eiweiß-Peptongemischen wiedergefunden, aber nicht gleich gute Resultate erreicht wurden, wie mittels der alten Hitzekoagulation nach HEYNSIUS. Trotzdem scheint festzustehen, daß von allen anderen Methoden der Eiweißfällung für unsere Zwecke nächst der Hitzekoagulation die Fällung durch Trichloressigsäure am ehesten Verwendung finden kann, obwohl sie unseren Forderungen keineswegs völlig entspricht.

Metaphosphorsäure wurde von FOLIN und DENIS (1916) in die Methodik der RN-Bestimmung eingeführt. Nach ihnen fallen die so gefundenen Werte mit denen der Methylalkohol-Enteieißung zusammen. FEIGL (1917) nimmt an, daß durch Metaphosphorsäure die Aminosäurefraktion des RN, die in der Enteieißung nahezu alle Schwierigkeiten auf sich vereinige, kaum gefährdet wird. Nach SJOLLEMA und HETTERSCHY (1917) verhalten sich die Werte der Metaphosphorsäurefällung zu denen nach BANG wie 7 : 5, liegen also erheblich höher. GREENWALD (1918) führt als Nachteil lediglich ihre schnelle Verderblichkeit an, während RICHTER-QUITNER (1919) sie wegen ihres sauren Charakters ablehnt. CRISTOL (1922) weist durch Metaphosphorsäure Hydrolyse der untersuchten Substrate nach und findet zu hohe RN-Werte dadurch, daß mit ihr die Enteieißung nicht quantitativ verläuft, und WODAN (1922) vermißt in den Filtraten das Kreatin und das Kreatinin. CRISTOL und NIKOLITCH (1923) erhalten ihrerseits mit Metaphosphorsäure die höchsten RN-Werte.

Aus diesen Angaben glauben wir entnehmen zu müssen, daß man dieses Reagens wegen seiner schlechten Haltbarkeit und weil es wahrscheinlich Hydrolyse bewirkt, als Enteieißungsmittel zur RN-Bestimmung ablehnen muß.

Wolframsäure ist als Enteieißungsmittel von FOLIN und WU (1919) inauguriert worden, die in ihren Filtraten außerdem Harnstoff-N, Harnsäure-N und Kreatin-Kreatinin neben Zucker bestimmen konnten. Bei Prüfung des Reagens gingen die Autoren von der Forderung aus, daß der RN sicher nicht höher sein darf als nach Enteieißung mit Trichloressigsäure. Tatsächlich finden sie ihn mit ihrer Methode meist kleiner. Nach HILLER und VAN SLYKE (1922) zeichnet sich die Wolframsäure dadurch aus, daß sie Eiweißabbauprodukte relativ vollständig fällt. FONSECA (1924) findet ebenfalls mit Wolframsäure geringere RN-Werte als mit Trichloressigsäure. SWANSON (1924) glaubt, beträchtliche Mengen des Filtrat-N als „Polypeptid-N“ ansprechen zu können, während CRISTOL und PUECH (1925) mit Wolframsäure Polypeptide fällen konnten. Auf Fällung mit Wolframsäure beruht auch eine manometrische Methode der RN-Bestimmung von IWATSURU, NAKAI, ITO und KOBAYASHI (1932). Abgesehen von den Mängeln der Wolframsäurefällung, scheint uns hierbei auch der N der RN-Substanzen nicht völlig erfaßt zu werden. LAMOTH (1929) vermißt 50% von zugesetzten Aminosäuren.

Wir müssen also auch die Ergebnisse der Wolframsäurefällung¹ für ungenau halten und mit ihr erzielte Befunde sehr vorsichtig bewerten.

Zum Abschluß unserer kritischen Betrachtung der Eiweißfällungsmethoden sei noch eines wichtigen Umstandes gedacht. Eine große Zahl von Autoren gibt an, daß zur Prüfung der Eiweißfreiheit die Filtrate mit einem Eiweißreagenz geprüft werden müssen. Es wird in einigen Fällen Prüfung mittels Biuretprobe

¹ Als neues Reagens empfehlen BENEDICT und NEWTON (1929) die Verwendung von Molybdänwolframsäure, von der die Verfasser zeigen, daß sie die gesamte Ergothionmenge eines Substrates ins Filtrat entläßt. Die Höhe der damit gefundenen RN-Werte sei gleich der nach FOLIN und WU gefundenen. Erfahrungen mit diesem Reagens haben wir noch nicht beschrieben gefunden.

vorgeschlagen, meist wird Ferrocyanwasserstoffsäure oder Sulfosalicylsäure vorgeschrieben. Hiergegen haben wir ernste Bedenken, jedenfalls soweit es sich um Enteiweißung zur RN-Bestimmung handelt. Die Biuretprobe ist auch bei Gegenwart von Peptonen und Polypeptiden positiv, wenn auch häufig mit anderer Farbnuance. Weniger bekannt ist die Fällbarkeit der Peptone durch die beiden anderen Reagenzien. Für Ferrocyanalkali-Essigsäure beschrieb sie schon NEUMEISTER (1889), während die Sulfosalicylsäurefällung der Peptone von WILLIAM (1892) und HUIZINGA (1895) geschildert wurde. Da aber nach vollkommen gelungener Enteiweißung Peptone in den Filtraten zur RN-Bestimmung vorhanden sein können, sagt uns ein positiver Ausfall obiger Reaktionen nichts über die Vollständigkeit der Enteiweißung. Man müßte unseres Erachtens also eine Prüfung sinngemäß und folgerichtig mit dem Reagens vornehmen, mit dem auch die vorhergegangene Enteiweißung ausgeführt wurde. Gemäß der Ergebnisse unseres Literaturstudiums und eigener Versuche möchten wir dazu in erster Linie die Hitzekoagulation empfehlen oder als einfacher anwendbar — aber nicht in gleichem Maße der theoretischen Forderung der Enteiweißung entsprechend — die Enteiweißung mit Trichloressigsäure¹. Dabei muß man sich darüber im klaren sein, daß mit der letztgenannten Methode die Nicht-harnstoff-Fraktion des RN nicht vollkommen erfaßt wird.

Bestimmung des N. Nachdem mittels einer der vorstehenden Methoden eine Trennung des Eiweiß von den übrigen N-haltigen Substanzen erfolgt ist, muß in dem so erhaltenen Filtrat — oder Dialysat — der N bestimmt werden. Hierzu wird allgemein eine Oxydation nach KJELDAHL vorgenommen und der N nach Destillation titrimetrisch ermittelt. Von FOLIN und DENIS (1916) wurde zuerst der NH_3 -Gehalt im Destillat mittels NESSLERS Reagens colorimetrisch bestimmt und später ohne Destillation direkt im Veraschungskolben NESSLERS Reagens zugesetzt und so die Bestimmung wesentlich vereinfacht. Als neueste Modifikation wird bei dieser Methode statt der Benutzung eines Colorimeters das Stufenphotometer nach PULFRICH empfohlen (URBACH 1932). Alle diese Abarten scheinen völlig gleiche Resultate zu gewährleisten und entsprechen allen Anforderungen, die an eine biochemische Methode gestellt werden können.

Eine Sonderstellung nimmt die qualitative Probe auf Erhöhung des RN mittels EHRLICHs Aldehydreagens ein, die von WELTMANN und BARRENSCHEEN (1922) angegeben wurde. BURGHARDT (1923) baute sie auf colorimetrischer Grundlage zur quantitativen Bestimmung aus, und später arbeitete u. a. LANDSBERG (1924) mit ihr. Sie hat lediglich den Zweck und die Möglichkeit, dem Praktiker zur Orientierung über die Höhe des RN ausreichende Werte zu liefern und beruht auf einer Farbenreaktion des Aldehydreagens mit Harnstoff. Es handelt sich also hierbei nicht um eine eigentliche RN-Bestimmungsmethode, obwohl ihre Autoren sie zur RN-Bestimmung für geeignet halten.

II. Die Höhe des RN und ihre Bedeutung.

1. Der RN des Blutes unter physiologischen Bedingungen.

Nach diesem Überblick über Begriff und Zusammensetzung des RN sowie über die Methodik seiner Bestimmung, wollen wir zu zeigen versuchen, in welcher

¹ Selbstverständlich wird von dieser Feststellung nicht die Tatsache berührt, daß für andere Zwecke (Zuckerbestimmung usw.) vielleicht andere Methoden den Vorzug verdienen können.

Größe der RN normalerweise angetroffen wird und was aus seiner Höhe in physiologischer und klinischer Beziehung zu ersehen ist.

Dazu beschäftigen wir uns zunächst ausschließlich mit dem Substrat, für das die größten Erfahrungen in bezug auf den RN vorliegen, mit dem Blut. Schon bei dem Versuch, eine durchschnittliche Höhe des RN im Blute Gesunder angeben zu wollen, stoßen wir auf erhebliche Schwierigkeiten: es finden sich in der Literatur widersprechende Angaben darüber. Einige besonders markante sollen hier zitiert werden, damit aus ihrer kritischen Betrachtung geschlossen werden kann, in welchem Bereich die RN-Werte liegen müssen, um als „normal“ gelten zu können.

Jahr	Autor	Substrat ¹	mg-%	Methode
1902	STRAUSS	Serum	20—35	Hitzekoagulation
1913	FOLIN und DENIS	Vollblut	22—26	Koagulation in $\frac{n}{100}$ Essig- säure
1915	HOHLWEG	Serum	41—61	Hitzekoagulation
1915	BANG	Vollblut	20—35 ²	Phosphormolybdänsäure
1916	GETTLER und BAKER	„	30—45	SCHENK
1917	v. MONAKOW	„	18—31	Uranylacetat
1918	FEIGL	„	14—41	BANG
1925	FISCHER	„	—90	Kolloidales Eisen und Kochen
1925	FISCHER	Serum	—120	Desgl.
1927	ROSENBERG	Blut oder Serum	15—40	20% Trichloressigsäure
1930	SOMOGYI	Vollblut	11—21	ZnSO ₄ + NaOH

Die Werte von STRAUSS (1902) stellen den ersten Versuch dar, Normalwerte zu gewinnen. Aber obwohl er seine pathologischen Fälle mit umfangreichem Material belegt, sind die hier angeführten Werte nur von 6 Gesunden gewonnen, genügen also nicht als Grundlage. Das wir aber STRAUSS eigentlich erst die Anwendung der RN-Methodik auf die Klinik verdanken³, gehören seine Zahlen an die Spitze jeder Aufzählung von RN-Werten.

Auffallend eng ziehen FOLIN und DENIS (1913) an Hand von 16 Untersuchungen — also auch auf zu schmaler Basis — den normalen Bereich des RN. Ihre Koagulation in $\frac{n}{100}$ Essigsäure vermag kaum eine Erklärung dafür zu geben; sie wird in der Auswahl ihrer Versuchspersonen liegen. Mit einer Methodik, die wohl allen Ansprüchen Genüge leistet, hat HOHLWEG (1915) seine Werte im Blutserum ermittelt. Ihre Stichhaltigkeit kann deshalb unseres Erachtens kaum in Zweifel gezogen werden. Wesentlich geringere Werte entnehmen wir

¹ Die angeführten Werte beziehen sich lediglich auf Menschenblut. Über RN-Werte im Blute von Tieren geben vor allem folgende Autoren Auskunft: FOLIN und DENIS (1913), SCHEUNERT und VON PELCHRZIM (1923), BUSSMANN (1927), SCHULZ und v. KRÜGER (1925).

² Die Werte von BANG sind für 100 g Blut berechnet, nicht für 100 ccm. WEISE (1927) wies schon darauf hin, daß deshalb eine Korrektur von + 5% angebracht werden müsse, um die Werte von BANG mit denen anderer Autoren vergleichen zu können.

³ Ein früherer Versuch hierzu kann in der Monographie von v. LIMBECK (1896) gefunden werden. Er gibt darin den N-Gehalt des Alkoholextraktes des Serums in normalen und pathologischen Fällen an.

der Monographie von BANG (1915), was nach der schon besprochenen Reichweite seiner Phosphormolybdänsäurefällung nicht wundernehmen kann. Auch GETTLER und BAKERS (1916) Werte müssen nach dem, was über Schwermetallfällung gesagt wurde, zu niedrig sein. Zur gleichen Kategorie gehört die Methode, mit der v. MONAKOW (1917) seine Normalien ermittelte: auch sie können nicht den vollen Betrag des RN ausmachen. Die Werte FEIGLS (1918), die nach unten hin mit am weitesten reichen, sind mit der Methode BANG ermittelt, umfassen aber — wahrscheinlich wegen der erheblich größeren Zahl untersuchter Personen — einen größeren Bereich. Völlig aus dem Rahmen der übrigen Angaben fallen die Werte von FISCHER (1925). Eine Erklärung dafür ist bereits bei der Kritik seiner Methode gesucht worden (s. S. 177). Aus den dabei angeführten Gründen glauben wir die von ihm ermittelten Normalwerte ablehnen zu müssen. An größtem Material (Untersuchungen von 6000 Personen) hat ROSENBERG (1927) seine Studien gemacht. Trotzdem können seine Werte nicht restlos überzeugen, da auch durch Trichloressigsäure kleine Teile hochmolekularer RN-Komponenten verlorengehen können. Die Normalwerte von SOMOGYI (1930) sind besonders niedrig, seine Methodik der Fällung mit Zinkhydroxyd nur bei der Zuckerbestimmung üblich. Da seine Filtrate aber nach seinen eigenen Angaben weder Glutathion noch Harnsäure und nur Teile des Kreatinins enthalten, kann ein anderes Resultat kaum erwartet werden, da dann höhermolekulare Bestandteile des RN sicher ebenfalls gefällt sein werden.

Diese Zusammenstellung ergibt ein gutes Bild des Methodenwirrwarrs: Höchstwerten von 21 mg-% werden solchen von 120 mg-% an die Seite gestellt. Die voraufgegangene Methodenkritik veranlaßt uns, den Wert von HOHLWEG anzuerkennen und in 60 mg-% einen RN-Wert zu erblicken, der noch im Bereich des Normalen liegen kann. Das heißt natürlich nicht, daß ein Wert von 60 mg-% RN, der z. B. mit der Methode BANG gewonnen wurde, noch als normal angesprochen werden muß. Die von uns nach oben mit 60 mg-% festgelegte Grenze betrifft nur den RN unserer Definition, also den gesamten von „zu scharfen“ Fällungsmitteln ungekürzten RN. Tatsächlich sehen auch trotz wesentlich kleinerer eigener Normalzahlen bedeutende Autoren erst bei 80 mg-% eine leichte Erhöhung des RN. Von einer Abgrenzung nach unten hin glauben wir absehen zu können, da klinisch einem niedrigen RN-Wert nach den bisherigen Erfahrungen keinerlei diagnostische oder prognostische Bedeutung zukommt¹ und nach den Arbeiten anderer Autoren (FEIGL 1918, ROSENBERG 1927) sicher RN-Werte bei Gesunden gefunden werden können, die wesentlich unter 40 mg-% — dem niedrigsten Wert HOHLWEGS — liegen. Im übrigen möchten wir zur klinischen Bewertung die Worte FEIGLS — der wohl der gründlichste Bearbeiter des ganzen RN-Gebiets gewesen ist — zur Beachtung empfehlen, daß es durchaus unberechtigt sei, haarscharfe Grenzen im RN-Gebiet mit schematischer Gleichmacherei zu erstreben oder zu benutzen. „Man kann von einer allgemeinen oberen Grenze reden (die tatsächlich überwiegend eingehalten wird), muß

¹ Die niedrigsten RN-Werte, die uns bekanntgeworden sind, finden sich bei PETRÉN (1925). Dieser fand mittels modifizierter BANGscher Methodik bei 11 Diabetikern RN-Werte zwischen 8 und 16 mg-%. Er glaubt diese niedrigen Werte mit der N-armen Diät dieser Patienten erklären zu können. Bei der eiweißsparenden Wirkung anderer Nahrungsstoffe erscheint das einleuchtend. FEIGL (1918) findet jedoch mit 14 mg-% (Methode BANG) einen ähnlich niedrigen Wert bei Gesunden, der zwanglos durch die Reichweite der Eiweißfällung erklärbar ist.

jedoch einzelnen schemafremden Zahlen mit Verständnis entgegneten, ihre objektive wie methodische Möglichkeit zugestehen und praktisch betätigen.“

Welchen Anteil an diesen Werten haben nun die einzelnen Komponenten des RN? Die meisten Befunde zu dieser Frage sind über den Ur^+ -Gehalt des Blutes erhoben worden, der ja auch den größten Anteil am gesamten RN umfaßt. Aus Betrachtung umfangreicher Untersuchungen (STRAUSS 1902, 1916; FEIGL 1918; ROSENBERG 1927) geht hervor, daß man normal mit einem Gehalt des Blutes an Ur^+ -N von 6—28 mg-% rechnen kann. Einen geringen Betrag des komplexen RN macht der NH_3 -N aus, den man mit 0,05—0,2 mg-% annehmen darf (FEIGL 1917, 1918, HENRIQUES und CHRISTIANSEN 1917, SCHOEN 1926, CHRISTOMANOS 1930). LUSTIG und FÜRST (1929) fanden in 2 Serien allerdings mit 1,4 und 1,48 mg-% Werte, die weit abseits anderer Befunde liegen, aber auf sehr schmaler Basis stehen. In welcher Form das NH_3 überhaupt im Blute vorkommt, scheint noch ziemlich ungeklärt zu sein.

Während sich die Harnstofffraktion des RN nur aus obigen Werten zusammensetzt, ist die Aminosäurenfraktion¹ nach BANG so kompliziert zusammengesetzt, daß sie kaum ihren Namen rechtfertigt oder verdient. Wir möchten deshalb die allgemeine Annahme des schon häufig verwendeten Namens „Nichtarnstofffraktion“, der an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrigläßt, empfehlen und werden ihn im folgenden ausnahmslos benutzen.

Von dieser Nichtarnstofffraktion sei zuerst der Anteil des Kreatins und des Kreatinins festgestellt. Nach v. MONAKOW (1917) und FEIGL (1918)² beträgt er 1—2,7 mg-% für den N des Kreatins, während der Normalwert des Kreatinin-N nur 0,5—0,75 mg-% erreicht. Harnsäure und andere Purine sind nach den Untersuchungen von v. MONAKOW (1917), FEIGL (1918) und ROSENBERG (1927) mit einem N-Wert von 0,3—1,5 mg-% zu erwarten, während der N-Wert des Indicans zu gering ist, um im RN von Gesunden quantitativ eine Rolle zu spielen. Einen wesentlichen Faktor der Nichtarnstofffraktion bildet dagegen der Aminosäure-N³. An großem Material ist über sein Vorkommen von FEIGL (1918), BLAU (1923), HÜLSE und STRAUSS (1924) und vor allem von BECHER und HERRMANN (1926, 1931/32) berichtet worden. Man muß nach diesen Autoren mit 5—10 mg-% Aminosäure-N im Blut rechnen. Wesentlich enger scheint das Vorkommen von Peptid-N begrenzt zu sein. Wir stützen uns auf die Untersuchungen von HÜLSE und STRAUSS (1924) und BECHER und HERRMANN (1931/32), wenn wir seine Größe im normalen Blut mit 1—3 mg-% annehmen⁴.

¹ Man muß sich hierzu vergegenwärtigen, daß BANG diesen Teil des RN nicht gesondert bestimmt, sondern als Differenz zwischen RN und Ur^+ -N berechnet hat.

² Weitere Angaben hierzu und Literatur außer bei FEIGL (1918) vor allem bei GREENWALD and McGUIRE (1918).

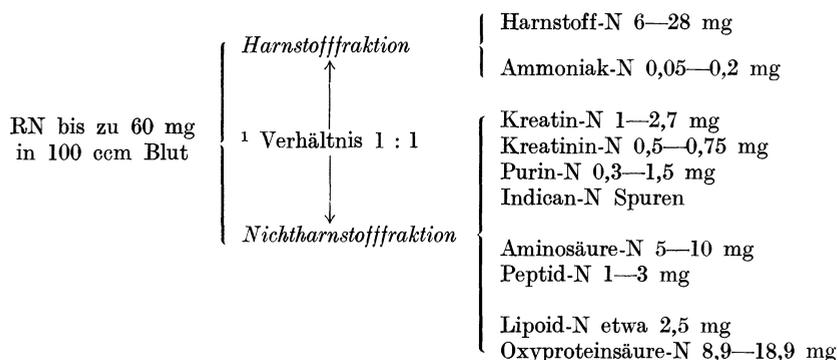
³ BECHER und HERRMANN (1931) nennen den nach der Methode FOLIN ermittelten Aminosäure-N „Amino-N“ und begründen das damit, daß nicht nur der N der Aminosäuren, sondern auch der von anderen Aminogruppen z. B. Aminen, Aminopurinen und NH_3 mitbestimmt würde. Wir möchten für unsere RN-Komponente den Begriff „Aminosäure-N“ beibehalten, da ja schließlich auch der N des Ur^+ als „Amino-N“ angesprochen werden kann, unsere Bezeichnung also eindeutiger für den so benannten N ist.

⁴ MARTENS (1928) kommt zu wesentlich größeren Werten. Seine Methodik kann jedoch nicht befriedigen, da er seine Aminosäure-N-Bestimmung vor der Hydrolyse mit Wolframsäure enteiweißt, während er nach der Hydrolyse Trichloressigsäure dazu benutzt. Sein Peptid-N ist deshalb um den Betrag der N-Differenz zwischen Fällung mit Trichloressigsäure und Wolframsäure zu groß.

Durchschnittswerte für den Lipoid-N gaben uns GREENWALD (1915) und FEIGL (1918) mit 2,6 und 2,5 mg-% an.

Das unübersichtlichste Gebiet der RN-Komponenten scheint das der Oxyproteinsäuren zu sein. Wir fanden es ausführlicher nur von CZERNECKI (1910) und DEUTSCHBERGER (1928) bearbeitet, von denen aber nur ersterer Befunde im Menschenblut angibt, während DEUTSCHBERGER seine Untersuchungen an Pferdeblut vornahm. Beide Autoren kommen zu dem Schluß, daß der N der Oxyproteinsäuren bis über 40% des ganzen RN ausmachen kann und finden Werte zwischen 8,9 und 18,9 mg-%. Es muß auffallen, daß ein so bedeutender Bestandteil des RN so wenig Beachtung in der Methodik und der Diskussion klinischer RN-Untersuchungen gefunden hat. Dabei gelten die Oxyproteinsäuren als konstanter Harnbestandteil und machen selbst im normalen Harn bis zu 4 $\frac{1}{2}$ % des gesamten N aus. Bei ihrem hohen Molekulargewicht ist eine Synthese der Oxyproteinsäuren durch die Nieren wohl ausgeschlossen, so daß sie als konstanter Blutbestandteil angesehen werden dürfen.

Wenn nach dieser Übersicht über die Größe des Vorkommens der Hauptkomponenten des RN ein Gesamtbild von ihm zusammengestellt wird, so ergibt sich nachstehendes Schema:



In diesem Schema fehlen viele Substanzen, die wir als zum RN gehörig aufgezählt haben (s. S. 170). Jede einzelne von ihnen umfaßt ebenso wie das Indican eine zu geringe N-Menge, um in vorstehendem Schema mit einem beachtlichen Wert aufgenommen werden zu können. Außerdem steht keineswegs fest, daß wir schon Kenntnis von allen N-haltigen Substanzen haben, die neben dem Eiweiß im Blut kreisen. So ist es verständlich, daß wir bei allen Versuchen, den komplexen RN quantitativ in seine Komponenten zu zerlegen, auf einen undefinierten Rest stoßen werden². Seine Aufklärung ist häufig versucht und diskutiert worden, ohne daß eine restlose Deutung bis heute möglich

¹ Nach der Methode BANG fand FEIGL (1918), daß das Verhältnis Aminosäurefraktion : Ur⁺-Fraktion zwischen 4 : 1 und 4 : 20 schwanken kann.

² PHILIPP (1913) gibt bei 8 Fällen an, daß der RN zu 100% aus Ur⁺-N bestand. Wir müssen diese Möglichkeit ablehnen, da ein gänzlichliches Fehlen aller anderen Bestandteile des RN undenkbar ist. DEUTSCHBERGER (1918) findet bei seinen Analysen des Pferdeserums 43,77 mg-% RN, den er quantitativ in seine Komponenten zerlegt. Aus den N-Werten des Ur⁺, Kreatins, Kreatinins, Amino-N und Oxyproteinsäuren setzt er mit 43,7 mg-% — also 100% ig — den ganzen RN zusammen. Es ist trotz seines sehr hohen Wertes für den Oxyproteinsäure-N sehr unwahrscheinlich, daß eine solche Analysenreihe so glatt aufgeht und der RN weder NH₃ noch Purine, Peptide oder Lipoid-N enthalten haben soll, die von

geworden wäre. Trotzdem ist es ein Zeichen zu großer Resignation, wenn FEIGL (1918) sagt: „Man muß annehmen, daß der endgültige Rest des Nichtproteinstickstoffs eine Funktion des Charakters und der Reichweite der Enteiweißungsmethode sei.“ Die Reichweite der Enteiweißungsmethoden aufzudecken, ist eingangs versucht worden, die Klärung der Zusammensetzung des noch undefinierten N-Restes des RN wird Aufgabe weiterer Forschung sein.

Nach diesen Betrachtungen über die Größe des RN und seiner Komponenten im Blut soll festgestellt werden, wie sich der RN auf Formbestandteile und Flüssigkeit des Blutes verteilt. Erschwert wird diese Aufgabe dadurch, daß die darüber vorliegenden Arbeiten sich zum Teil widersprechen.

Die ersten Befunde zu diesem Thema verdanken wir BANG (1916), der bei Menschen in Plasma und Körperchen immer gleichviel RN fand¹. Auch PARNAS und JASINSKI (1922) stellten Ähnliches fest, doch fanden sie in den Körperchen häufig auch weniger RN. Dagegen befindet sich nach FALTA und RICHTER-QUITTNER (1919) bei gesunden Individuen fast der gesamte RN im Plasma, während die Blutkörperchen frei von ihm sind. RICHTER-QUITTNER (1919) nimmt gleiche Werte für Plasma und Serum an, wobei vielleicht die Serumwerte geringfügig höher liegen können, da bei der Serumgewinnung durch Wasserverschiebung eine höhere Konzentration an RN vorgetäuscht werden kann. Zu eigenartigen Ergebnissen kommt FISCHER (1925). Er gibt für Vollblut 90 mg-RN an, für Plasma 100 und für Serum 120 mg-%. Hiernach müßten nicht nur die Blutkörperchen gänzlich frei von RN sein — ein Befund, der sich mit dem von FALTA und RICHTER-QUITTNER decken würde —, sondern der Unterschied von 20 mg-% zwischen Plasma und Serum wäre bei einwandfreier Methodik nur dann zu erklären, wenn durch das Fibrin das Serum in bezug auf den RN um 16,6% verdünnt werden könnte. Da das Fibrin aber nur etwa 0,3% des Blutes ausmacht, ist das nicht möglich. So muß man zur Erklärung der Befunde FISCHERS an eine Autolyse denken, die während der Serumgewinnung eingetreten ist. Immerhin ist den drei letztgenannten Untersuchungen gemeinsam, daß sie bei Gesunden den RN fast ausschließlich in Plasma oder Serum finden.

Von diesen Befunden abweichend sind die Ergebnisse der Untersuchung von STEINITZ und SIMCHOWITZ (1929). Sie finden keinerlei Gesetzmäßigkeit in der Verteilung des RN des Vollbluts und Plasmas, da bei ihren Versuchen der RN des Vollbluts fast ebenso oft größer war als der des Plasmas, wie umgekehrt. Noch weiter von den bisher besprochenen Ergebnissen entfernt sich die Feststellung von ICHIMI (1929), derzufolge regelmäßig in den Erythrocyten ein höherer RN gefunden wurde als im Plasma. Dabei versagt hier der Erklärungsversuch verschiedener Methodik völlig, da sowohl BANG als auch STEINITZ und SIMCHOWITZ und ICHIMI sich derselben Enteiweißung, der durch Phosphormolybdänsäure, bedienen. Vielleicht könnte man in der Verschiedenheit der anderen Autoren regelmäßig gefunden werden konnten. Ähnlich verhält es sich mit den Ergebnissen von LUSTIG und FÜRST (1929), die aus den Analysen der RN-Komponenten etwa 100% des RN-Wertes gewinnen, ohne Peptid-Lipoid- oder Oxyproteinsäure-N auszuweisen. Bei beiden Arbeiten käme außer den erwähnten sicher noch ein N-Wert für die zahlreichen früher aufgezählten Komponenten hinzu.

¹ In den Körperchen nimmt BANG allerdings einen größeren Gehalt an Aminosäuren an, die nach seiner Ansicht in ihnen selbst gebildet werden, da nach Resorption von Aminosäuren vom Darm aus diese sich fast ausschließlich im Plasma befanden.

verarbeiteten Blutmenge (BANG und ICHIMI 100—200 mg; STEINITZ und SIMCHOWITZ 2 ccm) oder der abweichenden Vorbereitung des Blutes (Stauung des Blutes, verschiedene Art der Gerinnungshemmung, Zeitpunkt der Blutentnahme u. a. m.) größere Bedeutung beimessen. Konnten doch STEINITZ und SIMCHOWITZ zeigen, daß im Gegensatz zum gestauten Blut das ungestaute größere Differenzen zwischen den RN-Werten für Vollblut und Plasma aufweisen kann. Hieraus glauben diese Autoren auf ein Eindringen des RN in die Blutkörperchen durch Stauung schließen zu können.

Auch über die Beteiligung der einzelnen Komponenten des RN an seiner Verteilung im Blut berichten STEINITZ und SIMCHOWITZ (a. a. O.). Deren Angaben können noch durch neuere Arbeiten ergänzt werden, ohne daß sich dadurch die Feststellung dieser Autoren über die Unsicherheit auch auf diesem Gebiet ändert. Trotzdem möchten wir auf gut belegte Arbeiten (BANG 1916, FEIGL 1917, KATZ 1918, BECHER 1921) gestützt annehmen, daß für den Harnstoff sämtliche Membranen und Zellen des Organismus durchlässig sind, so daß hierdurch eine ziemlich gleichmäßige Verteilung des Ur^+ im Blut gewährleistet wird. Allerdings stehen dem 3 Angaben (GAD-ANDRESEN 1920, FOLIN und BEGLUND¹, FOLIN und SVEDBERG 1930) gegenüber, durch die eine höhere Konzentration des Ur^+ im Plasma als in den Blutkörperchen hervorgehen könnte und 2 Arbeiten (CRISTOL, PUECH und MONNIER 1929, ICHIMI 1929) mit Befunden größeren Ur^+ -Gehalts in den Blutkörperchen. Restlos geklärt ist also auch für den Ur^+ die Verteilung noch nicht. Zur Ur^+ -Fraktion gehört noch der NH_3 -N. Für ihn geben HENRIQUES und CHRISTIANSEN (1917) an, daß sie ihn in den Blutkörperchen in bedeutend größerer Menge als im Plasma angetroffen hätten.

Von der Nichtharnstofffraktion sei zuerst der Aminosäure-N betrachtet. FOLIN und SVEDBERG (1930) stehen wohl allein mit ihrer Ansicht, ihn in größerer Menge im Vollblut antreffen zu können. Mit den meisten Autoren möchten wir annehmen, daß die Blutkörperchen — und von ihnen vielleicht in besonderem Maße die Leukocyten² — den meisten Aminosäure-N enthalten und vielleicht Aminosäuren adsorbieren können. Zu gleichen Resultaten müssen wir bei der Verteilung des Peptid-N kommen, gestützt auf Arbeiten von MARTENS (1928) und besonders auf die ausführlichen Untersuchungen von BECHER und HERRMANN (1926, 1931/32).

Von den übrigen RN-Komponenten ist in bezug auf unsere Fragestellung wenig bekannt. FOLIN-SVEDBERG (1930) nehmen die Harnsäure vor allem im Plasma an. Über Kreatinin sagt FEIGL (1917), er habe es in praktisch gleicher Menge in Vollblut und Serum gefunden, während beim Kreatin erheblichere Abweichungen vorkämen. FOLIN und SVEDBERG (1930) verlegen die größte Menge des Kreatinins ins Plasma.

Wie man sieht, ist die Verteilung des RN und seiner Bestandteile innerhalb des Blutes von völliger Klärung noch weit entfernt. Für *klinische* Zwecke möchten wir uns der Ansicht von STEINITZ und SIMCHOWITZ (1929) anschließen, der zufolge eine Bestimmung des RN mit genügender Eindeutigkeit sowohl im Vollblut als auch im Plasma oder Serum möglich ist. Dagegen wird man sich

¹ Zit. nach PARNAS und v. JASINSKI (1922).

² BECHER und HERRMANN (1932) fanden besonders hohe Werte für Amino-N bei Tieren mit kernhaltigen Erythrocyten und bei an Leukämie erkrankten Menschen; bei Polycytämien waren die Erhöhungen nur geringgradig.

für *physiologische* Fragestellungen nicht hiermit begnügen können, sondern für die jeweils angewandte Arbeitsweise (Art der Blutentnahme, Gerinnungshemmung und Konservierung) und Methodik (Blutmenge und Art der Enteiweißung) die entsprechenden Befunde selbst erheben müssen.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß FOLIN (1930) sich in einer neueren Arbeit gegen Analysen im Vollblut wendet, da hierbei Zerfallsprodukte der Blutkörperchen den Analysengang, vor allem die Colorimetrie, stören können. Untersuchungen im Plasma seien zwar für fast jeden Zweck zufriedenstellender als im Vollblut, aber für klinische Untersuchungen und Arbeiten an kleinen Tieren unbrauchbar. „On the other hand, it is eminently practical to prepare from whole blood aqueous filtrates or extracts which contain the plasma constituents together with the readily diffusible products of the blood cells, but which are free from the disintegration products of the cells.“ Aus diesen Gründen empfiehlt er Analysen in nichthämolyisiertem Blut und gibt eine Methode zu ihrer Durchführung an. FOLIN und SVEDBERG (1930) finden mit dieser Methode 13,8—20,8 mg-% RN als Normalbereich, während hämolyisiertes Blut 25,6—42 mg-% ergab.

BENEDICT (1931) wendet hiergegen ein, daß keinerlei Sicherheit für die Bedeutsamkeit der Blutkörperchen zum Transport chemischer Blutbestandteile besteht. Auch sei ungelacktes Blut bei chemischen Untersuchungen keine Einheit.

Der Unterschied der oben angeführten RN-Werte aus nichthämolyisiertem Blut beträgt etwa 100% gegenüber hämolyisiertem. Das ist ein Unterschied, der uns unerklärlich ist und übermäßig groß erscheint, um selbst als Differenz zwischen dem RN des reinen Plasmas und des Vollblutes verständlich zu sein. Die diffusiblen Substanzen der Blutzellen scheinen bei FOLINs neuer Methode also am Passieren der Membranen gehindert zu werden, vielleicht durch sofortige Koagulation dieser Membranen. Wir halten außerdem einen wesentlichen Einfluß des Blutkörperchenvolumens als Fehlerquelle für denkbar und pflichten im übrigen der Argumentierung von BENEDICT bei. So glauben wir die neue Methode ablehnen zu müssen.

Abgesehen von den verschiedenen RN-Konzentrationen innerhalb derselben Blutportion, die durch eine Verschiedenheit der Verteilung auf Plasma und Körperchen resultiert, werden auch verschieden große N-Werte für einzelne Blutbezirke erwähnt. So fand FREY (1911) jenseits der Leber einen etwas höheren Gehalt an Aminosäuren als in der Vena portae. Auch KOTSCHNEFF (1926) berichtet über einen Unterschied an Amino- und Polypeptid-N, den er zwischen dem Blut verschiedener Gefäßbezirke in der ersten halben Stunde nach Resorption von Aminosäuren feststellen konnte. TSCHARNY (1927) prüfte den RN-Gehalt des Blutes des rechten Herzens und des arteriellen Blutes. Hierbei ergaben sich Differenzen zugunsten des venösen Blutes bis zu 30%. Er glaubt dies auf eine Retention von Stoffen der RN-Gruppe in der Lunge zurückführen zu können.

TSCHARNY und KRASSOWITZKAJA (1927) erheben ähnliche Befunde am Herz-Lungenpräparat. Anders lauten die Resultate der Untersuchungen von CANNIFF (1930), der im Fingerbeerenblut immer etwas höhere RN-Werte fand als im Venenblut der gleichen Versuchsperson.

Nachdem Methoden der RN-Bestimmung gefunden waren, die schnell und mit wenig Blut als Ausgangsmaterial arbeiteten (FOLIN 1913, BANG 1915), ging man auch der Frage nach, ob das *Alter* Einfluß auf die Höhe des RN hätte. FOLIN selbst glaubte feststellen zu können, daß im höheren Lebensalter der RN ansteigt. Aber außer den Einwänden gegen seine Methodik (S. 174) muß gesagt werden, daß der Umfang seines Materials nicht zur Sicherstellung seiner Vermutung ausreichen kann. BANG (1915) arbeitet mit eigener Methode an der gleichen Fragestellung, ohne zu dem gleichen Ergebnis wie FOLIN kommen zu

können, doch ist sein untersuchtes Material ebenfalls nicht umfangreich genug, um als stichhaltig angesehen werden zu können.

Auf breitester Grundlage stehen dagegen die Untersuchungen von FEIGL (1918), die ebenfalls mit der BANGSchen Methodik durchgeführt wurden und deshalb von uns nicht bedingungslos als „RN“-Untersuchungen anerkannt werden können (s. S. 179). FEIGL zeigt einen Anstieg des RN im höheren Lebensalter, doch findet er auch bei alten Personen häufig niedrige RN-Werte. Neuere Untersuchungen stammen von PETRÉN und ODIN (1925), die ebenfalls mit zunehmendem Alter eine Tendenz des RN zur Steigerung fanden. GIMMERICH (1925) fand bei Kindern von 2 Monaten bis 2½ Jahren durchschnittlich 50 mg-% RN, also einen beträchtlichen Wert. Bei beiden Arbeiten, die uns nur im Referat zugänglich waren, war die Art der Eiweißfällung nicht erkenntlich, so daß eine Deutung der Befunde nicht möglich ist. Immerhin muß man wohl im Alter mit der Möglichkeit höherer RN-Werte rechnen, da nicht einzusehen ist, daß einer Steigerung der mit der Methode BANG bestimmten RN-Komponenten ein Abfall der nichtbestimmten — aber nach unserer Definition des RN ihm zugehöriger Stoffe — parallel gehen müßte. Die Grenze der Normalien wird aber auch im Alter nicht überschritten.

Häufiger als mit der Verschiebung des RN durch das Alter hat man sich mit der Einwirkung der Ernährung beschäftigt, vor allem in der Absicht, die Resorption zu studieren. Daher sind diese Untersuchungen meistens auf die Aminosäure- oder Pelypeptidkomponente des RN gerichtet. v. JAKSCH fand schon 1883 im Blut eiweißverdauender Tiere einen nicht unerheblichen Peptongehalt. Erhebliche RN-Steigerung nach reichlicher Fleischfütterung bei Hunden stellte auch HOHLWEG (1915) fest. Ein Anstieg von 53 auf 79 mg-% mit seiner Methode (S. 175) ermittelt, war noch nach 6—7 Stunden nicht abgeklungen. v. MONAKOW (1917) findet nach Nahrungsaufnahmen vor allem den Aminosäure-N vermehrt, während der Ur^+ -N erst einige Stunden nach dem Aminosäure-N seinen höchsten Stand erreicht. Nach diesem Autor setzen längere Perioden eiweißreicher Ernährung den RN des Blutes erheblich in die Höhe, was ja als Folge der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes mit dem dadurch erhöhten Stoffumsatz nicht wundert ¹.

Den RN hungernder und gesättigter Kaninchen untersuchte BANG (1916). Er fand im Hunger eine erhebliche Steigerung, die ausschließlich den Ur^+ betraf. Die Deutung dieses Befundes ist naheliegend, wenn man an die eiweißsparende Wirkung von Fett und vor allem Kohlehydrat denkt. Bei Hunden fand BANG nach reichlicher Fleischnahrung einen Anstieg des Blutharnstoffgehaltes, der nach 6 Stunden seinen Höhepunkt erreichte und ein Absinken des Aminosäure-N. Da die Methode BANGS die Aminosäurefraktion des RN hauptsächlich in ihren großmolekularen Komponenten nur teilweise ausweist, ist seine Feststellung wohl leicht deutbar; denn gerade der Polypeptid-N wird von den meisten Autoren nach fleischreicher Nahrung stark erhöht gefunden. Bei gewöhnlicher Ernährung konnte BANG keine RN-Steigerung nachweisen. Den Einfluß von kurzer, intensiver Unterernährung bei Menschen in bezug auf die Höhe des RN erwähnt FEIGL (1917), der mit der Methode FOLIN hierbei erhebliche Anstiege findet, die auf die Ur^+ -Fraktion beschränkt sind. KALMYKOFF (1924) stellte mittels Dialyse das Auftreten von Polypeptid-N im Blut fest, sobald

¹ STOCKHEIM (1931) fand nach Thyroxingaben den RN ebenfalls erhöht.

die Resorption von Eiweißstoffen beginnt. Die Befunde von CRISTOL und PUECH (1925) stimmen damit überein. Bei Hunden, die bis zu 83 Tagen hungerten, fand WITSCH (1920) unter JUNKERSDORF Erhöhungen des Blut-RN, die in einer sehr späten Periode des Hungers begannen und vor allem gegen Ende der Hungerzeit und am Gesamt-N gemessen beträchtlich waren. JUNKERSDORF und LIERENFELD (1926) untersuchten „Hungerkünstler“ mit lang dauernder Hungerzeit. Bei einem Mann fanden sie mit der BANGSchen Methode am 26. Hungertag 63 mg-% RN, am 28. Tag 83 mg-%; bei einer Frau am 27. Tag 19 und am 39. Tag 46 mg-%. MILHEIRO (1927) analysiert das Blut der Cubitalvene des Menschen und sieht regelmäßig ein Absinken der Aminosäure-N nach eiweißreicher Nahrung. Da er mit der Methode der Formoltitration arbeitet, könnte man mit KALMYKOFF (a. a. O.) annehmen, daß die Leber die resorbierten Aminosäuren sofort zu Polypeptiden zusammenlagert und, da die Formoltitration diese nicht erfaßt, könnte der geringe Befund an Aminosäure-N MILHEIROs erklärt werden. GIAUME (1928) findet bei Hunden nach Fleischfütterung einen Anstieg des Amino-N und FORSGREN (1930) lehnt jeden Zusammenhang zwischen den Schwankungen des RN-Spiegels und der Nahrungsaufnahme völlig ab. Dagegen geht aus Versuchen von BONG, HILGENBERG und JUNKERSDORF (1933) hervor, daß bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß und Eiweißabbauprodukten bei Hunden der RN des Blutes stark erhöht wird.

Nach allem scheint uns aus dem Gesamtbild der angeführten Arbeiten ein deutlicher Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Höhe des RN hervorzugehen. Dies muß uns zu der Überzeugung führen, daß es nicht gleichgültig ist, in welchem Zeitpunkt eine Blutentnahme zur RN-Bestimmung vorgenommen wird. Um in weiten Grenzen eine Unabhängigkeit der erzielten Werte von der Nahrungsaufnahme zu erreichen, ist deshalb eine Untersuchung nur im Nüchternblut zulässig. Diese Maßnahme wird in der Praxis wohl allgemein beachtet. Auch die von uns zitierten Normalien sind Nüchternwerte.

Über den Einfluß von *körperlichen Anstrengungen* berichtet ausführlich FEIGL (1916). Bei seinen Untersuchungen von Teilnehmern eines Armeegepäckmarsches findet er RN-Steigerungen, die zum Teil bis über das Doppelte des Anfangswertes gehen. Die Größe der Ur^+ -Fraktion wächst hierbei von etwa 50% bis auf über 80%. FEIGL glaubt diese Erhöhungen auf nephrogene Retention zufolge der schweren Anstrengung zurückführen zu können. Eine erhöhte Einschmelzung N-haltigen Materials dürfte aber unseres Erachtens bei den vorliegenden übermäßigen Anstrengungen wahrscheinlicher sein. Ähnliche Resultate führt FEIGL (1917) bei Übungsmärschen Rekonvaleszenten, bei Tourenruderern und Radfahrern an. AIELLO (1923) beobachtete den RN bei Personen, die einer Muskelarbeit unter gewöhnlichen Bedingungen unterworfen waren. Er findet hierbei eine Vermehrung gegenüber der Ruhe um etwa 20%. Solche Steigerungen sind vorübergehend und werden von AIELLO durch Verbrauch von Eiweißstoffen zu erklären versucht. SANCHIRICO (1932) stellte bei Kaninchen nach schwerer Ermüdung RN-Anstiege bis ungefähr 10% fest. Diese Untersuchungen lehren uns, daß uns nur der RN des Blutes von ausgeruhten Individuen ein richtiges Bild liefern kann¹.

¹ RADSMA (1926) berichtet, daß er in den Tropen den RN von gesunden Europäern durchschnittlich 20% höher liegen sah als bei Eingeborenen. Wir möchten diesen Unterschied so zu erklären versuchen, daß der Organismus der Eingeborenen ganz anders auf das Klima eingestellt ist als der der Europäer.

Als physiologisch sind noch die Schwankungen des RN-Spiegels in Periode, Schwangerschaft und Puerperium zu betrachten. Untersuchungen über den RN während des menstruellen Zyklus liegen von OKEY und ERIKSON (1926) vor. Diese Verfasser fanden nach den Methoden von FOLIN und WU (s. S. 180) regelmäßige Schwankungen nur für Harnsäure, die einige Tage bis unmittelbar vor der Menstruation steigt, während der Blutung stärker absinkt und anschließend zur Norm zurückkehrt. Der RN zeigte in einem Teil der Fälle (untersucht wurden 22 Frauen) eine Zunahme vor und nach der Menstruation, die sogar einen ziemlich erheblichen Grad erreichte. Während der Blutung sank der RN ab. Die Verfasser denken hierbei an die Speicherung eines noch unbekanntes Stoffes der komplexen RN-Größe. Zahlreicher sind die Untersuchungen über Schwangerschaft und Wochenbett. SCHLOSSMANN (1925) fand bei normaler Schwangerschaft und sub partu keine Erhöhung des RN, im Wochenbett jedoch eine Steigerung. WETTERDAL (1928) berichtet hauptsächlich über pathologische Fälle. EUFINGER (1929) lehnt eine Erhöhung des RN während der normalen Schwangerschaft ab, während DENIS, KINGS und BRIGGS (1929) mit der Methode FOLIN-WU bei 162 gesunden Frauen in normaler Schwangerschaft meist sogar eine leichte Verminderung des RN fanden, die hauptsächlich auf herabgesetzten Ur^+ -N beruht. Über das Verhältnis des RN des mütterlichen Blutes im Vergleich zu dem des fetalen Blutes liegen tierexperimentelle Untersuchungen von SNYDER und HOSKINS (1929) vor, die ihre Studien an Kaninchen machten. Es ergab sich für beide Blutarten ein fast gleicher Harnstoffgehalt, während der Amino-N und damit auch der RN im fetalen Blut stets in höherer Konzentration vorhanden war.

Die Beobachtungen in Periode und Puerperium zeigen also Schwankungen des RN an, die bei Untersuchungen in falsche Richtung weisen könnten, wenn sie nicht die richtige Deutung finden. Bei normaler Schwangerschaft kann man eine Erhöhung des RN nicht erwarten. Unter Anführung einer großen Zahl von Autoren berichtete SCHLOSSMANN (1932) über den Austausch von RN-Substanzen zwischen mütterlichem und fetalem Blut. Er kommt zu der Anschauung, daß der RN des fetalen Blutes etwas höher liegt als der des mütterlichen. NÄESLUND¹ wies nach, daß das Blut der Nabelarterie mehr RN enthält als das der Nabelvenen. Wird der RN des mütterlichen Blutes jedoch erhöht, so kommt es zu einem Übertritt von RN-Substanzen von der Mutter zur Frucht.

Zusammenfassend geht aus der Betrachtung physiologischer RN-Schwankungen hervor, daß zu ihrem Ausschluß das Blut nüchtern und ausgeruhter Menschen verwandt werden muß, das bei Frauen nicht in der Nähe der Zeit der Menstruation entnommen sein soll. Dabei können in höherem Alter größere Abweichungen vom Durchschnittswert erwartet werden.

2. Der RN des Blutes unter pathologischen Bedingungen.

Während wir bisher den RN des Blutes unter normalphysiologischen und experimentellen Bedingungen betrachteten, soll jetzt untersucht werden, wie sich seine Höhe im kranken Organismus verhält und welche Kenntnisse pathologischer Vorgänge sie uns vermitteln kann.

¹ Zit. nach SCHLOSSMANN (1932).

Um zu zeigen, in welcher Größenordnung sich die Veränderungen des RN und seiner Komponenten bewegen, sei diesem Abschnitt ein Schema vorangestellt, dem die höchsten bekanntgewordenen Werte zu entnehmen sind. Die hier angeführten Anfangswerte sind die höchsten von uns noch als normal dargestellten Werte des Schemas auf S. 185. Die angegebenen Autorennamen beziehen sich also nur auf die Endwerte. Selbstverständlich kann nicht eine Höchststeigerung aller Werte bei der Analyse *eines* Falles gefunden werden.

RN	60—587	mg-%	LICHTWITZ
Harnstoff-N	28—480	„	VOLHARD
Ammoniak-N	0,2—8,24	„	CHRISTOMANOS
Gesamtkreatinin-N	3,45—15,92	„	CHRISTOMANOS
Purin-N	1,5—41,63	„	CHRISTOMANOS
Indican	Spuren—7	„	ROSENBERG
Aminosäure-N	10—216	„	RABINOWITCH
Polypeptid-N	3—30,3	„	BECHER
Lipoid-N	2,5—6	„	FEIGL
Oxyprotein-N	18,9—keine Angaben		CZERNECKI

Eine Erhöhung des RN sagt noch gar nichts über die Art und Schwere einer Erkrankung aus. Erhöhungen — über die Möglichkeit und pathognomonische Bedeutung herabgesetzter RN-Werte kann nichts gesagt werden, da eine Abgrenzung des RN nach unten unterbleiben mußte — kommen bei einer sehr großen Anzahl von Erkrankungen vor, die man in der Hauptsache unter den Nierenkrankheiten, Erkrankungen mit erhöhtem Eiweißzerfall und Kreislaufaffektionen zu suchen hat.

Aufbauend auf der Kenntnis des Verhaltens des Blutharnstoffs bei Nierenschädigungen (s. S. 169)¹ ist der RN relativ früh (STRAUSS 1902) zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen worden und spielt hierbei heute eine außerordentlich wichtige Rolle. Daß diese nicht ganz eindeutig ist und der RN als diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel Rivalen und Widersacher hat, zeigt die Meinungsverschiedenheit bedeutender Autoren.

Die symptomatische Bedeutung der RN-Erhöhung für die Nephropathien wird nicht bezweifelt. Hierbei hat man aber u. a. die Einschränkung VOLHARDS (1931) zu beachten: „Nicht jede RN-Erhöhung bedeutet eine Niereninsuffizienz. Normale RN-Werte schließen unter besonderen Umständen eine Störung der Nierenfunktion nicht aus.“

Im allgemeinen kann man bei Nephritiden und arteriosklerotischen Nephrosklerosen mit erhöhten Werten rechnen, während Nephrosen und arteriosklerotische Nephrosklerosen normale Werte aufweisen. Auch die Schwangerschaftsnephrosen² zeigen keine RN-Erhöhung.

Über den Grad der Steigerung des RN in bezug auf seine diagnostische und prognostische Bedeutung herrscht keine einheitliche Meinung. STRAUSS (1916) hält Werte bis zu 80 mg-% erst für gering erhöht und betont die Bedeutung der Schnelligkeit des Anstiegs, die er prognostisch für ungünstig hält. FEIGL (1917) sieht bei akuten Prozessen ebenfalls bei 80 mg eine leichte Erhöhung, obwohl

¹ Weitere Literatur hierüber bei VOLHARD (1931).

² HOHLWEG (1915) hält demzufolge die Bestimmung des RN für ein brauchbares Hilfsmittel, um eine chronische Nephritis in der Schwangerschaft von einer Eklampsie oder Schwangerschaftsnierne abzugrenzen.

seine Normalwerte ebenso wie die von STRAUSS nur bis zu 40 mg gehen. Immer aber ist zu beachten, ob es sich um akute oder chronische Prozesse handelt, da bei ersteren selbst sehr hohe Werte eine Rückkehr zur Norm möglich erscheinen lassen (STRAUSS).

Eingehend behandeln auch LICHTWITZ (1925/30) und ROSENBERG (1927) die Bedeutung des RN bei den Nierenkrankheiten. LICHTWITZ gibt zwar eine RN-Steigerung mit der Dauer einer Niereninsuffizienz zu, hält aber eine Übereinstimmung der RN-Höhe mit der Schwere des Krankheitsbildes nicht für gegeben.

Besonders umfassend sind die Untersuchungen von VOLHARD (1931). Er räumt dem RN eine überaus wichtige Stellung ein und hält nur bei erhöhtem RN die Niereninsuffizienz als Todesursache für möglich. Einen Rückschluß auf Ort und Art der Krankheit, wie es u. a. STRAUSS zu tun versuchte, glaubt VOLHARD nicht ziehen zu können. Eindringlich betont WIDAL (zit. nach VOLHARD) den Wert der Feststellung einer N-Retention im Blut — die in der französischen Klinik allerdings meist mittels Harnstoff-Bestimmung gemacht wird — wenn er sagt, daß nur nach ihrer Untersuchung die Verantwortung für die Behandlung eines Nephritikers übernommen werden könnte.

Besonders groß sind die Meinungsverschiedenheiten über den Wert der RN-Bestimmung zur Kennzeichnung der Urämie.

ASCOLI (1903) lehnte schon die Bedeutung der Zurückhaltung von N-haltigen Harnschlacken und die Anhäufung von Eiweißschlacken im Blut als auslösendes Moment der Urämie ab. FREY (1911) hält das Verhalten des RN für auffallend, welcher trotz sicherer Diagnose (Urämie) eben nicht immer erhöht sei. ROSENBERG (1915) unterscheidet 3 Arten von Urämie: 1. die echte Urämie; 2. die eklampthische ohne Erhöhung des RN und 3. die bei Arteriosklerotikern durch Veränderungen im Gehirn. Eine Differentialdiagnose sei nur mit Hilfe der RN-Bestimmung zu stellen. Auch STRAUSS (1915) gliedert die Urämie in 3 Gruppen, bei denen zahlreiche Fälle ohne Blutuntersuchung nicht richtig zu diagnostizieren seien und betont, daß die Präzisierung im Hinblick auf die Prognose nicht gleichgültig wäre. Nach SIEBECK (1920) steht die N-Retention im Blute, der Harnstoff- oder RN-Gehalt ganz gewiß in keinem Verhältnis zur Urämie; das sei sicher erwiesen. FISCHER (1925) berichtet von 23 Fällen mit normalem RN, die sämtlich an klinischer Urämie gestorben sind. Diese Möglichkeit lehnt ROSENBERG (1927) ab, indem er schreibt: „Wenn einige Autoren aber behaupten, daß sie eine solche echte Urämie bei normalem oder nur ganz wenig erhöhtem Blut-RN beobachtet haben, so kann ich nur erklären, daß ich etwas Derartiges in 13jähriger Beschäftigung mit diesem Gegenstand an einem gewiß reichen Material von etwa 5000 Nierenkranken unserer Klinik nie beobachtet habe.“ CHAILLY-BERT und PEYRE (1929) dagegen stehen wieder auf dem Standpunkt, daß Urämiefälle auch ohne Anhäufung von RN-Substanzen möglich seien, während JÄDERHOLM (1930) zu der Ansicht kommt, daß mit Beginn einer Urämieentwicklung die RN-Menge ansteigt. BECHER (1930) hält die Urämie nicht für abhängig von der Höhe der intermediären Eiweißabbauprodukte im Blut und Gewebe, sondern glaubt, daß es zur echten Urämie erst bei starkem Anstieg der aromatischen Darmfäulnisprodukte kommt, die dann auch in nichtentgiftetem Zustand in Blut und Geweben auftreten. Darauf gründet sich seine Xanthoproteinreaktion im Blut, die auch von VOLHARD (1931) besonders empfohlen wird. Die damit gefaßten Substanzen scheinen nur zum kleinsten Teil dem RN anzugehören.

Ganz auf das Vorhandensein von N-Retention — gemessen an der Höhe des RN oder Ur^+ -N stützt sich die Abgrenzung der „echten Urämie“ von VOLHARD (1931). Er räumt, bei Anerkennung seiner Einteilung der Urämien, mit der Diskrepanz der Meinungen über den diagnostischen Wert einer festgestellten RN-Erhöhung hierbei auf. Diese Abgrenzung der Urämieformen voneinander ist nach seiner Darstellung für die Therapie und Prognose von größter Bedeutung. In scharfem Gegensatz hierzu steht vor allem LICHTWITZ (1925, 1930), für den

es ohne jeden Zweifel ist, daß der RN im Blut kein Maßstab der N-Retention ist. Er hat bei eklamptischer Urämie trotz niedrig normalem RN im Blut bei der Entwässerung ganz erhebliche Ausschwemmungen retinierten Stickstoffes wiederholt beobachtet. Auch das Vorhandensein erheblicher RN-Werte bei der akuten Nephritis macht ihm unverständlich, daß VOLHARD dem RN in der Pathogenese der chronischen Urämie eine zentrale Stelle einräumen kann¹. Eine Gegenüberstellung dieser Meinungen kann jedoch den Wert der RN-Bestimmung, deren symptomatische Bedeutung auch nach LICHTWITZ von keiner Seite bezweifelt wird, in der Klinik der Nierenerkrankungen nicht herabmindern.

Welche Fraktion spielt nun bei dem Anstieg des RN die Hauptrolle? Die meisten Autoren glauben der Harnstofffraktion den größten Anteil an der RN-Erhöhung bei der Niereninsuffizienz beimessen zu können. In diesem Sinne berichten u. a. OBERMAYER und POPPER (1911), BRASCH (1911), FOLIN und DENIS (1914), HOHLWEG (1915), STRAUSS (1916); alle halten einen Ur^+ -N-Anteil von 80—90% und mehr für erwiesen. Wenn jedoch PRIBRAM und KLEIN (1923) in 7 Fällen den Ur^+ -N sogar mit 100% des RN ausweisen, so vermögen wir ihnen darin um so weniger zu folgen, als nach ihren eigenen Angaben ihre Ur^+ -Bestimmungsmethode nur eine Ausbeute von 95% gewährleistet.

Eine aus 1000 Fällen zusammengestellte Tabelle mit dem prozentualen Anteil des Ur^+ -N am RN bei verschiedener Höhe des letzteren findet sich in der Monographie von ROSENBERG (1927):

<i>Prozentualer Anteil des Ur^+-(Bromlaugen)-N am Gesamt-RN</i>	
bei RN-Werten zwischen	beträgt der Anteil des Bromlaugen-N
20— 40 mg. %	46—60%
40— 60 „	50—75%
60—100 „	60—88%
100—150 „	70—91%
über 150 „	75—95%

Hierbei ist jedoch zu beachten, daß die Fehlergrenze der von ihm angewandten Bromlaugenmethode bis über 70% erreicht, wenn es sich darum handelt, in pathologisch zusammengesetztem Blut den reinen Ur^+ -N zu bestimmen (VOLHARD).

Wegen der relativ stärkeren Beteiligung des Ur^+ an der RN-Steigerung bei Niereninsuffizienzen und wegen der Einfachheit seiner Bestimmung (Bromlaugenmethode), zieht man die Ur^+ -Bestimmung der RN-Bestimmung, die wesentlich komplizierter und zeitraubender ist, vor allem in Frankreich vor

¹ Hiergegen argumentiert VOLHARD wie folgt: „LICHTWITZ betont, daß die Untersuchung des Blutes uns keine sichere Auskunft über das Bestehen oder Fehlen einer Niereninsuffizienz geben könne, da wir den RN der Gewebe nicht kennen. Man könne auch bei eklamptischer Urämie trotz nicht erhöhten RN im Blut bei der Entwässerung ganz erhebliche Ausschwemmungen retinierten Stickstoffs beobachten.“

Derartiges kann man auch bei der Entwässerung nicht Urämischer, ja sogar Herzkranker erleben. Ja man kann sogar erhöhte RN-Werte im Blut finden, ohne daß Niereninsuffizienz besteht. Aber man kann mit Sicherheit Niereninsuffizienz ausschließen, wenn der Blutharnstoffwert normal ist; und die sorgfältigen Gewebsanalysen von BECHER, die vollständig von MADSEN an einem sehr großen Material und von ROSENBERG bestätigt worden sind, haben gezeigt, daß eine nennenswerte Speicherung des RN in den Geweben ohne entsprechende Erhöhung des RN im Blute nicht vorkommt.“

(WIDAL und JAVAL)¹. In Deutschland wird sie von SIEBECK (1920), ROSENBERG (1927) und VOLHARD (1931) empfohlen².

Gegenüber den Befunden stärkster Ur^+ -Beteiligung an der Steigerung des RN sind eine Reihe von anderen Angaben zu nennen, in denen der Nightharnstofffraktion größerer Wert beigemessen wird. So fand SOETBEER³ bei nephrektomierten Hunden einen enormen Anstieg des RN, von dem der Ur^+ -N jedoch nur etwa den dritten Teil ausmachte. ULLMANN und CHABANIER und GALHARDO⁴ fanden relativen Anstieg des Nightharnstoff-N bei Niereninsuffizienz. PRIBRAM und KLEIN (1923) beobachteten 2 Stadien der Niereninsuffizienz. Das erste Stadium zeigt eine Retention mit Anstieg des RN und Ur^+ -N bei hohem relativen Anteil des letzteren am RN. Im zweiten Stadium tritt zur Retention Eiweißzerfall. Letzterer kann evtl. sogar überwiegen. Der RN erreicht extremste Werte; der Ur^+ -Anteil tritt gegen den Nightharnstoff-N zurück. Auch VOLHARD glaubt, daß bei *beginnender* Retention der Ur^+ -Anteil des RN zwar zunimmt, bei *hochgradiger* Retention und im Endstadium aber abnimmt, so daß der Ur^+ -N-Anteil des erhöhten RN wieder etwa 50% betragen kann.

Diese Übersicht läßt erkennen, daß der Eiweißzerfall — ausgedrückt durch die Größe der Nightharnstofffraktion — einen stark wechselnden Anteil⁵ an der Bildung der N-Schlacken nimmt. Dieser Anteil ist weder durch einen RN- noch durch Ur^+ -Bestimmung allein zu erkennen, so daß man zur genaueren Analyse eines Falles mindestens beider Bestimmungen bedarf.

Auch andere Komponenten sind zur Klärung der Diagnose und Prognose der Nierenerkrankungen herangezogen worden. Schon früh spielte die Bestimmung der Harnsäure hierbei eine Rolle (s. bei VOLHARD). Von neueren Arbeiten seien hier die von MEYERS und FINE (1915) und ROSENBERG (1927) genannt. Nach dem letztgenannten Autor soll die Ur^- derjenige RN-Bestandteil des Blutes sein, der zuerst bei beginnender Niereninsuffizienz ansteigt. Als Nachteil steht dem eine unzuverlässige Methodik gegenüber. VOLHARD mißt der Ur^- -Bestimmung wenig Wert zur Diagnose der Niereninsuffizienz bei, da auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen Zunahme des Blut- Ur^- -Wertes gefunden wird. Dasselbe könnte man aber auch gegen die Ur^+ - oder RN-Bestimmung einwenden.

Auch der Kreatiningehalt des Blutes kann für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit der Nieren verwendet werden (NEUBAUER, FOLIN und DENIS, MEYERS und FINE, ROSENBERG, FEIGL, SCHILLING und HÖLZER, LICKINT, VOLHARD). LICKINT (1928) hält die Kreatininbestimmung für unzuverlässig und für unbrauchbar als Ersatz der RN-Bestimmung, da sie im einzelnen sehr große Abweichungen aufweist. Nach VOLHARD (1931) gilt, daß hohe Werte für das, was als Kreatinin bezeichnet wird, auch bei relativ niedrigen RN-

¹ WIDAL u. JAVAL: Zitiert nach VOLHARD.

² VOLHARD schreibt folgendes hierüber: „Der Anstieg des RN beruht, besonders bei beginnender Niereninsuffizienz, ganz vorwiegend auf der Zunahme des Ur^+ -N. Der N des Kreatinins, der Ur^- und des Indicans macht nur ganz wenig aus. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß eine beginnende Niereninsuffizienz eher am Verhalten des Ur^+ als an dem des RN im Blut erkannt werden kann. Wenn z. B. der normale RN und Ur^+ 30 mg beträgt und nun infolge von Niereninsuffizienz eine Retention von 30 mg Ur^+ stattfindet, so würde der RN $30 + 14 = 44$ mg-%, der Ur^+ $30 + 30 = 60$ mg-% betragen. Der RN von 44 kann noch normal sein, der Ur^+ -Wert von 60 mg-% ist dagegen ganz sicher vermehrt. Selbst wenn zu dem RN von 44 mg-% noch 2—3 mg N durch Retention von Ur^+ und Kreatinin hinzukommen, bleibt der geschilderte Gegensatz erhalten.“

³ SOETBEER: Zitiert nach OBERMAYER und POPPER (1911).

⁴ ULLMANN, CHABANIER u. GALHARDO: Zitiert nach KLEIN (1924).

⁵ Ausführlich über das Verhältnis der Ur^+ -Fraktion zur Aminosäurefraktion (unsere Nightharnstofffraktion) hat FEIGL gearbeitet, jedoch sind seine Arbeiten mit Methoden ausgeführt worden, die meist die Nightharnstofffraktion des RN unvollkommen nachweisen.

Werten ungünstiger zu bewerten ist als umgekehrt; wahrscheinlich deshalb, weil es sich dabei nicht um eine einfache Retention handelt.

Nachdem OBERMAYER und POPPER (1911) in den meisten urämischen Sera Indican nachweisen konnten, ist auch über diesen RN-Bestandteil und seine Bedeutung bei Erkrankungen der Nieren von vielen Seiten gearbeitet worden (ROSENBERG, HAAS, FEIGL, BECHER, KLEIN, JÄDERHOLM). HAAS (1916) hält die Indicanbestimmung mit Rücksicht auf die Frühdiagnose einer bestehenden Niereninsuffizienz der RN- oder Ur^+ -Bestimmung für überlegen. Sie brachte eine Funktionsstörung bereits zum Ausdruck, wo der RN noch normale Funktionskraft der Nieren veranschaulicht. Nach BECHER (1920) geht das retinierte Indican in relativ geringem Maße in die Gewebe, wodurch das relativ stärkere Ansteigen im Blut zu erklären sei. KLEIN (1925) sieht Vermehrungen des Serumindicans, die oft 10mal so stark wie die des RN sind. Nach ROSENBERG (1927) ist das Indican bei chronischen Nierenerkrankungen sehr frühzeitig, oft schon vor dem Ur^+ und RN erhöht und im Verhältnis zu diesen sehr stark vermehrt. Hoher Indicanwert bei niedrigem RN oder Ur^+ würde ein viel schlechteres Licht auf die Nierenfunktion als hoher Ur^+ bei niedrigem Indican. VOLHARD (1931) bestätigt die Erfahrungen anderer Autoren, daß bei der Azotämie der akuten Nephritis die Indicanreaktion erst bei viel höheren Ur^+ -Werten im Blut auftritt als bei der Azotämie der chronischen Nierenkrankheiten.

Trotzdem in Einzelfällen vielleicht die Bestimmung einer der angeführten RN-Komponenten Vorzüge vor der Bestimmung des komplexen RN haben kann, hat in Deutschland die RN-Bestimmung ihre Bedeutung behalten. Diese Tatsache mag zum Teil der schwierigeren Methodik zu verdanken sein (Ur^- , Kreatinin, Indican), zum Teil wird sie darauf beruhen, daß die Methodik der RN-Bestimmung eine vielseitigere Anwendungsmöglichkeit hat, wie folgende Kapitel zeigen werden.

Zu den Erkrankungen, von denen schon frühe Angaben über erhöhten RN vorliegen, gehören die des Kreislaufs. SCHÖNDORFF (1899) fand bei Dyspnoe einen Wert von 51 mg-%, den er mittels Phosphorwolframsäure bestimmte, bei der man normal wenig mehr als 30 mg erwarten darf. STRAUSS (1902) findet bei Herzkrankheiten bis zu 70 mg-%, und OBERMAYER und POPPER (1911) geben für 7 Fälle von Herzfehler und Emphysem Werte zwischen 24 und 290 mg-% RN an. FOLIN und DENIS (1914) berichten bei Herzschwäche, Arteriosklerose und syphilitischer Aortitis von Werten zwischen 44 und 50 mg-%, die nach der Methode dieser Autoren als sicher wesentlich erhöht zu gelten haben. STRAUSS (1916) erhielt bei Herzinsuffizienzen RN-Werte bis zu 80 mg-%, und ROSENBERG (1927) fand Erhöhungen bei kardialer Stauung.

Eine Erklärung für diese Befunde, bei denen eine direkte Beteiligung der Nieren ausgeschlossen werden kann, wurde von den Autoren nicht gegeben. Da man hierbei auch nicht ohne weiteres einem erhöhten Eiweißzerfall eine ätiologische Rolle zuschieben darf, kann man versucht sein, diese Steigerungen einer Anhäufung durch verschlechterten Abtransport zuzuschreiben.

Eine weitere Gruppe von Krankheiten, die mit erhöhtem RN einhergehen, wird durch die gestörten Beziehungen des Wasser- und Kochsalzhaushaltes gekennzeichnet, zu dem die N-Ausscheidung oder -Anhäufung nachgewiesenermaßen in Wechselbeziehungen steht. Nach ZONDEK (1916) scheint es erwiesen, daß man häufig imstande ist, eine Niere, die bei oberflächlicher Betrachtung ihrer Funktion Kochsalz retiniert und N gut ausscheidet, dadurch in den Zustand einer günstigeren oder sogar vollkommenen NaCl-Elimination zu versetzen, daß man sie auf der anderen Seite von N entlastet. Umgekehrt berichtet ZONDEK von einem Falle hämorrhagischer Nephritis, bei dem durch völligen NaCl-Entzug der RN innerhalb zweier Wochen von 200 auf 90 mg-% fiel.

BLUM (1927/28)¹ weist darauf hin, daß bei Kochsalzverarmung des Organismus Azotämie auftritt. Diese Beobachtung kann bei Kranken mit schwerem Erbrechen und mit Ileus oft genug gemacht werden. Nach der Meinung von BLUM ist zur Aufrechterhaltung einer ungestörten Nierenfunktion Natrium und Chlorion notwendig. Wenn das richtig ist, so wäre die Azotämie bei Chloridverarmung als Folge einer renalen Ausscheidungsstörung aufzufassen.

LEITNER (1931) bearbeitete einen Fall von letaler Gastroenteritis mit RN-Erhöhungen bis zu 336 mg.%. Er nimmt neben erhöhtem Eiweißzerfall — das Krankheitsbild war das einer schweren Vergiftung — eine ungenügende N-Ausscheidung durch starke Kochsalzverarmung an. Der Kochsalzgehalt des Serums betrug 0,3%; im Harn war Chlor nicht nachweisbar. Auch eine Eindickung des Blutes spielte eine Rolle bei dieser Erkrankung und trug zur Erhöhung des RN bei.

VOLHARD (1931) weist auf die Bedeutung der Wasserverarmung des Organismus in bezug auf die Azotämie ausdrücklich hin. Auch bei gesunden Nieren könne dabei trotz erhaltener Konzentrationsfähigkeit die Harnabsonderung so stark unterdrückt werden, daß der RN auf die höchsten bei Niereninsuffizienz beobachteten Werte ansteigt. Er hat solche Fälle mehrmals bei Cholera nostras bzw. Paratyphus gesehen. Hierher gehört auch eine Beobachtung von OERTEL (1929), der einen Fall von Cholera nostras mit RN-Werten bis zu 187,6 mg-% untersuchte.

„In gleicher Weise wie extreme Wasserverarmung wirkt extreme Kochsalzverarmung des Organismus; auch sie kann zu hochgradiger Azotämie führen“ (VOLHARD).

Experimentelle Untersuchungen an Hunden liegen hierüber vor von VAN CAULAERT und MANGUIO (1930), die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Azotämie und Salzmenge annehmen. PHÉLIZOT (1930) hält RN-Erhöhungen bei vermindertem NaCl-Gehalt des Blutes für auf osmotischer Regulation beruhend, da auch Bicarbonat hierfür eintreten kann.

Über „akute Azotämie“ (RN-Erhöhung ohne Nierenerkrankung) berichtete neuerdings auch FRANK (1932). Er hält einen rasch eintretenden und hochgradigen Verlust von Körpersekreten für die Ursache und lehnt hierbei eine Mitbeteiligung der Nieren oder eine Oligurie ab. Dehydratation, Entsalzung und Eiweißzerfall seien die wichtigsten Momente hierbei.

Krankheiten mit erhöhtem Eiweißzerfall nehmen im RN-Gebiet überhaupt einen großen Raum ein. Schon v. LIMBECK (1896) erwähnte in seiner Monographie den „N-Gehalt des Alkoholextraktes des Serums“ nicht nur bei Urämien, sondern auch bei einer Anzahl anderer Krankheiten, bei denen Eiweißzerfall anzunehmen ist. Ausführlicher berichtet STRAUSS (1902), der Werte seines „Retentions-N“ für Leberkranke bis zu 80 mg-% (gegen 21—34 mg-% normal) fand. NEUBERG und RICHTER (1904) isolierten aus 345 ccm Blut eines Patienten, der an akuter gelber Leberatrophie erkrankt war, Tyrosin, Leucin und Lysin im Gewicht von zusammen 2,13 g, oder als N berechnet, von 66 mg-% allein für diese 3 Aminosäuren. FREY (1911) arbeitet über den Wert der RN-Bestimmung — vor allem Wert auf den Aminosäure-N legend — zur Diagnostik der Leberkrankheiten und OBERMAYER und POPPER (1911) fanden bei 8 Pneumonien RN-Werte zwischen 39 und 297 mg-%, bei 4 septischen Erkrankungen

¹ BLUM: Zitiert nach LICHTWITZ (1930).

47—119 mg.%, bei 4 Leberkranken 42—94 mg.% RN. Bei einer großen Zahl von Krankheiten beobachteten FOLIN und DENIS (1914) erhöhte RN-Werte, von denen die Nierenaffektionen maximale Werte (bis 326 mg.%) aufwiesen. Aber auch akute Infektionen, Anämien, Pneumonien, Herzfehler u. a. zeigten ihnen Werte, die bis weit über das Doppelte ihrer Normalwerte gingen.

Speziell mit der akuten gelben Leberatrophie beschäftigten sich in ausführlichen Untersuchungen FEIGL und LUCE (1917, 1918). Auch hierbei liegen die RN-Werte weit unter den Extremen der Niereninsuffizienz und erreichen *intra vitam* maximal 182 mg.% (bei frischem Leichenblut einmal 256 mg.%); in diesem Falle konnte autoptisch eine Beteiligung der Nieren ausgeschlossen werden. Wichtig sind die Feststellungen dieser Autoren, daß diese Anstiege fast ausschließlich der Aminosäurefraktion (nach BANG) zuzuschreiben sind, die zwischen 56 und 88% des gesamten RN ausmachte. Bedenkt man hierbei weiter, daß die angewandte Methode (RONA-MICHAELIS) bestimmt erhebliche Teile gerade der Aminosäurefraktion (Nichtarnstofffraktion) mit niederschlägt und so nicht ausweist, so kann man sich eine Vorstellung der Verschiebung der RN-Komponenten innerhalb der komplexen RN-Größe gegenüber der Norm machen. Auch hohe RN-Werte bei Skorbut und Beriberi finden in diesen Arbeiten ihre Erwähnung.

Nach eingehender Auseinandersetzung mit der einschlägigen Literatur über RN-Erhöhungen bei fieberhaften Erkrankungen setzt sich COHN (1921) mit dem Verhalten des RN bei Grippe auseinander. Von 150 untersuchten Kranken fand er in etwa 55% aller Fälle Erhöhungen mit Höchstwerten von 112, 126 und 157 mg.%. PRIBRAM und KLEIN (1923) berichten über den Einfluß des Eiweißzerfalls auf die Höhe des RN, HETÉNYI (1924) über Einschmelzung von Körper-eiweiß durch Toxinwirkung und ihren Einfluß auf den RN-Spiegel.

BÜRGER und GRAUHAN (1924—27) beschäftigen sich in ihren eingehenden Untersuchungen über den postoperativen Eiweißzerfall auch mit der postoperativen Azotämie. Sie finden als Folge jeden operativen Eingriffs eine Erhöhung des RN, welche häufig das Doppelte, im Maximum das Vierfache des Anfangwertes beträgt. Als Gründe hierfür nennen sie die traumatische Schädigung des Gewebes, die ischämische Nekrose durch Gefäßobliteration und Unterbindung, die reaktive Entzündung und die Zersetzung der Wundsekrete. Zu diesen Faktoren gesellt sich noch eine „proteinogene Intoxikation“, die ihrerseits zur Erhöhung des RN beiträgt. Auf postoperativen Eiweißzerfall möchten wir auch die RN-Erhöhungen zurückführen, die NAKAZAWA (1929) nach Splenektomie bei Kaninchen fand, da diese nur in der ersten Woche nach der Operation anhielten. Interessanter scheinen uns seine Befunde zu sein, soweit sie eine RN-Herabsetzung nach Thyreoidektomie betreffen. Diese Feststellung findet eine Stütze an dem Ergebnis der Untersuchungen STOCKHEIMS (1931), der nach Thyroxingaben u. a. eine Erhöhung des RN bei Hunden beobachtete. WYMAN und WALKER (1929) sahen nach Nebennierenexstirpation an Ratten eine RN-Zunahme, die dem Grade der Nebenniereninsuffizienz parallel ging. Ihre Befunde wurden von WILL (1931) bestätigt. Dieser fand bei normalen Tieren auch nach großen Adrenalingaben erhöhten RN, dessen Steigerung jedoch beim nebennierenlosen Tier nur durch gleichzeitige Applikation von Rindenextrakt weiter erhöht werden konnte, während hier Adrenalin allein ohne Wirkung auf den RN-Spiegel blieb.

Über Eiweißzerfall bei Vergiftungen hat GLAUBITZ (1925) gearbeitet und dabei Erhöhungen des RN feststellen können¹.

KUZOWA, KUSONOKI und HOSODA (1925) berichten von RN-Erhöhungen im Blut bei Kaninchenavitaminosen und menschlicher Beriberi. CHASATZKI (1927) arbeitete über den RN des Blutes bei Leberinsuffizienz. Trotz hoher RN-Werte fand er hierbei normale oder sogar niedrige Ur^+ -Werte, während die Nicht-harnstofffraktion den gesamten Mehrbetrag umfaßte. Er hält hier Hyperaminazidämien für vorliegend, die aber als Zeichen der Leberinsuffizienz nur inkonstant seien. MARTENS (1928) sah bei Insuffizienz von Leber oder Niere vor allem eine bedeutende Vermehrung des Polypeptid-N, weniger des Aminosäure-N. ROSENBERG (1927) erwähnt hohe RN-Werte bis 150 mg-%, die er ohne nachweisbare Nierenbeteiligung bei allen schwereren, akuten, fieberhaften Infektionskrankheiten (Grippe, Masern, Pneumonie, Typhus usw.) fand und auf erhöhtem Eiweißzerfall zurückführt. OERTEL (1929) berichtet über Erhöhung des RN auf 187 mg-% bei Cholera nostras. RABINOWITSCH (1929) fand bei akuter gelber Leberatrophie keinen Ur^+ im Blut, während der Amino-N 216 mg-% betrug. KAPLANSKY (1930) sah nach Ultraviolettbestrahlung der Haut erhöhten Eiweißzerfall, der seinen Ausdruck in erhöhtem RN fand. Dieser Anstieg sei hauptsächlich durch Anhäufung von Aminosäuren bedingt.

Besonders eingehende Untersuchungen über 2 Komponenten des RN, den freien und den gebundenen Amino-N, finden wir bei BECHER und HERRMANN (1925—1932). Diese wiesen bei Infektionskrankheiten geringe Erhöhungen hierfür nach, ebenfalls bei Schädigungen des Leberparenchyms. Manchmal erhalten sie aber sogar bei akuter gelber Leberatrophie Werte innerhalb normaler Grenzen, so daß ein normaler Blutamino-N-Wert eine Leberfunktionsstörung, auch eine solche schwerer Art, nicht ausschließt. Andererseits sahen diese Autoren bei akuter gelber Leberatrophie Anstiege bis auf das 6fache der Norm. Beim Diabetes kamen manchmal geringe Erhöhungen vor, ebenfalls bei Polycytämien, bei denen Steigerungen um 50% gefunden wurden. Höhere Werte ergaben Leukämien mit hohen Leukocytenzahlen. Steigerungen um das 3fache kamen hierbei vor.

Aus allen diesen Beobachtungen geht hervor, daß wir für erhöhten Eiweißzerfall — sei er autolytisch, toxisch oder durch Störung zentraler Regulationen hervorgerufen — einen Ausdruck in der Höhe des RN finden. Man hat mancherlei Versuche gemacht, diesen Umstand zu diagnostischen oder prognostischen Zwecken auszunutzen. Auch bei diesen Bemühungen, ähnlich wie bei der Erforschung der Nephropathien, schritt man zu einer Fraktionierung und Differenzierung des RN, um mit Hilfe seiner Komponenten Einblick in das Geschehen im Organismus zu erhalten. Hierbei kommen FEIGL und LUCE (1917/18) zu dem Resultat, daß sich bei der akuten gelben Leberatrophie die Aufteilung des RN anscheinend als diagnostisch verwertbar erweist, wie ihre Reihenuntersuchungen ergaben. Auch bei einem später geheilten Fall, der mit hoher Wahrscheinlichkeit als akute gelbe Leberatrophie zu gelten hatte, trafen diese Verhältnisse zu. Trotzdem glauben die Autoren den Schluß ziehen zu müssen, daß hierbei das RN-Gebiet erst in zweiter, das Gebiet des Phosphorstoffwechsels in erster Linie Befunde determinierenden Charakters für Krise, Umschwung, Verlauf in diagnostischer und prognostischer Beziehung zu bieten vermag.

Den Wert der RN-Bestimmung bei Grippe beurteilt COHN (1921) wie folgt: „Zur Prognose ist also zu sagen, daß Einzelbestimmungen wertlos sind und ein

¹ Zitiert nach LICHTWITZ (1930), der aus dieser Tatsache den Schluß zog, daß bei Vergiftungen mit Stoffen, die schwere Nierenprozesse machen, der RN durchaus nicht als Maß der Nierenerkrankung zu bewerten ist.

Schluß nur aus häufigen Bestimmungen in kurzen Abständen, die rasch steigende RN-Mengen ergeben, zu ziehen ist.“

CHRISTOMANOS (1930) betont die Wichtigkeit des Quotienten Aminosäure-N zu Harnstoff-N, in dem er ein feineres Zeichen für das Vorhandensein einer Leberschädigung sieht¹.

Eine unseres Erachtens überspitzte Anwendung der RN-Bestimmung machen FUCHS und Mitarbeiter (1932) bei ihrer Diagnostik maligner Tumoren. Sie schließen aus ihren Versuchen, daß es ihnen erstmalig gelungen sei, immunbiologische Reaktionen, die bisher nur auf dem Umwege über hochempfindliche biologische Prozesse sichtbar gemacht werden konnten, durch eine außerordentlich verfeinerte chemische Analyse erkennbar gemacht zu haben. Wir können auch ihrer Methodik nicht ganz folgen, die mit einer Fehlerbreite von $\frac{1}{25}$ mg-% arbeitet und dabei Ergebnisse bis zu $\frac{1}{200}$ mg-% Genauigkeit liefert.

Wenn wir nun rückschauend den klinischen Wert und die Brauchbarkeit der RN-Bestimmung zur Erkennung von Art und Ausgang einer Krankheit überblicken, so erkennen wir, daß ihr eine wirklich praktische Bedeutung heute wohl nur in der Klinik der Nierenkrankheiten zukommt, in der sie möglichst noch von Bestimmungen einzelner Komponenten begleitet werden muß. Andererseits sind die Ausschläge des RN bei anderen Erkrankungen so groß, daß umfangreiches und einheitlich gewonnenes Analysenmaterial auch hierbei noch die Möglichkeit diagnostischer und prognostischer Schlüsse zulassen könnte. Wir denken hier an die Verwendung der RN-Bestimmung in ähnlichem Sinne wie die der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, die uns ja ohne weiteren klinischen Befund auch nur Hinweise auf das Vorhandensein pathologischer Prozesse im Organismus liefert. Als Voraussetzung hierfür wäre erforderlich, daß die Werte aller Untersuchungen unmittelbar miteinander verglichen werden könnten, also immer die gleiche Methodik angewendet würde, deren Reichweite vor allem die Nightharnstofffraktion unberührt lassen müßte. Wir sind uns klar darüber, daß wir von diesem Ziel noch weit entfernt sind und können deshalb heute praktisch *klinisch* in der RN-Bestimmung ein wichtiges Hilfsmittel nur bei der Beurteilung von Nierenerkrankungen sehen. Anders liegen die Verhältnisse bei physiologisch-chemischen Fragestellungen, bei denen ein Ersatz für die RN-Bestimmung in vielen Fällen nicht denkbar ist.

3. Der RN anderer Körperflüssigkeiten.

Neben den Angaben für die RN-Verhältnisse des Blutes sind eine Anzahl von Untersuchungen auch über den RN anderer Körperflüssigkeiten gemacht worden. SCHÖNDORFF (1899) berichtet schon, daß er den „durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren N“ von Frauenmilch und menschlichem Fruchtwasser ungefähr ebenso groß wie den des Blutes fand. STRAUSS (1902) stellte den Gehalt an „Retentions-N“ nicht nur für das Blutserum fest, er untersuchte auch Lumbalflüssigkeit, Ödeme, Transsudate und Exsudate gleichzeitig mit den entsprechenden Blutsera. Er schließt aus seinen Befunden, daß der RN aller

¹ Er schreibt: „Es wurde gefunden, daß 1. bei Leberschädigungen leichterer Art der Quotient $\frac{\text{Amino-N}}{\text{Ur+ -N}}$ weniger, bei Erkrankungen schwerer Art mehr zugunsten der Aminosäuren verschoben wurde, so daß man diesen Quotienten als eine Teilfunktionsprüfung der Leber betrachten kann. 2. Gleichsinnig verhält sich der Quotient $\frac{\text{Ammoniak.}}{\text{Ur+ -N}}$. 3. Bei toxischen Leberschädigungen waren die Kreatinin- und Purinwerte stark erhöht. 4. Der undifferenzierte N ist bei Leberschädigungen am stärksten erhöht, weniger bei Diabetes und viel weniger bei den anderen Krankheitsgruppen.“

dieser Flüssigkeiten innerhalb solcher Grenzen parallel gehe, daß die Normalwerte mit denen des Serums übereinstimmen, und man aus dem RN-Gehalt seröser Flüssigkeiten auf den des Blutserums schließen könne.

v. NOORDEN (1906) betont bei der Besprechung seiner Untersuchungen des RN-Gehaltes von Ödemen, daß diese in ein und demselben Fall weder örtlich noch zeitlich gleich zusammengesetzt sind. v. MONAKOW (1914) beschäftigt sich eingehend mit dem Vergleich des RN-Spiegels im Blut und in der Lumbalflüssigkeit. Er fand in dieser normalerweise 20—30 mg-% RN, während der RN-Spiegel des Blutes gleichzeitig stets etwas höher lag. Nach seinen Feststellungen scheint der RN der Lumbalflüssigkeit von den Schwankungen des normalen Stoffwechsels unabhängig zu sein. Auch der gesteigerte Eiweißzerfall bei Pneumonie, Typhus und Phthise war ohne Einfluß. Dagegen war bei N-Retention im Blut auch der RN des Liquors immer erhöht, doch blieb er, wie auch unter normalen Bedingungen, stets hinter dem RN des Blutes zurück, wobei eine Parallelität zwischen beiden Werten zu erkennen war. Auch die Befunde der Arbeit von BRUN (1919) lassen diese Parallelität erkennen, doch fand auch dieser Autor bei RN-Erhöhungen ohne Nierenerkrankung größere Unterschiede zwischen dem RN von Blut und Liquor. Wir möchten das so deuten, daß die leicht diffusiblen RN-Komponenten auch in den Liquor einzudringen vermögen, während die höhermolekularen, die vor allem bei erhöhtem Eiweißzerfall eine größere Rolle spielen, von der Blut-Liquorschranke zurückgehalten werden.

Mit den Befunden von STRAUSS zusammen ergibt sich hieraus, daß man nach Lumbalpunktion (eklamptische Zustände) oder Punktion seröser Ergüsse keine Blutentnahme zu machen braucht, um festzustellen zu können, ob eine N-Retention vorliegt. Eine Analyse des Punktates gibt hierüber, wenn auch nur grob orientierend, Auskunft. Für eine Retention von Bestandteilen der Nihtharnstofffraktion ist der Ausfall einer solchen Bestimmung jedoch nicht negativ beweisend.

Von geringerem klinischen Interesse, jedoch von Bedeutung für ophthalmologische Fragestellungen ist der Gehalt des Kammerwassers an RN. Da aus gesunden Augen von Menschen kaum genügend Flüssigkeit zur Untersuchung erhältlich ist, geben wir hier die Befunde von Tieraugen wieder. Bei normalen Hundeaugen fanden KRAUSE und YUDKIN (1930) 12—40 mg-% RN mit 11 bis 15 mg-% Ur^+ -N und 8,2—10,3 mg-% Aminosäure-N. O'BRIEN und SALIT (1931) untersuchten die Augen von 2jährigen Rindern und fanden in deren Kammerwasser 21 mg-% RN bei 13,7—20,05 mg-% Ur^+ -N.

Hier seien auch die Befunde über den RN-Gehalt des Glaskörpers abgeschlossen, der nach COHEN, KILLIAN und METZGER (1925) bei Ochsen 15,7, bei Schweinen 13,6 und bei Pferden 14,2—32,3 mg-% beträgt. O'BRIEN und SALIT (1931) fanden bei 2jährigen Rindern 15—15,4 mg-%, so daß sie die Ansicht von COHEN, KILLIAN und METZGER (1926) nicht stützen, die eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen Kammerwasser und Glaskörper annehmen.

Über den RN-Gehalt des Sputums berichtet nach ausführlichen Untersuchungen WANNER (1903), der eine Reihe von Sputis bei Erkrankungen der Luftwege und der Lungen analysierte. Er findet bei den einzelnen Erkrankungen verschieden hohe Durchschnittswerte für den RN. v. HÖSSLIN (1921) kommt in seiner Monographie „Das Sputum“ darauf zurück und schreibt, daß man die Zunahme der Eiweißspaltprodukte des Sputums am besten und leichtesten

durch Bestimmung seines Gehaltes an RN erkennen kann. „Es spiegelt sich also in dem RN-Gehalt des Auswurfs der in den Lungen stattfindende Auflösungsprozeß wieder“ (v. HÖSSLIN).

Um den Einfluß von N-Retentionen auf den Speichel kennenzulernen, ließ SOETBEER durch seinen Schüler SEVERIN (1908) den RN (Filtrat-N nach Fällung mit Phosphorwolframsäure) des Speichels aus Parotististeln von Hunden untersuchen. Der RN stieg hierbei von 16 und 33 mg-% bis auf 176 und 196 mg-% 7 Stunden nach Nephrektomie. Eine Mengenzunahme des Speichels war hierbei nicht festzustellen. Da der RN des Blutes jedoch immer wesentlich höher als der des Speichels lag, sah SEVERIN diese N-Ausscheidung nicht als echte vikariierende Sekretion an.

Auch LANDSBERG (1924) arbeitete über den Speichel und glaubt, daß eine Harnstoffuntersuchung des Speichels eine RN-Bestimmung im Blut zur Erkennung einer Azotämie ersetzen kann. Wir möchten einschränkend glauben, daß der Speichel wohl nur den Harnstoffspiegel des Blutes erkennen läßt.

Über den RN-Gehalt von Kuhmilch und Frauenmilch liegen Untersuchungen von DENIS und MINOT (1919), COURTNEY und BROWN (1930) und KIEFERLE und GLOETZL (1931) vor. Wegen der sehr verschiedenen Art der Eiweißfällung sind die Ergebnisse dieser Forscher nicht ohne weiteres vergleichbar, doch geht aus der Arbeit der erstgenannten Autoren hervor, daß die Nightharnstofffraktion des RN der Kuhmilch etwa $\frac{2}{3}$ des Gesamt-RN ausmacht, also relativ wesentlich umfangreicher ist als im Blut. Nach eiweißreichem Futter steigt der RN, ebenfalls beim Kalben. Erst 4 Tage nach dem Kalben nähern sich die Werte wieder der Norm. KIEFERLE und GLOETZL fanden eine RN-Zunahme nach Dauerpasteurierung von 10,4%, nach Kochen der Milch von 18,6%.

Zur Feststellung, ob bei Verlegung des Nierenweges den N-Schlacken andere Möglichkeiten geboten sind, den Organismus zu verlassen, sind experimentelle Untersuchungen angestellt worden, deren Ergebnis die Annahme einer tatsächlich vikariierenden N-Sekretion zur Ablehnung kommen lassen müssen. SCHMITZ (1908) arbeitete an PAWLOWSCHEN Magenfistelhunden, bei denen noch am ehesten ein positiver Befund in dieser Richtung glaubhaft ist, da bei ihnen nach Nierenexstirpation ein kontinuierlicher Fluß des Magensaftes einsetzte. EBNER (1908) vernähte ein Dünndarmstück mit beiden Enden in die Bauchwand und untersuchte den so gewonnenen Darmsaft. Wenn auch hier nach Nephrektomie ein RN-Anstieg von 6—8facher Höhe verzeichnet werden konnte, waren doch die tatsächlich ausgeschiedenen N-Mengen gering. BECHER (1909) machte bei 2 Hunden Analysen der Blasengalle vor und nach Nephrektomie. Da auch hier die RN-Zunahme geringer als im Blut war, kann von einer wirklich vikariierenden Sekretion ebenfalls nicht gesprochen werden. Auch das von ROSENBERG (1927) geschilderte Phänomen der Harnstoffkristalle auf der Haut von Urämikern ist nur so zu deuten, daß wohl der Harnstoffgehalt des Schweißes wesentlich erhöht ist, aber eine aktive RN-Konzentrierung gegenüber dem Blut kommt kaum in Frage, da von den RN-Komponenten wahrscheinlich nur der leicht permeable Harnstoff alle Flüssigkeiten und Gewebe des Organismus durchdringt, wie auch aus den vorgenannten Arbeiten hervorgeht. Hierher gehören auch quantitative Untersuchungen von BÜRGER¹, der N-Analysen von Bade-

¹ Herrn Prof. Dr. M. BÜRGER danke ich auch an dieser Stelle für das mir liebenswürdig überlassene, noch unveröffentlichte Material hierüber.

wasser anstellte, in dem Urämiekranken eine Stunde gelegen hatten. Das Wasser passierte vor der Untersuchung Berkefeldfilter, um den N von Unreinlichkeiten und Abschilferungen der Haut auszuschließen. Durch hohe Temperatur des Badewassers wurde eine möglichst ausgiebige Durchblutung der Haut angestrebt und BÜRGER fand in 160 Liter bis zu $\frac{3}{4}$ g N, obwohl die Patienten nur 1 Stunde in diesem Bade gelegen hatten. Dieser N machte teilweise bis zu 25% der im Tagesharn ausgeschiedenen N-Menge aus.

4. Der RN der Gewebe und seine Beziehungen zu den Körperflüssigkeiten.

Der RN der Gewebe. Wir haben in einem früheren Kapitel (S. 182) zu zeigen versucht, wie schwierig es ist, aus allen experimentellen Ergebnissen zu einer klaren Anschauung über den wirklichen RN-Gehalt des *Blutes* zu gelangen, da nicht nur die Methodik der Untersucher sich meist wesentlich unterscheidet, sondern auch die Art der Blutgewinnung und Vorbereitung zur Analyse von wesentlichem Einfluß sein kann. Bei der Untersuchung des RN der *Gewebe* sind die Schwierigkeiten noch wesentlich größer, da hierbei die Gewinnung und Vorbereitung¹ der Gewebestücke Schwankungen in den Analysenergebnissen zeitigt, die oft kaum zu übersehen und zu deuten sind. Hierzu kommt noch die Schwierigkeit — ja fast Unmöglichkeit — gesunde Gewebstücke von lebenden Menschen zu erhalten, so daß wir in bezug auf den RN der menschlichen Gewebe fast ganz auf die Untersuchung von Leichenmaterial angewiesen sind. Dabei wissen wir, daß gerade kurz vor dem Tode, in der Agonie, ein erhöhter Eiweißzerfall auftreten kann, der durch postmortale Autolyse noch erhöht wird und so einen Schluß auf den wirklichen RN-Gehalt *intra vitam* nicht gestattet. Wir können uns nicht der Ansicht BECHERS (1919) anschließen, der fand, daß durch Entnahme der Gewebe nach dem Tode bei menschlichen Leichen keine Veränderungen des RN-Gehaltes eintreten² und stützen uns dabei u. a. auf die Ergebnisse von BARAT und HETÉNYI (1922), die mit BANGScher Methodik RN-Steigerungen nachwiesen, die bis zu 70% der Anfangswerte innerhalb 24 Stunden betrug. Wie vorsichtig — auch abgesehen von verschiedener Methodik — RN-Werte für Gewebe betrachtet werden müssen, geht aus den Untersuchungen von SCHEIFF (1931) hervor, der Unterschiede für verschiedene Lappen der gleichen Leber fand, die bis zu 32,1% erreichten. Auch für verschiedene Stücke der Haut eines Individuums ist auf solche Unterschiede aufmerksam gemacht worden (KAPLANSKY 1930, URBACH und SICHER 1931).

Trotz dieser Schwierigkeiten ist der RN der Gewebe häufig zur Klärung zahlreicher Fragen herangezogen worden. SEEGEN (1885) berichtet als erster über RN-Werte der Hundeleber, SCHÖNDORFF (1899) über die Muskulatur des Hundes. Weitere Werte über den RN-Gehalt von Hundeorganen und -geweben finden wir vor allem bei SCHMIDT (1908), BECHER (1919-21), JUNKERSDORF (1925) und SCHEIFF (1931). Wie unterschiedlich die Befunde sind, mag vor allem aus den RN-Werten der Leber hervorgehen, für die Angaben zwischen 180 und 710 mg-%

¹ Es ist sicher nicht gleichgültig, ob die Gewebe zur Extraktion des RN mit der Schere zerkleinert, durch die Fleischmühle gedreht oder mit Quarzsand verrieben werden. Auch erscheint es nicht unwichtig, ob bei gewöhnlicher Temperatur, unter Eiskühlung oder gar mit flüssiger Luft gearbeitet wurde u. a. m.

² Auch ROSENBERG (1921) hält die postmortalen Änderungen des RN-Gehaltes nicht für wesentlich.

für normale, gesunde Tiere vorliegen¹. Der Durchschnitt der Angaben von BECHER und LEÖVEY — die aber beide mit zu weitreichenden Eiweißfällungsmitteln gefunden wurden, also bestimmt zu niedrig sind — liegt ungefähr wie folgt:

Muskel	Leber	Herz	Gehirn	Milz	Lunge	Blut	Darm	Niere ²
305	210	260	170	235	154	29	168	182

Für menschliche Leichen liegen nach BECHER (1919—21) und BARAT und HETÉNYI (1922) die Werte ähnlich, doch genügt auch hier die Methodik nicht den Anforderungen, die wir früher erwähnten. Dabei ist gerade bei der Analyse von Geweben die Methodik besonders wichtig, das hier die Nihtharnstofffraktion — die fast ausschließlich von mangelhaften Enteiweißungsmitteln gekürzt wird³ — besonders groß im Verhältnis zur Harnstofffraktion ist. Fanden doch URBACH und SICHER (1931) nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure in der Haut lebender Menschen von 63—84 mg-% RN nur 0—11,5 mg-% Ur⁺-N! So sind auch zum Teil die großen Differenzen zwischen den vorgenannten Werten für die Leber verständlich, da im Gegensatz zu den anderen Autoren JUNKERSDORF und seine Schüler ihre Analysen mit der von HEYNSIUS (a. a. O.) angegebenen Kochenteiweißung vornahmen.

Von RN-Bestimmungen der Haut sind noch die Untersuchungen KAPLANSKYs (1930) zu erwähnen, der mit 60—90 mg-% fast dieselben Werte wie URBACH und SICHER fand.

Wechselbeziehungen zwischen Geweben und Körperflüssigkeiten. Die Bedeutung aller dieser Gewebsanalysen liegt hauptsächlich darin, daß man auf dieser Grundlage die Wechselbeziehungen zwischen dem Gehalt an RN der Körperflüssigkeiten und dem der Gewebe zu erkennen suchte. Ein Unterschied der Verteilung des RN zwischen Körpersäften und -geweben ist schon durch die Tatsache wahrscheinlich, daß die Gewebe das Mehrfache an Trockensubstanz erhalten. Eine gute Übersicht mit gleichzeitigen Angaben der Höhe der wichtigsten RN-Komponenten findet sich in der Untersuchung von URBACH und SICHER (1931). Diese geben als physiologisch Schwankungsbreite des RN (Enteiweißung mit 20%iger Trichloressigsäure) des Serums und der Haut nebenstehende Werte an:

	Blutserum	Haut
RN	20—40	63—84
Harnstoff-N	10—13	0—11,5
Harnsäure-N	1—1,5	1—1,3
Kreatinin-N	0,4—0,7	0,4—0,6
Kreatin-N	1—1,5	1,1—1,6
Freier Aminosäure-N	6—8	17—31
Gebundener Aminosäure-N	1—3	20—51
Wasser	90—91	62—66

¹ BONG, HILGENBERG u. JUNKERSDORF (1933) fanden in Untersuchungen nach einseitiger Ernährung mit Eiweiß in der Leber bis zu 2800 mg-%! Dagegen fanden URBACH und SICHER (1921) den RN der Haut auch nach 3 Wochen langer oraler Eiweißbelastung nicht erhöht.

² Wir geben diese Werte mit allem Vorbehalt und nur deshalb wieder, weil sie einigen Anhalt über die relative Verteilung des RN im Organismus zu geben vermögen.

³ Verfasser konnte zeigen, daß der RN frischer Froschmuskeln betrug:
nach Enteiweißung HEYNSIUS (Hitzekoagulation) . . . 480—614 mg-%,
" " LEÖVEY (Phosphormolybdänsäure). 244—271 "

Hieraus geht instruktiv hervor, daß der Anteil des Hitzefiltrates, der durch Phosphormolybdänsäure gefällt werden kann, nicht nur sehr groß, sondern prozentual auch stark schwankend ist. Weniger groß — aber immer noch sehr schwerwiegend — ist der Unterschied zwischen RN-Werten, die nach HEYNSIUS und nach Fällung mit Trichloressigsäure gefunden wurden. Die Höhe der entsprechenden Werte betrug 434 und 336 mg-%.

Diese Angaben sind um so wertvoller, als sie an gesunden Menschen gewonnen wurden (die Hautstücke wurden in Lokalanästhesie entnommen). Ähnliche Untersuchungen für andere Gewebe liegen nicht vor, so daß dies die einzigen Befunde über die Verteilung des RN zwischen Blut und Gewebe gesunder Menschen sind. Wir haben hiernach im Blut prozentual mit dem Vielfachen des Ur^+ -Gehaltes vom RN wie im Gewebe zu rechnen, was wegen der Schlacken- natur des Harnstoffs auch erwartet werden kann, da die Gewebe ihn sicher schnell an das Blut abzugeben versuchen werden. Im Gegensatz hierzu enthalten die Gewebe prozentual und absolut das Mehrfache an freien und gebundenen Aminosäure-N, der ja im Gewebe allein den Ort seiner Verwendung hat.

Wir wollen nun die Verhältnisse bei RN-Steigerungen zu analysieren versuchen und greifen als einfachsten Fall die RN-Anhäufung im Organismus bei experimenteller Verlegung der Ausscheidungsmöglichkeit durch die Niere heraus. Da hierbei die Steigerung hauptsächlich und überwiegend dem Harnstoff zur Last zu legen ist, kommt diese Betrachtung fast einer solchen der Harnstoffverteilung im Organismus gleich. Hierfür zeigte schon SCHÖNDORFF (1899) eine annähernde Gleichmäßigkeit. MARSHALL und DAVIS (1914) fanden in ihren Analysen ebenfalls, daß der Harnstoff sich im Blut und den verschiedenen Organen ziemlich übereinstimmend verteilt. Dasselbe läßt sich aus den Blut- und Organanalysen von BECHER (1921) errechnen, aus denen hervorgeht, daß bei Hunden die Spanne zwischen dem RN des Blutes und der Muskulatur normal etwa 285 mg betrug; 18, 24, 26, 33, $34\frac{1}{2}$, 34, 39, 39 und $39\frac{1}{2}$ Stunden nach Nephrektomie betrug die Spanne etwa 235, 290, 250, 300, 260, 300, 290, 330, 300 mg¹. Berücksichtigt man hierbei, daß ein steigender Teil der Spanne nach Nephrektomie auf den postoperativen Eiweißzerfall (BÜRGER und GRAUHAN) kommen wird, also primär wohl den RN des *Gewebes* erhöht, berücksichtigt man weiter, daß durch die Verschiedenheit des Analysengangs Unterschiede entstehen müssen, so kann man sagen, daß die Verteilung der den RN erhöhenden Komponenten gleichmäßig vor sich ging. BECHER (1921) spricht dann auch in einer anderen Arbeit aus, daß für den Harnstoff alle Membranen des Körpers durchlässig sind und deshalb ein Konzentrationsausgleich mit dem Blut stattfindet.

GAD ANDERSEN (1920) stellte vergleichende Bestimmungen über Ur^+ -Konzentrationen in Blut und verschiedenen Sekreten und Organen an, wobei er bisweilen im Blut höhere Ur^+ -Werte fand. GÄNSSLEN (1923) beobachtete Übereinstimmung des RN verschiedener Körpersäfte nach intravenöser Ur^+ -Belastung². MADSEN (1923) nimmt gleichmäßige Verteilung des erhöhten RN-Anteils (seines „Retentions-N“) auf Blut und Organe an, obwohl er — im Gegensatz zu GAD ANDERSEN — den Harnstoffwert größer in den Organen als im strömenden Blut fand.

Noch abweichender sind die Befunde von KAPLANSKY (1929), der bei experimenteller Urämie den Zuwachs an RN in den Organen bald größer, bald kleiner als im Blut fand. Nach ihm kommen aber auch Fälle vor, in denen sich der RN fast ausschließlich in den Organen und Geweben anhäuft, während er im Blut kaum eine Erhöhung aufzuweisen hat.

¹ Bei anderen Analysen desselben Autors ist diese Übereinstimmung nicht zu finden.

² Wir können uns nicht dazu verstehen, die Werte, die GÄNSSLEN mittels seiner Blasenmethode fand, für RN-Werte der Gewebe selbst zu halten, sondern möchten sie zu den Transsudaten rechnen.

Gänzlich unübersichtlich gestaltet sich das Bild der RN-Verteilung im Organismus jedoch, wenn wir klinische Erfahrungen in unsere Betrachtung einbeziehen. v. MONAKOW (1919) berichtete von einem Fall von 5tägiger Anurie mit urämischen Erscheinungen. Obwohl während der ganzen Zeit der RN des Blutes nicht über 50 mg-% stieg, schwemmte der Patient anschließend 62 g N aus. v. MONAKOW glaubt, daß der RN im Blut erst ansteigt, wenn die Gewebe, die in erster Linie N retinieren, bis zu einem gewissen Grad mit N übersättigt sind. In diesem Zeitpunkt kommt es zu rapidem Anstieg des Blut-RN, während das Blut bis dahin das Bestreben und die Fähigkeit hatte, den RN-Spiegel auf normaler Höhe zu halten.

Entgegengesetzter Meinung scheint ROSENBERG (1920) zu sein, der annimmt, daß der RN des Muskels bei Azotämikern erst ansteigt, wenn der des Blutes eine gewisse Schwelle überschritten hat. Doch scheint er teilweise auch ähnliche Erfahrungen wie v. MONAKOW gemacht zu haben, wenn er schreibt: „Daß auch die übrigen Körpergewebe an der Retention beteiligt sein müssen, beweist z. B. der Umstand, daß kurze Zeit nach peroraler oder intravenöser Zufuhr von N-haltigen Substanzen nur ein Bruchteil derselben im Blut nachweisbar ist, und ferner die oft bestätigte Tatsache, daß nach einer Anurie erheblich mehr N ausgeschwemmt wird als im Blut auf der Höhe der Retention gefunden wurde.“ Später zeigt er an 30 Fällen von Azotämikern, daß ein vollkommener Parallelismus zwischen Blut- und Gewebsverteilung des RN nicht besteht, die Höhe des Blut-RN jedoch einen annähernden Schluß auf die Höhe der Gesamtretention zuläßt.

SCHILL und KUNZE (1924) stellen fest, daß nach intravenösen Harnstoffinjektionen der RN immer, auch einige Minuten nach der Injektion beträchtlich unter den berechneten Werten blieb, ohne daß der Harn entsprechende N-Ausscheidung zeigte. Es wird deshalb eine dauerhaftere Bindung in den Geweben angenommen, für die von seiten dieser Autoren allerdings keine Analysen vorliegen.

Zusammenfassend möchten wir aus diesen Ergebnissen schließen, daß zwar der Harnstoff wegen seiner leichten Diffusibilität ziemlich gleichmäßig zwischen Körpersäften und Geweben verteilt ist, die höhermolekularen Komponenten des RN jedoch zäher in den Geweben zurückgehalten werden, wobei außer der Membranpermeabilität sicher auch die Adsorption eine Rolle spielt. Hierdurch wird das Bild der RN-Verteilung in höchstem Maße unübersichtlich, da je nach der Stärke des Eiweißzerfalls, der eine Retention begleiten kann, entweder die Harnstoff- oder die Nihtharnstofffraktion im RN das Bild beherrscht. Im übrigen sind die vorliegenden Analysen zu wenig umfangreich und einheitlich, um eine etwa vorhandene Gesetzmäßigkeit erkennen lassen zu können. Sicher ist bis heute lediglich, daß die Größe des RN in den Geweben die im Blut und anderen Körperflüssigkeiten beträchtlich übersteigt, was ja nach dem oben Gesagten auch erklärlich ist. Dabei nähern sich die Werte für Blut und Gewebe einander, wenn hochgradige Harnstoffretentionen vorliegen, weil durch die Menge des *retinierten* N — der sich ja seinem Ur^+ -Gehalt entsprechend annähernd gleichmäßig verteilt — die Differenz zwischen Blut- und Gewebe-RN relativ an Bedeutung verliert.

Zur Klärung der Wechselbeziehungen zwischen Gewebs- und Blut-RN vermag vielleicht auch eine Betrachtung der Folgeerscheinungen von Aderlässen

beizutragen. Die ersten Beobachtungen hierüber teilte v. HÖSSLIN (1906) mit, der Versuche an Kaninchen anstellte. Er sah nach Aderlässen bei gesunden Tieren eine relative und absolute Abnahme des RN im Serum, bei nierenkranken Tieren aber stets einen Anstieg, während der Gesamt-N hierbei abnahm. Nach GUTMANN und WOLFF (1916) schwankt der RN des Blutes vor und nach Aderlaß vergleichsweise nur in geringen Grenzen. LÖWY und MENDEL (1921) berichten über gleichartiges Verhalten nach Aderlässen und Glühlichtbädern. In beiden Fällen zeigte sich eine Neigung zur Hydrämie durch Übertritt von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn. Auch diese Autoren sehen einen verschiedenen Effekt je nach Untersuchung von Gesunden oder Azotämikern und halten bei letzteren eine Mobilisierung von „Retentions-N“¹ für möglich. In eingehenden Untersuchungen nimmt BECHER (1921) zu dieser Frage Stellung. Bei nephrektomierten Hunden analysierte er neben Serum auch Muskulatur nach deren Entnahme in Äthernarkose von den Hinterschenkeln und findet RN-Steigerungen nach großen Aderlässen zwischen 6,3 und 28,6% des Anfangswertes. Da diese Steigerungen nicht nur im Blut, sondern auch in der Muskulatur erschienen, hält er einen erhöhten Eiweißzerfall durch den Aderlaß für wahrscheinlich. Seit den Arbeiten von BÜRGER und GRAUHAN (s. S. 198) kennen wir die Möglichkeit erheblicher „postoperativer Azotämien“ schon nach kleinen Eingriffen und dürfen diese auch zur Erklärung der von BECHER gefundenen RN-Erhöhungen mit in Anspruch nehmen. Die Wirkung einer Narkose auf die Höhe des RN ist noch gänzlich ungeklärt. Außerdem halten wir es für möglich, daß durch die starke Strömung von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn zum Ausgleich des Blutverlustes auch Teile des fester gebundenen Gewebs-RN mobilisiert werden. Durch die N-Retention könnten die Gewebszellen und -membranen geschädigt und deshalb nicht mehr in gleicher Weise in der Lage sein, die höhermolekularen RN-Substanzen festzuhalten. So schiene uns ein Anstieg des RN im Blut von Nierenkranken nach Aderlässen erklärbar zu sein. Der gute therapeutische Effekt (s. bei VOLHARD) wird hierdurch in keiner Weise berührt.

Nach diesem Versuch einer kurzen, zusammenfassenden Abhandlung des ganzen RN-Gebietes sei nochmals betont, wie wenig abgeschlossen und gesichert fast jedes Einzelproblem dieser Materie zur Zeit noch ist. Die Erforschung des RN in Richtung seiner Bestimmung und seiner Bedeutung bedarf unseres Erachtens noch energischer Förderung und Bearbeitung, ehe der RN die Geltung finden kann, die er in dem weiten Rahmen des Gebietes des Eiweißstoffwechsels einnehmen müßte.

¹ LÖWY und MENDEL bezeichnen den normalen RN mit „Extraktiv-N“, während sie den erhöhenden RN-Anteil „Retentions-N“ nennen.

IV. Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz.

Von

A. FRAENKEL und R. THAUER-Heidelberg.

Mit 9 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	208
Einleitung	213
I. Die tierexperimentellen Unterlagen für eine spezifische Wirkung der Digitalis auf das insuffiziente Herz	215
1. Die herzspezifische Digitaliswirkung	215
2. Die besondere Affinität der Digitalis zum künstlich insuffizienten Herzen und ihre Ursachen	217
II. Die Digitaliswirkung am herzinsuffizienten Menschen und ihre Begrenzung	220
1. Die Ausschließlichkeit der Digitaliswirkung bei ungleicher Blutverteilung durch Herzinsuffizienz	220
a) Digitaliswirkung bei gesunden Menschen und kompensierten Herzkranken	220
b) Versagen bei nicht kardial bedingten, der Herzinsuffizienz gleichen oder ähnlichen Symptomen	222
2. Das Ausbleiben der Digitaliswirkung bei sicherer Herzinsuffizienz	223
III. Die akute Digitaliswirkung als Funktionsprüfung	226
1. Der Gegensatz zwischen langsamer und rascher (per oraler und intravenöser) Zufuhr	226
2. Die Bedeutung der intravenösen Strophanthininjektion für die Erfassung der Wirkung	227
3. Die Indikatoren der Wirkung	228

Literatur.

- AALSMEER, W. C. u. K. F. WENCKEBACH: Herz und Kreislauf bei der Beriberi-Krankheit. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929.
- ALDENHOVEN, H.: Eine neue Methode zur fortlaufenden Atemregistrierung. *Klin. Wschr.* 1933 I, 427.
- ANITSCHKOW, S. W. u. P. TRENDELENBURG: Die Wirkung des Strophanthins auf das suffiziente und insuffiziente Warmblüterherz. *Dtsch. med. Wschr.* 1928 II, 1672.
- ANTHONY, A.: Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Leipzig: F. C. W. Vogel 1930.
- A. BIERLING u. L. CLEMENS: Die Wirkungen der Digitaliskörper auf die Atmung. *Beitr. Klin. Tbk.* 83, 241 (1933).
- BICKEL u. GOLDBLOOM: Zur Kenntnis der Digitaliswirkung bei normaler Kreislauffunktion. *Z. Kreislaufforsch.* 24, 245 (1932).
- BILJSMA, U. G., A. A. HIJMANS VAN DEN BERG, R. MAGNUS, I. S. MEULENHOF u. M. J. ROESSINGH: Die Digitalis und ihre therapeutische Anwendung. Berlin: Julius Springer 1923.
- u. M. J. ROESSINGH: Die Dynamik des Säugetierherzens unter dem Einfluß von Stoffen der Digitalisgruppe. *Arch. f. exper. Path.* 94, 235 (1922).

- BOCK, E. H.: Zur Gefäßwirkung des Strophanthins, Theozins und Coffeins. Untersuchungen an der überlebenden Extremität und an der überlebenden Lunge. Arch. f. exper. Path. **166**, 634 (1932).
- BOCK, I.: Untersuchungen über die Wirkungen verschiedener Gifte auf das isolierte Säugerherz. Arch. f. exper. Path. **41**, 158 (1898).
- BOEHM, R.: Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins. Pflügers Arch. **5**, 153 (1872).
- BRANDT, F.: Venendruck und Kreislauffunktion. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 909.
— Die Abhängigkeit des Venendrucks von der Größe der zirkulierenden Blutmenge, zugleich ein Beitrag zur Frage seiner klinischen Bedeutung. Z. klin. Med. **116**, 398 (1931).
- BRAUER, L.: Die pulmonale Insuffizienz in ihren Wechselbeziehungen zum Kreislauf. 10. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff.
- BÜLBING, E.: Die Wirkung einiger neuer Herzmittel am durchströmten Froschherz. Arch. f. exper. Path. **152**, 257 (1930).
- COHN, A. E. and STEWART: The relation between cardiac size and cardiac output per minute, following the administration of digitalis in dogs, in which the heart is enlarged. J. clin. Invest. **6**, 79 (1928).
- COSTOPANAGIOTIS, B. C.: Über die diuretische Wirkung der Digitalisglykoside erster und einiger zweiter Ordnung an der isolierten Froschniere. Arch. f. exper. Path. **167**, 660 (1932).
- CUSHNY, A. R.: The action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. J. of exper. Med. **1897**, 233.
- DOCK, W. u. M. L. TAINTER: Influence of digitalis on the sensitivity of the cardiac vagus endings. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 726 (1932).
- EDENS, E.: Die Digitalisbehandlung. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1916.
— Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.
- EMER, K. W. u. W. VOIGT: Die Rohkostbehandlung des Dekompensierten. Z. klin. Med. **112**, 477 (1930).
- ERNST, C. u. R. WEISS: Über das zirkulierende Minutenvolumen bei Kreislaufdekompensation. Klin. Wschr. **1930 II**, 2393.
- EWIG, W.: Untersuchungen über die plethysmographische Arbeitskurve an Gesunden und Kranken. Z. klin. Med. **101**, 278 (1925).
- EYCHMÜLLER, H.: Über die Herz- und Gefäßwirkung des Digitalens bei Gesunden und kranken Menschen. Berl. klin. Wschr. **1909 II**, 1677.
- FAHRENKAMP, K.: Über die verschiedene Beeinflussung der Gefäßgebiete durch Digitoxin. Arch. f. exper. Path. **65**, 367 (1911).
— Klinische und Elektrokardiogrammuntersuchungen über die Einwirkungen der Digitalis und des Strophanthins auf das insuffiziente Herz. Dtsch. Arch. klin. Med. **120**, I (1916).
- FALTA, W.: Die Mehlfrüchtekur bei Diabetes mellitus, S. 105. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1920.
- FENDEL, H.: Über larvierte Formen der chronischen Herzinsuffizienz. Med. Klin. **1930 I**, 164.
- FRAENKEL, A.: Über Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münch. med. Wschr. **1905 II**, Nr 32.
— Chronische Herzinsuffizienz und intravenöse Strophanthintherapie. Münch. med. Wschr. **1912 I**, Nr 6/7.
— Über die akute Digitaliswirkung zur Feststellung beginnender Herzschwäche. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, Nr 46.
— Strophanthintherapie. Berlin: Julius Springer 1933.
- u. G. SCHWARTZ: Über intravenöse Strophanthininjektionen bei Herzkranken. Arch. f. exper. Path. **57**, 79 (1907).
— — Über Digitaliswirkung an Gesunden und kompensierten Herzkranken. Arch. f. exper. Path. Suppl.-Bd., SCHMIEDEBERG-Festschrift, 1908.
- FREY, W. u. H. LÖHR: Die Funktionsprüfung des Herzens mittels der plethysmographischen Arbeitskurve. Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1014.
- FROBOESE, C.: Emboliformes Sarkom des Hauptstammes der Pulmonalarterie. Zbl. Path. **44**, 149 (1928).
- GANTER, G.: Über die Gefäßwirkung der Digitalis. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 497.
- GEIGEL, R.: Lehrbuch der Herzkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1920.

- GEIGER, E. u. A. JARISCH: Über therapeutische und toxische Wirkung des Strophanthins auf das Froschherz. Arch. f. exper. Path. **94**, 52 (1922).
- u. L. OROSZ: Über die Wirkung von Strophanthin auf die absolute Kraft des Froschherzens. Arch. f. exper. Path. **111**, 32 (1926).
- GOLWITZER-MEIER, KL.: Venensystem und Kreislaufregulierung. Erg. Physiol. **34**, 1146 (1932).
- GOTTLIEB, R. u. R. MAGNUS: Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Path. **47**, 135 (1902).
- — Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Hirnzirkulation. Arch. f. exper. Path. **48**, 262 (1902).
- — Digitalis und Herzarbeit. Arch. f. exper. Path. **51**, 30 (1904).
- GRASSMANN, W. u. F. HERZOG: Die Wirkung von Digitalis (Strophanthin) auf das Minuten- und Schlagvolumen des Herzkranken. Arch. f. exper. Path. **163**, 97 (1931).
- GREEN, C. W. and J. O. PEELER: The central action of digitalis as tasted by the cardio-inhibitory center. J. of Pharmacol. **7**, 591 (1915).
- GREMELS, H.: Über die Wirkung einiger Diuretica am STARLINGSchen Herz-Lungen-Nieren-Präparat. Arch. f. exper. Path. **130**, 61 (1928).
- Über die diuretische Wirkung von Digitalisglykosiden und verwandten Stoffen. Arch. f. exper. Path. **157**, 92 (1930).
- GROSCURTH, G. u. H. W. BANSI: Das Verhalten des Kreislaufes bei körperlicher Arbeit. Klin. Wschr. **1932 II**, 2022.
- HARTL, K.: Kreislauf und Atmung bei statischer Arbeit, sowie ihre Beeinflussung durch Strophanthin. Z. exper. Med. **84**, 249 (1932).
- u. S. BONSMANN: Physikalische Schlagvolumenbestimmung und deren vorläufige Ergebnisse. Z. klin. Med. **120**, 549 (1932).
- Zur Strophanthinwirkung. Klin. Wschr. **1932 II**, 1487.
- HATCHER, R. A.: The absorption, excretion and destruction of Strophanthin. Amer. J. Physiol. **23**, 303 (1908).
- HEDINGER, M.: Über die Wirkungsweise von Nieren und Herzmitteln bei nierenkranken Menschen. Münch. med. Wschr. **1912**, 1098.
- HEER, J. L. DE: Die Dynamik des Säugetierherzens im Kreislauf der Norm, bei Aortenstenose und nach Strophanthin. Pflügers Arch. **148**, 1 (1912).
- HEILMEYER, L.: Klinische Farbstoffmessungen. Habil.schr. Jena 1928.
- Der Blutfarbstoffwechsel bei dekompensierten Herzkranken. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1931**, 169.
- Die Funktionsprüfung des Kreislaufes. Zbl. inn. Med. **1932 I**, 132.
- HEINEKE, A.: Theoretisches und Klinisches zur extrarenalen Ausscheidung cardialer Ödeme. Dtsch. Arch. klin. Med. **130**, 60 (1919).
- Über die Behandlung des cardialen Ödems. Zbl. Herzkrkh. **13**, H. 9/11 (1921).
- HELLER, H.: Zur Lehre der extrarenalen Wasserausscheidung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Wasserhaushalt. Z. exper. Med. **64**, 1 (1929).
- HERING, H.: Die Anhängigkeit der Digitalisbradycardie von den Blutdruckzählern und vom Blutdruck. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1930**, 192.
- HERZOG, F.: Bedeutung der Röntgenuntersuchung bei cardialer Lungenstauung. Fortschr. Röntgenstr. **44**, 442 (1931).
- Über röntgenologische Vergleichsdiagnostik der Herzinsuffizienz bei Strophanthinbehandlung. Verh. dtsh. Röntgenges. **1931**.
- HEYDEN, W.: Beitrag zur Frage der Digitoxinbindung am Herzmuskel. Arch. f. exper. Path. **164**, 295 (1932).
- HEYMANS, C. I., I. BOUCKAERT et P. RÉGNIERS: Sur le mécanisme réflexe de la bradycardie provoquée par les digitaliques. C. r. Soc. Biol. Paris **111**, 572 (1932).
- HEYMANS, I. F. et C. HEYMANS: Sur le mécanisme de la bradycardie consécutive à l'injection de digitale, strophanthine et cymarine. J. of Pharmacol. **29**, Nr 1 (1926).
- HOCHREIN, M. u. SCHNEYER: Klinische Pneumotachographie. Erg. Med. **18** (1933).
- HOESSLIN, H. v.: Stoffwechselversuche am entwässerten Ödematösen. Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 359 (1921).
- HOLSTE, A.: Über das Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exper. Path. **68**, 323 (1912).

- ISHIDA, N.: Dynamics of the heart. (Report III). Dynamical analysis of the action of digitalis on the heart. *Acta Scholae med. Kioto* **9**, 391 (1927).
- JOHANNESSEN, F.: Über das Verhalten der Strophanthine im Verdauungstraktus. I. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **78**, 83 (1915).
- Über das Verhalten der Strophanthine im Verdauungstraktus. II. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **78**, 92 (1915).
- JONESCU, D. u. O. LOEWI: Über eine spezifische Nierenwirkung der Digitaliskörper. *Arch. f. exper. Path.* **59**, 71 (1908).
- JORES, A.: Über Nykturie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 484 (1933).
- JOSEPH, R.: Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben bei intravenöser Injektion. *Arch. f. exper. Path.* **73**, 81 (1913).
- KAHLSON, G.: Beitrag zur Diagnose der Herzmuskelschwäche. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1929**, 415.
- KASZTAN, M.: Beiträge zur Kenntnis der Gefäßwirkung des Strophantins. *Arch. f. exper. Path.* **63**, 405 (1910).
- KOCH, E.: Über den angeblichen Einfluß supraventriculärer Herzteile auf den Ventrikeltonus des Froschherzens. *Pflügers Arch.* **207**, 497 (1925).
- KRAYER, O.: Versuche am insuffizienten Herzen. *Arch. f. exper. Path.* **162**, 1 (1931).
- KREHL, L. v.: Zur Kenntnis des Digitalisgebrauchs und des Wasserwechsels. *Dtsch. Arch. kin. Med.* **128**, 169 (1919).
- KROETZ, CHR.: Die Koeffizienten des klinisch meßbaren Venendrucks. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 325 (1922).
- Messungen des Kreislaufminutenvolumens mit Acetylen als Fremdgas. Ihre bisherigen Ergebnisse bei arteriellem Hochdruck und bei Dekompensation des Kreislaufs. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 966.
- KÜLBS, F. u. F. WEILGUNY: Digitalis und Herzmuskelmasse. *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* **1932**, 95.
- KUTSCHERA-AICHBERGEN, H.: Der Herzmuskel bei Herzschwäche. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**, 415.
- Dekompensation und Herzermüdung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1929**, 393.
- Über Herzschwäche. *Wien. Arch. inn. Med.* **18**, 209 (1929).
- LASPEYRES, R.: Über Tag- und Nachtharn. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **68**, 175 (1900).
- LAUDER-BRUNTON, T. and F. W. TUNNICLIFFE: On the cause of the rise of blood-pressure produced by digitalis. *J. of Physiol.* **20**, 354 (1876).
- LAUTER, S.: Über die Kreislaufdekompensation des Herzfehlers. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1929**, 388.
- u. H. BAUMANN: Zur Theorie der Herzinsuffizienz und der Digitaliswirkung. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 263.
- LEWIS, TH. and G. C. MATTHISON: Auriculo-ventricul. heartblock as result of asphyxia. *Heart* **2**, 47 (1910).
- LEYDEN, E. v.: Über die Wirkungsweise und Medikation der Digitalis. *Dtsch. med. Wschr.* **1881 I**, Nr 25/26.
- LHOTA, C. L. v.: Untersuchungen über den Einfluß des Magensaftes auf die per os verabreichten Digitalissubstanzen und ein Beitrag zur Erkenntnis der Kumulation und der Angewöhnung an Digitalis und Digitalissubstanzen beim Kaninchen. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **23**, 307 (1913).
- LOEWE, S.: Neue Beobachtungen über Herzfunktion und Digitaliswirkung. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 II**, 1433.
- MACHIELA, I.: Studien am isolierten Herzstreifen (Loewe). *Z. exper. Med.* **14**, 287 (1921).
- MAGENDANTZ, H. u. F. STRATMANN: Über die extrarenale Wasserausscheidung bei Herzinsuffizienz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, H. 1 (1932).
- MAGNUS, R. u. S. C. M. SOWTON: Zur Elementarwirkung der Digitaliskörper. *Arch. f. exper. Path.* **63**, 255 (1910).
- MARTINI, P.: Der Kreislauf des Fettleibigen. *Karlsbad. ärztl. Vortr.* **10**, 403 (1929).
- MEYER, H. H.: Über die Digitalis-Therapie. *Wien. med. Wschr.* **1920 I**, 1.
- MIES, H.: Über die Wirkung des Strophanthins auf die zirkulierende Blutmenge. *Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **1931**.
- MORITZ, F. u. v. TABORA: Über eine Methode beim Menschen den Druck in oberflächlichen Venen exakt zu bestimmen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **98**, 475 (1910).

- MÜLLER, O.: Über die Herz- und Gefäßwirkung einiger Digitaliskörper bei gesunden und kranken Menschen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1909**, 364.
- NEUSCHLOSZ, S. M.: Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Herzglykoside auf den quer-gestreiften Skelettmuskel. Pflügers Arch. **197**, H. 3/4 (1923).
- NYARY, A. v.: Die Resorption von Digitalispräparaten aus dem Darm. Arch. f. exper. Path. **165**, 432 (1932).
- OGAWA: Über die Resorption wirksamer Bestandteile aus Digitalisblättern und Digitalispräparaten. Dtsch. Arch. klin. Med. **108**, 554 (1912).
- OPPENHEIMER, E.: Zur Frage der Fixation der Digitaliskörper im tierischen Organismus und besonders deren Verhalten zum Blut. Biochem. Z. **55**, H. 1/2 (1913).
- PICK, E. P. u. R. WAGNER: Vergleichende Studien über Herz- und Gefäßwirkungen von Digitalispräparaten am Frosch. Z. exper. Med. **12**, 28 (1921).
- PIETRKOWSKI, G.: Einfluß experimenteller Vorhofsdehnung auf den Tonus der Ventrikelmuskulatur. Arch. f. exper. Path. **81**, 35 (1917).
- QUINCKE, H.: Über Tag- und Nachtharn. Arch. f. exper. Path. **32**, 211 (1893).
- ROMBERG, F. v.: Über Digitalis. Münch. med. Wschr. **1913**, 1.
- ROSENCRANTZ, H., O. BRUNS u. N. RICHTER: Säureschädigung des Herzens und ihre Beeinflussung durch Herzpharmaca. Z. exper. Med. **56**, 778 (1927).
- ROTHBERGER, C. J. u. H. WINTERBERG: Über scheinbare Vaguslähmung (bei Muskarin, Physostigmin und anderen Giften, sowie bei intrakardialer Drucksteigerung). Pflügers Arch. **132**, 233 (1910).
- RÜHL, A.: Über Herzinsuffizienz durch Histamin. Arch. f. exper. Path. **145**, 255 (1929).
— Über Störungen der Sauerstoffdiffusion durch Kapillarwandungen und ihre Beeinflussbarkeit durch Strophanthin. Arch. f. exper. Path. **164**, 695 (1932).
- SAHLI: Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1901**, 54.
- SANDERS, R.: Zur Dynamik des Froschherzens. Die Wirkung von Strophanthin, Coffein, Campher und Cardiazol. Arch. f. exper. Path. **125**, 358 (1927).
- SCHEMENSKY: Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen reiner Digitoxingaben bei intravenöser Injektion. Arch. f. exper. Path. **100**, 367 (1923).
- SCHITTENHELM, A. u. H. SCHLECHT: Über die Ödemkrankheit. I. Mitt. Klinik und pathologische Anatomie der Ödemkrankheit. Z. exper. Med. **9**, 1 (1919).
— — Über die Ödemkrankheit. II. Mitt. Das Ödem. Z. exper. Med. **9**, 40 (1919).
- SCHLAYER: Über die Ermüdbarkeit der Nierenfunktion. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1912**, 501.
- SCHLIOMENSUN, R.: Über die Bindungsverhältnisse zwischen Herzmuskel und Digitalis. Arch. f. exper. Path. **63**, 294 (1910).
- SCHOEN, R.: Die Steigerung der Strophanthinempfindlichkeit des Herzens und besonders der Skelettmuskulatur durch muskellähmende Gifte. Arch. f. exper. Path. **96**, 158 (1923).
- SCHOENEWALD: Über Nykturie und ihre Beziehung zur Herzschwäche. Zbl. Herzkrkh. **2**, 69 (1910).
- SCHÜRMEYER, A.: Über Blutmengenbestimmungen bei Herzfehlern. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1931**, 388.
- STAUB, H.: Über Digitalis und intravenöse Strophanthintherapie. Schweiz. med. Wschr. **1922 I**, Nr 19.
- STEWART, H. J. u. A. E. COHN: Studien über den Effekt der Digitaliswirkung auf den Ausstrom des Herzens. III. Mitt. I. Teil: Wirkung auf den Ausstrom des normalen menschlichen Herzens. — Wirkung auf den Ausstrom des menschlichen Herzens mit Herzfehlern und Stauung. J. clin. Invest. **11**, 917 (1932).
- STRAUB, H.: Pathologie der Herzarbeit. Arch. f. exper. Path. **138**, 31 (1928).
— Die Schweratmigkeit der Herzkranken. Bad Pymont. wiss. Abh. H. **9**, 119.
- STRAUB, W.: Die Elementarwirkung der Digitaliskörper. Sitzgsber. physik.-med. Ges. Würzburg **1908**.
— Die Digitalisgruppe. Handbuch für experimentelle Pharmakologie, Bd. 2, S. 1355. 1924.
— Bau, Resorption und Bindung der Digitalisstoffe. Der Weg zur rationellen Therapie. Leipzig: Georg Thieme 1932.
- SULZER, R.: Die Dehnungskurve des ruhenden Ventrikels und die Wirkung des Strophanthins. Z. Biol. **92**, 571 (1932).

- TABORA, D. v.: Über die experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissoziation durch Digitalis. *Z. exper. Path. u. Ther.* **3**, 499 (1906).
- TRAUBE, L.: Versuche über die Wirkung von Digitalis. *Gesammelte Beiträge zur Physiologie und Pathologie*, Bd. I, S. 190. Berlin 1871.
- VAGT, O.: Über die Herz- und Gefäßwirkung des Strophanthins bei gesunden und kranken Menschen. *Med. Klin.* **1909 II**, Nr 49/51.
- VEIL, W. H.: Herzmuskel und Herznervenkrankheiten. *Neue deutsche Klinik*. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- u. L. HEILMEYER: Die extracardiale Digitaliswirkung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **147**, 22 (1925).
- VELDEN, VON DEN: Intravenöse Digitalistherapie mit Strophanthin. *Münc. med. Wschr.* **1906 II**, Nr 44.
- VOLHARD, F.: Diskussion beim naturhistor. med. Ver. Heidelberg 1916. *Münc. med. Wschr.* **1917 I**, 19.
- MOHR-STAEHELINS *Handbuch*, Bd. 3,2, S. 1275. 1918.
- WACHSMUTH, W.: Über die Blutzuckerregulation bei partieller Leberausschaltung. Gleichzeitig ein Beitrag zur Frage der partiellen Leberfunktionsprüfung. *Z. exper. Med.* **73**, 659 (1930).
- WEBER, E.: Über eine neue Untersuchungsmethode bei Herzkrankheiten. *Z. exper. Path.* **18**, 325 (1916).
- Die praktische Bedeutung der plethysmographischen Funktionsprüfung bei Herzkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 894.
- u. A. SPERLING: Die medikamentöse Beeinflussung Herzkranker, kontrolliert durch die plethysmographische Arbeitskurve. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 232.
- WEESE, H.: Digitalisverbrauch und Digitaliswirkung im Warmblüter. I. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **135**, 228 (1928).
- Digitalisverbrauch und Digitaliswirkung im Warmblüter. II. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **141**, 329 (1929).
- Digitalisdosierung. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 625.
- u. F. WEILGUNY: Weitere Beobachtungen über Glykosidaufbrauch des Herzens. *Verh. dtsch. pharmak. Ges.* **1932**, Nr 89.
- WENCKEBACH, K.: Herz- und Kreislaufinsuffizienz. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1931.
- WERSCHININ, N.: Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe. *Arch. f. exper. Path.* **60**, 328 (1909).
- Über systolische und diastolische Herzwirkungen des g-Strophanthins. *Arch. f. exper. Path.* **63**, 386 (1910).
- WIGGERS, C. J. u. B. STIMSON: The mechanism of cardiac stimulation by digitalis and g-strophanthin. *J. of Pharmacol.* **30**, 251 (1927).
- WINOGRADOFF: Über den Einfluß der Digitalis auf den Stoffwechsel und den mittleren Blutdruck in den Arterien. *Virchows Arch.* **22**, 457 (1861).
- WOLLHEIM, E.: Kompensation und Dekompensation des Kreislaufs. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1261.

Einleitung.

Es dürfte in klinischen Kreisen keine Meinungsverschiedenheit mehr darüber bestehen, daß Frühdiagnose und Frühtherapie funktioneller Störungen für ihre Beseitigung, wie für den Verlauf des chronischen Grundleidens, auf dessen Boden sie sich entwickeln, von ausschlaggebender Bedeutung sind. Die rechtzeitige Feststellung beginnender Herzinsuffizienz und ihre planmäßige Digitalis- bzw. Strophanthinbehandlung, durch die bei gleichzeitiger Weiterbehandlung über die Rekompensation hinaus nach FRAENKEL eine Änderung des Gesichtes der chronischen Herzinsuffizienz eintritt, ist nur ein Beispiel von vielen. Die Schwierigkeit liegt in dem oft symptomlosen Verlauf der ersten Erscheinungen nachlassender Herzleistung und in der Unsicherheit namentlich der größeren, dem Arzt zugänglichen Funktionsprüfungsmethoden. Es hängt nicht nur mit

der mangelhaften Begabung der meisten Menschen zur Selbstbeobachtung zusammen, wenn vielfach schon das vollendete Bild ungleicher Blutverteilung besteht, ehe der Kranke sich dem Arzt stellt. Schuld trägt auch offenbar die Geringfügigkeit und Flüchtigkeit des ersten Gegensatzes zwischen Forderung und Leistung und der dadurch ganz allmählich zustande kommende, durch Angewöhnung und Anpassung verschleierte Beginn der Herzinsuffizienz. Sicher ist ihr subjektiver Indicator der feinste. Aber Regulation und Anpassung bleiben unter der Schwelle des Bewußtseins, zumal die Volksaufklärung bisher vor dieser wichtigen Aufgabe haltgemacht hat. Erst wenn deutliche Beschwerden bei bisher gewohnter Lebensweise tagsüber stärker auftreten oder wenn die horizontale Lage nicht mehr eingehalten werden kann und die Nachtruhe aufhört, wird der Zustand ernst genommen. Vielfach führt erst die Wassersucht den Kranken zum Arzt.

Die Durchsicht einer großen Reihe von Krankengeschichten Herzinsuffizienter belehrt aber darüber, daß das Verschulden für das Übersehen von Frühsymptomen oft genug auch beim Arzt liegt, der die latente Herzschwäche nicht beachtete, oder wenn er es tat, sich nicht der ihm zur Verfügung stehenden Funktionsprüfungen mit Erfolg bediente.

So verlockend sie wäre, es ist nicht die Aufgabe, die empirischen älteren und neueren Methoden der Beobachtung des Pulses, der Atmung, des Blutdrucks, der Wasserausscheidung, des Vagusdruckes bis zu den komplizierten experimentellen Methoden der Minutenvolumen- und Blutmengenbestimmungen zu diskutieren. Wir haben vielmehr nur, dem Auftrage der Redaktion folgend, eine ihrem Wesen nach zwischen beiden stehende pharmakologisch-klinische Funktionsprüfung auf Grund eigener Erfahrung zu besprechen. Sie unterscheidet sich prinzipiell von den meisten übrigen Funktionsprüfungen, welche als Belastungsproben die Minderleistung des Herzens durch körperliche Anstrengung festzustellen suchen; ihr Wesen besteht darin, daß das Ausbleiben oder das Eintreten verbesserter Herzfähigkeit durch akute Einverleibung eines Digitaliskörpers als Gradmesser gilt.

Voraussetzung für die Berechtigung einer pharmakologischen Untersuchungsmethode am Menschen ist außer der absoluten Ungefährlichkeit ihre Spezifität. Seitdem man durch die Einbürgerung der elektrokardiographischen Untersuchungsmethoden in der Klinik die Frage der mit der Digitalisanwendung in jeder Form und auf jedem Einverleibungsweg verbundenen Gefahren kritischer zu betrachten gelernt hat, besteht kein Zweifel mehr darüber, daß das Eintreten von Nebenwirkungen und gar Todesfällen von der Schwere des Krankheitszustandes und von der Dosierung abhängig ist.

Es können durch Digitalisdosen, die über 0,3 g bei mehrtägiger Zufuhr liegen, ebensogut wie durch eine oder mehrmalige Strophanthininjektionen von 0,75—1 mg bei vorhandenen Überleitungsstörungen oder Neigung zu Extrareizbildung (sklerotische Herde) Blockierungen oder gar Kammerflimmern mit tödlichem Ausgang oder andere Schädigungen harmloserer Art, wie Bigeminie, negative T-Zacke usw. eintreten. Seitdem die Strophanthintherapie in den letzten zehn Jahren im allgemeinen mit Dosen bis zu 0,5 mg und unter der Beachtung der Kontraindikationen durchgeführt wird, ist sie, namentlich im Vergleich zu den massiven peroralen Digitalisdosen, absolut ungefährlich geworden, auch dort, wo sie in späteren Phasen der Herzinsuffizienz

oft täglich oder in kürzeren und längeren Intervallen jahrelang fortgesetzt werden muß. In früheren Phasen der Insuffizienz kann eine ein- und erstmalige Strophanthininjektion weder beim gesunden noch beim kranken Herzen Schaden stiften. Bei dem Verdacht auf schwerere Formen der Coronarsklerose ist selbstverständlich Vorsicht und die Anwendung kleinerer Dosen geboten. Im allgemeinen ist für Digitalisschädigungen immer nur der Arzt und nicht das Mittel oder die Methode verantwortlich.

Auf dieser Voraussetzung beruht die probatorische Strophanthininjektion ebenso wie auf der seit langem geltenden Lehre der Klinik und Pharmakologie, daß die Digitalis nicht eine symptomatische, sondern eine spezifische Wirkung auf die Herzinsuffizienz hat.

I. Die tierexperimentellen Unterlagen für eine spezifische Wirkung der Digitalis auf das insuffiziente Herz.

1. Die herzspezifische Digitaliswirkung.

Die verfeinerte pharmakologische Versuchsanordnung deckte extrakardiale Wirkungen auf. Im Verlauf dieser Forschung ging man zeitweise so weit, ihnen die Hauptbedeutung für die Regulierung des Kreislaufs beizumessen und die Wirkung auf das Herz zurückzustellen.

So sah TRAUBE, der das Verdienst hat, die *Vaguswirkung* entdeckt zu haben, in ihr das wesentliche Moment der Beruhigung des Herzens. Auch CUSHNY, GREEN und PEELER verlegen in ähnlicher Weise den Angriffspunkt der Digitalis außerhalb des Herzens. Die von ihnen vertretene Lehre der zentralen Vagus-erregung wurde aber neuerdings von HEYMANS und HEYMANS widerlegt, die zeigten, daß die Vaguswirkung, wenigstens beim Säugetier, ausbleibt, wenn man den Kopf des Tieres mit digitalishaltiger Lösung isoliert durchströmt. Auch mit der Annahme einer reflektorischen Entstehung der Pulsverlangsamung durch Reizung der Blutdruckzügler kommt man nicht zum Ziel. HERING denkt an die Erhöhung des Blutdrucks, HEYMANS, BOUCKAERT und RÉGNIERS an eine Sensibilisierung der Carotis-Sinusregion, durch die dem Herzen ein erhöhter Vagusreiz zuflösse. Wäre dies die einzige Ursache der Pulsverlangsamung, so müßte Vagotomie oder Ausschaltung des Zentralnervensystems den Digitalis-Vaguseffekt völlig vernichten. Dies ist aber nicht der Fall, wenn auch durch diese Maßnahmen eine wesentliche Abschwächung der Wirkung eintritt. Da außerdem der Erfolg jeder Vagusreizung stärker und dauernder während Digitaliswirkung ist, wurde eine Empfindlichkeitssteigerung der reizbildenden Zentren im Herzen für den normalen Vagusreiz, also eine rein kardiale Wirkung angenommen (BOEHM, v. TABORA, ROTHBERGER und WINTERBERG). Allerdings wurde dies in letzter Zeit durch DOCK und TAINTER wieder bezweifelt. Sie gingen davon aus, daß die Physostigminverlangsamung des Herzschlages dem physiologischen Vaguseffekt gleichzusetzen wäre und daß darum nach Vagotomie das digitalisvorbehandelte Herz auf Physostigmin langsamer schlagen müsse, wenn es sich um einen kardialen Angriffspunkt handele. Das war nicht der Fall.

Es erscheint nach dieser kurzen Übersicht über die einschlägige Literatur bis heute noch nicht erwiesen, daß beim Säugetier die Pulsverlangsamung durch Digitalis ausschließlich extrakardiale Angriffspunkte hat. Im Gegenteil, es

wird wahrscheinlicher, daß mindestens eine kardiale Komponente mit im Spiele ist. Das ist auch die Auffassung von W. STRAUB und H. H. MEYER.

Eindeutiger liegen die Verhältnisse bei der *Gefäßwirkung*. Sie ist seit LAUDERBRUNTON und TUNNICLIFFE durch eine Reihe von Autoren einwandfrei erwiesen (GOTTLIEB und MAGNUS, KASZTAN, FAHRENKAMP, JOSEPH, PICK und WAGNER, E. H. BOCK u. a.). Auch darüber herrscht kein Zweifel mehr, daß die Wirkung auf die Gefäße keine toxische ist, sondern schon bei therapeutischen, d. h. bei herzwirksamen Dosen und selbst bei unter diesen liegenden eintreten kann. Mit der Klärung dieser Fragen hat sich vor allem das Heidelberger Pharmakologische Institut unter GOTTLIEB beschäftigt (KASZTAN, FAHRENKAMP, JOSEPH, PICK und WAGNER, SCHEMENSKY).

Auch der Nachweis der *Nierengefäßwirkung* ist an jener Stelle erbracht worden (KASZTAN, FAHRENKAMP, JOSEPH, SCHEMENSKY, JONESCU und LOEWI). Über dies hinaus aber wurde neuerdings von GREMELS und COSTOPANAGIOTIS erwiesen, daß die Digitalis eine spezifische *Wirkung auch auf das Nierenparenchym* entfalten kann.

Die Übertragung dieser am gesunden Kalt- und Warmblüter gemachten Beobachtungen extrakardialer Digitaliswirkungen auf die funktionsgestörten Kreislauforgane des herzkranken Menschen wurde von pharmakologischer Seite zu Unrecht versucht. Auch die unabhängig vom Vagus zustande kommende rein *muskuläre Herzwirkung* auf das gesunde Herz des Versuchstieres, so wichtig sie für die Analyse der Grundwirkung der Digitalis ist, darf mit den Vorgängen unter pathologischen Bedingungen nicht identifiziert werden.

Die pharmakologische Lehre geht dahin, daß Digitalis die isometrischen Maxima steigert (GOTTLIEB und MAGNUS, MAGNUS und SOWTON, SANDERS, ISHIDA, SULZER, BILJSMA und ROESSINGH, WIGGERS und STIMSON), die absolute Kraft des Herzens erhöht (BILJSMA und ROESSINGH) und eine Zunahme der Geschwindigkeit der Anspannungs- und Austreibungszeit bewirkt (W. STRAUB, DE HEER). Auf die Diastole wirkt es im Sinne einer Vertiefung durch Vergrößerung der Anfangsfüllung und einer Erhöhung der Geschwindigkeit der isometrischen Erschlaffung (WIGGERS und STIMSON).

Die Herzwirkung hat auch am Normaltier die Führung und übertrifft auch bei diesem den Gefäßeffekt. So konnten PICK und WAGNER durch Bestimmung der eben wirksamen Minimalkonzentrationen zeigen, daß bei den meisten reinen Körpern (K-Strophanthin, g-Strophanthin, Digifolin, Verodigen) die Herzwirkung stärker ist als die auf die Gefäße. Nur beim Digi purat haben Herz- und Gefäßdosen den gleichen Schwellenwert, während beim Cymarin und Digitoxinum solubile Merck die Gefäßwirkung der Herzwirkung überlegen ist. Die gegensätzlichen Ergebnisse werden durch eine Zusammenstellung STAUBS besonders gut illustriert (Tabelle I).

Auch an der Niere können schon Wirkungen durch Dosen eintreten, die unter der systolischen Herzdosis liegen oder dieser gleich sind.

Dagegen tritt die pulsverlangsamende Wirkung erst bei Dosen ein, die über denen systolischer Wirkung liegen (JOSEPH, EDENS), was auch in einem gewissen Sinne gegen eine vom Herzen ganz unabhängige extrakardiale Vaguswirkung spricht.

Alles in allem wäre nach diesen tierexperimentellen Unterlagen mindestens auf eine Rivalität kardialer und extrakardialer Wirkungsmechanismen der

Tabelle 1. Gefäßwirkung der Digitaliskörper.

Präparate	Splanchnicus-gebiet	Nieren	Haut Muskeln	Coronararterien	Bemerkungen
Cymarín (Bayer)	++		++		Gefäßwirkung überwiegt die Herzwirkung
Digitoxin (Merck)	++	(+)	++	++	
Digitalein (Merck)	++	(+)			
Digitalin (Merck)	++	(+)			
Digipurat (Knoll)	++	(+) 0	+	0	Gefäßwirkung = Herzwirkung
Verodigen (Boehringer)	+				Herzwirkung größer als Gefäßwirkung
Convallamarin	+		0		
Strophanthin (Thoms)	++	+ 0	0	0	
Strophanthin (Boehringer)	++	0	0	0	
Strophanthin (Merck)	++		0	0	
Digalen (Cloetta)	+	0	0	0	
Digifolin (Ciba)	+		0	0	
Digitonin	+		0	0	

+ Konstriktion.

0 Keine Gefäßwirkung oder Dilatation.

Digitalis zu schließen, und die Herzspezifität bliebe nur eine bedingte. Sie tritt in ihrer ganzen Bedeutung erst zutage, seitdem die Pharmakologie dazu übergegangen ist, die Digitaliswirkung am geschädigten Herzen zu studieren.

2. Die besondere Affinität der Digitalis zum künstlich insuffizienten Herzen und ihre Ursachen.

Die Anfänge dieser von klinischen Gesichtspunkten ausgehenden Versuche gehen auf J. BOCK zurück, der schon 1898 am Herz-Lungenpräparat des Kaninchens (Präparat nach HERING-BOCK) Helleboreinversuche anstellte und sah, daß die Drucksteigerung bei kräftig arbeitenden Herzen eine viel geringere war als beim schwächer arbeitenden. Eine Reihe anderer Feststellungen zeigten in die gleiche Richtung, und dies, ohne daß sie von gleicher Fragestellung ausgingen. PIETRKOWSKI stieß auf eine stärkere Wirkung der Digitalis, wenn er den Vorhof dehnte und der Tonus der Ventrikelmuskulatur dadurch anstieg. GEIGER und JARISCH und GEIGER und OROSZ sahen, daß am durch Calciumentziehung oder Urethan geschädigten Herzen die absolute Herzkraft gehoben wurde im Gegensatz zum ungeschädigten Froschherzen, das diesen Effekt vermissen ließ. SCHOEN fand, daß an durch Kupfer und Antimon vergifteten Froschherzen Digitalis in einer Verdünnung von 1 : 20 Millionen noch wirksam war, während die ungeschädigten Herzen erst auf eine Konzentration von 1 : 800000 ansprachen. Identisch damit sah BÜLBING bei Chloralhydrat- und durch Calciumentziehung geschädigten Herzen das Minutenvolumen unter Digitalis ansteigen.

Die große Bedeutung der Untersuchungen von ANITSCHKOW und TRENDELENBURG und der von KRAYER am STARLINGSchen Herz-Lungenmodell liegt in der Sicherstellung und quantitativen Erfassung dieser Vorgänge. Sie zeigten, wie das Herz, solange es suffizient ist, jede angebotene Blutmenge fördert, und wie auch Strophanthin daran nichts ändert. Erst wenn durch längere Versuchsdauer, Zusatz von Lebervenenblut, Überbelastung oder unzureichende Zusammensetzung der Nährlösung das Herz geschädigt ist und das Minutenvolumen nicht

mehr auf die frühere Höhe gebracht werden kann, senkt Strophanthin den gesteigerten Vorhofdruck und vergrößert das Minutenvolumen. RÜHL hat die Versuche am histamingeschädigten, BILJSMÄ und ROESSINGH am chloralhydratgeschädigten und überbelasteten Herzen ausgeführt. Auch sie finden am insuffizienten Herzen einen deutlichen Digitalis- (Strophanthin-) Effekt.

Wie eine Probe auf das Exempel gesteigerter Digitaliswirkung auf geschädigte Herzen sind die interessanten Versuche von COHN und STEWART an Hunden, denen sie künstliche Schädigungen der Mitralklappe beigebracht hatten, um sie dann nach Jahren, wenn Herzhypertrophie eingetreten war, mit Digitalis zu vergiften. Sie brauchten dann nur die halbe Dosis letalis minima des normalen Tieres. Auch KÜLBS und WEILGUNY geben an, daß die pro Gramm-Gift-dosis bei hypertrophischen Herzen von Arbeitshunden niedriger ist als die der Kontrolltiere.

In diesem umfangreichen experimentellen Material haben wir die einwandfreie Bestätigung für die vom Menschen her bekannte *Sensibilisierung des kranken Herzens gegen Digitalis* zu sehen. Da die Dosen unter denen für das normale Herz in Betracht kommenden liegen und damit unter den kleinsten, die auf Gefäß und Nieren wirken, so haben wir darin einen Beweis für die Spezifität der Digitalis für das insuffiziente Herz.

Die Deutung dieser Sensibilisierung des Herzens durch seine Insuffizienz ist das eigentliche Digitalisproblem. Es fehlt nicht an mechanischen und chemischen Theorien.

EDENS Vorstellungen, daß das hypertrophische Herz, an sich digitalisrefraktär, erst durch die bei Hinzutreten der Insuffizienz sich einstellende Asphyxie, die nach LEWIS und MATTHISON ihrerseits wie ein Vagusreiz wirke, digitalisreaktiv wird, daß also ein Zusammentreffen von *Hypertrophie und Insuffizienz* zur Digitaliswirkung nötig ist, hat viele Anhänger gefunden.

Andere sehen das wesentliche Moment für die erhöhte Digitalisansprechbarkeit in einer *Dehnung* des Vorhofs, wieder andere in der des Ventrikels. PIETRKOWSKIS genannte Versuche werden durch LOEWES Beobachtungen am Vorhof-Kammerstreifen gestützt. Der Kammerstreifen reagiert auf Dehnung nur dann, wenn man ihn in Verbindung mit dem Vorhof läßt. KOCH hinwiederum sieht auf Grund seiner Versuche in der Ventrikeldehnung das Wesentliche, da er zeigen konnte, daß bei der PIETRKOWSKISCHEN Versuchsanordnung es keine Vorhofdehnung ohne gleichzeitige Ventrikeldehnung gibt, und MACHIELA bekommt gleichsinnige Resultate am Kammerstreifen, wenn er ihn weniger belastet, als LOEWE es tat.

Während so die physikalischen Theorien über das Wesen der Digitaliswirkung noch nicht zu einem Ruhepunkt gekommen sind, treten Untersuchungen auf den Plan, welche *chemische* Vorgänge im Muskel als Ursache für die Sensibilisierung in den Vordergrund rücken. SCHOEN sah die gesteigerte Ansprechbarkeit des mit Kupfer und Antimon vorbehandelten Herzens in einer Verschiebung des Kationenverhältnisses in der Richtung des Kaliumübergewichtes. Die stärkste Anregung ging aber von den Untersuchungen KUTSCHERA-AICHBERGENS aus. Er stellte an Herzen Verstorbener fest, daß bei vorangegangener Herzinsuffizienz die ätherlöslichen Phosphatide (ganz ähnlich wie bei Ermüdung des Skelettmuskels) nicht nur quantitativ abnehmen, sondern sich auch qualitativ verändern haben. Da nachgewiesen werden konnte, daß Digitoxin mit diesen

Phosphatiden in Reaktion tritt (*Schliomensum*), deutet KUTSCHERA-AICHBERGEN seine Befunde für die Digitalisreaktivität der Herzinsuffizienz dahin aus, daß es zum Wesen der Digitaliswirkung gehöre, vollwertige Phosphatide aus den Reservevorräten herauszuholen, um die Phosphatidverluste und -schädigungen der Grenzmembran des Herzens auszugleichen. Die dadurch zustande gekommene Digitaliswirkung bleibt bei Aufbrauch der Reserven aus. WEESE und WEILGUNY bestätigen zwar, daß unter toxischen Dosen Digitalis in der Tat die schwer löslichen Phosphatide des Herzens mobilisiert und in leicht lösliche Phosphatide umgewandelt werden. Trotzdem bestreiten sie die Annahme kausaler Zusammenhänge, denn sie finden bei Herzen digitalisunterempfindlicher Fiebertiere keinen anderen Phosphatidgehalt als bei den Herzen der normalen Kontrolltiere. Dasselbe fanden KÜLBS und WEILGUNY bei ihren Arbeitstieren. Auch hier kein wesentlicher Unterschied des Phosphatidgehaltes. Vor allem aber wurde die Lehre KUTSCHERA-AICHBERGENs durch die Untersuchungen HEYDENs erschüttert, der nachweisen konnte, daß auch der seiner Lipide fast völlig beraubte, schwer veränderte Herzmuskel noch imstande ist, Digitoxin irreversibel zu binden. Auch wenn er das Acetonpulver des Herzmuskels mit Salzsäure, Chinin usw. vorbehandelte, änderte sich nichts an der Digitoxinfixation, nicht einmal, wenn der Muskel in Fäulnis geraten, also der größte Teil der labilen Phosphatide zerstört war, hörte die Bindung des Digitoxins auf. Das Zustandekommen der Digitaliswirkung hält auch HEYDEN an chemische Vorgänge gebunden, während er das Ausbleiben derselben nicht auf mangelnde Fixation, sondern auf ein Versagen der elastischen Fähigkeiten des Muskels zurückzuführen geneigt ist.

NEUSCHLOSZ' Versuche an quergestreiften Muskeln gewannen für das Problem der Sensibilisierung des insuffizienten Herzens insofern Bedeutung, als er feststellen konnte, daß das ermüdete Präparat durch Säuerung für Strophanthin empfindlicher wird. Es zeigen sich dabei *physikalisch-chemische* Veränderungen im Sinne einer erhöhten Quellbarkeit der Kolloide, gesteigerter Permeabilität und Rückgang der sauren Stoffwechselprodukte — alles Phänomene, wie sie im Sinne der Hintanhaltung der Ermüdung durch das Pharmakon sprechen. Ähnliches zeigen auch die Versuche von ROSENCRANTZ, BRUNS und RICHTER, nach denen das Strophanthin der Säureschädigung des Herzens entgegenwirken soll. Diese experimentellen Feststellungen deutete dann HARTL für die Vorgänge bei der Herzinsuffizienz und ihrer Rekompensation durch Digitalis aus. Eine bei Kreislaufversagen auftretende Säuerung sei es, die den Organismus durch Strophanthin sensibilisiere. Das im sauren Milieu wirkende Mittel erhöhe die Membranpermeabilität, schaffe die sauren Stoffwechselprodukte der Muskulatur in den Kreislauf, wo ihre Oxydation infolge der gleichfalls dem Strophanthin zu dankenden Vermehrung des durch die Lungen aufgenommenen Sauerstoffes rascher erfolge. In dieser Auffassung wird HARTL durch RÜHL gestützt, der bei künstlich mit Numal gesetzter Pneumonose sah, wie die gesunkene Sauerstoffpermeabilität der Lungencapillaren ansteigt. Allerdings steht dahin, inwieweit die Pneumonose Vergleichspunkte mit den Zuständen bei Herzinsuffizienz bietet, zumal RÜHL bei seinen Tieren ein erhöhtes Minutenvolumen fand, während es bei Herzinsuffizienz des Menschen erniedrigt ist. Also auch hier noch ein non liquet, so daß Raum bleibt für die Betonung rein *kinetischer* Momente für die besondere Affinität der Digitalis zum insuffizienten Herzen. WEESE stellt heraus, daß die Digitalis einfach deshalb die in die Augen springende

Wirkungssteigerung auf das insuffiziente Herz hat, weil durch das vermehrte Restblut eine Verlängerung der Adsorptionszeit gegeben ist, und weil die Hypertrophie des Herzens durch Vergrößerung der Coronaroberfläche und die Dilatation der Kammern die gesamte Adsorptionsfläche vergrößern.

Die kurze Skizzierung des Standes dieser Forschungen zeigt, daß es heute noch nicht möglich ist, sich restlos zu der einen oder anderen der aus ihr abgeleiteten Theorien zu bekennen. Es muß genügen, daß alle von der Tatsache erhöhter Ansprechbarkeit des geschädigten Herzmuskels für Digitalis ausgehen und daß dies durch die verschiedensten Methoden erwiesen werden kann. Diese Tatsache selbst wird durch nichts besser gestützt als durch die Digitaliswirkung auf den Menschen, wenn man sie im Lichte einer pharmakologischen Untersuchung betrachtet.

II. Die Digitaliswirkung am herzinsuffizienten Menschen und ihre Begrenzung.

1. Die Ausschließlichkeit der Digitaliswirkung bei ungleicher Blutverteilung durch Herzinsuffizienz.

a) Digitaliswirkung bei gesunden Menschen und kompensierten Herzkranken.

Herzgesunde zeigen nur eine geringe Ansprechbarkeit auf Digitalis. Dosen, die in diesem Stande sind, bei Herzinsuffizienten die stärksten Wirkungen auszuüben (0,25—0,4 mg Strophanthin), geben unter normalen Bedingungen so gut wie keinen Ausschlag. Erst bei Anwendung höherer peroraler oder intravenöser Dosen wird als prominentes Symptom relative *Pulsverlangsamung* beobachtet. FRAENKEL sah sie zuerst nach längerer Anwendung einer hochwirksamen Strophanthustinktur per os und nach Strophanthin intravenös (FRAENKEL und SCHWARTZ). STEWART und COHN bestätigen dies bei oraler Zufuhr, EYCHMÜLLER für Digalen, VAGT, HARTL und BONSMANN für Strophanthin — diese bei intravenöser Zufuhr.

Auch die *Blutdrucksteigerung* scheint mehr oder weniger von den angewandten Dosen abhängig zu sein. FRAENKEL entbehrte sie bei seinen ersten oralen Versuchen mit Strophanthustinktur und sah erst eine Steigerung, wenn er die Vaguswirkung durch Atropin ausschaltete. Auch STEWART und COHN negieren eine Steigerung des arteriellen Druckes durch Digitalis (per os) am Gesunden, und HARTL und BONSMANNs Resultate liegen innerhalb der normalen Schwankungsbreite. Nur VAGT sah eine Drucksteigerung und die für den Insuffizienten charakteristische Steigerung der Amplitude; allerdings verwandte er Dosen von einem Milligramm. Eine vergleichende Untersuchung von STAUB, die wir mit Erlaubnis des Verfassers wiedergeben, zeigt die Abhängigkeit des Phänomens der Pulsverlangsamung und der Blutdrucksteigerung von der Höhe der Dosis (Abb. 1).

Auch die Beeinflussung der *Gefäßweite*, soweit sie überhaupt am Menschen methodisch zu erfassen ist, erscheint, mindestens beim Gesunden, sehr problematisch. Einige, wie EYCHMÜLLER, VAGT und O. MÜLLER, vermissen sie ganz, VAGT selbst bei Anwendung von 1 mg Strophanthin, und GANTER sah, wie die Gefäße einer vorliegenden Darmschlinge (Coecumfistel) nach derselben Dosis nicht, wie man nach den pharmakologischen Untersuchungen erwarten müßte, verengert, sondern erweitert wurden.

Auch die *Atmung* scheint beim intakten Kreislauf in keiner Weise durch Digitalis berührt zu werden. VEIL und HEILMEYER sahen allerdings ein Absinken der Kohlensäurespannung des Blutes bei oraler Zufuhr und erklären dies durch eine Erregung des Atemzentrums, die zur Abatmung der Kohlensäure und zur Erniedrigung der Kohlensäurespannung des Blutes führte. VEIL will nach Strophanthin sogar eine Vertiefung der Atmung beobachtet haben. Dagegen aber stehen die neuesten Versuche ANTHONYs, nach dem Ventilation und Ruhestoffwechsel durch Digitalis und Strophanthin unbeeinflusst bleiben. Sie sind eine Bestätigung der alten Beobachtung von WINOGRADOFF, daß Digitalis am Gesunden ohne Einwirkung auf die Atmung ist.

Auch die Beeinflussung des *Minutenvolumens* eines voll leistungsfähigen Herzens ist noch ein Gegenstand der Kontroverse. STEWART und COHN sahen es bei konstantem Sauerstoffverbrauch absinken, allerdings nach den in Amerika

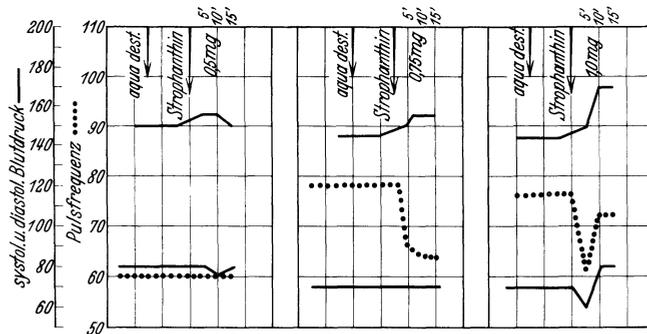


Abb. 1. Wirkung verschieden großer Strophanthindosen auf Pulsfrequenz und Blutdruck bei Kreislaufgesunden.

üblichen einmaligen massiven Dosen bis zu 1 g Digitalis in 24 Stunden. Auch HARTL und BONSMANN stießen auf ein Absinken des Minuten- und Schlagvolumens nach Dosen, bei welchen GRASSMANN und HERZOG keine Veränderung nachweisen konnten.

Erst die Häufung von Versuchen mit den für diesen besonderen Zweck geeigneten Methoden zur Schlag- und Minutenvolumenbestimmung kann zu einer endgültigen Klärung führen. Aussichtsreich erscheint der Weg, die Kreislaufgrößen bei Arbeitsversuchen zu bestimmen, den HARTL, HARTL und BONSMANN und GROSCURTH und BANSI gegangen sind. Sie sahen bei den durch Digitalis vorbehandelten Menschen ein geringeres Ansteigen von Schlag- und Minutenvolumen durch die gleiche Arbeit, ebenso wie auch BICKEL und GOLDBLOOM unter den gleichen Bedingungen das Minutenvolumen kleiner werden sahen. Dagegen hat neuerdings ANTHONY vor und nach *Digitalis* unveränderte Minutenvolumina gefunden. Die Diskrepanz der Befunde wird vielleicht dadurch verständlich, daß die früheren Autoren von der stillschweigenden Voraussetzung ausgingen, daß der Wirkungsgrad der geleisteten Arbeit $\left(\frac{\text{Leistungs calorien}}{\text{Verbrauchs calorien}} \times 100 \right)$ konstant bleibt (ANTHONY). In Wirklichkeit könnte sich aber wohl, darin ist ANTHONY zuzustimmen, dieser Wirkungsgrad durch andere Digitaliswirkungen (Muskelwirkungen) verändert haben.

Überblickt man diese Feststellungen und Überlegungen, so geht man mit der Annahme nicht zu weit, daß, vor allem bei niederen Dosen (bis zu 0,5 mg

Strophanthin), bei normalem Kreislauf keine Wirkungen zustande kommen, die an Deutlichkeit und Intensität den klassischen Wirkungen gleichkommen, die bei der typischen Herzinsuffizienz mit ungleicher Blutverteilung beobachtet werden. Diese Gegensätzlichkeiten treten besonders scharf hervor seit der Möglichkeit und Einbürgerung des akuten Digitalisexperimentes (FRAENKEL).

Das gilt auch von der Beurteilung der Reaktion an sich kranker, aber durch Hypertrophie und andere Kompensationsmechanismen in ihrer Leistung noch vollwertiger Herzen. Schon die alte Klinik, die noch unter Verzicht auf Funktionsprüfungen auf grobe Beobachtungen angewiesen war, bediente sich gerade bei der fraglichen Herzschwäche der *ex juvantibus*-Diagnose und schloß aus dem Ausbleiben der Wirkung auf das Nichtvorhandensein der Herzinsuffizienz (LEYDEN). Auch die Strophanthinterapie und die Beobachtungen ihrer Wirkung mit feineren Methoden hat hundertfältig gezeigt, wie Kranke mit Klappenfehlern oder Hypertonie ebensowenig einen Strophanthineffekt aufweisen, wie ganz gesunde Herzen. Erst wenn eine latente Herzschwäche besteht oder erzeugt wird, nähert sich die Reaktion nach Strophanthin der bei der ausgesprochenen Insuffizienz. GROSCURTH und BANSI haben in überzeugender Weise dargetan, wie ein voll leistungsfähiger junger Arzt mit Aorteninsuffizienz dann digitalisreaktiv wurde, wenn man ihn einer starken körperlichen Belastung aussetzte. Nach Digitalis blieb sein Minutenvolumen, das vorher bei der gleichen Arbeit abgesunken war, konstant.

b) Versagen bei nicht kardial bedingten, der Herzinsuffizienz gleichen oder ähnlichen Symptomen.

Die exklusive Wirkung der Digitaliskörper auf die besondere Form des Kreislaufversagens tritt des weiteren besonders stark in dem refraktären Verhalten aller Krankheitssymptome hervor, die denen der Herzinsuffizienz gleichen, aber andere Ursachen haben.

So wird beispielsweise die hormonal bedingte Herzfrequenzsteigerung bei Basedow durch die üblichen Strophanthindosen nicht beeinflußt, wenigstens nicht, solange sich keine sekundäre Herzschwäche geltend macht. Auch alle nicht kardial bedingten, aber ihnen oft ähnlichen Ödeme verhalten sich refraktär, unabhängig davon, ob sie durch Thrombosen, abdominelle Tumoren, oder ob sie nephritisch bedingt sind. Die günstigen Wirkungen, die SCHITTENHELM und SCHLECHT beim Hungerödem zuweilen von Digitalis sahen, beruhen, auch nach der Meinung der Autoren, auf einer kardialen Komponente der Erkrankung. Wenigstens sahen sie, sowohl nach Digitalis wie nach Strophanthin, auch bei langsamen Puls Ausschwemmung sichtbarer Ödeme und Steigerung des Blutdrucks, während in den meisten Fällen diese Therapie versagte.

So liegt es auch bei den Ödemen Fettleibiger. Man kann MARTINI nicht zustimmend, wenn er mit der Möglichkeit rechnet, daß eine Ödemausschwemmung bei Fettleibigen nach Digitalis, auch dann, wenn das Herz intakt ist, rein durch Nierenwirkung zustande kommen könnte. Voraussetzung wäre dann, daß auch nephritische und andere nicht kardialbedingte Ödeme durch Digitalis beseitigt werden könnten, was doch sicherlich nicht zutrifft. Selbst die viel diskutierte Frage der Sonderstellung kleiner Dosen bei der arteriosklerotischen Schrumpfnieren (HEDINGER, SCHLAYER, ROMBERG) wird mit guten Gründen bestritten

(VOLHARD, HEINECKE), denn auch in diesen Fällen ist die Herzwirkung nicht auszuschließen, im Gegenteil sogar wahrscheinlich. In Reihen darauf gerichteter Untersuchungen haben wir gesehen, daß eine nach genügender Vorbeobachtung bei konstantem Körpergewicht einsetzende echte diuretische Wirkung immer nur dann zustande kommt, wenn auch andere Symptome, ihre Besserung oder ihr Verschwinden, einwandfrei für die Beseitigung einer latenten Herzinsuffizienz sprechen.

Wie vorsichtig man in der Beurteilung dieser nicht nur praktisch, sondern auch theoretisch wichtigen paradoxen Fälle sein muß, zeigt eine Beobachtung FALTAS, der durch Strophanthin Ödeme ausschwemmen konnte, die während einer Mehlfrüchtekur unter dem Gebrauch von Natron bicarbonicum aufgetreten waren; der Autor selbst berichtet, daß mit der Anwendung des Strophanthins die Absetzung des Natron bicarbonicum verbunden war. Das Gebundensein der Ödeme an Anwendung und Absetzen des Natron bicarbonicum ist jedem bekannt, der die NAUNYNSCHE Therapie der diabetischen Acetonurie in der Vorinsulinzeit angewandt hat.

Das refraktäre Verhalten nicht kardial bedingter Dyspnoe und Bronchitis war FRAENKEL und SCHWARTZ schon im Anfang ihrer Beobachtungen über Strophanthinwirkungen aufgefallen und hat auf die Bedeutung der diagnostischen Medikation des Strophanthins aufmerksam gemacht. In der Tat läßt sich die Frage, ob mit einem Bronchialasthma, wie so oft, eine kardiale Komponente verbunden ist, auf keinem Wege sicherer entscheiden. Dagegen liegt die Frage bei dem Asthma cerebrale schwieriger. H. STRAUB ist der Ansicht, daß auch die reine Form dieses von ROMBERG zuerst aufgestellten Krankheitsbildes durch Strophanthin eventuell beeinflußt werden könne, da sich eine verbesserte Herzaktivität günstig auf die Hirnzirkulation auswirke und der Digitalis außerdem eine Gefäßwirkung zukomme, durch die die Spasmen im Gehirn beseitigt werden könnten. Demgegenüber muß daran erinnert werden, daß eine reine Gefäßwirkung therapeutischer Digitalisgaben am Menschen nicht bewiesen ist und daß dann, wenn eine Wirkung durch Verbesserung der Herzkraft zustande kommt, eine Herzschwäche bestanden haben muß, da ja das gesunde Herz so gut wie digitalisrefraktär ist.

Das refraktäre Verhalten Gesunder, Kompensierter und Pseudoherzinsuffizienter geben allein noch keinen festen Boden für die Verwendung einer therapeutischen Methode zu diagnostischen Zwecken. Wir müssen vielmehr noch die Frage prüfen, ob nicht und unter welchen Bedingungen im Falle wirklich bestehender Herzinsuffizienz der Digitaliseffekt ausbleiben kann.

2. Das Ausbleiben der Digitaliswirkung bei sicherer Herzinsuffizienz.

Es wird am einfachsten an typischen Fällen gezeigt, deren klinischer Wert darin bestehen dürfte, daß die Hemmungen der Digitaliswirkung durch den autoptischen Befund nachträglich erklärt wurden.

Relativ häufig sind *mechanische Hindernisse* Ursache des refraktären Verhaltens:

Fall 1. Mechanische Behinderung durch Tumor der Pulmonalarterie:

Eine 64jährige Frau, die seit 2 Jahren subjektive Herzbeschwerden und zunehmende objektive Veränderungen zeigt, bietet bei der Aufnahme am 13. 3. 28 das Bild einer Herzinsuffizienz bei Mitralfehler (Orthopnoe, Cyanose mit Subikterus, Ödeme der Beine,

handbreite Leber, fraglicher Ascites. Herz nach links vergrößert, nach rechts wegen Pleuraexsudates schlecht abgrenzbar. Blutdruck 170/110 cm Wasser, Puls regelmäßig, lautes systolisches Geräusch über allen Ostien, verstärkter 2. Pulmonalton).

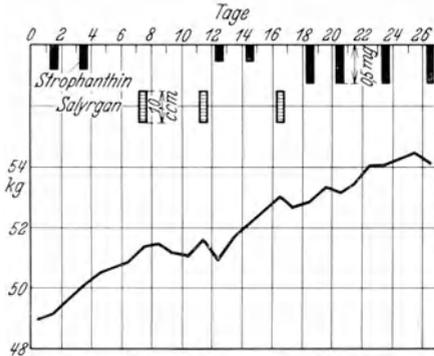


Abb. 2. Gewichtskurve zu Fall 1.

Die erste Strophanthininjektion blieb ohne jeden subjektiven und objektiven Erfolg, auch eine Serie von Einspritzungen (im ganzen 2,9 mg) konnte den ungünstigen Verlauf nicht aufhalten. Auch Salyrgan hatte nur einen geringen und ganz flüchtigen Erfolg auf die Diurese. Im Gegenteil, der Zustand verschlechterte sich, trotz der herztönen und diuretischen Behandlung. Das Körpergewicht stieg um 4 kg an und der Tod trat 24 Stunden nach der letzten Strophanthinzufuhr plötzlich ein (Abb. 2).

Die Sektion klärt das strophanthinrefraktäre Verhalten durch Feststellung eines mechanischen Hindernisses auf: Der Hauptstamm und die beiden Hauptäste der Lungenschlagader waren von einem emboliformen Sarkom ausgefüllt, das dort primär entstanden ist und keinerlei Metastasen gemacht hatte.

Die Sektion klärt das strophanthinrefraktäre Verhalten durch Feststellung eines mechanischen Hindernisses auf: Der Haupt-

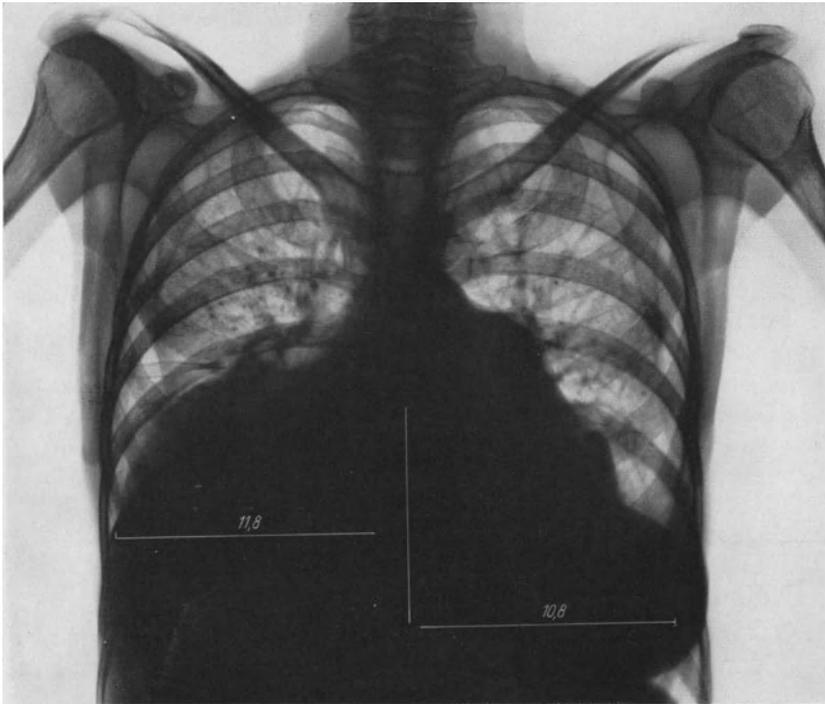


Abb. 3. Röntgenbild zu Fall 2.

Das Herz doppelfaustgroß mit kräftigem rechten und kleinem linken Ventrikel, keine Veränderungen an dem Klappenapparat. (Die Beobachtung ist von FROBOESE auf der 90. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1928 in Hamburg demonstriert worden.)

Epikrise. Das Ausbleiben jeder Digitaliswirkung bei einem anscheinend typischen Mitralfehler wäre ohne die Sektion rätselhaft geblieben und hätte Zweifel an der diagnostischen und therapeutischen Spezifität des Strophanthins erwecken können, während die

Autopsie dem Fall einerseits die Beweiskraft nahm, andererseits eine äußerst seltene Erkrankung aufdeckte.

Fall 2. Mechanische Behinderung durch hochgradigste Stenose des Mitralostiums:

Eine 34 Jahre alte Kranke, die wegen einer zur Dekompensation neigenden Mitralstenose auf rheumatisch-endokarditischer Grundlage seit über 10 Jahren in kleinen und größeren Zwischenräumen mit Digitalis, in den letzten 2 Jahren mit Strophanthin und Salyrgan immer wieder bald mehr bald weniger erfolgreich behandelt wurde, wird am 22. 11. 29 im Zustand hochgradigster Insuffizienz von typisch-mitralstenotischem Gepräge aufgenommen. (Akrocyanose, Ikterus, starke Halsvenenpulsation, große Leber, Ascites, Hydropsie auch des Oberkörpers, Lungenstauung. Riesenherz, Transversaldurchmesser 22,6 cm! (Abb. 3). Rasches Vorhofflimmern, starkes Pulsdefizit, prästolisches Schwirren, Blutdruck 180/130 cm Wasser.) Nach wochenlangen therapeutischen Bemühungen gelang es, am nachhaltigsten durch mechanische Entfernung der Wasseransammlung (Punktion und Drainage) einen Zustand fast völligen Ödemschwundes unter Auftreten einer typischen Herzkachexie herbeizuführen, bei dem sich die Kranke so lange wohlfühlte, bis die Wirkung kleiner (0,2) Strophanthindosen subjektiv und objektiv immer geringer wurde und schließlich ausblieb. Tod nach 9 Monaten.

Das schließliche Refraktärwerden erklärt sich aus dem *anatomischen Befund* des hochgradig vergrößerten Herzens, besonders des linken Vorhofes, der *einen Liter* Blutkoagulum faßte. Mitralklappen verdickt mit Kalkeinlagerungen, das Ostium knopflochförmig.

Epikrise. Wäre die Kranke erst in der allerletzten Phase verschwundener Strophanthinreaktivität zur Beobachtung gekommen, so wäre man auch hier vor Fehlschlüssen nicht gesichert gewesen. Die Autopsie dagegen zeigt, daß der extrem überdehnte linke Vorhof und die hochgradige Verengung des Mitralostiums der Digitalisreaktivität ein Ziel setzten.

Auf mechanischer Behinderung beruht auch das Versagen des Strophanthins in vorgeschrittenen Stadien der Perikardobliteration, wenn die diastolische Erweiterung des Herzens behindert ist und die Umschnürung der großen Venen zu einer Einflußstauung geführt hat. Auch hierfür stehen uns autoptische Befunde zur Verfügung.

Gewiß gehören die hier skizzierten Fälle zu den schwersten Krankheitszuständen, aber der Effekt bleibt aus, trotzdem noch eine Ansprechbarkeit der Muskulatur vorhanden sein kann. Sie sind deshalb zu trennen von den *Finalstadien* der verschiedensten Formen der Herzinsuffizienz, bei denen das Grundleiden zu einem Schwund der digitalisreaktiven Muskulatur geführt hat. Wir begegnen diesem Verhalten beispielsweise bei schweren sekundären Veränderungen und bei *Coronarsklerose*.

Fall 3. Schwere muskuläre Veränderungen bei ausgedehnter Coronarsklerose.

Die 67jährige Frau hat seit 7 Jahren vom Herzen ausgehende Erscheinungen und Beschwerden bald mehr anginösen Charakters, bald mehr vom Typus der Herzinsuffizienz. Auch in der Zeit vor Eintritt in das Krankenhaus zeitweise Herzschmerzen, zeitweise Anfälle von Atemnot. Beim Eintritt am 9. 6. 32 hatte sie Ruhedyspnoe, Cyanose, Lebervergrößerung, geringgradige Ödeme, Blutdruck 280/150 cm Wasser. Tachykardische Flimmerarrhythmie, Albuminurie, alte Retinablutungen. Weder die Anfangsdose von 0,3 mg Strophanthin noch die späteren von 0,2—0,4 mg (im ganzen 6,4 mg) konnten, abgesehen von vorübergehender anfänglicher Diureseseigerung, die schwere Herzschwäche beeinflussen; weder vor noch nach einer nach 3 Wochen aufgetretenen Coronarthrombose. Tod am 49. Tag.

Die *Sektion* ergab hochgradige Atherosklerose der Herzkranzarterien mit streckenweise starker Einengung des Lumens. Thrombus in der Arteria coronaria dextra. Ausgedehnte Schwielen im Herzfleisch.

Epikrise. In diesem Falle rivalisiert die Schädigung der Muskulatur mit der mangelnden Anpassungsfähigkeit der schwer veränderten Coronararterie an eine verbesserte Durchblutung. Das Zusammenwirken beider Momente erklärt hinlänglich das Ausbleiben eines sonst zu erwartenden Digitaliseffektes.

Von den Infektionskrankheiten ist es vor allem die *Lues*, welche die Digitaliswirkung in früheren Stadien begrenzt als bei Herzkrankheiten anderer Ätiologie.

Die Ansprechbarkeit ist hauptsächlich dann eine geringgradige, wenn zugleich sekundäre Veränderungen an den Coronararterien und Aortenklappen bestehen. Ein besonders beachtlicher Fall dieser Art ist der folgende:

Fall 4. Verschuß des Abganges einer Coronararterie durch *luische Veränderungen*. Luische Aorteninsuffizienz.

Der 64 Jahre alte Kranke hatte schon im Krieg die ersten Herzbeschwerden. Schwere Alkohol- und Nicotinabusus, auch noch nach einem apoplektischen Insult. Der Hausarzt, der beim Auftreten von Ödemen mit Digitalis behandelte, aber keinen Erfolg hatte, veranlaßte die Einweisung ins Krankenhaus am 9. 3. 32. Es bestand hochgradige Dyspnoe, Lungen- und Leberstauungen und Ödeme. Herz: Transversaldurchmesser 18 cm, lautes systolisches und diastolisches Geräusch über der Aorta. Blutdruck 200/85 cm Wasser, Pulsfrequenz 100. Tabes superior. Der Kranke, der noch 17 Tage lebte, sprach weder auf die erste, noch auf 13 weitere Strophanthininjektionen an, weder subjektiv noch objektiv.

Sektionsbefund. Herz: Aortitis syphilitica mit Übergreifen auf das rechte Aortenklappen-segel. Verwachsung des freien Randes der Klappe des rechten Aortensegels mit der Aortenwand. Sklerose und Insuffizienz der Aorta ascendens mit sekundärer, zum Teil geschwüriger Atherosklerose der Aorta. Hypertrophie und starke Dilatation des linken Ventrikels. Vereinzelt punktförmige Blutungen unter dem Endokard. Myokard ohne Schwielen, schlaff.

Epikrise. Die Unbeeinflussbarkeit des insuffizienten und noch nicht einmal sehr großen Herzens läßt sich aus der unglücklichen Verwachsung des freien Randes des rechten Aorten-segels mit der Aortenwand und der dadurch zustande gekommenen Verlegung des Coronar-eingangs erklären. Dazu kommt noch die elektrokardiographisch zu vermutende und autop-tisch erwiesene luische Veränderung des Herzmuskels.

Es sei noch — ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu machen — auf das refraktäre Verhalten aller *toxischen Herzschädigungen* hingewiesen, die an sich so schwere Veränderungen des Herzmuskels herbeiführen können, daß eine hinzutretende Herzinsuffizienz digitalisrefraktär ist und bleibt. So scheint bei der B-Avitaminose, der Beriberi-Krankheit, deren Kreislauferscheinungen von AALSMEER und WENCKEBACH näher beschrieben wurde, trotz ausgesprochener Herzinsuffizienz Unwirksamkeit von Digitalis zu bestehen. Allerdings läßt der Hinweis eines Pädiaters (NAESSENS, zitiert bei AALSMEER und WENCKEBACH) auf Erfolge bei der Säuglings-Beriberi für die Vermutung Raum, daß bei planmäßigem Vorgehen man doch auf Digitalisreaktivität stoßen könnte. Ist dies nicht der Fall, so erklärt sich hier das besondere Verhalten des Beriberi-Herzens gegen Digitalis aus der ihm eigentümlichen Veränderung des Quellungsstandes. WENCKEBACH vermutet, „daß die Herzveränderungen bei Beriberi ganz anderer Natur sind, als die uns aus der Klinik der Herzkrankheiten vertrauten Formen“.

III. Die akute Digitaliswirkung als Funktionsprüfung.

1. Der Gegensatz zwischen langsamer und rascher (peroraler und intravenöser) Zufuhr.

Die Fähigkeit der beginnenden Herzinsuffizienz, sich zu verbergen, und das bunte Bild späterer Verlaufsformen, vor allem aber auch die schweren sekundären Veränderungen in den Spätstadien, erheischen von einem zur Funktionsprüfung geeigneten Mittel und der Methode seiner Anwendung besondere Qualitäten. Diese Forderungen werden gerade von der intravenösen Strophanthin-injektion erfüllt.

Schon der *Einverleibungsweg* verbürgt im Gegensatz zur oralen Zufuhr neben Raschheit Sicherheit der Wirkung. Die stärkere Konzentration, mit der das Pharmakon auf einmal ins Herz eintritt, führt nach WERSCHININ zu einem

Überwiegen des systolischen Effektes, der unter Umständen schon eintreten kann, ehe es zur Pulsverlangsamung kommt. Dabei kann man damit rechnen, daß alles Strophanthin, das man ins Blut eingebracht hat, quantitativ an den Ort der Wirkung gelangt. Es steht fest, daß das Strophanthin im Blut nicht zerstört wird (OPPENHEIMER), während bekanntlich bei oraler Verabreichung ein Teil des Glykosids auf seinem Weg zum Herzen vernichtet wird. HOLSTE schuldigt die Verdauungsfermente, LHOTA die Salzsäure des Magens, JOHANNES-SONN die H- und OH-Ionen an. Außerdem sind unabhängig von der Zerstörung im Magen und Darmkanal die Resorptionsbedingungen für die Digitaliskörper bei peroraler Zufuhr so wenig konstant (HATCHER) und so verschieden bei den einzelnen Körpern (NYARY), daß im Gegensatz zur intravenösen Zufuhr des Mittels von einer wirklichen exakten Dosierung überhaupt nicht gesprochen werden kann. Das ist seit WEESES Untersuchungen weitgehend verständlich. Er hat uns gelehrt, wie große Teile der Glykosidmenge nach einem bestimmten Verteilungsfaktor von anderen Organen abgefangen werden, besonders auch von der Leber, die bei peroraler Zufuhr dem Herzen vorgeschaltet ist. Überdies stört sie im Stauungszustand, wie FRAENKEL klinisch und OGAWA pharmakologisch gezeigt hat, auch noch die Resorption peroral zugeführter Digitalis aus dem Darm.

Selbstverständlich darf seit WEESE auch bei intravenöser Zufuhr nicht mehr damit gerechnet werden, daß das Herz alles aufnimmt, was ihm geboten wird, aber der für seine Digitaliskapazität berechnete Anteil (bei g-Strophanthin 9%) ist ihm auf alle Fälle gesichert. Trotz der Konkurrenz anderer Organe hat man es in der Hand, welche Menge Glykosid man an das Herz heranbringen will. Dies gilt mehr oder weniger von allen Digitaliskörpern und ihrer intravenösen Zufuhr. Das Strophanthin hat nur den bis jetzt von keinem anderen übertroffenen Vorzug der großen Wasserlöslichkeit und geringen Haftfähigkeit. Beide hängen wahrscheinlich weniger von dem Strophanthinkern, dem Genin Strophanthidin ab, als, wie W. STRAUB sich dies vorstellt, von der Zuckerkomponente. Diese besteht bei Strophanthin aus 1 Mol Cymarose und 1 Mol Glucose, die als körpereigener Zucker im Gegensatz z. B. zum Zucker des Digitoxins, der Digitoxose, die körperfremd ist, leichter angegriffen wird. Nach Zerstörung des Zuckers verschwindet aber das nichthaftfähige Genin rasch aus dem Herzen. Da man infolgedessen beim Strophanthin nur mit der jeweils angewandten Dosis und weniger mit verankerten Resten im Herzen zu rechnen braucht, kann einer ersten Erkundungsdose leichter noch eine zweite nachgesandt werden, ohne daß das Bild sich verwischt.

2. Die Bedeutung der intravenösen Strophanthininjektion für die Erfassung der Wirkung.

Es heißt noch nicht an der ideellen Konkurrenz oraler Zufuhr galenischer Präparate und intravenöser Zufuhr von Strophanthin für therapeutische Zwecke rütteln, wenn wir die Überlegenheit der Strophanthininjektion über jedes andere Mittel und jeden anderen Einverleibungsweg wenigstens für diagnostische Zwecke statuieren. Die Herzinsuffizienz ist kein stabiler Zustand, sie verschlechtert sich bei erhöhten Ansprüchen, sie bildet sich in gewissen Grenzen in der Ruhe zurück — sie ist im Fluß. Ihr Vorhandensein oder Fehlen, ihr refraktäres oder reaktives Verhalten kann deshalb besser erkannt werden, wenn man einen rasch

einsetzenden Prüfungsfaktor anwendet, und nicht einen, bei dem selbst wieder mit zeitlichen Momenten gerechnet werden muß. Das Strophanthin entfaltet dort, wo Folgezustände der Herzinsuffizienz deutlich eingetreten sind, seine Wirkung auf die Symptome, wie Diurese oder extrarenale Wasserausscheidung oft schon nach wenigen Stunden, sicher am ersten Tag der Zufuhr (Abb. 4).

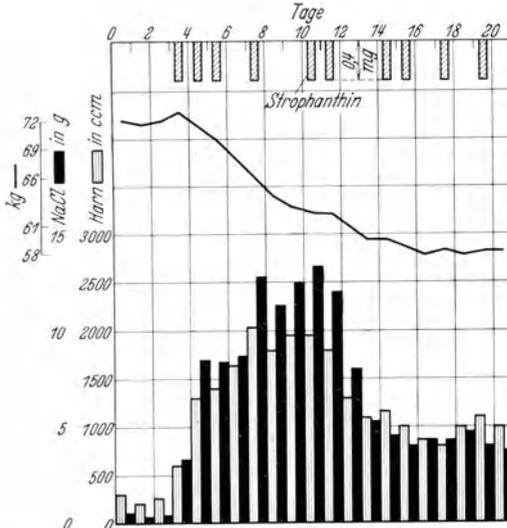


Abb. 4. Verhalten von Körpergewicht und Harn- und Kochsalzausscheidung während der Vorperiode und nach Strophanthin bei einem Fall von Herzinsuffizienz. Einsetzen der Diurese in den ersten Stunden nach der Injektion.

Raschheit und sicherer Eintritt der Strophanthinwirkung erstrecken sich auf alle Indicatoren.

3. Die Indicatoren der Strophanthinwirkung.

Es ist eine Vielheit der Symptome, die unter dem Einfluß von Strophanthindosen, die zwischen 0,3 und 0,6 mg schwanken dürfen, in den meisten Fällen sofort voll ausgeprägt in Erscheinung treten können. Allen gemeinsam ist die gleiche Ursache plötzlicher Umschaltung der pathologischen Blutverteilung.

Subjektiver Indicator. Die Neigung einer übrationalen Richtung, sich nur und ausschließlich an objektive Symptome zu halten, wird gerade bei der pharmakologisch so gut begründeten Strophanthintherapie mit ihren vielen graphisch registrierbaren Auswirkungen deswegen ad absurdum geführt, weil nicht nur eines der frühesten, sondern auch das sicherste Zeichen im Gange befindlichen Nutzeffektes des Pharmakons das *Gefühl der Erleichterung* des Kranken ist. Es braucht nicht erfragt zu werden und steht jenseits suggestiver Beeinflussung. Der Kranke äußert es spontan. Da es zumeist allen Indicatorenausschlägen vorangeht, ist man noch nicht einmal imstande, eine Erklärung seiner Genese zu geben. Am ersten denkt man an Parallelismus oder mindestens Vorläufer der Atemwirkung. Doch tritt das subjektive Besserungsgefühl des Kranken zuweilen auch auf, wenn keine Dyspnoe besteht oder wenn vorhandene sich nicht verändert.

Die Verbesserung der Atmung dürfte aber für eine andere, auch subjektiv wohlthätige Wirkung verantwortlich sein, für den Schlaf. Man kann es erleben,

daß Kranke, die wochenlang keine Nachtruhe mehr fanden, unmittelbar nach der Injektion am hellen Tag in Schlaf verfallen.

Atmung. Man wird sich fragen müssen, auf welche Komponente der Atemstörung das Strophanthin im einzelnen Falle wirkt. Mit Recht warnt die Hamburger Schule davor, jede Atemstörung mit Dyspnoe zu bezeichnen und sie respiratorischer Insuffizienz und Hyperventilation gleichzustellen. Dyspnoe ist ein subjektives Symptom, das dann vorhanden ist, wenn die Lungenventilation mit Anstrengung verbunden ist, respiratorische Insuffizienz, wenn das Blut infolge mangelnder Lungenventilation nicht mehr genügend arterialisiert und entsäuert wird (BRAUER). So ist es verständlich, daß man die Beeinflussung der Dyspnoe, da sie etwas rein Subjektives ist, nicht messen kann. Dagegen können Größe und Frequenz der Ventilation, aufgenommener Sauerstoff, ausgeschiedene Kohlensäure usw. mit der Grundumsatzapparatur eingehend studiert werden (Literatur s. ANTHONY). Die Schwierigkeit, schwere Atemstörungen über längere Zeit ohne allzu große Belästigung des Kranken zu prüfen, suchten FLEISCH, HOCHREIN und ALDENHOVEN durch Konstruktion einfacherer Apparate zu überwinden, die aber nur Geschwindigkeitskurven liefern (Literatur s. HOCHREIN und SCHNEYER).

Es bleibt noch ein Feld weiterer Forschung, die der groben Beobachtung schon zugängliche Verbesserung der Atmung durch Strophanthin noch weiter zu analysieren. Die bisherigen Ergebnisse sprechen gegen eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums und für eine sekundäre Beeinflussung der Atmung durch eine Besserung des Kreislaufs. ANTHONYs negative Resultate an Gesunden, auf die wir schon hingewiesen haben, dürften auch in diesem Sinne zu deuten sein.

Die Atemfrequenzveränderung hat VON DEN VELDEN in einem früheren Beitrag zur intravenösen Strophanthintherapie illustriert. Er konnte zeigen, daß schon nach wenigen Minuten ziemlich gleichzeitig mit Hebung des Blutdrucks und Verminderung der Pulsfrequenz die Atmung sich verlangsamt (Abb. 5).

Auch komplizierte Atemstörungen können durch Strophanthin als kardialbedingt erkannt und von solchen anderer Genese unterschieden werden. Dies kann in bestimmten Fällen zum wertvollen Diagnosticum werden. So illustrieren z. B. die folgenden Kurven ALDENHOVENs die Beeinflussbarkeit einer wogenden Atmung durch Strophanthin, während in einem anderen Falle CHEYNE-STOKESsches Atmen nicht durch Strophanthin, aber durch Euphyllin zu beseitigen war (Abb. 6).

Pulsfrequenz und Rhythmus. Man darf aus der typischen Pulswirkung, die auch zu den Frühsymptomen der Digitaliswirkung gehört, nicht schließen, daß sie das Kardinalsymptom wäre. Es kann ein insuffizientes Herz sich als voll digitalisreaktiv erweisen, ohne daß sich, jedenfalls auf die erste Injektion, an der Frequenz des Pulses etwas ändert. Dies gilt nicht nur für tachykardische Formen der Herzinsuffizienz, auch bei Bradykardie kann man einer deutlichen Digitalisansprechbarkeit ohne weitere Pulsverlangsamung begegnen.

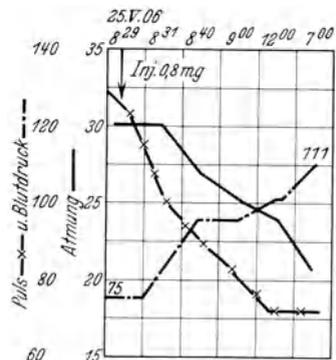


Abb. 5. Puls, Blutdruck und Atmung nach 0,8 mg Strophanthin.

Die Regularisierung von *Rhythmusstörungen* gehört nur ausnahmsweise zu den Erstwirkungen — insbesondere wird selten bei einer Flimmerarrhythmie

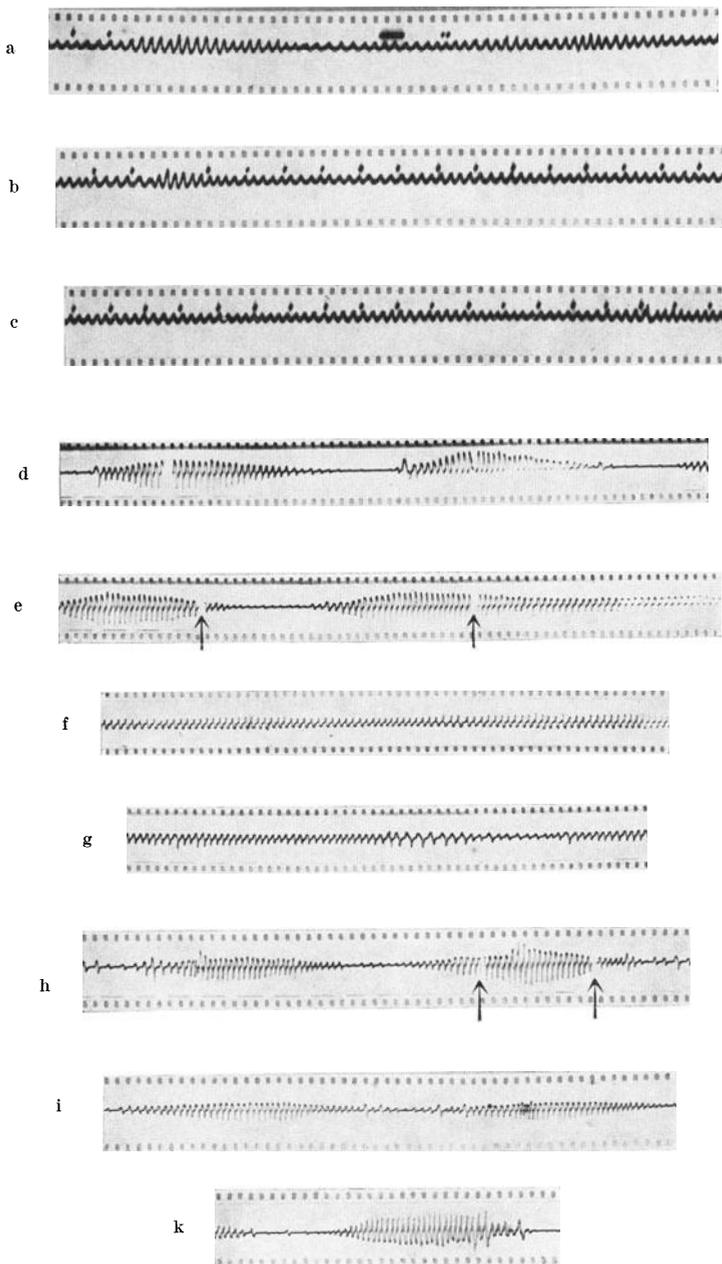


Abb. 6. a—c Beeinflussung einer wogenden Atmung durch Strophanthin; bei — . . . 0,4 mg Strophanthin injiziert. d—g Beeinflussung eines CHEYNE-STOKESSchen Atmens durch Euphyllin. Intravenöse Injektion von 8 ccm Euphyllin von ↑ bis ↑. h—k CHEYNE-STOKESSches Atmen desselben Patienten. Von ↑ bis ↑ intravenöse Injektion von 0,3 mg Strophanthin. Kein Verschwinden des Cheyne-Stokes. (Aus: H. ALDENHOVEN: Über eine Methode zur fortlaufenden Atemregistrierung. Klin. Wschr. 1933, Nr 11.)

rascher Gangart schon nach der ersten Einspritzung die Überleitung so erschwert, daß es, wie FAHRENKAMP meint, zum Frequenzsturz kommt. Das müßte sonst die Indikation für die probatorische Strophanthininjektion einengen. In Wirklichkeit ist aber nur dann Vorsicht geboten, wenn bei *langsamer* Flimmerarrhythmie der Verdacht auf Herzinsuffizienz aufkommt und geklärt werden soll. Am häufigsten noch wird nach einer ersten Injektion Verschwinden von Extrasystolen, namentlich bei älteren Leuten, beobachtet, was an sich schon ein Zeichen latenter Herzschwäche ist, auch wenn andere Indicatoren fehlen.

Besondere Beachtung verdient, was die Einbürgerung der elektrokardiographischen Methode uns immer mehr zum Bewußtsein bringt, die Überleitungszeit. Ihre eine Herzinsuffizienz begleitende Verlängerung stellt, wenn auch nicht eine absolute Kontraindikation, so doch eine Verpflichtung zur Anwendung nur kleiner Dosen dar, da sonst die Gefahr besteht, daß zu einer natürlichen auch noch eine künstliche Störung der Überleitung tritt. Erfolgt aber, was auch beobachtet wird, auf eine erste Strophanthininjektion umgekehrt eine Verkürzung eines pathologisch verlängerten Vorhof-Kammerintervalles, dann ist der Beweis für seine funktionelle, wahrscheinlich auf Durchblutungsstörungen beruhende Ursache erbracht und der Weg für weitere Strophanthininjektionen wird frei.

Die größte Bedeutung hat die elektrokardiographische Methodik für Dosierungsfragen namentlich in späteren Phasen der Herzinsuffizienz und bei der Anwendung großer oraler Digitalisdosen. Hier können außer Störungen der Überleitung Negativwerden der T-Zacke, Veränderungen des ST-Stückes zum wichtigen Warnungssignal werden. Bei intravenöser Zufuhr wirksamer, aber von Nebenwirkungen freier Dosen ist das Auftreten dieser genannten, für Digitalisintoxikation charakteristischen Änderung des Erregungsablaufes eine Seltenheit. Als Initialsymptom bei erstmaliger Strophanthinzufuhr haben wir sie überhaupt nicht gesehen. Dagegen hat der um die elektrokardiographische Methode verdiente KAHLSON wichtige abweichende Beobachtungen gemacht, welche im Fall ihrer Bestätigung auch für die probatorische Strophanthininjektion Bedeutung gewinnen können. Er sah nach Strophanthin bei Gesunden regelmäßig eine Verkleinerung der T-Zacke, bei Herzmuskelschwäche eine Erhöhung bis zu 60%. Bei leichten und leichtesten Graden kann diese Vergrößerung der T-Zacke erst nach vorhergehender Atropinisierung zum Vorschein kommen. Der Autor erklärt dies so, daß die Digitalis-Vaguswirkung eine Verkleinerung, die energetische Beeinflussung der contractilen Substanz dagegen eine Vergrößerung hervorruft.

Arterieller Druck. Die ausschließliche Beobachtung des systolischen Druckes hat nur bedingte Bedeutung für die Wertung des Einflusses einer Strophanthininjektion. Der Blutdruck kann ansteigen, wenn eine bestehende Hypertonie während des Insuffizientwerdens des Herzens abgesunken war. Man muß also die früheren Werte kennen, wenn man hieraus Schlüsse ziehen will. Der Blutdruck kann weiterhin unter dem Einfluß der peripheren Regulationsmechanismen (Carotis sinus-Reflex usw.) gleichbleiben — das ist die Regel — er kann aber auch, worauf SAHLI zuerst aufmerksam machte, absinken, wenn eine sog. Hochdruckstauung vorgelegen hat, die SAHLI selbst als Folge einer Kohlensäureüberladung des Atemzentrums, WENCKEBACH als Folge der venösen Stase und deren Einfluß auf die arterielle Strombahn ansieht. Drei für dieses verschiedene

Verhalten charakteristische Kurven entnehmen wir der zitierten Arbeit VON DEN VELDENs (Abb. 7).

Eindeutiger ist das Absinken des diastolischen Druckes und die mit ihm verbundene Vergrößerung der Amplitude. Diese von FRAENKEL und SCHWARTZ gemachte Beobachtung und ihre Deutung als Herzwirkung hat heute noch praktische Bedeutung. Das Anwachsen einer relativ kleinen Amplitude ist eines der frühesten und eines der sichersten Anzeichen dafür, daß ein digitalisreaktiver Zustand von Herzinsuffizienz besteht.

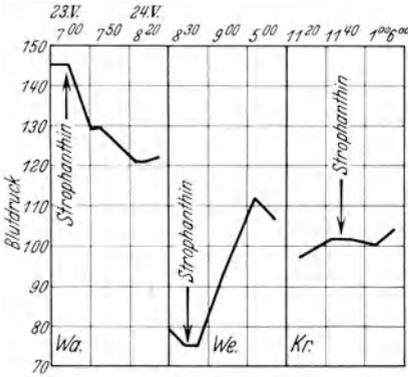


Abb. 7. Absinken, Ansteigen und Gleichbleiben des Blutdruckes nach Strophanthin.

Venendruck. Auch das Verhalten des Venendruckes ist kein eindeutiger Indicator für die akute Digitaliswirkung, wie auch seine Erhöhung kein untrügliches Zeichen zur Erkennung der Herzinsuffizienz ist, denn der in der Ellenbeuge nach MORITZ-TABORA gemessene Druck ist kein direktes Maß der Rückstauung des Herzens.

Er wird beeinflusst durch die Höhe des intrathorakalen Druckes (KROETZ), Zug und Druckwirkungen auf die Venenbahn zwischen Vorhof und Meßort, den wechselnden Venentonus u. a. (GOLLWITZER-MEIER).

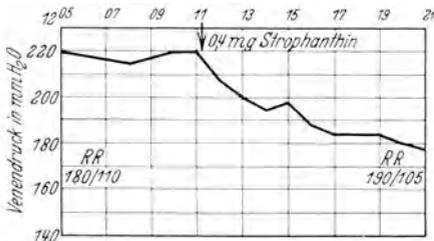
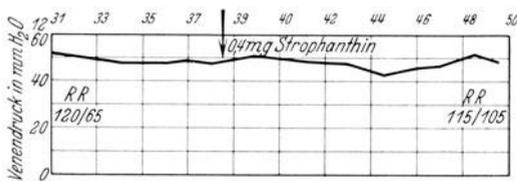


Abb. 8a u. b¹. Verhalten des Venendruckes nach Strophanthin bei einem Kreislaufgesunden und bei einem Fall von Herzinsuffizienz.

So kann der Venendruck bei schwerer Herzinsuffizienz normal sein. Schon diese Feststellung nimmt ihm für eine Digitalisprüfungsmethode an Wert. Da auch die Digitaliswirkung auf seine Höhe keineswegs immer mit der Beeinflussung anderer Symptome parallel geht und da auch der Venendruck des Gesunden durch Digitalis erniedrigt werden kann (BRANDT), so ist bei der Beurteilung dieses Indicators größte Vorsicht geboten.

Das soll nicht heißen, daß man nicht vielfach auf ein typisches Verhalten bei Digitaliswirkung stößt: auf eine weitgehende Unbeeinflussbarkeit des normalen und ein Absinken des pathologisch erhöhten Venendruckes.

Periphere Kreislaufregulation. Es schien, als ob man durch eine relativ einfache plethysmographische Methode und Arbeitsbelastung einen neuen Digitalisindicator gewonnen hätte. WEBER und WEBER und SPERLING fanden beim Gesunden bei isolierter Arbeit eines Fußes Zunahme des Armvolumens, die sie auf vermehrte Herzarbeit und Erregung des Gefäßzentrums zurückführten. Bei Herzinsuffizienten dagegen nahm das Armvolumen ab, die plethysmo-

¹ Wir verdanken diese Kurven dem Altonaer Krankenhaus und der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. ALDENHOVEN.

graphische Kurve wurde negativ, was sie durch eine Schädigung des Gefäßzentrums durch Abbauprodukte erklärten. Auf dieser Voraussetzung aufbauend, schlossen sie aus dem Positivwerden einer negativen Kurve auf einen günstigen, aus dem Negativwerden einen ungünstigen Effekt. Leider hielten die Versuche der Kritik nicht stand. EWIG und FREY und LÖHR bestritten die Voraussetzung, weil die Variabilität der Reaktion bei Gesunden und Kranken eine sehr große sei, und weil negative Wirkungen auch bei normalen, vor allem vagotonischen Individuen vorkämen. Aus dieser Tatsache ist vielleicht zu erklären, wenn ein

Strophanthinversuch, von dem man positive Wirkung erwartet hätte, negativ ausfiel (WEBER und SPERLING).

Minuten- und Schlagvolumen. Das Ideal der Prüfung einer akuten Digitaliswirkung wäre die jeweilige Feststellung des Minuten- und Schlagvolumens. Wir sind jedoch noch weit von einer bequemen (und handlichen) Methode entfernt. Zunächst muß man sich zufrieden geben, daß die verschiedenen Forscher mit den verschiedensten Methoden zur eindeutigen, die Theorie der Digitaliswirkung stützenden Feststellung kamen, daß der Effekt der Digitalis auf das insuffiziente Herz und nur auf dieses in der Zunahme des

Schlagvolumens besteht (LAUTER, LAUTER und BAUMANN, KROETZ, GRASSMANN und HERZOG, ERNST und WEISS, STEWART und COHN) (Abb. 9a u. b). Das Minutenvolumen kann dabei gleichbleiben oder gar absinken (KROETZ, GRASSMANN und HERZOG). Nur über das dem verbesserten Schlagvolumen vorhergehende allererste Stadium, das gerade für das tiefere Verständnis der probatorischen Strophanthininjektion von großer Bedeutung ist, herrscht noch Unklarheit. Es scheint, daß einem anfänglichen Anstieg ein Absinken der Kreislaufgrößen folgt (HARTL und BONSMANN) und daß ihre endgültige Verbesserung erst durch therapeutische Kumulation zustande kommt.

Zirkulierende Blutmenge. Eindeutiger ist das Verhalten der zirkulierenden Blutmenge. Alle Autoren, die sich damit beschäftigt haben, sehen in der rasch

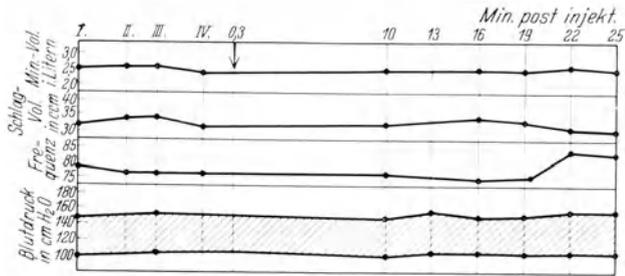


Abb. 9a. Wirkung einer Strophanthininjektion bei einem Kreislaufgesunden.

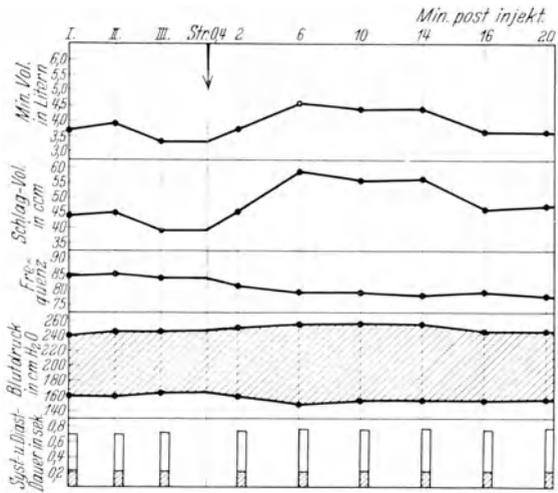


Abb. 9b. Wirkung einer Strophanthininjektion bei einem Dekompensierten.

(AUS: W. GRASSMANN u. F. HERZOG: Die Wirkung von Digitalis (Strophanthin) auf das Minuten- und Schlagvolumen der Herzkranken. Arch. f. exper. Path. 163, 97 (1931).)

einsetzenden Abnahme ein Charakteristikum der Digitaliswirkung (WOLLHEIM, MIES, SCHÜRMEYER).

Diurese. Worauf es dem Arzt in allererster Linie ankommt, ist zu erfahren, ob vorhandene Ödeme kardial bedingt sind und ob ihre Ausschwemmung durch Strophanthin oder Digitalis zu erwarten ist. Hier gibt der Strophanthinversuch schon nach Stunden prompte Auskunft über Natur und Alter der Ödeme. Je länger sie bestehen, um so mehr bleiben sie oft von Strophanthin unberührt, während andere Indicatoren ansprechen. Wenigstens die Diurese kann ausbleiben; dagegen stößt man gerade in diesen Fällen bei Kranken, die konstitutionell dazu neigen, auf die von HEINEKE zuerst beobachtete und näher beschriebene extrarenale Wasserausscheidung (s. auch VON HOESSLIN, v. KREHL, HELLER, EIMER und VOIGT, MAGENDANTZ und STRATMANN). Es ist deshalb auch für die richtige Beurteilung der Wirkung einer tastenden Strophanthininjektion auf den Wasserhaushalt die Waage wichtiger als die Urinmessung. Diese allein kann oft zu Fehlschlüssen führen, was nach den Untersuchungen FENDELS, der bei nur zwei Drittel der sicher herzinsuffizienten Kranken einen Diureseanstieg nach Digitalis sah, besonders deutlich wird.

Nach HEINECKE ist das anfängliche Überwiegen der extrarenalen Wasserausscheidung so zu erklären, daß Stauungen im Unterhautzellgewebe und in der Muskulatur rascher behoben werden als in der Niere mit ihrem komplizierten und der Wirkung schwerer zugänglichen Gefäßsystem. VOLHARD denkt in solchen Fällen daran, daß das Wasser rascher durch die Haut eliminiert wird, als es an die Nierenschwelle gelangen kann. Die ältere Theorie, die das Ausbleiben der Digitaliswirkung auf die Diurese als eine Folge der Nierengefäßverengerung und ungenügenden Durchblutung ansprach, ist schon durch die Beobachtung überholt, daß die Diurese zustande zu kommen pflegt, wenn die Digitalismedikation fortgesetzt wird.

Daß diese extrarenale Wasserausscheidung noch häufiger, als es in die Augen fällt, eine Rolle spielt, dafür spricht die Feststellung, daß es vor Einsetzen der Diurese zur Zunahme des prozentualen Urinkochsalzgehaltes kommen kann. (Kochsalzbestimmungen sind überhaupt wertvolle Hinweise für den Digitaliseffekt, namentlich dann, wenn Vorbeobachtungstage vorangehen.)

Nicht nur die absolute Menge der renalen und extrarenalen Wasserausscheidung und ihre Beeinflußbarkeit durch Strophanthin ist von Bedeutung für die Erkennung der Herzinsuffizienz. Seit den Arbeiten QUINCKES und seiner Schüler (SCHÖNEWALD, LASPAYRES) wissen wir, daß eine Herzinsuffizienz bei noch unveränderter Gesamtmenge des Urins sich dadurch verraten kann, daß das Verhältnis von Tagesharn zu Nachtharn zugunsten des letzteren verschoben wird (Nykturie). Diese Erscheinung ist keineswegs ein eindeutiges Symptom der Herzinsuffizienz, sie kann bei den verschiedensten Störungen des Wasserwechsels vorhanden sein (JORES). Eindeutig für Herzinsuffizienz wird sie aber dann, wenn es gelingt, sie durch Strophanthin zu beseitigen, was häufig schon nach den ersten Injektionen erfolgt.

Harnfarbstoff. Nur ausnahmsweise kann der Rückgang einer fraglichen Lebervergrößerung nach einer Strophanthininjektion als Indicator Verwendung finden, denn auch kardial bedingte hepatische Stauungen pflegen sich erst nachhaltiger Behandlung zugänglich zu erweisen. Um so mehr gewinnt die Beobachtung des Farbstoffwechsels an Bedeutung, insbesondere der Rückgang

einer durch Herzinsuffizienz bedingten Hyperchromurie, Urobilinurie und Bilirubinämie (HEILMEYER); denn diese Störungen des Farbstoffwechsels werden als Folgen der Zirkulationsstörungen in der Leber, wahrscheinlich des Sauerstoffmangels angesehen (WACHSMUTH). Die noch nicht studierte Änderung des Harnfarbwertes nach einer probatorischen Strophanthininjektion könnte ein Frühzeichen für kardiale Leberstauung und damit für die Herzinsuffizienz werden.

Röntgenologisch feststellbare Veränderungen. Verkleinerung des Herzens, wie sie im Verlauf einer Rekompensation vorkommen, haben, wenn kein Perikardialtranssudat bestand und sich zurückbildete, als Folgen von Erstinjektionen wohl kaum Bedeutung. Dies nimmt nicht wunder, da sich bei einer Erhöhung des Schlagvolumens von 50—60 ccm auf 170 ccm an den äußeren Umrissen der Kammer noch nichts zu ändern braucht und da die Hauptvolumenverschiebung in der Ebene der Vorhofkammergrenze stattfindet, die in der Systole gegen die Spitze herabrückt (GEIGEL, H. STRAUB). Größenveränderungen des Herzens sind nur durch Änderungen der Anfangsfüllung zu erwarten. Da anfänglich aber der Digitaliseffekt wohl darin besteht, daß bei gleichbleibender Anfangslänge zunächst höhere isometrische Maxima aufgebracht werden, ehe dieser Effekt auch bei geringerer Anfangslänge möglich ist, so ist nach einer ersten Injektion kaum eine Verkleinerung des Herzens zu erwarten. Vor Täuschungen, wie sie durch veränderten Zwerchfellstand nach Verbesserung der abdominellen Zirkulation zustande kommen können, kann nicht genügend gewarnt werden.

Dagegen verdient die *Lungenstauung* besondere Beachtung, welche bei Fehlen von Stauungsbronchitis und allen anderen Zeichen pulmonaler Stase allein durch stärkere Gefäßzeichnung und durch die im Querschnitt getroffenen vergrößerten Gefäßbringschatten auf dem Film kenntlich ist und schon nach einer einzigen Injektion sich erheblich zurückbilden kann (HERZOG).

Wir verzichten auf die Wiedergabe von Krankengeschichten, welche die Brauchbarkeit der probatorischen Strophanthininjektion erhärten sollen. Wir hoffen vielmehr sie genügend theoretisch und praktisch begründet zu haben, um ihr im Rahmen anderer Funktionsprüfungen mehr Geltung als bisher zu verschaffen. Auch verzichten wir auf die Empfehlung einzelner Indicatoren der Wirkung, weil ihre Beobachtung und Registrierung allzuviel von äußeren Umständen und Neigungen abhängig ist. Im allgemeinen genügt am Krankenbett eine genaue Feststellung von Puls, Amplitude, Respiration und Körpergewicht vor und nach einer Strophanthininjektion zur Klärung der Frage, ob eine Herzinsuffizienz besteht, nur vorgetäuscht oder ob sie schon in ein refraktares Stadium getreten ist.

V. Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder¹.

Von

H. SCHULTEN-Hamburg.

Mit 7 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	236
Einleitung	240
Historisches	243
Namengebung	243
Vorkommen	245
Symptomatologie	246
Rotes Blutbild	246
Weißes Blutbild	248
Thrombocyten	248
Haut	248
Milz	249
Zunge und Rachen	250
PLUMMER-VINSON-Syndrom.	
Magen-Darmkanal	251
Nervensystem	254
Verlauf und Prognose	254
Komplikationen	257
Differentialdiagnose	258
Pathologische Anatomie	261
Pathogenese	261
Therapie	264

Literatur.

- ADAMSON and SMITH: Chronic chlorosis. *Canad. med. Assoc. J.* **24**, 793 (1931). Zit. nach ROSENTHAL.
- ALLEN and McCULLAGH: Simple achlorhydric Anaemia in Children. *Ukster med. J.*, Jan. **1932**.
- ALTSCHULER: Sur le pathogenie de l'anemie hypochrome chronique, dite achylique. *Acta med. scand. (Stockh.)* **70**, 119 (1929). Zit. nach DAMASHEK.
- ARNETH: Parallel laufende Magensaft- und Blutuntersuchungen bei der Chlorose. *Dtsch. med. Wschr.* **1906**, 666.
- „Perniziös-anämischer“ Leukozytenbefund chronischer konstitutioneller Anämie. *Wien. klin. Wschr.* **1931**, 17.
- BARKAN: Therapie der Anämien mit großen Eisengaben. *Klin. Wschr.* **1923**, 1748.
- BEEBE and LEWIS: The maintenance dose of potent material in pernicious anemia. *Amer. J. med. Sci.* **181**, 796 (1931).

¹ Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und II. Medizinischen Klinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. H. SCHOTTMÜLLER).

- BEEBE and WINTROBE: Effect on idiopathic hypochromic anemia of beef steak digested with normal gastric juice. *Arch. int. Med.* **52**, 464 (1933).
- BLOOMFIELD: Relationship between primary hypochromic anemia and chlorosis. *Arch. int. Med.* **50**, 328 (1932).
- BOCK: Über ein neues, einfaches Erythrozytenmeßgerät (Erythrozytometer). *Klin. Wschr.* **1933**, 1141.
- BODE u. KRUMM: Die einfache achlorhydrische Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **46**, 226 (1932).
- BORGJAERG u. LOTTRUP: Blutuntersuchungen bei der Achylie speziell mit Rückblick auf die perniziöse Anämie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **72**, 539 (1929). Zit. nach BODE u. KRUMM.
- BOROS, v.: Die Behandlung der Anämien. *Erg. inn. Med.* **42**, 635 (1932).
- BREMER: Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. *Erg. inn. Med.* **41**, 143 (1931).
- CAMERON: Dysphagia and anaemia. *Quart. J. Med.* **22**, 43 (1928).
- CASTLE u. Mitarb.: IV. Observations on the ethiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 741 (1931).
- HEATH, STRAUSS and TOWNSEND: The relationship of disorders of the digestive tract to anemia. *J. amer. med. Assoc.* **97**, 904 (1931).
- CHRISTIAN: The achlorhydria family-tree of diseases. *Northwest med.* **24**, 531 (1925). Zit. nach DAMASHEK.
- CORELLI: L'anemia ipocromica essenziale. Studio dell achilia. *Clin. med. ital.* **64**, 653 (1933). Zit. nach Kogreßzbl. *inn. Med.* **72**, 126.
- COSTA, DA: *Clin. Hematology*, II. Ed., p. 423. Philadelphia 1905. Zit. nach KAZNELSON.
- DAMASHEK: Primary hypochromic anemia (erythro-normoblastic anemia) a new type of idiopathic anemia. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 520 (1931).
- DAVIDSON: *Lancet* **1931**, 1395.
- FULLERTON, GROLL, ORR, HOWIE and GODDEN: Observations on nutrition in relation to anaemia. *Brit. med. J.* **1933**, Nr 3772, 685.
- DAVIES: Simple achlorhydric anaemia. *Lancet* **2**, 285 (1931).
- Studies on achlorhydria and anaemia. *Quart. J. Med.* **24**, 447 (1931).
- DREYFUSS: Les anémies dites agastriques. *Paris méd.* **1932**, 84.
- EINHORN: Remarks on achylia gastrica and pernicious anemia. *N. Y. med. Rec.* **63**, 321 (1903). Zit. nach BODE u. KRUMM.
- ESCH: Über Blutuntersuchung bei Schwangeren. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, 652.
- FABER: Achylia gastrica mit Anämie. *Med. Klin.* **5**, 1310 (1909).
- Anämische Zustände bei chronischer Achylia gastrica. *Berl. klin. Wschr.* **50**, 598 (1913).
- u. GRAM: Relation between gastric achylia and simple and pernicious anemia. *Arch. int. Med.* **34**, 658 (1924).
- — The association of achlorhydria and anemia of different types in 3 members of the same family. *Arch. int. Med.* **34**, 827 (1924).
- u. MYFELDT: Anämie und Intestinaltraktus. *Erg. Med.* **1928 II**, 273.
- GÄNSSLEN: Neuere Gesichtspunkte für die Diagnose und Behandlung der Blutarmut. *Med. Welt* **1933**, 1455.
- GRAM: Further observations on a family showing many cases of pernicious anemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **34**, 107 (1930).
- A study of the development of pernicious anemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, 461 (1930).
- GUTZEIT: Die Gastroenteritis und ihre Folgen. V. Störungen der Erythropoese. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 1591.
- HADEN: Simple achlorhydric anemia. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1398 (1932). Zit. nach ROSENTHAL.
- HARE: Simple achlorhydric anaemia, treated by iron. *Brit. med. J.* **2**, 888 (1931).
- HART, STEENBOCK, ELVEHJEMA, WADDEL: Iron in nutrition. *J. of biol. Chem.* **65** (1925).
- HARTFALL u. WITTS: Gastric secretion in simple achlorhydric and allied anaemias. *Guy's Hosp. Rep.* **83** (1933).
- — The intrinsic factor of CASTLE in simple achlorhydric anaemia. *Guy's Hosp. Rep.* **83** (1933).
- HEATH: Idiopathic hypochromic anemia with achlorhydria. *Med. Clin. N. Amer.* **15**, 1015 (1932).
- The interrelation of pernicious anemia and idiopathic hypochromic anemia. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 365 (1933).

- HEATH: Oral administration of iron in hypochromic anemia. *Arch. int. Med.* **51**, 459 (1933).
- STRAUSS and CASTLE: Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. *J. clin. Invest.* **11**, 1293 (1932).
- HOFF: Beobachtungen bei perniziöser Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **155**, 235 (1927).
- HOLLER: Wie differenziert und behandelt man die verschiedenen Formen der Anämien. *Wien. med. Wschr.* **1932**, 440.
- HOOF, VAN DER, DOUGLAS and DAVIES: Anemia of the microcytic type in middle-aged women. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 29 (1932).
- HUNTER: *Canad. med. Assoc. J.* **13**, 38 (1923).
- HURST: *Guy's Hosp. Rep.* **886**, 426 (1926).
- Achlorhydria and achylia gastrica and their connexion with ADDISON'S anemia and simple (non-addisonian) achlorhydric anemia. *Quart. J. Med.* **1**, 157 (1932). Zit. nach ROSENTHAL.
- JAGIC u. KLIMA: Anämien und Verdauungstrakt. *Wien. Arch. inn. Med.* **23**, 1 (1932).
- KAZNELSON, REIMANN u. WEINER: Achylische Chloranämie. *Klin. Wschr.* **23**, 1071 (1929).
- KEEFER: Anemia associated with gastrointestinal disorders: Clinical considerations and the value of iron in treatment. *Ann. int. Med.* **5**, 740—749 (1931).
- KELLY: Spasm at the entrance to the oesophagus. *J. Laryng. a. Otol.* **34**, 285 (1919). Zit. nach WITTS.
- LEEUEWEN, VAN: Die hypochrome gastrogene Anämie und die hypochrome enterogene Anämie (2 Anämieformen). *Klin. Wschr.* **1933**, 698.
- LENHARTZ: Diagnostische und therapeutische Erwägungen bei perniziöser Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1930**, 669.
- LINDBERG: *Acta med. scand. (Stockh.)* **56**, 162 (1922).
- LOTTRUP: *Hosp.tid. (dän.)* **2** (1929). Zit. nach BODE u. KRUMM.
- u. ROHOLM: Veränderungen im Blutbild nach Magenresektion mit besonderer Berücksichtigung der Anaemia perniciosa. *Acta med. scand. (Stockh.)* **80**, 243 (1933).
- MCLESTER: Clinical syndroms that include achlorhydria. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 719 (1930). Zit. nach DAMASHEK.
- MELLAND: Severe anaemia with achlorhydria. *Brit. med. J.* **1933**, Nr 3775, 820.
- METTIER, KELLOGG and RINCHART: Chronic idiopathic hypochromic anemia. Etiologic relationship of achlorhydria to the anemia with special reference to the effect of large doses of iron, organic iron and of predigested food upon formation of erythrocytes. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 4694 (1933).
- STACY and MINOT: Effect of iron on blood formation by changing acidity of gastroduodenal contents in certain cases of anemia. *Amer. J. med. Sci.* **181**, 25 (1931). Zit. nach MILLS.
- MEULENGRACHT: Simple achylic anemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **87**, 387 (1932). Zit. nach ROSENTHAL.
- Einfache achylische Anämie nach Gastroenterostomie und partieller Magenresektion. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1933**, 159. Zit. nach K. Z. **70**, 642.
- MILLS: Observations on the diagnosis and treatment of primary anemias. *Canad. med. Assoc. J.* **22**, 175 (1930). Zit. nach MILLS 1931.
- Idiopathic hypochromia. *Amer. J. med. Sci.* **4**, 554 (1931).
- MORAWITZ: Beziehungen zwischen Darm- und Blutkrankheiten. *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **1929**, 77.
- Agastrische Anämien und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. *Arch. Verdgskrkh.* **47** (1930).
- Kritik und Aufgaben der Anämiebehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1933**, 560.
- u. SEYFARTH: Anämie. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 1.
- MORRIS, SCHIFF, FOULGER, RICH and SHERMAN: Treatment of pernicious anemia effect of a single injektion of concentrated gastric juice (Addisin). *J. amer. med. Assoc.* **100**, 171 (1933).
- MOSHCOWITZ: The relation of achlorhydria to pernicious anemia. *Arch. int. Med.* **48**, 171 (1931).
- MURPHY: Treatment of secondary anemia, with special reference to the use of liver extract intramuscularly. *Arch. int. Med.* **51**, 656 (1933).
- LINCH and HOWARD: The value of determination of the iron of whole blood. *Arch. int. Med.* **47**, 883 (1931).

- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl.
 NOLEN: Geneesk. Bl. (holl.) **24**, 325 (1925). Zit. nach BODE u. KRUMM.
 PAPP: Considerazioni cliniche sulle anemie achiliche e perniciosiformi. Clin. med. ital. **62**, 569 (1931). Zit. nach K. Z. **63**, 433.
 PARSONS: Brit. med. J. **1933 II**, 631.
 PATERSON: A clinical type of oesphagia. J. Laryng. a. Otol. **44**, 289 (1919). Zit. nach WITTS.
 REIMANN u. FRITSCH: Vergleichende Untersuchungen zur therapeutischen Wirksamkeit der Eisenverbindungen bei den sekundären Anämien. Z. klin. Med. **115**, 13 (1930).
 — — Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung des Fer. red. II. Z. klin. Med. **117**, 304 (1931).
 ROSENTHAL u. ABEL: Simple achlorhydric anemia. Bull. N. Y. Acad. Med. **9**, 24 (1933).
 SCHOTTMÜLLER: Zur Behandlung der Colitis gravis und der Folgezustände ausgedehnter Darmausschaltung. Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1551.
 SCHULTEN: Zur Behandlung hypochromer Anämien mit maximalen Eisendosen. Münch. med. Wschr. **1930**, 355.
 — Über den Verlauf der Blutregeneration bei Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **1930**, 2 158.
 — Das Blutbild der perniziösen Anämie in Leberremission. D. A. **172**, 28 (1931).
 — Über die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. **1932**, 665.
 — Differentialdiagnose und Therapie der Anämien in der Praxis. Med. Klin. **1933**, 13.
 — Zur Hämoglobinbestimmung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 118.
 — u. MALAMOS: Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. Klin. Wschr. **1932**, 1338.
 SCHULTZ: Über Schwangerschaftsanämien. Münch. med. Wschr. **1933**, 679.
 SEPPÄNEN: Zur Frage der Pathogenese der hypochromen Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **34**, 127 (1930). Zit. nach MILLS.
 SINEK: Zur Klinik der achylischen Blut- und Nervenerkrankungen. Med. Klin. **1933**, 10.
 SINKLER u. ESHNER: Three cases of essential anemia in one family. Amer. J. med. Sci. **112**, 287 (1896).
 SPENSON: Ugeskr. Laeger (dän.) **32**, 743 (1926). Zit. nach MILLS.
 STARKENSTEIN: Die pharmakologische und klinische Bewertung des Eisens als Heilmittel. Erg. Med. **15**, 565 (1930).
 STRAUSS and CASTLE: Studies of anemia in pregnancy. I. Amer. J. med. Sci. **184**, 655 (1932). II. Amer. J. med. Sci. **184**, 663 (1932). III. Amer. med. Sci. **185**, 539 (1933).
 STURGIS: Treatment of the anemias. J. Lab. a. clin. Med. **17**, 1010 (1932).
 SUZMAN: Syndrome of anemia, glossitis and dysphagia. Arch. int. Med. **51**, 1 (1933).
 VANDERHOOF and DAVIES: Anemia of the microcytic type in middle-aged women. Amer. J. med. Sci. **184**, 129 (1932). Zit. nach BODE u. KRUMM.
 VAUGHAN: The treatment of anaemias. Lancet **1932**, 122; **1933**, 63.
 VINSON (Mayo Clinic): Hysterical dysphagia. Minnesota med. **1922**, 107. Zit. nach WITTS.
 WAGNER: Med. Klin. **1931**, 15.
 WAHLBERG: Liver diet and reticulocyte reaction in simple anemia. Acta med. scand. (Stockh.) **34**, 104 (1929). Zit. nach SCHULTEN.
 WATKINS: Classification of chronic idiopathic anemia with special reference to morphology. J. amer. med. Assoc. **93**, 1365 (1929). Zit. nach BODE u. KRUMM.
 WAUGH: Hypochromic anemia with achlorhydria. Arch. int. Med. **47**, 71 (1931). Zit. nach BODE u. KRUMM.
 WEBER and WEISSWANGE: Simple achlorhydric anaemia in adult males. Brit. med. J. **1933**, 1066.
 WEINBERG: Die Blutbefunde bei der konstitutionellen Achylia gastrica. Z. angew. Anat. **6**, 289 (1920).
 WEINER u. KAZNELSON: Über die zellige Zusammensetzung des Knochenmarks nach Erfahrungen mittels der Sternalpunktion. Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 233 (1926).
 WINTROBE: The size and haemoglobin content of the erythrocyte. J. Labor. a. clin. Med. **17**, 899 (1932).
 — Idiopathic hypochromic anemia. Medicine **12**, 187 (1933).
 WITTS: Simple achlorhydric anaemia. Guy's Hosp. Rep. **80**, 253 (1930, Juli).
 — Chlorosis in males. Guy's Hosp. Rep., Okt. **1930**.

- WITTS: Achlorhydria and Anaemia. Practitioner **124**, 348 (1930).
 — Chronic microcytic anaemia. Brit. med. J. **2**, 883 (1931). Zit. nach ROSENTHAL.
 — Late chlorosis. Guy's Hosp. Rep. **1931**.
 — Simple achlorhydric anaemia and allied formes of anaemia. Practitioner **127**, 439 (1931).
 — The syndrom of glossitis, dysphagia and anaemia. Guy's Hosp. Rep. **81**, 193 (1931).
 — The therapeutic uses of iron. Proc. roy. Soc. Med. **24**, 7 (1931).
 — Pathology and treatment of anaemia. Lancet **1932**, 495.
 ZIMMERMANN: Zungenveränderungen und Zungensensationen als Früh- und Begleitsymptom bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. **1917**, 577.

Einleitung.

Sieht man in den maßgebenden Lehrbüchern der inneren Medizin und der Hämatologie die Kapitel über Anämie durch, so wird man meist einen großen Abschnitt über die perniziöse Anämie finden, einen ebensolchen über den doch ziemlich seltenen hämolytischen Ikterus, oft auch eine ausführliche Beschreibung der Chlorose, die im wesentlichen nur historisches Interesse beanspruchen kann, da die Krankheit praktisch nicht mehr vorkommt. Kürzer pflegt der Autor die akuten und chronischen Blutungsanämien zu behandeln, um dann zusammenfassend auf die sog. sekundären Anämien einzugehen, worunter meist ätiologisch klare Fälle mit hypochromem Blutbild verstanden werden. Von dem Krankheitsbild, von dem im folgenden die Rede sein soll, wird man entweder gar nichts oder nur wenig in einer kurzen Anmerkung finden.

Und doch handelt es sich um eine Krankheit, die recht häufig und deren Kenntnis von größter praktischer Wichtigkeit ist. Es ist nicht zu bezweifeln, daß mancher Verlust an menschlicher Arbeitskraft und wirtschaftliche Belastung des Patienten und der Kostenträger vermieden werden könnten, wenn das Wissen über die Diagnostik und Therapie dieses Leidens Allgemeingut der Ärzte wäre.

Es handelt sich dabei, um es zunächst einmal kurz, wenn auch negativ auszudrücken, um Anämiefälle mit hypochromem Blutbild, bei denen die genaueste Untersuchung, unter Umständen auch die autoptische Kontrolle keine der bekannten Anämieursachen aufdeckt.

Was die Häufigkeit des Leidens anlangt, so sind die meisten Autoren, die sich näher mit dem Krankheitsbild beschäftigt haben, zu der Ansicht gelangt, daß die Krankheit öfter vorkommt als die Perniciosa, vor allem, wenn man auch leichtere Fälle einschließt (WITTS, HEATH). SEPPÄNEN hat ein Material von 209 hypochromen Anämien zusammengestellt und fand, daß von diesen 55 durch Blutung, 61 durch Infektionen und 33 durch bösartige Tumoren eindeutig erklärt werden konnten. Bei 19, d. h. bei etwa 10% des Materials konnte die genaueste Untersuchung die Ätiologie nicht klären. WITTS fand bei einer ähnlichen Zusammenstellung in einer ersten Serie 15, bei einer zweiten sogar 24% kryptogenetische Fälle. Derselbe Autor konnte aus seiner Klinik in kurzer Zeit 120 Fälle dieser Art zusammenstellen. Dabei muß man in Betracht ziehen, daß bei der perniziösen Anämie die Schwere der Erscheinungen wohl jeden Fall mindestens einmal in die Klinik bringt, während diese hypochromen Anämien vielfach zu Hause behandelt oder gar übersehen werden.

Die Zahl der Arbeiten, die sich mit diesem Krankheitsbild beschäftigen, ist sehr groß. Auffallenderweise stammt ihre überwiegende Mehrzahl aus den

letzten 5 Jahren. Aus allen Kulturländern ist über die Krankheit von verschiedenen Autoren, die zum großen Teil ihre Untersuchungen ganz unabhängig voneinander anstellten, berichtet worden. Nur aus Deutschland ist bisher merkwürdig wenig über die Krankheit bekanntgegeben worden, obwohl, wie die Erfahrungen der SCHOTTMÜLLERSchen Klinik beweisen, das Leiden auch bei uns keineswegs selten ist. Aus diesem Grunde scheint es berechtigt, eine ausführlichere Darstellung des Krankheitsbildes auf Grund eigener Erfahrungen und unter kritischer Berücksichtigung der wichtigsten Arbeiten der Weltliteratur zu geben.

Bei dieser Sachlage erhebt sich natürlich die Frage, ob es sich um eine Krankheit handelt, die erst in letzter Zeit in dieser Häufung aufgetreten ist, oder ob die Fälle früher auch schon vorhanden waren und nur aus irgendeinem Grunde der ärztlichen Kenntnis entgingen. Anscheinend kommt beides hier zusammen. Zweifellos sind die Fälle früher auch schon vorgekommen. Manche Autoren, z. B. EINHORN, DA COSTA und FABER haben schon lange vor dem Krieg über solche Krankheitsbilder berichtet. Da die Ätiologie dieser Anämien aber dunkel war und sich eine einheitliche Zusammenfassung noch nicht durchgesetzt hatte, folgten keine weiteren Berichte; ist es doch verständlich, daß Dinge, die unklar und daher unbefriedigend sind, auch in der ärztlichen Forschung gerne in den Hintergrund gedrängt werden. Es kann kein Zufall sein, daß in allen Ländern in den letzten Jahren das Krankheitsbild neu entdeckt wurde. In dieser Zeit zwang die Kenntnisnahme der spezifisch gegen die perniziöse Anämie wirksamen Lebertherapie die Ärzte, ähnliche, aber doch wesensfremde Krankheitsbilder schärfer als es bis dahin notwendig gewesen war, von der BIERMERSchen Krankheit abzutrennen. Es ist sicher, daß ein großer Teil dieser Fälle früher unter Diagnosen wie „atypische perniziöse Anämie“, „BIERMERSche Krankheit mit sekundärem Blutbild“ oder ähnlichen geführt worden sind. Das wird schon dadurch bewiesen, daß auch jetzt ein großer Teil dieser Kranken, sofern der behandelnde Arzt überhaupt ernsthafte diagnostische Anstrengungen macht, als perniziöse Anämien ins Krankenhaus eingeliefert wird. Nach einer mündlichen Mitteilung konnte BECKER (Klinik REYE) bei der Durchsicht älterer Krankengeschichten in etwa 10—15% der Fälle, die als perniziöse Anämie bezeichnet waren, noch nachträglich die Diagnose essentielle hypochrome Anämie wahrscheinlich machen.

Es scheint mir zweifellos, daß hier auch die schlechte Nomenklatur die Erkenntnis gehemmt hat. Wenn der Färbeindex bei einer Anämie niedrig ist, dann diagnostiziert der Arzt eine sekundäre Anämie, und mit dieser Diagnose verknüpft sich zwangsläufig die ursprüngliche Bedeutung des Wortes sekundär, nämlich, daß es sich hier um eine ätiologisch sekundäre, also symptomatische Anämie handelt, und wenn er keine der bekannten Ursachen findet, dann beruhigt er sich in der Annahme, daß das an mangelnder Erkenntnismöglichkeit liege. Seit langem ist man sich darüber einig, daß der Ausdruck sekundäre Anämie in seiner ursprünglichen pathogenetischen Bedeutung sinnlos ist, da jede Anämie, jede Herabsetzung der Hämoglobinmenge irgendwie sekundär ist. Man spricht deswegen ja auch nicht mehr von primären Anämien. Da nun die Mehrzahl dieser symptomatischen Anämien ein bestimmtes Blutbild (niedriger FI, kleine Zellen, ausgeprägte Poikilocytose und Polychromasie, Normoblasten) hat, so wurde das Wort sekundäre Anämie für alle Anämien

mit diesem Blutbild verwendet. An dem Worte sekundäre Anämie in diesem hämatologischen Sinne wird nun mit großem Beharrungsvermögen festgehalten; das wäre nicht schlimm, denn viele medizinische Worte werden ganz abweichend von der Wortbedeutung oder ihrem ursprünglichen Sinne verwendet. Aber irgendwie haftet dem Wort sekundär doch noch das Ätiologische an. So scheut man sich auch, die Chlorose als sekundäre Anämie zu bezeichnen; dasselbe gilt für den hier beschriebenen Anämietypus. Kurzum, da es uns nicht möglich scheint, dem Wort sekundär eine scharfe Prägung zu geben, ist sein Verbleib im medizinischen Sprachgebrauch nicht zu verteidigen. Je eher es verschwindet, desto besser. Durch symptomatisch und hypochrom ist das Wort voll zu ersetzen. Im übrigen sei wegen dieser Einteilung auf das folgende Schema verwiesen.

Anämieeinteilung.

	Bedeutung	Alte Bezeichnung
Symptomatische Anämie	Anämie, die nur Symptom eines Grundleidens (Ca, Infektion, Blutung usw.) ist	Sekundäre Anämie, sekundär in ätiologischem Sinne
Essentielle Anämie	Anämie, die als wesentlichste Erscheinung der Krankheit auftritt (Chlorose, perniziöse Anämie, familiäre hämolytische Anämie usw.)	Primäre Anämie
Hyperchrome Anämie	Anämie, bei der die Erythrocyten abnorm viel Hämoglobin enthalten ($FI > 1$)	Anämie mit sekundär anämischem Blutbild
Hypochrome Anämie	Anämie, bei der die Erythrocyten abnorm wenig Hämoglobin enthalten ($FI < 1$)	
Mikrocytäre Anämie	Anämie, bei der die Erythrocyten abnorm klein sind (Durchmesser klein)	
Makrocytäre Anämie	Anämie, bei der die Erythrocyten überwiegend abnorm groß sind	

Wegen der Kombination eines chronischen Zustandes von Magenbeschwerden und Anämie sind die Fälle auch sicher früher häufig als Magengeschwüre mit okkultur Blutung behandelt worden in einer Zeit, als der röntgenologische Nachweis der Geschwüre in der Mehrzahl der Fälle nicht gelang. Hier hat die verbesserte röntgenologische Technik der letzten Jahre einen wesentlichen Fortschritt gebracht.

Wichtig ist auch die Tatsache, daß die Vorgeschichte vieler Fälle, die wir heute in Behandlung bekommen, über eine Reihe von Jahren zurückgeht, so daß genügend Gelegenheit gewesen wäre, die Diagnose zu stellen.

So kann kein Zweifel sein, daß von einem Neuauftreten der Krankheit bestimmt keine Rede sein kann. Man hat aber doch den Eindruck, daß die Zahl der Fälle gegen früher größer geworden ist, wenn auch der exakte Beweis dafür wohl kaum zu erbringen ist. Die Gründe für diese Häufung sind ebenso unklar

wie die für das Verschwinden der Chlorose; sie könnten nur erfolgreich erörtert werden, wenn über die Ätiologie der Krankheit Klarheit bestünde, was keineswegs der Fall ist. Was darüber bekannt ist oder vermutet wird, soll später erörtert werden. Hier sei nur erwähnt, daß der enge Zusammenhang der Krankheit mit Veränderungen des Magen-Darmkanals daran denken läßt, daß die jetzige Art der Ernährung in den Kulturländern hier eine Rolle spielen könnte.

Bisher ist als selbstverständlich vorausgesetzt worden, daß es sich um ein einheitliches Krankheitsbild handelt, während andererseits als Begriffsbestimmung nur angeführt wurde, daß es sich um eine Zusammenfassung der nach unseren bisherigen Kenntnissen ätiologisch unklaren hypochromen Anämien handelte. Der Beweis aber, daß ein eigenes Krankheitsbild vorliegt, kann, genau genommen, nur dadurch geführt werden, daß für alle Fälle die gleiche Ätiologie und Pathogenese nachgewiesen wird. Davon sind wir aber hier noch weit entfernt. Wir können uns nur darauf berufen, daß alle Autoren, die darüber berichtet haben, unter dem zwingenden Eindruck standen, daß zum mindesten die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle ein so einheitliches Gepräge hätte, daß man berechtigt sei, sie als eine Krankheitseinheit mit entsprechender Bezeichnung zusammenzufassen.

Historisches.

Von jeher ist es aufmerksamen Beobachtern aufgefallen, daß von den von ihnen beobachteten Anämiefällen sich einige nicht unter den bekannten Diagnosen unterbringen ließen. Aber man scheint in früheren Jahren diese Beobachtung nicht verfolgt und systematisiert zu haben. EINHORN (1903) und DA COSTA (1905) fanden dann wohl als erste ein gehäuftes Zusammentreffen von ätiologisch unklaren Anämien mit Achylia gastrica. Vor allen Dingen ist es dann FABERs Verdienst, diese Dinge weiter untersucht zu haben. Er konnte 1913 über eine große Reihe einschlägiger Fälle berichten. Diese Beobachtungen wurden aber nicht Allgemeingut der Ärzte; einen wesentlichen Auftrieb bekam die Erforschung dieser Krankheitsfälle erst durch die Einführung der Lebertherapie der perniziösen Anämie und die dadurch notwendig gemachte scharfe diagnostische Differenzierung. Kaznelson, Reimann und Weiner haben dann 1929 diese Fälle von neuem als eine Krankheitseinheit erkannt und unter dem Namen der achylischen Chloranämie zusammengefaßt. In der Folgezeit sind dann in kurzer Zeit eine große Reihe mehr oder minder ausführlicher Berichte über derartige Anämiefälle herausgekommen. Erwähnt seien hier vor allen Dingen die Darstellungen von BODE und KRUMM, DAMASHEK, HEATH, VAN LEEUWEN, MEULENGRACHT, MILLS, ROSENTHAL, SCHULTEN, WITTS und WINTROBE.

Namengebung.

Aus Gründen, die nachher noch erörtert werden sollen, ist für die Krankheit eine sehr große Zahl von verschiedenen Bezeichnungen gewählt worden. Zunächst gibt es eine Reihe von Namen, in denen im wesentlichen nur die Tatsache der Anämie und die Art des Blutbildes ausgedrückt werden mit einem Zusatz, der das Leiden als eine eigene Krankheit im Gegensatz zu symptomatischen Anämien bezeichnen soll (essentiell, idiopathisch, einfach, primär). So nennt das Krankheitsbild FABER: Simple anemia, Microcytic anemia oder Simple hypochromic anemia; MILLS: Idiopathic hypochromic anemia oder Idiopathic hypochromia;

DAMASHEK: Primary hypochromic anemia oder Erythronormoblastic anemia; WITTS: Chronic microcytic anaemia; WALKINS: Idiopathic secondary anaemia; SCHULTEN: Essentielle hypochrome Anämie.

Das häufige Zusammentreffen mit gewissen Veränderungen des Magensaftes gab dazu Veranlassung, diese Tatsache auch bei der Namengebung zu berücksichtigen. So wird das Krankheitsbild von WITTS: Simple achlorhydric anaemia; FABER: Simple achylic anemia; ALTSCHULER: Anemie hypochrome chronique dite achylique; WAUGH: Hypochromic anemia with achlorhydria; WAHLBERG: Simple anemia associated with achylia; HEATH: Idiopathic hypochromic anemia with achlorhydria; VAN LEEUWEN: Hypochrome gastrogene bzw. enterogene Anämie genannt.

Eine Reihe von Namen soll daneben die Ähnlichkeit mit der Chlorose, bzw. der perniziösen Anämie betonen. KAZNELSON: Achylische Chloranämie; CASTLE: Chronic chlorosis; WITTS: Late chlorosis; NOLEN: Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica; PAPP: Anemie achyliche e pernicioseforme.

Auch der Name Spätchlorose soll wohl im wesentlichen diese Fälle bezeichnen. Endlich hat man auch vorgeschlagen, das Leiden zu Ehren seines ersten ausführlichen Schilderers als FABERS *Syndrom* zu bezeichnen. Der Name PLUMMER-VINSON-*Syndrom* wird in der englischen Literatur häufig für den Teil der Fälle angewandt, die mit starken Schluckbeschwerden einhergehen (s. S. 250).

25 verschiedene Namen für dasselbe Krankheitsbild sind selbst in der Hämatologie, in der man auch sonst mit Bezeichnungen recht freigebig ist, ungewöhnlich. Dabei ist es keineswegs so, daß jeder Autor ohne Kenntnis seiner Vorgänger das Krankheitsbild für sich entdeckt und benannt hätte; die meisten kannten eine Reihe der Vorarbeiten und glaubten doch eine neue Bezeichnung wählen zu müssen, da sie die alte nicht befriedigte. In der Tat sind die Schwierigkeiten der Namengebung auch sachlich begründet. Da wir die Ätiologie des Leidens nicht kennen und auch von der Pathogenese nur recht unvollkommene Vorstellungen haben, ist eine scharfe Abgrenzung gegenüber anderen Krankheiten nicht möglich.

Was zunächst die Verwendung der *Magenscheinungen* bei der Namengebung anlangt, so muß darauf hingewiesen werden, daß diese vor allem in der ausgeprägten Form der Achylie keineswegs konstant sind. Diejenigen Autoren, die trotzdem die Achylie bei Namen und Definition verwenden, sind daher gezwungen, für die nicht nachweisbar magenkranken Fälle ein weiteres Krankheitsbild aufzustellen (WITTS: Simple achlorhydric anaemia und Late chlorosis; VAN LEEUWEN: Hypochrome gastrogene Anämie und hypochrome enterogene Anämie). Zu einer solchen Trennung scheint mir aber einstweilen keine Veranlassung gegeben.

Die *Mikrocytose* ist nicht so konstant, daß sie bei der Namengebung Verwendung finden darf; dagegen fehlt das Symptom der *Hypochromie*, der erniedrigte Färbeindex, wohl nie. Darüber hinaus ist es aber nicht gelungen, positive, allen Fällen gemeinsame Symptome aufzudecken. METTIER, MINOT und TOWNSEND sprachen daher etwas umständlich von anemia of ill defined origin particularly occurring in women and often associated with gastric anacidity. Diesen ill defined origin, diese Kryptogenese, im Namen zu verwenden, scheint an sich wenig zweckmäßig, da der Inhalt dieses Begriffes sich mit dem Stande unseres Wissens rasch ändern kann. Auch wird gerade auf diesem Gebiet

besonders deutlich, daß biologische Geschehnisse nicht auf einzelne Ursachen, sondern auf eine Vielheit von Bedingungen zurückgehen; da von diesen einige bekannt, andere unbekannt sein können, wird der Begriff der Kryptogenese auch noch zu einem relativen. Bei dem hier behandelten Krankheitsbild ist es nun so, daß immer nur ein kleiner Teil der anämisierenden Bedingungen bekannt ist, den übrigen müssen wir in der Konstitution des betreffenden Kranken suchen.

Diese Tatsache nun, daß bei allen Fällen dieser Anämie der *konstitutionelle Faktor* eine wesentliche Rolle spielt, gibt das Recht, sie von allen anderen mehr oder minder gut definierten Anämien abzugrenzen und als ein selbständiges Krankheitsbild aufzufassen. Das Wort essentiell kennzeichnet sowohl die Selbständigkeit wie die Kryptogenese (GUTTMANN, Medizinische Terminologie). Ich habe daher in Anlehnung an englische Benennungen die Krankheit als *essentielle hypochrome Anämie* zu bezeichnen vorgeschlagen. Dieser Name umfaßt zwanglos alle die Fälle, die meines Erachtens hierher gehören.

Vorkommen.

Daß das Krankheitsbild zwar früher auch nicht fehlte, aber daß doch in den letzten Jahren eine gewisse Vermehrung der Fälle eingetreten ist, wurde schon erwähnt. Berichte über das Krankheitsbild liegen aus fast allen Kulturländern vor. Besonders zahlreich sind die Arbeiten aus den Vereinigten Staaten, Kanada, England und den skandinavischen Ländern. Wenn in Deutschland, Frankreich, Holland, der Tschechoslowakei, Finnland und Italien weniger Veröffentlichungen darüber erschienen sind, so liegt das wohl daran, daß das Interesse an der Krankheit noch nicht so groß ist, nicht, daß die Zahl der Fälle geringer ist. Unbekannt ist noch, ob entsprechende Fälle auch in den tropischen und subtropischen Ländern vorkommen. Es werden nicht nur Mitglieder der arischen Rasse davon ergriffen. DAMASHEK fand unter seinen Fällen auch Juden. WINTROBE berichtet über einen Neger und zwei Mulatten, die an dem Leiden erkrankten. Es scheint nicht, daß irgendwelche Berufe für diese Form von Anämie besonders disponiert sind. Ob die wirtschaftlich schlechter gestellten Kreise häufiger von der Krankheit befallen werden, wird von MILLS ausdrücklich verneint. Doch scheint mir diese Behauptung noch einer Nachprüfung zu bedürfen. WINTROBE und DAVIDSON bemerkten, daß ihre Patienten ganz überwiegend den sozial schlechter gestellten Kreisen angehörten.

Fast völlige Einigkeit herrscht darüber, daß das Leiden wesentlich häufiger Frauen als Männer befällt. Nur KAZNELSON schrieb in seiner ersten Arbeit, daß Männer und Frauen gleichmäßig erkrankten. Nachdem aber SINEK vor kurzem aus derselben Klinik über einen Anteil von 80% der Frauen berichtete, kann die erste Angabe wohl als widerrufen gelten. In dieser Größenordnung liegen auch die Angaben anderer Autoren, soweit die Größe ihres Materials eine prozentuale Berechnung erlaubt (ROSENTHAL 80% Frauen, WITTS 86% usw.). Allerdings wirkt sich hier wie bei anderen zahlenmäßigen Angaben über die Krankheit die Tatsache aus, daß die Abgrenzung des Krankheitsbildes von den einzelnen Autoren verschieden vorgenommen wird.

Völlige Einigkeit herrscht darüber, daß das Leiden eine Erkrankung des mittleren Lebensalters ist. Bei Kindern scheint das Krankheitsbild selten zu sein. PARSONS sowie ALLEN und McCULLAGH berichten über einige derartige Fälle, letztere über 3 in einer Familie. VAN LEEUWENS Fälle lagen zwischen 24

und 56 Jahren, ROSENTHALS zwischen 20 und 65, BODES zwischen 35 und 45, DAMASHEKS ebenso wie die von WITTS zwischen 20 und 40. Nach 50, d. h. bei Frauen nach dem Klimakterium scheinen die Fälle ziemlich selten zu sein. Über Beobachtungen bei Greisen ist mir nichts bekannt.

Symptomatologie.

Rotes Blutbild. Das Wesen einer Anämie besteht darin, daß der Hämoglobinbestand, also die gesamte im Körper vorhandene Hämoglobinmenge herabgesetzt ist, und von wenigen Ausnahmen abgesehen, prägt sich diese Veränderung auch in der Hämoglobinkonzentration, die wir ja im allgemeinen nur bestimmen, aus. So ist auch das erste hämatologische Symptom der essentiellen

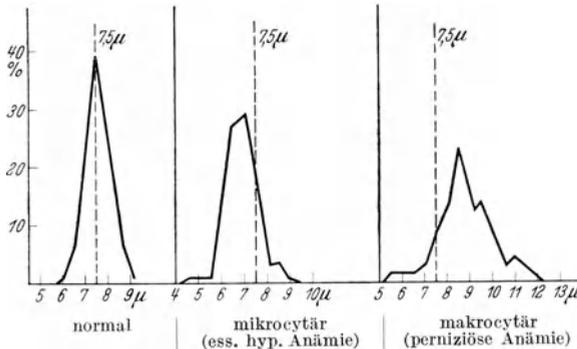


Abb. 1. PRICE-JONES-Kurven.

hypochromen Anämie die *Erniedrigung des Hämoglobingehaltes*. Es gehört zu den charakteristischen Erscheinungen der Krankheit, daß sie nicht besonders progressiv verläuft, so bleiben auch die Hämoglobinwerte meist auf mittlerer Höhe stehen, sie pflegen sich zwischen 40 und 60% (etwa 8 g-%) zu halten. Es sind aber auch extrem niedrige Werte gefunden worden,

DAMASHEK berichtet von einem Fall mit 12% Hämoglobin. Wir selbst beobachteten einmal 14, ein anderes Mal 19%.

Auch die *Erythrocytenzahlen* zeigen meist *eine gewisse Herabsetzung*, nie aber in dem Ausmaße wie der Hämoglobingehalt; nicht selten sind die Werte fast normal, meist liegen sie zwischen 3 und 4 Mill.

Entsprechend der verschieden starken Verminderung von Hämoglobin und Erythrocyten liegt die Verhältniszahl zwischen beiden, der *Färbeindex*, unter 1; Werte unter 0,5 werden nicht selten gefunden, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß diese Werte meist mit Methoden gefunden wurden, mit denen auch bei Gesunden der Färbeindex schon zwischen 0,9 und 0,8 liegt, also einer Korrektur bedarf. Wenn der Färbeindex bei Gesunden gleich 1 sein soll, müssen die Hämometer so geeicht sein, daß die Ablesung 100 = etwa 15,5 g-% ist (SCHULTEN), der Eichwert der meisten käuflichen Hämometer liegt aber zwischen 16 und 19 g-%. Der durchschnittlich erniedrigte Hämoglobingehalt der einzelnen Erythrocyten, den wir im Färbeindex ausdrücken, zeigt sich auch in der Blässe der Zellen im gefärbten Präparat, meist ist die Zelle stark ausgeprägt, oft fast farblos, so daß scheinbare Ringformen entstehen.

Fortschritte der Methodik haben in den letzten Jahren Veranlassung gegeben, sich in erhöhtem Grade mit dem *Flächendurchmesser der Erythrocyten* zu beschäftigen. Es kann hier nicht näher darauf eingegangen werden, wie man sich zahlenmäßige Vorstellungen von der Größe und Form der Erythrocyten machen kann. Grundsätzlich sind dazu zwei Wege möglich: Einmal kann man mit verschiedenen Hilfsmitteln eine größere Zahl von einzelnen Zellen ausmessen

und die Ergebnisse rechnerisch und graphisch verwerten. Es entstehen dann die nach dem englischen Autor benannten PRICE-JONES-Kurven, die ein anschauliches Bild von der Größenverteilung der Erythrocyten in einem Blutbild geben (technische Einzelheiten s. bei SCHULTEN, im übrigen sei auf die Abb. I verwiesen). Die zweite Gruppe von Methoden basiert auf der Tatsache, daß paralleles Licht, das durch ein Blutbild fällt, gewisse Spektralringe entstehen läßt, deren Durchmesser in einem festen Verhältnis zur Zellgröße stehen. Darauf beruhen die Apparate von EVE, PLJPER und das in letzter Zeit beschriebene handliche und billige Instrument von BOCK. Sie alle vermitteln nur einen Schätzwert für den mittleren Durchmesser, sie zeichnen sich aber vor allen anderen Meßmethoden durch wesentlich größere Einfachheit aus.

Die Anwendung dieser Methoden auf pathologische Blutbilder ergibt, daß perniziöse Anämien ausnahmslos ein Überwiegen abnorm großer Zellen zeigen, während die hypochromen Anämien vielfach *mikrocytär* sind. Diese Regel ist aber *nicht ohne Ausnahme*. Es gibt ausgesprochen makrocytäre Anämien mit niedrigem Färbeindex, z. B. bei Leberkrankheiten, malignen Tumoren und einigen anderen Zuständen. Bei der essentiellen hypochromen Anämie ist meist der Grad der *Anisocytose* erhöht, aber die abnorm großen und die abnorm kleinen Zellen können sich so die Waage halten, daß der mittlere Durchmesser normal bleibt. Manche Fälle zeigen allerdings sehr niedrige Zellgrößen, in dem Material von DAMASHEK lagen die mittleren Werte meist zwischen 5,8 und 6,2 μ (bei Normalwerten von 7,5 μ). Mit Recht betont jedenfalls VAUGHAN, daß bei dieser Anämieform die Bestimmung des Färbeindex wichtiger ist als die des mittleren Durchmessers.

Diejenigen Autoren, die nicht nur den Durchmesser, sondern auch das *mittlere Volumen* der Erythrocyten bestimmten, fanden auch hier wiederum im Gegensatz zur perniziösen Anämie überwiegend sehr niedrige Werte. WINTROBE, der die Bestimmung des Volumens für aufschlußreicher hält als die des Durchmessers, fand Herabsetzungen bis auf 50 μ^3 (bei Normalwerten von 80—90).

Die Herabsetzung des mittleren Farbstoffgehaltes der einzelnen Zellen, den wir durch den Färbeindex ausdrücken, ist aber meist noch stärker wie die des Volumens, so daß man auch eine Erniedrigung der Farbstoffkonzentration in der Zellmasse errechnen kann.

Im gefärbten Blutaussstrich fällt die schon erwähnte *Aniso-Mikrocytose* auf. Meist ist auch die *Poikilocytose* recht ausgeprägt; diese Erscheinung ist überhaupt, worauf immer wieder hingewiesen werden muß, bei gleichem Hämoglobingehalt bei hypochromen Anämien meist stärker ausgeprägt als bei hyperchromen, also vor allem bei der Perniciosa. Polychromatische und kernhaltige Rote, letztere immer vom Typus der Normoblasten, kommen manchmal in geringer Menge vor. Eine starke Normoblastose ist bei der essentiellen hypochromen Anämie ungewöhnlich, ihr Auftreten muß immer an andere Krankheiten, z. B. an eine Knochenmarkkarzinose denken lassen.

In vitalgefärbten Präparaten sieht man, daß die Zahl der *Reticulocyten* sich etwa in normalen Grenzen hält. Es ist dies eine Erscheinung, die gegenüber der aplastischen Anämie mit dem völligen oder fast völligen Fehlen der Reticulocyten und dem hämolytischen Ikterus, der auch unbehandelt eine starke Reticulocytose zeigt, differentialdiagnostische Bedeutung hat. Nach Beginn einer erfolgreichen Behandlung steigt die Zahl der vitalgranulierten Zellen an (s.

Abb. 2), aber meist nicht auf die hohen Werte, die bei der erfolgreich leberbehandelten Perniciosa beobachtet werden.

Weißes Blutbild. Während über das rote Blutbild in der Literatur völlige Einigkeit besteht, weichen die Angaben über die Leukocyten etwas voneinander ab. Einige Autoren, so vor allem NOLEN, wollen überhaupt nichts Pathologisches daran gemerkt haben. Die meisten anderen berichten aber über das häufige Auftreten von Leukopenien. Diese können sich mit Lymphocytose und Monocytopenie kombinieren (DAMASHEK). Endlich sieht man bei diesen Fällen nicht selten, daß die Zahl der Kernteile der neutrophilen Leukocyten abnorm groß ist. Dieses Symptom, die sog. Hypersegmentation oder Rechtsverschiebung der

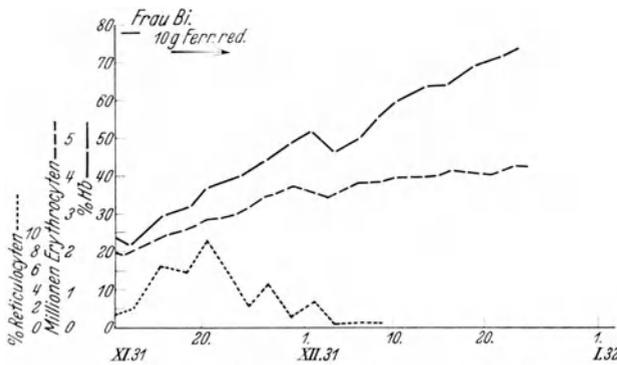


Abb. 2. Reticulocytenkrise und Blutwertanstieg unter Fe-Behandlung.

Neutrophilen, vervollständigt die Übereinstimmung des weißen Blutbildes mit dem der Perniciosa (VAN LEEUWEN). ROSENTHAL glaubt ein gewisses Unterscheidungsmerkmal darin gefunden zu haben, daß die Leukocyten beider essentiellen hypochromen Anämie die von ihm bei der Perniciosa beobachtete Vergrößerung des Zelldurch-

messers vermissen lassen. ARNETH, dessen Zelluntersuchungen sich durch eine besonders minutiöse Technik auszeichnen, beschreibt einen Fall von hypochromer Anämie mit dem weißen Blutbild der Perniciosa, vor allem mit ausgeprägter Rechtsverschiebung der Leukocyten, den er als konstitutionelle Anämie bezeichnet, der wohl auch hierher gehört. Auch unsere Fälle zeigten meist eine Tendenz zur Leukopenie, Lymphocytose und Hypersegmentation, aber längst nicht so ausgeprägt und regelmäßig wie bei der Perniciosa, bei der namentlich die Rechtsverschiebung der Neutrophilen zu den hämatologischen Symptomen gehört, die am konstantesten auftreten und am seltensten nach Lebertherapie verschwinden (SCHULTEN).

Thrombocyten. Völlig widersprechend sind die Angaben über die Zahl der Thrombocyten. KAZNELSON und VAN LEEUWEN fanden immer normale Werte, HEATH oft Vermehrungen bei normaler Gerinnungszeit, DAMASHEK stellte leichte Thrombocytopenien fest, die zu Beginn einer Remission in Thrombocytosen übergingen. Man darf wohl aus diesen Angaben schließen, daß ausgeprägte und konstante Veränderungen der Plättchenzahl nicht zum Bilde der Krankheit gehören. Beim Bestehen einer wesentlichen Thrombopenie muß viel eher an eine aplastische Anämie gedacht werden.

Haut. Es ist allgemein bekannt, daß nicht jede *Blässe der Haut und der Schleimhäute* durch eine Anämie bedingt ist. Aber umgekehrt ist auch nicht jeder anämische Patient blaß, zum mindesten brauchen Anämie und Blässe nicht parallel zu gehen. So sind die Patienten mit essentieller hypochromer Anämie auch oft weniger blaß als ihrem Hämoglobinbestand entspricht, ein

Umstand, der mit dazu beiträgt, daß die Krankheit häufig erst spät entdeckt wird. In anderen Fällen kann die Hautblässe eine erhebliche sein; es fehlt dabei aber der leicht ikterische Farbton, der für Perniciosakranke charakteristisch ist, ebenso wie die etwas grünliche Verfärbung, die bei der Chlorose häufig bestehen soll und die der Krankheit den Namen gegeben hat. Nur MILLS spricht davon, daß die Haut manchmal etwas gelblich sei, weil das subcutane Fett stärker hindurchschimmere; er betont aber in Übereinstimmung mit allen anderen Autoren das konstante *Fehlen jeden echten Ikterus* mit Bilirubinvermehrung im Blutserum. Im Gegenteil soll der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes oft abnorm niedrig sein (*Damashek, Witts*). Erwähnt sei hier, daß es uns auch nie gelungen ist, bei essentieller hypochromer Anämie Hämatin oder andere Blutabbauprodukte im Serum nachzuweisen, ebensowenig wie Urobilin und Urobilinogen im Urin, Befunde, die häufig bei der Differentialdiagnose gegenüber der BIERMERSCHEN Anämie herangezogen werden müssen.

Wie bei der Perniciosa ist das *Fettpolster* der Patienten oft ziemlich gut erhalten, in anderen Fällen sind die Kranken von Hause aus mager und asthenisch; nur selten dokumentiert sich der Beginn der Erkrankung durch eine stärkere Gewichtsabnahme. Wird eine solche beobachtet, so muß immer in erster Linie an Tumor-Anämie gedacht werden.

Häufig sind *Ernährungsstörungen der Anhangsgebilde der Haut*, vor allem der *Nägel*. KAZNELSON hat wohl als erster auf das Vorkommen der sog. Hohl-nägel hingewiesen. Die Nägel verlieren ihren Glanz, sie werden spröder und flacher, statt der Wölbung kann eine Eindellung auftreten. Die Erscheinung wird auch als Koilonychie oder Spoon nails bezeichnet. Gleichzeitig treten manchmal oberflächliche Hautrisse an den Händen und vor allem den Mundwinkeln auf. Einige Autoren berichten, und wir können diese Beobachtung bestätigen, daß ein Teil ihrer Patienten auffallend früh ergraut. Nur WAUGH fand, daß seine Patienten nicht besonders gealtert wirkten. Die Haut- und Nagelerscheinungen pflegen übrigens während der Behandlung völlig zu verschwinden.

Endlich findet man nicht selten, ähnlich wie bei Perniciosakranken, mäßig starke *Ödeme* an den unteren Gliedmaßen, die zusammen mit der Kurzluftigkeit und einem vielleicht am Herzen hörbaren anämischen Geräusch zu der Fehldiagnose eines Herzleidens führen können.

Milz. Alle Autoren, die auf dieses Symptom geachtet haben, sahen gelegentlich Milztumoren bei der essentiellen hypochromen Anämie; VAN LEEUWEN in etwa 15, BODE und KRUMM in 20 und MILLS auch in etwa 15% der Fälle, andere Autoren noch etwas seltener. Stets handelte es sich um einen kleinen, derben, unempfindlichen Tumor. Milzvergrößerung in einem Ausmaß, daß das Organ der Palpation zugänglich wird, gehört also sicher nicht zu den regelmäßigen Symptomen der Krankheit. Andererseits wird eine Splenomegalie aber doch dabei so oft beobachtet, daß ein zufälliges Zusammentreffen auszuschließen ist. Völlig unklar ist noch, wie man sich die Entstehung der Milzvergrößerung vorstellen soll. Die Exstirpation des Organs, die bei anderen Blutkrankheiten, vor allem beim hämolytischen Ikterus und bei der essentiellen Thrombopenie so gut therapeutisch wirksam ist, hat auf dieses Krankheitsbild keinerlei Einfluß. WITTS, der Erfahrungen hierüber sammeln konnte, lehnt den Eingriff daher mit Recht völlig ab.

Zunge und Rachen. PLUMMER-VINSON-Syndrom. Bei der perniziösen Anämie ist die Zunge subjektiv und objektiv so häufig beteiligt, daß man sehr vorsichtig mit der Diagnose sein sollte, wenn zu keiner Zeit der Erkrankung Zungenbeschwerden bestanden haben. Bis vor kurzem galt auch die Umkehrung dieses Satzes, nämlich, daß eine Anämie mit Zungenbeschwerden immer eine Perniciosa sei (ZIMMENMANN). Seit unserer Kenntnis von der essentiellen hypochromen Anämie wissen wir, daß das irrig ist. Auch bei dieser ist die *Zunge häufig* in einer Weise *befallen*, daß die Veränderungen nicht von denen bei der BIERMERSchen Krankheit zu unterscheiden sind. Nur finden sich die Erscheinungen bei der hypochromen Anämieform lange nicht so regelmäßig. VAN LEEUWEN beobachtete zwar in 12 von 15 Fällen Atrophie und aphthöse Entzündungen der Zunge, die Zahlen dieses Autors liegen aber ungewöhnlich hoch, wohl zum Teil, weil er den Krankheitsbegriff besonders eng faßt. Andere (BODE und KRUMM) sahen in etwa einem Viertel der Fälle Papillentrophie an der Zunge, wobei verschiedentlich bemerkt wird, daß eine größere Neigung zu Bläschenbildung besteht als bei der Perniciosa, bei der dies Ereignis doch verhältnismäßig selten ist. In anderen Fällen ist wie bei der BIERMERSchen Anämie trotz starker Beschwerden der Befund ganz oder fast ganz negativ.

Besonderes Interesse hat dann ein Zustand bekommen, bei dem die *Schleimhautatrophie* auch auf den *Rachen* und *Oesophagus* übergeht. Es kann dann eine außerordentlich starke Schmerzhaftigkeit dieser Gegend eintreten. Im allgemeinen wird diese Erscheinung zusammen mit Anämie als PLUMMER-VINSONSches Syndrom bezeichnet, was insofern eigentlich nicht berechtigt ist, als schon längere Zeit vor den Veröffentlichungen der genannten Autoren der Symptomenkomplex von KELLY und PATERSON beschrieben worden ist (WITTS). Die Erscheinungen sind so eigenartig, daß WITTS, der sich sehr ausführlich mit dieser Krankheit beschäftigt hat, sie von den anderen Fällen als besonderes Krankheitsbild abgrenzt. Im Gegensatz dazu sieht SUZMANN darin nur eine besondere Verlaufsform der essentiellen hypochromen Anämie. Die Krankheit, wenn man sie so nennen will, ist in ausgeprägter Form jedenfalls ziemlich selten. Merkwürdigerweise sind alle Arbeiten, die sich mit ihr beschäftigen, in den englisch sprechenden Ländern erschienen. Die Krankheit scheint aber auch bei uns vorzukommen, wenigstens beobachteten wir einen Fall, der, allerdings in sehr leichter Form, die Erscheinungen bot und dessen Krankengeschichte gleich mitgeteilt werden soll. Der PLUMMER-VINSON-Syndrom soll nur bei Frauen und meist im Beginn des Klimakteriums auftreten; fast stets besteht dabei eine Achylia gastrica. Die Krankheit ist auch nach Magenoperationen beobachtet worden. Häufig ist in den beschriebenen Fällen die Dysphagie der Anämie um Jahre vorausgegangen, aber auch das Umgekehrte ist beobachtet worden (WINTROBE), es geht daher keineswegs an, wie es von einigen (CAMERON u. a.) geschehen ist, die Anämie mit der ungenügenden Nahrungsaufnahme infolge der Schluckschmerzen in Verbindung zu bringen. Die Pharynxschleimhaut erscheint dabei meist blaß und atrophisch, ebenso bei der ösophagoskopischen Untersuchung der Speiseröhre, in der kulissenartige Membranen und auch starke Spasmen beobachtet werden. Ein Viertel der Fälle hatte einen Milztumor. Die Anämie ist fast immer hypochrom, nur ganz selten wurde der Symptomenkomplex bei perniziöser hyperchromer Anämie gesehen. Parästhesien und gewisse psychische Störungen sind nicht selten, die letzteren haben

wiederholt dazu geführt, die Beschwerden für rein psychogen zu halten. Unter Eisentherapie können alle Beschwerden verschwinden, in anderen Fällen muß daneben der Oesophagus durch Bougieren gedehnt werden. Die Krankengeschichte unseres Falles, deren Verlauf in mancher Beziehung für die essentielle hypochrome Anämie charakteristisch ist, ist kurz folgende (s. a. Abb. 3):

Fall I. Frau Anna Be. Familienanamnese o. B. Keine besonderen Vorerkrankungen. 1922 Magenresektion in der irrigen Annahme eines Magengeschwürs. Etwa seit 1928 wurde die Patientin blaß und schwach und bekam leicht Herzklopfen. Sie hatte Brennen an der Zungenspitze und starken, von ihr in die Schilddrüsengegend lokalisierten Schluckschmerz zu klagen. Außerdem bestanden Parästhesien der Hände und Füße. Trotz guten Appetits nahm die Pat. 5 kg an Gewicht ab. Sie wurde vergeblich mit Leber und Eisen (in unbekannter Dosis) behandelt. 1932 kam die nunmehr 48jährige Pat. ins Krankenhaus. An der Zunge war ein objektiver Befund nicht zu erheben. Die Rachenschleimhaut erschien etwas atrophisch, ohne stärkere entzündliche Veränderungen. Sie hatte röntgenologisch nur noch einen kleinen, sich gut entleerenden Magent stumpf; Salzsäure wurde auch nach Histamin nicht sezerniert. Irgendein Anhalt für Ulcus pepticum oder eine andere Blutungsquelle bestand nicht. Die Blutuntersuchung ergab Hämoglobin 35%, Erythrocyten 3,6 Mill., FI 0,5; Leukocyten 8400, davon 55% Lymphocyten, keine Hypersegmentation der Neutrophilen. 4g Ferrum reductum brachten die Zungen- und Rachenbeschwerden zum Verschwinden, aber keinen wesentlichen Anstieg der Blutwerte. Nach Versuch mit anderen Eisenpräparaten 10g Ferr. red. mit recht mäßigem Erfolge (s. Abb. 3). Erst Zugabe von Salzsäure brachte Hämoglobin und Erythrocyten auf normale Werte. Ein vorher gestellter Invalidisierungsantrag der Patientin konnte nun als nicht mehr begründet abgelehnt werden. Während des Krankenhausaufenthaltes traten geringe Gelenksbeschwerden ohne objektiven Befund auf. Nach der Entlassung hörte die Pat. bald gegen ärztlichen Rat mit der Eisenmedikation auf, es traten dann wieder starke Schluckschmerzen, diesmal ohne Parästhesien und Zungenbrennen auf. Bei der ersten Nachuntersuchung 2 Monate nach der Entlassung bestand wieder eine Anämie von 58%. Auf erneute Eisenmedikation verschwanden Schluckschmerz und Anämie rasch.

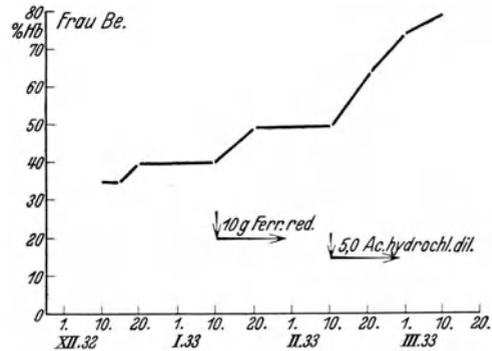


Abb. 3. Einfluß von HCl-Zugabe bei Ferr. red.-Therapie.

Es handelt sich um eine Patientin, bei der 6 Jahre nach Magenresektion eine hypochrome Anämie mit Zungenbrennen, Parästhesien und Schluckschmerz auftrat, die erst auf sehr große Eisendosen verschwand, rezidierte und durch Wiederaufnahme der Therapie erneut beseitigt werden konnte. Der Rückfall wurde durch Wiederauftreten der Schluckschmerzen eingeleitet.

Magen-Darmkanal. Störungen der Magensaftsekretion sind bei der Krankheit so häufig, daß mehrfach Zweifel ausgesprochen worden sind, ob Fälle mit normalem Magensaft überhaupt unter diese Diagnose unterzuordnen sind. Diese Zweifel stammen natürlich vor allem von den Autoren, die der Magensaftstörung eine ätiologische Rolle in dem Krankheitsbild zuweisen.

Gewisse Differenzen der Anschauungen erklären sich aus Gründen der Nomenklatur und der Technik. Was die Benennung der verschiedenen Magensaftstörungen anlangt, so muß unterschieden werden zwischen Achylie, d. h. dem Erlöschen jeder Magensekretion, und Anacidität oder Achlorhydrie, d. h. dem Aufhören der Säuresekretion bei erhaltener Fermentabsonderung. Bis zu

einem gewissen Grade willkürlich ist endlich der Wert, bis zu dem man die Säurezahlen noch als normal ansehen will. Meist wird man wohl die untere Grenze der Norm mit 40 Gesamtacidität und 20 freier Salzsäure annehmen. Hier spielt dann auch die Methodik eine Rolle. Es ist ein Unterschied, ob man Probefrühstücke benutzt, um möglichst die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen, oder ob man mit chemischen Substanzen, z. B. Alkohol oder Coffein, ein Maximum von Säuresekretion zu erzielen sucht. Endlich ist von Bedeutung, ob man durch parenterale Histamininjektion die Sekretion des Magens in Gang bringt und dann den reinen Magensaft aushebert oder nach einem Probetrunk das Gemisch von Magensaft und Trunk untersucht. Daß das Fehlen von freier Salzsäure nach Probefrühstück, Alkohol oder Coffein nicht gleichzusetzen ist mit der Unfähigkeit, überhaupt HCl zu sezernieren, dürfte allgemein bekannt sein und deswegen wird meist so vorgegangen, daß zunächst nach einem Probetrunk fortlaufend ausgehebert und wenn sich nach einer gewissen Zeit keine Salzsäure zeigt, Histamin injiziert und der Magensaft weiter untersucht wird. Nur die Feststellung einer histaminrefraktären Anacidität berechtigt mit einiger Sicherheit zu der Annahme, daß dieser Magen zur Zeit tatsächlich keine Säure auszusecheiden vermag.

Alle Autoren sind darüber einig, daß die Mehrzahl der Fälle von essentieller hypochromer Anämie bei der Untersuchung ohne Histamin *keine Salzsäure* sezerniert. HARTFALL und WITTS fanden bei 80% Achlorhydrie, allerdings war nur die Hälfte davon histaminrefraktär. Bei den in der Literatur angegebenen Zahlen muß berücksichtigt werden, daß manche Autoren die Fälle, bei denen sie keine krankhaften Veränderungen am Magensaft fanden, unter einer besonderen Bezeichnung von den magenkranken Fällen abtrennen. Im allgemeinen decken sich aber die Zahlen mit denen von HARTFALL vor allem auch in dem Sinne, daß histaminrefraktäre Anaciditäten doch verhältnismäßig selten sind, sehr im Gegensatz zur Perniciosa, bei der man bekanntlich nur ganz ausnahmsweise auch nach Histamin Spuren freier Salzsäure findet.

Aus methodischen Gründen ist natürlich auf *Pepsin*, das gleichfalls bei der Perniciosa regelmäßig fehlt, weniger geachtet worden. HARTFALL schreibt, daß es meist weniger beteiligt ist, VAN LEEUWEN fand meist eine Verminderung. Ausführlich hat sich DAVIES mit den Magensaftverhältnissen bei verschiedenen Anämieformen beschäftigt. Dieser Autor fand bei perniziöser Anämie fast stets einen salzsäurefreien, neutralen, schleimarmen Magensaft, der selten Pepsin und meist reichlich große, offenbar aus dem Oesophagus stammende Zellen enthielt. Dieses zellreiche Sediment verwertet der Autor in dem Sinne, daß dadurch völliges Fehlen von Fermenten wahrscheinlich gemacht wird, da sonst die Zellen verdaut würden. Dieser Autor fand — im Gegensatz zu anderen — auch bei den hypochromen Anämien meist eine histaminrefraktäre Anacidität, der Magensaft enthielt aber meist etwas Pepsin, keine Zellen und reichlich Schleim. Auch ROSENTHAL betont, daß bei seinen Fällen selten Pepsin völlig fehlte.

In den Fällen, in denen mit und ohne Histamin Salzsäure erscheint, bleiben die Werte doch meist deutlich *unternormal*. Es ist dann letzten Endes eine Definitionsfrage, ob man die sonst sehr ähnlichen Fälle mit einem Magensaft, der bei den üblichen Untersuchungen keine Abweichungen gegenüber der Norm zeigt, und die zweifellos nicht ganz selten vorkommen, hier unterordnen oder unter einer besonderen Diagnose unterbringen will.

Besonderes Interesse gewannen dann die Untersuchungen von CASTLE für die Magensaftverhältnisse bei der essentiellen hypochromen Anämie. Dieser Autor konnte bekanntlich zeigen, daß sich die perniziöse Anämie günstig beeinflussen läßt durch Fleisch, das vorher mit menschlichem gesunden Magensaft angedaut ist, während Fleisch und Magensaft, jedes für sich allein verfüttert, keinen Einfluß auf die Krankheit haben. Magensaft von Perniciosakranken hat nicht die Fähigkeit, aus Muskelfleisch die wirksame Substanz abzuspalten. Er nimmt daher einen exogenen (extrinsic) Faktor an, der im Fleisch enthalten ist, und einen endogenen (intrinsic) Faktor, der sich im Magensaft von Gesunden findet. Nur durch das Zusammentreffen beider bildet sich nach seiner Theorie der Antiperniciosastoff, der in der Leber gespeichert wird. Magenwand ist wirksam, weil in ihr Muskulatur und endogener Faktor zusammen vorhanden sind. Daß die Verhältnisse doch nicht so einfach liegen, wurde durch die Untersuchungen von MORRIS und seinen Mitarbeitern bewiesen, die durch konzentrierten, parenteral verabfolgten Magensaft allein eine Remission erzielen konnten. Wie dem auch sei, so ist durch häufige Nachuntersuchungen bestätigt, daß der sog. endogene Faktor im Perniciosamagensaft konstant fehlt. Die außerordentliche Schwierigkeit und Langwierigkeit derartiger Versuche erklären es, daß sie bei der essentiellen hypochromen Anämie nur vereinzelt durchgeführt wurden. HEATH stellte in einem Fall fest, daß der endogene Faktor vorhanden war. HARTFALL und WITTS fanden ihn in 2 Fällen in ganz geringer Menge, bei zwei anderen war er normal vorhanden. Theoretisch müßten also diese beiden ersten Fälle im Laufe der Zeit eine perniziöse Anämie bekommen. Daß dazu recht lange Zeit erforderlich ist, geht schon aus den Untersuchungen hervor, die sich mit dem Auftreten der Perniciosa nach totaler Magenresektion beschäftigen. Die wenigen Fälle, die diesen großen Eingriff überstehen und nicht bald darauf dem Grundleiden, meist einem Carcinom, erliegen, erkranken bekanntlich in einem hohen Prozentsatz an perniziöser Anämie, aber erst nach mehreren, meist etwa 6 Jahren. Wenn also überhaupt das Fehlen des endogenen Faktors Perniciosa hervorruft, so ist dazu doch bestimmt eine sehr lange Zeit erforderlich.

Das untersuchte Material ist noch zu klein, um sagen zu können, ob der endogene Faktor von CASTLE bei essentieller hypochromer Anämie im Gegensatz zur perniziösen Anämie immer vorhanden ist.

Was die *Ursache der Magensaftveränderung* anlangt, so beruht sie sicher in einem Teil der Fälle, wie später noch erörtert werden soll, auf einer *ererbten Disposition*. In anderen dürfte es sich um einen Folgezustand einer Gastritis handeln. Eindeutig klar liegen die Verhältnisse in den Fällen, in denen ein operativer Eingriff zu einer An- oder Subacidität geführt hat.

Schwerere Darmstörungen gehören *nicht* zum Bilde der Erkrankung. Die Anämie, die nach ausgedehnter Dünndarmresektion, bei Darmtuberkulose und endlich vor allem bei Colitis gravis unter schweren Durchfällen auftritt, dürfte wohl kaum hierher gehören, sondern als symptomatische Begleiterscheinung aufzufassen sein. Uncharakteristische, nicht sehr hochgradige Durchfälle kommen bei essentieller hypochromer Anämie vor, sie spielen selten eine Rolle in der Symptomatologie. Sie hören meist bald nach Beginn der Eisentherapie auf, wie ja eigenartigerweise auch Durchfälle ohne Anämie manchmal prompt auf große Eisendosen reagieren (KAZNELSON, SCHOTTMÜLLER).

Nervensystem. Seit wir gelernt haben, die Blutveränderungen bei perniziöser Anämie wirksam mit Leber zu behandeln, hängt die Prognose dieser Krankheit weitgehend von dem Vorhandensein oder Fehlen der nervösen Komplikationen ab. In etwa einem Drittel der Fälle bestehen erhebliche Ausfälle des Zentralnervensystems und bei diesen kann meist nur eine geringe Besserung erzielt werden. Anders bei der essentiellen hypochromen Anämie. Hier wird das *ausgesprochene Bild der funikulären Myelose nur ganz ausnahmsweise* beobachtet. Die Angabe von BREMER, daß unter 95 Fällen, die das ausgeprägte Bild dieser Nervenerkrankung boten, 10 ein hypochromes Blutbild hatten, bedarf der Nachprüfung. WINTROBE konnte nur 2 Fälle dieser Art aus der Weltliteratur zusammenstellen. Andere Autoren, wie HEATH und MILLS, halten das Zusammentreffen von funikulärer Myelose mit hypochromer Anämie für extrem selten. Wir selbst haben es in keinem Fall beobachtet. *Parästhesien* der Extremitätenenden, die allerdings wohl auch durch geringfügige Rückenmarksveränderungen bedingt sind und die bei Perniciosa selten fehlen, kommen bei der hypochromen Anämie *in etwa einem Drittel bis der Hälfte der Fälle* (MILLS, WINTROBE) zur Beobachtung. Merkwürdigerweise hatte von den 17 von BODE und KRUMM beschriebenen Fällen nur einer Parästhesien. Es fehlt, wie schon gesagt, die unheilvolle Tendenz zum Fortschreiten mit Auftreten von Ataxie, Störungen der Tiefen- und Oberflächensensibilität, von Schwäche und Lähmungen. DAMASHEK, der seine Patienten besonders gründlich neurologisch untersuchte, fand auch manchmal gestörtes Vibrationsgefühl und abgeschwächte Reflexe, aber auch hier ohne größere, den Kranken störende Ausfälle. Manche Autoren wollen bei ihren Patienten, besonders bei denen mit PLUMMER-VINSON-Syndrom, eine besondere neurotische Veranlagung gesehen haben. Wir haben das bei unseren Kranken nicht beobachtet. Über das Vorkommen von Psychosen ist nichts bekannt.

Verlauf und Prognose.

Der Verlauf der Krankheit ist ein ausgesprochen chronischer; sie kann unbehandelt Jahre und Jahrzehnte bestehen. Die genaue Krankheitsdauer ist meist schwer zu bestimmen, da die anamnestischen Angaben oft unscharf sind. Immer wieder hört man von den Patientinnen, daß sie „schon immer“ blaß gewesen seien. Auch ist dem Leiden ja noch gar nicht so sehr lange erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt worden. Kommen die Fälle aber in die Beobachtung eines Arztes, der ihre Natur kennt, so werden die manifesten Erscheinungen bald beseitigt.

Die längste Dauer, die aus der Vorgeschichte wahrscheinlich gemacht werden konnte, ist die eines Falles von WINTROBE mit 22 und von VAN LEEUWEN mit 18 Jahren. Die hochgradigen Remissionen und Exacerbationen, die dem Verlauf der unbehandelten perniziösen Anämie das Gepräge geben, fehlen bei der Krankheit im allgemeinen. Leichtere Rückfälle nach Infekten, nach geringen Blutungen oder im Herbst und Winter werden öfter beobachtet (DAMASHEK).

Bekannt ist, daß analog der Lebertherapie der Perniciosa, die Eisentherapie der essentiellen hypochromen Anämie oft auch nur eine Remission, keine Dauerheilung bewirkt, wie das ja auch der S. 251 beschriebene Fall zeigt. Keineswegs aber tritt nach Aussetzen der Behandlung mit der von der BIERMERSchen Krankheit bekannten Regelmäßigkeit ein Rückfall ein. Immerhin müssen die Fälle auch nach Erreichen normaler Blutwerte überwacht werden, damit sich nicht

unbemerkt wieder eine Anämie ausbildet. Eventuell ist dauernde oder intermittierende Eisenbehandlung notwendig.

Der Beginn ist sehr selten genau festzulegen, da er so gut wie immer ein schleichender ist. Häufig läßt sich feststellen, daß nicht nur die Achylie, sondern auch Zungenschmerzen und andere Begleitsymptome der Anämie vorausgehen.

Man weiß bisher wenig darüber, was aus unbehandelten Fällen eigentlich wird. Da aber derartige Anämien nach dem Klimakterium immer seltener werden, muß man annehmen, daß es um diese Zeit zur Spontanausheilung kommt. Der tödliche Ausgang ist recht selten und wird eigentlich nur bei Hinzukommen von Komplikationen beobachtet. Immerhin sind Todesfälle auch bei unkomplizierten Fällen von KAZNELSON u. a. gesehen worden.

Die Krankengeschichten zweier besonders typischer Fälle mögen den Verlauf illustrieren.

Fall II. Emma Ta., geb. 1890. Angeblich seit dem 17. Lebensjahre „blutarm“. Seit 1926 (36 Jahre) Herzklopfen bei Anstrengungen, Kreuzschmerzen und Zungenbrennen. Oktober 1927 wegen Ekzem in der Hautklinik, dort wurde eine hypochrome Anämie (Hämoglobin 43%, Erythrocyten 4,5 Mill.) und eine Anacidität des Magensaftes festgestellt. Bei zahlreichen Nachuntersuchungen in den folgenden Jahren Hämoglobin zwischen 40 und 47% (s. Abb. 4). Leberpräparate in verschiedener Form und Eisen bis zu 6 g Ferr. red. ohne jeden Einfluß. Oktober 1929 Aufnahme in die Innere Klinik wegen stärkerer Schwäche (Hämoglobin 31%, Erythrocyten 3,2 Mill.). Nach 14 Tagen Ferr. red. 10 g Hämoglobin 49%, Erythrocyten 3,9 Mill. Nachuntersuchung im November 1929, Hämoglobin 67%.

Es handelt sich demnach um einen typischen Fall von essentieller hypochromer Anämie mit Achylie und Zungenbrennen, der über 2 Jahre mit ziemlich gleichbleibendem Befund beobachtet wurde, bis die Anämie durch große Eisendosen beseitigt wurde.

Fall III. Anna Kr., geb. 1884. Familienanamnese o. B. 1924 war Patientin wegen mäßig starker Gelenksbeschwerden ohne Fieber und objektiven Lokalbefund im Krankenhaus. In der Krankengeschichte wird ein Hämoglobinwert von 50, später von 45% erwähnt, ohne daß aus diesem Befund Folgerungen gezogen wurden. Im Winter 1931/32 fühlte sich Pat. ziemlich schwach, sie nahm aber nicht an Gewicht ab. Sie hatte Brennen an der Zungenspitze, wunde Mundwinkel, Kribbeln und „Nadelstiche“ in Händen und Füßen. Biochemische Behandlung half ebensowenig wie eine 3 Wochen lange *Badekur*, so daß Pat. vorübergehend *Invalidenrente* erhielt, die nach der Heilung mit Recht in Fortfall kam. Die Menstruation war im Winter 1931/32 ziemlich stark. Juni 1932 wurde die Pat. wegen einer Hammerzehe auf der chirurgischen Abteilung operiert. Die Anämie wurde als

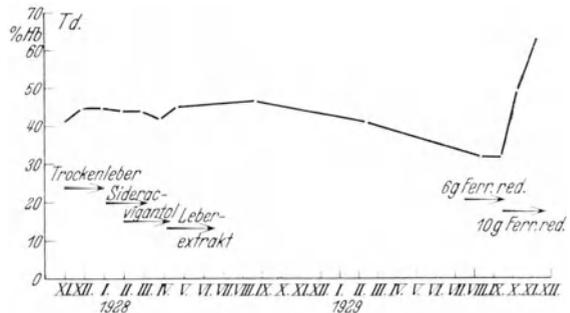


Abb. 4. Überlegenheit der Behandlung mit großen Eisendosen.

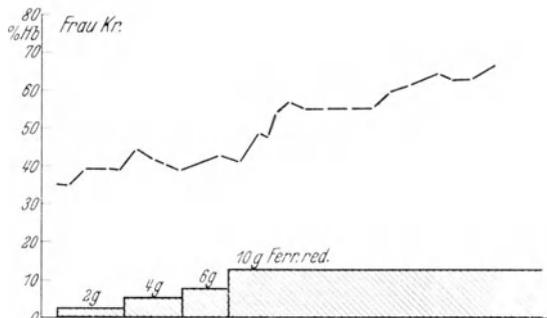


Abb. 5. Steigerung der Eisendosis bis zur Wirkungsschwelle.

perniziöse gedeutet und vergebens mit Leberpräparaten behandelt. Deswegen Verlegung zur Inneren Klinik. Hier Hämoglobin 40% bei 4 Mill. Erythrocyten. Atrophie der Zungenspapillen. Mäßig starke Parästhesien der Hände. Anacidität des Magensaftes (nicht mit Histamin untersucht). Auch hier brachten erst 10 g Ferr. red. eine eindeutige Besserung, während kleinere Dosen versagten (s. Abb. 5). Oktober 1933 seit mehr als 1 Jahr ohne Behandlung, bis auf geringe Parästhesien beschwerdefrei. Hämoglobin 75%.

Typischer Fall, der wahrscheinlich 8 Jahre bestand und zuletzt erfolglos als Perniciosa behandelt wurde. Remission durch Eisen, die auch nach Aussetzen der Behandlung bestehen blieb.

Besonderes Interesse bieten die Fälle, die erst das Bild einer essentiellen hypochromen Anämie, später das einer Perniciosa zeigen. Derartige Beobachtungen liegen so zahlreich vor, daß bei der relativen Seltenheit beider Leiden ein zufälliges Zusammentreffen auszuschließen ist. Beschrieben wurde derartige von DAMASHEK, WITTS, JAGIC und KLIMA, MOSKOWITZ, LENHARTZ u. a. (Literatur s. SCHULTEN). Es ist bisher nicht möglich, diese Fälle zu erklären. Zeitweise neigte man zu der Annahme, daß ein gewisser Grad von Magensekretionsschwäche zunächst zur essentiellen hypochromen Anämie führe und daß mit dem Fortschreiten der Magenwandatrophie ein Stadium einträte, das eine Perniciosa hervorrufe. Dagegen spricht doch, daß derartige hypochrome Vorstadien der Perniciosa nicht häufiger beobachtet werden und daß nicht öfter Perniciosa-krankte in Remission an hypochromen Anämien leiden. Da beide Leiden nicht selten, wie später noch erörtert werden soll, in derselben Familie beobachtet werden, also eine gemeinsame vererbliche Grundlage wahrscheinlich ist, so ist denkbar, daß in diesen Fällen zufällig beide Krankheitsanlagen auf ein Familienmitglied übertragen wurden.

Ein eigener derartiger Fall steht uns nicht zur Verfügung. Ich entnehme daher die Beschreibung eines solchen der Arbeit von LENHARTZ.

Fall IV. Agnes R., geb. 1902. Seit 1922 Mattigkeit, später Schwindel. 1924 Achylie festgestellt. Gelegentlich Durchfälle. 1926 Mundwinkelgeschwür und Zungenbrennen. 1. Aufnahme Mai 1926. Alabasterblasse Haut. Glatte Zunge. Achylie. Hämoglobin 32%, Erythrocyten 2,5 Mill., FI 0,6. Auf Eisen (BLAUDSche Pillen) Hämoglobin 67%, Erythrocyten 4,5 Mill., 4,5 kg Gewichtszunahme. Wohlbefinden. Januar 1927 wieder Blässe, diesmal mit Ikterus. Im Urin Urobilin und Urobilinogen, im Blut Hämatin. Hämoglobin 32%, leichtem Erythrocyten 1,3 Mill., FI 1,2. Nach Bluttransfusion und Arsen Hämoglobin 73%, Erythrocyten 4,3 Mill., 3. Krankenhausaufenthalt: Schwerste Anämie (Hämoglobin 20%) auch jetzt mit typischem Perniciosabefund. Der Exitus ließ sich damals (vor Einführung der Lebertherapie) nicht aufhalten. Die Sektion war auch für BIERMERSche Krankheit charakteristisch.

Verhältnismäßig junge Patientin, bei der schon Jahre vorher Achylie festgestellt worden war, erkrankt mit allen Erscheinungen einer essentiellen hypochromen Anämie, die auf Eisen rasch verschwinden. Wenige Monate später ebenso typische Perniciosa, die nach einer kurz dauernden Remission nach Arsen rasch zum Tode führt.

Es ist vielfach darüber gestritten worden, ob man hier vom Auftreten zweier Krankheiten nacheinander oder von einem atypischen Vorstadium der Perniciosa sprechen soll. Diese Frage artet naturgemäß leicht in einen Streit um Worte aus. Der wichtigste Punkt, der immer wieder für die Trennung beider Krankheitsbilder beigebracht werden muß, ist die grundsätzlich verschiedene therapeutische Beeinflussbarkeit durch Leber und Eisen.

Komplikationen.

Beim Zusammentreffen zweier Krankheiten oder Symptomkomplexe muß stets entschieden werden, ob hier ein Zufall oder ein innerer Zusammenhang besteht. Meist wird die Häufigkeit des Ereignisses entscheiden. Subjektive oder objektive *Gelenkerscheinungen* bei essentieller hypochromer Anämie sind so häufig, daß wohl ein Zufall auszuschließen ist. Es sind aber manchmal Zweifel möglich, ob hier die essentielle Anämie durch Gelenksbeschwerden kompliziert ist, oder ob nicht bei einer Polyarthrititis eine durch diese Infektion bedingte symptomatische Anämie besteht.

Geringe Gelenksbeschwerden zeigte Fall I.

Bei dem jetzt zu schildernden Fall standen die Gelenkschmerzen viel mehr im Vordergrund.

Fall V. Kathar. Eh., 47 Jahre, aber noch ohne klimakterische Erscheinungen. Sie will „immer“ etwas blaß gewesen sein. Seit einem Jahr starke Schmerzen in beiden Knien, dadurch sehr beeinträchtigte Gehfähigkeit. Es bestanden mäßige Gelenkschwellung, Knarren bei Bewegungen, kein pathologischer Röntgenbefund. Scheinbar als Nebenbefund wurde eine hypochrome Anämie (Hämoglobin 40%, Erythrocyten 3,9 Mill.), eine Anacidität und ein kleiner derber Milztumor festgestellt. Erhöhung der Temperatur bestand nie. Die Anämie ließ sich durch Eisen beseitigen, die Gelenkschmerzen gingen unter Pyramidon weitgehend zurück.

Eine Patientin sucht wegen Knieschmerzen das Krankenhaus auf. Es findet sich daneben eine Anämie, die kaum als symptomatische aufzufassen ist, zumal Milztumor und Anacidität dann nicht zu erklären sind.

Mit Recht betont NÄGELI immer wieder, daß bei der unbehandelten Perniciosa fast nie *Thrombosen* auftreten. Für die Fälle in Leberremission gilt das übrigens nicht, wir beobachteten dabei mehrfach typische Thrombosen. Es muß mit der Andersartigkeit der pathologischen Blutzusammensetzung zusammenhängen, daß sie bei der essentiellen hypochromen Anämie durchaus nicht selten sind.

Fall VI. So kam vor kurzem eine Patientin mit allen Erscheinungen einer Femoralthrombose zur Aufnahme, bei der eine Anämie von 24% Hämoglobin und 1,8 Mill. Erythrocyten festgestellt wurde. Die genaueste Untersuchung ergab keinen Anhalt für Blutung, Tumor oder Infektion. Die Milz war eben zu tasten. Der Magensaft enthielt zwar ausreichend Salzsäure, diese trat aber bei mehrfacher Untersuchung immer erst 30—50 Minuten nach Alkoholprobrank auf. Durch 10 g Ferr. red. ließ sich die Anämie völlig beseitigen.

Bekanntlich war eine der gefürchtetsten Komplikationen der Chlorose die Hirnvenenthrombose. Wir glauben, etwas Ähnliches auch bei einer hierher gehörigen Anämie gesehen zu haben.

Fall VII. 26jährige Pat. mit starken Menorrhagien, die 4 Monate vor der Krankenhausaufnahme durch Röntgenbestrahlung beseitigt wurden. Sie wurde trotzdem immer blasser und schwächer, es traten Parästhesien an den Händen und sehr starke Kopfschmerzen auf. Bald darauf erblindete sie. Bei der Aufnahme bestand eine hypochrome Anämie von 19% Hämoglobin, eine histaminrefraktäre Achylie, ein stark erhöhter Lumbaldruck bei sonst normalem Liquor und im Augenhintergrund beiderseits ein starkes Netzhautödem mit Blutungen, später eine Stauungsatrophie, die die Sehfähigkeit dauernd sehr stark beeinträchtigte. Die Anämie ließ sich rasch durch Eisen beseitigen. Wir halten für sehr wahrscheinlich, daß die Augenerkrankung durch eine Thrombosierung der abführenden Venen verursacht wurde. Vermutlich hätte sich die fast völlige Erblindung verhindern lassen, wenn die richtige Behandlung früher eingesetzt hätte.

Zusammentreffen von Perniciosa mit Hyperthyreoidismus und mit Diabetes mellitus dürfte nach Literaturberichten, die ich eindruckswise bestätigen kann,

häufiger sein als dem Zufall entspricht. Bei der essentiellen hypochromen Anämie scheint das nur für den Morbus Basedow zu gelten; wir sahen zweimal bei dieser Krankheit einen derartigen anämischen Symptomkomplex.

Menstruationsanomalien und Graviditäten finden sich außerordentlich häufig bei der essentiellen hypochromen Anämie. Von ihnen und der Frage ihrer pathogenetischen Bedeutung soll später noch die Rede sein.

Differentialdiagnose.

Es wurde schon erwähnt, daß Blutungen, Läsionen des Magen-Darmkanals und Schwangerschaften oft in der Vorgeschichte von Fällen auftraten, die die Symptomatologie der essentiellen hypochromen Anämie aufweisen. Hier ist immer die Frage, ob Blutung, Schwangerschaft usw. die alleinige Ursache oder eine von vielen Bedingungen der Anämie sind oder ob endlich die Blutarmut mit den anderen Erscheinungen nur zufällig zusammentrifft. Bei dem jetzigen Stande unseres Wissens sind hier die Grenzen zweifellos fließende. Es wird manchmal willkürlich sein, ob man z. B. von einer symptomatischen Blutungsanämie reden oder ob man im gegebenen Fall die konstitutionelle Komponente so hoch bewertet, daß man ihn als essentielle Anämie verstärkt oder ausgelöst durch Blutungen bezeichnen will. Das beiliegende Schema (Abb. 6) mit den sich überschneidenden Kreisen soll die Verhältnisse erläutern. Ziemlich scharf zerlegt die Mittellinie die Fälle in hyperchrome,

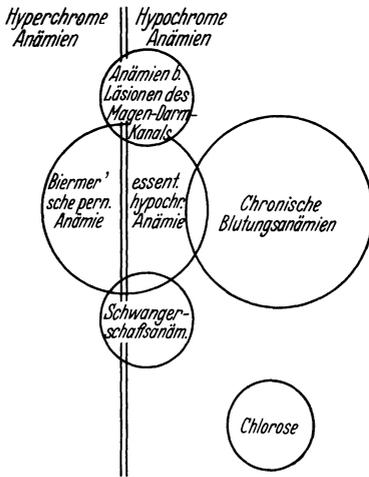


Abb. 6. Abgrenzung und Überschneidung der verschiedenen Anämieformen.

megalocytäre Anämien, die übrigens meist auf Leber ansprechen, und in hypochrome, mikrocytäre, die einer Eisenbehandlung zugänglich sind. Sowohl die „essentiellen“ Krankheitsbilder (perniziöse und essentielle hypochrome Anämie) wie die bei Schwangerschaft und Magen-Darmveränderungen können hypo- und seltener hyperchrom sein. Essentielle und symptomatische Krankheitsfälle lassen sich dabei nicht immer scharf trennen. Ein Fall, der diese Schwierigkeiten demonstriert, ist z. B. der folgende:

Fall VIII. Luise D., geb. 1903. 1927 Abort. 1928 Geburt mit ziemlich starken Blutungen, Hämoglobin erst 23, später 33%. Seitdem viel Kopfschmerzen, Schwindel und Schwäche. Behandlung mit Leberextrakt. 1930 Medizinische Poliklinik, Hämoglobin 46%, Erythrocyten 4 Mill. 1932 zweite Geburt, dabei wurde wieder die Anämie von 42% festgestellt und ohne Kenntnis der Vorgeschichte eine Schwangerschaftsanämie angenommen. Pat. bekam dann Eisen, einige Wochen später hatte sie in der Medizinischen Poliklinik 58% Hämoglobin. Damals wurden zuerst eine histaminrefraktäre Achylie und ein Milztumor festgestellt.

Es ist nicht möglich, zu entscheiden, ob hier eine eigenartige, jahrelang nicht regenerierende Blutungsanämie oder eine essentielle hypochrome Anämie bei gehäuften Schwangerschaften vorliegt.

Genau so wird die Frage offenbleiben müssen, ob man von einer symptomatischen Magenanämie sprechen soll oder von einer essentiellen Anämie bei Magenveränderungen. Wir neigen im allgemeinen zu der letzten Auffassung,

denn sicher sind, wie nachher noch ausgeführt werden soll, die meisten operativen Eingriffe am Magen-Darmkanal nur eine Bedingung, die bei Disponierten eine Anämie auslösen kann.

Besondere praktische Wichtigkeit hat die *scharfe Trennung von der perniziösen Anämie*. Sie ist in den meisten Fällen auch schon klinisch ohne besondere Schwierigkeiten möglich, wenn man nur die wichtigsten Punkte berücksichtigt. Ich habe diese in einer früheren Arbeit zusammengestellt und führe die Tabelle hier nochmals an.

	Perniziöse Anämie	Essentielle hypochrome Anämie
Geschlecht	Frauen weniger häufig als Männer	fast nur Frauen
Alter	meist 50—60	meist 30—40
Verlauf ohne Therapie	mit Remissionen tödlich	chronisch, meist nicht tödlich
Lebertherapie	hilft so gut wie immer	unwirksam
Eisentherapie	völlig wirkungslos	hilft so gut wie immer
Aussehen	blaßgelblich	blaßweiß
Zunge	meist Atrophie und Glossitis	manchmal Atrophie und Glossitis
Magensaft	immer achylisch	meist an- oder subacid
Nervensystem	meist mehr oder minder schwere Neuritis oder Myelose	manchmal Parästhesien
Färbeindex	über 1	unter 1
Einzelerythrocytenvolumen	übernormal	unternormal
Mittlerer Erythrocytendurchmesser	übernormal	unternormal
PRICE-JONES-Kurve	Rechtsverschiebung	Linksverschiebung
Anisocytose	vermehrt	vermehrt
Leukocytenzahl	erniedrigt	normal oder vermindert
Neutrophile	übersegmentiert	manchmal übersegmentiert
Eosinophile	vermindert	normal
Monocyten	vermindert, altkernig	normal
Bilirubin im Serum	vermehrt	normal oder erniedrigt
Hämatin im Serum	oft vorhanden	fehlt immer
Urobilin und Urobilinogen im Urin	meist stark vermehrt	normal oder ganz leicht vermehrt

Schwieriger liegen die Dinge, wenn die Anämie eindeutig *hypochrom* ist. Die wichtigsten Ursachen, die namentlich in der gemäßigten Zone als Ursache für solche Anämien in Frage kommen, sind Blutung, Infektion, Carcinom und Nierenkrankheit. Es ist bekannt, daß geringfügige *Blutungen* über lange Zeit übersehen und unterschätzt werden können, namentlich wenn sie aus dem Magen-Darmkanal stammen. Andererseits darf man aber auch nicht in das Gegenteil verfallen und sich allzu schnell mit der Erklärung einer Anämie durch Blutung zufrieden geben. Bei jedem Mißverhältnis zwischen Stärke und Dauer der Blutung und der Anämie muß man daran denken, daß andere, und zwar vorwiegend konstitutionelle Momente zur Unterhaltung der Anämie beitragen, und daß somit ein Krankheitsbild vorliegt, das Berührungspunkte zum Formenkreis der essentiellen hypochromen Anämie hat. In diesen Fällen sollte man stets die Anamnese besonders sorgfältig aufnehmen und auf Magensaftstörungen und die anderen mehr oder minder charakteristischen Veränderungen fahnden.

Dasselbe gilt, wie an anderer Stelle schon ausgeführt wurde, für die im Verlaufe einer *Schwangerschaft* beobachteten Anämien.

So hatten wir vor kurzem einen Fall (Fall IX) in Behandlung, der eine 1897 geborene Frau betraf, die zwischen 1919 und 1930 acht Schwangerschaften durchmachte, von denen 6 durch künstlichen Abort beendet wurden. 1922 wurde wegen Magengeschwürs eine große Resektion vorgenommen; seitdem ist Pat. achylisch. Anfang 1931 wurde eine Anämie (Hämoglobin 45%) festgestellt, die bis Mitte 1933 allen therapeutischen Versuchen auch mit sehr großen Eisendosen trotzte. Die Menstruation war zeitweise, aber nicht immer, sehr stark; immerhin gelang die Beseitigung der Anämie bald, als die Pat. durch Röntgenstrahlen sterilisiert wurde.

Manche, vor allem chronische Infektionen, führen zwar manchmal zu einer Anämie, man sollte aber namentlich bei Lungentuberkulose vorsichtig mit der Annahme eines solchen Zusammenhanges sein und auch nach anderen Anämieursachen suchen, eventuell an ein zufälliges Zusammentreffen mit einer essentiellen Anämie denken.

Ein besonders schwieriges Kapitel ist das des Zusammenhanges zwischen *Lues und Anämie*. Daß die Lues so gut wie nie Veranlassung zur Entstehung einer hyperchromen perniciosaaartigen Anämie gibt, darüber dürfte heute Einigkeit bestehen. Anders bei hypochromen Anämien. Es ist selbstverständlich, daß bei zwei so häufig auftretenden Dingen, wie eine Spätluess und Anämie — von den häufigeren sekundär luischen Anämien soll hier abgesehen werden — verhältnismäßig oft mit einem zufälligen Zusammentreffen zu rechnen ist. Der Beweis, daß die Anämie Folge der Lues ist, dürfte nur schwer zu bringen sein. Man muß schon verlangen, daß die Anämie längere Zeit unter Beobachtung in gleicher Weise bestanden hat und dann unter einer antiluischen Behandlung verschwindet. Theoretisch sind zwei Wege denkbar, auf denen die Lues zur Anämie führt: einmal könnten die Spirochäten direkt das Knochenmark in diffuser Form angreifen; über das Vorkommen eines solchen Ereignisses ist pathologisch-anatomisch nichts bekannt. Zum anderen könnte eine anderweitige luische Organerkrankung toxisch zur Störung der Blutbildung führen. Auch diese Möglichkeit dürfte nicht häufig verwirklicht sein. Jedenfalls geht es sicher nicht an, beim Zusammentreffen von Anämie und positiver Wa.R., also bestehender oder überstandener Lues, ohne weiteres von luischer Anämie zu reden. Auch von diesen Fällen wird mancher zu den essentiellen Anämien gerechnet werden müssen.

Zu den Infektionen, die mit größter Regelmäßigkeit zur Anämisierung führen, gehört die der Herzklappen mit dem *Streptococcus viridans*, die *Endocarditis lenta*. Da auch bei der essentiellen hypochromen Anämie manchmal subfebrile Temperaturen, Herzgeräusche und Milztumor auftreten können, ist die Möglichkeit einer Fehldiagnose gegeben. Bei sorgfältiger Untersuchung dürfte aber doch immer die Entscheidung zu treffen sein.

Besonders schwerwiegend ist das Übersehen eines *malignen Tumors* als Anämieursache. Keinesfalls darf der Erfolg der Behandlung gegen die Diagnose Carcinom verwandt werden. Es ist immer wieder erstaunlich, wie gut auch bei ausgedehnten Carcinomen namentlich des Magen-Darmkanals die begleitende Anämie auf große Eisendosen anspricht. In höherem Alter sollte man daher mit der Diagnose einer essentiellen Anämie sehr zurückhaltend sein und eher an ein okkultes Carcinom denken.

Gewisse Schwierigkeiten können manchmal auch die Anämien machen, die bei *hepatolienalen Erkrankungen* auftreten. Typische Lebercirrhosen werden meist leicht als solche erkannt werden, atypische, besonders solche, die an das von BANTI geschilderte Bild erinnern, können große Schwierigkeiten machen. Endlich muß bei unklaren chronischen Anämien auch immer an *aplastische Anämie* gedacht werden. Das Krankheitsbild wird meist gleichgesetzt mit dem der Aleukia haemorrhagica oder der Panmyelophthise. Die für diese Krankheit charakteristische Herabsetzung der Zahlen von Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten mit den klinischen Zeichen der Anämie, der Ulcerationen und der hämorrhagischen Diathese braucht namentlich im Anfangsstadium keineswegs alle drei Systeme gleichmäßig zu betreffen und die Fälle mit besonderer Beteiligung des erythropoetischen Apparates, eben die aplastischen Anämien, werden manchmal verkannt. Die genauere Untersuchung wird aber dann doch eine gewisse Leukopenie und Thrombocytopenie aufdecken. In Zweifelsfällen spricht dann das völlige Versagen der Eisentherapie auch mit größten Dosen und die Größe der Milz gegen essentielle hypochrome Anämie und für aplastische Anämie.

Die Differentialdiagnose gegenüber der *Chlorose* besitzt keine größere praktische Bedeutung mehr, da dieses Krankheitsbild so gut wie verschwunden ist. Die wenigen Autoren, die für beide Erfahrungen haben, betonen, daß bei der Chlorose das besonders eigenartige grünliche Aussehen besteht, daß die Magensaftwerte normal oder erhöht sind (ARNETH), daß die Krankheit schon auf kleine Eisendosen anspricht und daß Zungenerscheinungen stets fehlen (DAMASHEK). Vor allem handelt es sich ja auch um eine Erkrankung des Jugendalters. Eine Trennung gegenüber der von manchen Autoren aufgestellten Spätklorose scheint einstweilen unmöglich, vermutlich sind die Erkrankungen identisch.

Die Differentialdiagnose gegenüber *Sprue* wird vor allem bei PLUMMER-VINSON-Fällen in Betracht gezogen werden müssen. Die charakteristischen Spruestühle werden meist die Entscheidung treffen lassen.

Pathologische Anatomie.

Es ist verständlich, daß über die Pathologie eines Leidens, das nur selten zum Tode führt, wenig bekannt ist. Im allgemeinen scheint der Befund dürftig und uncharakteristisch zu sein. Die Milz soll einfach hyperplastisch ohne wesentliche Strukturveränderungen sein (WITTS). In einem Punkte stimmen alle Beobachter überein: Daß die Ausdehnung des roten Knochenmarks pathologisch stark ist; das wurde sowohl bei Sektionen (SPENSON, WITTS) wie durch Knochenmarkpunktionen am Lebenden (DAMASHEK, KAZNELSON u. a.) gefunden. Immer handelte es sich um ein rein normoblastisches Knochenmark, Megaloblasten wurden in den Blutbildungsstätten ebensowenig wie im Blut gefunden. Die Hypertrophie des Knochenmarks steht in einer gewissen Parallele zu den Verhältnissen bei der Perniciosa, wo auch die Anämie trotz starken Zellgehaltes des Knochenmarks vorhanden ist. Ob dabei die Annahme einer „Knochenmarksperrre“ berechtigt ist, scheint mir noch nicht bewiesen.

Pathogenese.

Über die Ursache der essentiellen hypochromen Anämie ist viel geschrieben worden, man hat aber dabei den Eindruck, daß sich die Autoren die Sache oft etwas zu einfach gemacht haben.

Zunächst ist bei manchen Fällen eine *familiäre Disposition* unverkennbar, sei es, daß die gleiche Krankheit, sei es, daß Achylie, Glossitis und vor allem perniziöse Anämie bei Blutsverwandten angetroffen werden. In einer Arbeit konnte ich (SCHULTEN) ohne Schwierigkeit 10 Familienkrankengeschichten aus der Literatur zusammentragen, bei denen beide Anämieformen zusammen auftraten. Besonders instruktiv sind Berichte von GRAM, der 3 perniziöse und 2 essentielle hypochrome Anämien bei Familienmitgliedern aufdecken konnte, und von WITTS, der je 3 Fälle in einer Familie sah. Eine solche Häufung kann bei der relativen Seltenheit der Krankheiten keine zufällige sein. Über eine eigene derartige Beobachtung sei kurz berichtet:

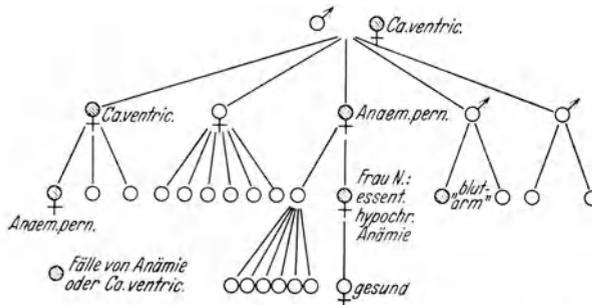


Abb. 7. Stammbaum mit Häufung von Anämie und Magencarcinom.

Erscheinungen. Beide bekommen Leberextrakt, die Mutter mit, die Tochter ohne Erfolg. Bei unserer Pat. konnte die Anämie dann rasch durch Eisen beseitigt werden. Sie wird aber auch jetzt noch etwas anämisch, wenn sie die Behandlung aussetzt. Bei der Mutter bestand, wie wir feststellen konnten, eine typische Perniciosa, ebenso nach der Krankengeschichte bei einer 1923 gestorbenen Base. Eine weitere Verwandte soll „blutarm“ sein; daß 2 Familienmitglieder an Magenkrebs gestorben sind, ist vielleicht Zufall. (Stammbaum s. Abb. 7.)

Bei einem anderen Fall (Fall XI) brachte uns erst das familiäre Auftreten auf die richtige Diagnose.

Ein 22jähriger Mann litt an einem gut kompensierten angeborenen Herzfehler. Er erkrankte dann mit Blässe und Schwäche. Da subfebrile Temperaturen bestanden, dachte der Arzt an eine Endocarditis lenta. Die Mutter vermutete eine Perniciosa, eine Krankheit, die sie bei einem Vetter kennengelernt hatte. Bei der Aufnahme bestand eine hypochrome Anämie (Hämoglobin 35%). Der Verdacht auf ein blutendes Magengeschwür konnte nicht aufrechterhalten werden, da alle Klagen fehlten, der Röntgenbefund negativ war und Blut im Stuhl bei fleischreicher Kost negativ wurde. Der Magensaft war subacide (freie HCl 8, Gesamtsäure 12). Auf Eisen verschwand die Anämie. Beim Fehlen einer anderen Ursache, der familiären Belastung und dem guten Eisenerfolg scheint mir die Diagnose essentielle hypochrome Anämie sehr wahrscheinlich.

Das starke Überwiegen der Frauen bei der Erkrankung läßt daran denken, daß *innersekretorische Einflüsse* der Geschlechtsdrüsen hier eine Rolle spielen, ähnlich wie es bei der Chlorose angenommen wird. Man darf aber nicht übersehen, daß zwei andere ätiologische Faktoren, nämlich starke Menstruationsblutungen und Schwangerschaften auf indirektem Wege sicher teilweise die Geschlechtsdisposition erklären können.

Vor allem amerikanische (STRAUSS, CASTLE u. a.) und englische (DAVIDSON und Mitarbeiter) Autoren haben die *Ernährung* ihrer Patienten untersucht. Im allgemeinen kamen sie zu dem Resultat, daß von besonderen Fällen, z. B. dem Vitamin C-Mangel, abgesehen, mangelhafte Ernährung erwachsene Menschen

nicht anämisch macht (WITTS u. a.). Wohl aber fanden sie gehäuft Blutarmut, wenn zu einer schlechten Kost, vor allem einer solchen, die arm an Eisen und tierischem Eiweiß war, Magensaftstörungen, starke Menstruationsblutungen und Schwangerschaften hinzutraten. DAVIDSON beschäftigte sich besonders mit dem Eisengehalt der Nahrung und bezeichnet als Grenzwert täglich 15 mg, unterhalb dessen es leicht zur Anämie kommen kann. STRAUSS fand eine Disposition zu solchen Anämien, wenn weniger als dreimal in der Woche Fleisch, Obst oder Gemüse gegessen wurde. Daß gewisse Ernährungseinflüsse mitspielen, wird durch die schon erwähnte Tatsache wahrscheinlich gemacht, daß die Krankheit bei den sozial schlechter gestellten Bevölkerungskreisen häufiger auftritt (WINTROBE).

Der Einfluß von Blutungen, besonders von Menstruationsblutungen, wurde schon erwähnt. Diese sind oft recht stark (VAUGHAN u. a.). Bestimmt sind diese aber nur in einigen Fällen eine Teilursache.

Dasselbe gilt von *Schwangerschaften*, besonders wenn sie gehäuft in kurzer Zeit auftreten oder durch Abort mit starker Blutung enden. Daß sicher vielfach zu Unrecht eine einfache Schwangerschaftsanämie angenommen wird, während in Wirklichkeit eine Schwangerschaft zu einer bestehenden Anämie hinzugetreten ist, wurde bereits an einer Krankengeschichte gezeigt (s. S. 258). Übrigens fand WITTS bei seinem Material in der Schwangerschaftshäufigkeit keine Unterschiede gegenüber gesunden Frauen.

Im Mittelpunkt der ätiologischen Fragen bei dieser Krankheit hat von jeher der *Magen* gestanden. Eine scheinbar sehr einleuchtende Theorie nimmt an, daß durch den Mangel an Salzsäure die Eisenresorption aus der Nahrung gestört ist und so die Anämie entsteht. Für diese Auffassung scheinen vor allem die Fälle zu sprechen, wo nach operativen Eingriffen am Magen der Symptomkomplex auftritt (s. z. B. Fall I). Die Häufigkeit dieses Ereignisses wird verschieden hoch angegeben. Bei einer großen Zahl von Magenresezierten fand RIEDER etwa ein Drittel Anämische. Ungewöhnlich hoch liegen die Zahlen von GUTZEIT. Dieser Autor stellte fest, daß von 11 Magenresezierten 10 anämisch wurden, von 20 Gastroenterostomierten 7. Etwa die Hälfte der Fälle war achylisch. Dieser Autor steht übrigens auf dem Standpunkt, daß nicht die postoperative Magensekretionsstörung, sondern die Gastroenteritis Ursache dieser Anämie sei. Wir glauben, daß weder das eine noch das andere in dieser einfachen Form richtig ist. Gegen die ausschließliche ätiologische Bedeutung der Achylie läßt sich folgendes vorbringen. Längst nicht jeder Achyliker wird anämisch (FABER 41%). Vor allem müßten, wenn der Zusammenhang so einfach wäre, doch alle Perniciosakranken in Leberremission früher oder später eine hypochrome Anämie bekommen, da alle völlig achylisch sind. In der Tat scheint etwas Derartiges vorzukommen (BEEBE und LEWIS), es handelt sich aber doch um ein seltenes Ereignis. Auch haben Reihenuntersuchungen gezeigt, daß Männer und Frauen etwa gleich häufig an Achylie leiden. Endlich werden doch nicht selten bei Menschen, die nicht achylisch sind, Anämien beobachtet, die allem Anschein nach hierher gehören und alle Symptome der essentiellen hypochromen Anämie zeigen, bis auf die Zungenatrophie, die wohl meist den Magenwandverhältnissen parallel verläuft. Zum Schluß sei noch erwähnt, daß alle Versuche, die Fälle durch Zufuhr großer Mengen Salzsäure und Pepsin günstig zu beeinflussen, fehlgeschlagen sind (HEATH). Die Bezeichnung „agastriische Anämie“ (MORAWITZ) sollte auf

die Fälle beschränkt bleiben, bei denen wirklich der Magen ganz oder fast ganz entfernt worden ist. Nur bei diesen tritt mit solcher Häufigkeit eine Anämie, und zwar meist eine hyperchrome auf, daß man die Blutarmut als direkte Folge des Eingriffs auch ohne die Annahme einer besonderen Disposition ansehen kann. Immerhin wird der Symptomkomplex doch so häufig auch durch kleinere Magenoperationen ausgelöst, daß man diese Möglichkeit bei der Indikationsstellung mit in Rechnung setzen sollte. Daß das Fehlen des endogenen Faktors von CASTLE nicht die Ursache für die Entstehung der essentiellen hypochromen Anämie sein kann, wird schon dadurch bewiesen, daß dieser Wirkungsstoff bei den meisten darauf untersuchten Fällen im Magensaft vorhanden war. Daß auch der exogene Faktor bzw. eine Kombination beider nicht das schädliche Agens sein kann, zeigen die Versuche von BEEBE und WINTROBE, die eine Mischung von normalem Magensaft und Fleisch aufeinander wirken ließen und dann an ihre Patienten ohne Erfolg verfütterten; bei Perniciosakranken läßt sich dadurch bekanntlich eine rasche Blutremission erzielen. Setzt man andererseits statt Fleisch eine sehr eisenreiche gemischte Nahrung normalem Magensaft einige Stunden aus und gibt dieses Gemisch den Kranken mit essentieller hypochromer Anämie, so bessert sich die Anämie, während die unverdaute Nahrung, die etwa 16—20 mg Eisen enthält, ohne jeden Einfluß bleibt (METTIER, KELLOGG und RINEHART). Also auch hier ein Wechselspiel von exogenen (Nahrungs-) und endogenen (Magensaft-) Stoffen.

Wir kommen somit zu dem Schluß, daß neben Blutungen, Schwangerschaften und Ernährung die Achylie sicher eine wesentliche pathogenetische Rolle bei vielen Fällen spielt. „Die“ Ursache der Erkrankung ist sie bestimmt nicht. Sie ist eine der Bedingungen, die bei Disponierten den Symptomkomplex auslösen kann. Es geht daher auch nicht an, hier von gastrogenen Anämien zu sprechen. Wir kennen somit eine Reihe von Umständen, die den Eintritt einer solchen Anämie begünstigen können. Voraussetzung dafür scheint aber eine bestimmte, sicher zum Teil ererbte Konstitution zu sein.

Das Schwinden fast aller Erscheinungen nach Eisenzufuhr macht es wahrscheinlich, daß hier eine echte Ersatztherapie getrieben wird, d. h., daß bei der Anämie irgendwie im Organismus ein Eisenmangel besteht. Bewiesen ist aber auch diese Annahme noch nicht.

Therapie.

Über die Behandlung der Krankheit besteht fast völlige Einigkeit. Das Mittel der Wahl ist *Eisen*. Die Eisentherapie der Anämien hat ein eigenartiges Schicksal gehabt. Nach ihrer Einführung in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts und den glänzenden Erfolgen vor allem bei der Chlorose geriet sie allmählich immer mehr in Mißkredit. Einmal offenbar infolge der Verwendung „verbesserter“, in Wirklichkeit aber mehr oder minder unwirksamer Präparate, dann auch, weil die optimale Dosierung noch nicht erkannt war. Es ist vor allem das Verdienst STARKENSTEINS und seiner Schule, die Eisentherapie auf eine rationelle Grundlage gestellt zu haben. Er teilt bekanntlich die Eisenverbindungen ein in solche mit Ferro- und Ferrieisen, mit komplex gebundenem Eisen und in organische Eisenverbindungen. Seine experimentellen Untersuchungen zeigen in voller Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung, daß eine wesentliche

Wirkung nur der ersten (Ferro-Eisen) und der dritten (komplex gebundenes Eisen) Gruppe zukommt.

Das einfachste Eisenpräparat ist *metallisches Eisen* in Form von *Ferr. red.*, das in saurer Lösung in Ferro-Eisen übergeht und insofern der ersten Gruppe zuzurechnen ist. Erst die letzten Jahre haben gelehrt, dieses Mittel in einer für praktisch alle Zwecke genügenden Dosierung zu geben. Während früher selten 1 g überschritten wurde, gibt man heute mindestens 2 g (ROSENTHAL), 3—6 g (KAZNELSON), ja bis 10 g (SCHULTEN). Wohl die beste Form der Medikation ist die in Pillen zu 0,2 g. Die Verträglichkeit dieser hohen Dosen ist immer wieder erstaunlich, nur ein kleiner Bruchteil der Patienten klagt über Magendruck oder Magenschmerzen, manchmal treten auch Durchfälle auf. Oft verschwinden trotz Fortsetzung der Therapie diese Nebenerscheinungen wieder, in anderen Fällen ist man gezwungen mit der Dosierung herunterzugehen, selten, sie ganz auszusetzen.

Vermutlich werden nur verhältnismäßig geringe Mengen des Eisens im Magen in lösliche Form gebracht und resorbiert. Zum mindesten gilt dies für Fälle mit Achylie. Wenn aus theoretischen Gründen angenommen wurde, daß das Mittel bei völliger Achylie ohne Zugabe von Salzsäure überhaupt nicht wirken könne, so ist diese Ansicht, wie vielfältige Erfahrung zeigt, sicher irrig. Daß Zugabe von HCl den Wirkungsgrad manchmal verbessern kann, zeigt Abb. 3.

Eine eigenartige Erscheinung, auf die ich schon wiederholt aufmerksam gemacht habe (SCHULTEN), ist die der sog. *therapeutischen Schwelle*. Das heißt, bis zu einer gewissen, für jeden Fall verschiedenen Dosierung tritt keine erkennbare Heilwirkung auf, bei einer verhältnismäßig geringen Steigerung der Eisenmenge steigt dann der Hämoglobingehalt plötzlich stark an (s. Abb. 4 und 5). Es fehlt dabei meist die von der Lebertherapie bekannte Latenzzeit, schon am 2. oder 3. Tag kann der Blutfarbstoffgehalt deutlich erhöht sein. Zunahmen von mehreren Prozenten am Tag sind keine Seltenheit.

Die ersten Tage der Behandlung sind von einer Reticulocytenvermehrung begleitet (s. Abb. 2), deren Höhe wie bei der Perniciosa etwa umgekehrt proportional den Erythrocytenausgangswerten ist. Die absolute Höhe ist allerdings meist niedriger als bei der BIERMERSchen Krankheit, auch ist der Erythrocytenanstieg im Durchschnitt nicht so stürmisch wie bei diesem Leiden. Versager kommen natürlich auch hier vor, sie sind aber selten.

Zweifellos wird *Ferr. red.* im Magen in Ferrochlorid umgewandelt, und so liegt es nahe, das Eisen dem Patienten gleich in dieser Form zu geben. Eisenchlorid ist nicht haltbar, es bedarf Zusätze zur Stabilisierung und wird dadurch verteuert. Derartig stabilisiertes Ferrochlorid ist jetzt nach den Angaben von STARKENSTEIN als Ferrostabil, in England als Ferronyl (WITTS) im Handel. Seine Wirkung ist zweifellos recht gut, die Dosierung wesentlich geringer als die des *Ferr. red.* Es scheint, als wenn die Bekömmlichkeit wirksamer Ferrochlorid-dosen etwas besser ist als die wirksamer Ferrum reductum-Dosen. Im allgemeinen wird man mit 0,1—0,5 g Ferrostabil optimal dosieren. Das Molekül besteht etwa zur Hälfte aus Eisen. Bei den Literaturangaben über Eisenmedikation ist leider nicht immer angegeben, ob sich die Zahlen auf metallisches Eisen, auf das eisenhaltige Molekül oder auf irgendeine eisenhaltige Lösung beziehen.

Etwa gleichwertig dem Ferrochlorid scheint das Ferrum carbonicum zu sein, meist verordnet in Form des Ferrum carbonicum sacharatum mit einem Eisengehalt von etwa 10%. Auch hier wird, auf Eisen bezogen, bis etwa 500 mg pro Tag gegeben (2 g ROSENTHAL, 2—3 g WITTS, 5,4 g MURPHY).

BLAUDSche Pillen bestehen u. a. aus Ferrum sulfuricum und Kalium carbonicum, die sich zu Ferrum carbonicum umsetzen. Der Eisengehalt ist relativ niedrig, er beträgt 0,028 g. Sehr wesentlich ist, daß die Pillen frisch und weich sind.

Der Hauptvertreter der komplex gebundenen Eisenpräparate ist das *Eisenammoniumcitrat*, das sich vor allem in Amerika weitester Verbreitung erfreut und diese nach den Literaturberichten auch verdient. Das Molekül (Ammonium) 6 (Citrat 3 Fe 2) enthält etwa 17% Eisen. Die Angaben über die nötige Dosierung liegen zwischen 2 g (ROSENTHAL), 6 g (HEATH, CASTLE) und 4—8 g (WITTS). Es wird meist in 25%iger wäßriger Lösung gegeben.

Fast das einzige Ferripräparat, das in der neueren Literatur empfohlen wird, ist das Ferrihydroxyd (Idozan), das WITTS in einer Menge von 1,5—2,2 g pro Tag gibt. Im übrigen sind eigentlich alle Autoren darüber einig, daß alle Ferripräparate den Ferro- und Komplexverbindungen so unterlegen sind, daß sie nicht konkurrieren können. Ebenso werden alle organischen, vor allem alle Blut- und Hämoglobinpräparate als Mittel zur Blutregeneration bei derartigen Anämien als wirkungslos abgelehnt. Ihre Verordnung ist daher nicht mehr gerechtfertigt und sollte von Kassen und ähnlichen Organisationen nicht mehr genehmigt werden. Es gibt bisher keine klinischen oder experimentellen Untersuchungen, die den an solche Forschungen zu stellenden Anforderungen entsprechen und die eine in einem vernünftigen Verhältnis zu ihrem Preis stehende Wirksamkeit dieser Mittel bei Anämien beweisen.

Daß früher und auch noch jetzt so viele wertlose Präparate im Handel sind und daß die optimale Dosierung bei der Eisenmedikation so lange nicht erkannt wurde, beruht wohl ganz wesentlich auf der Tatsache, daß man bisher zu wenig die strengen Anforderungen wissenschaftlicher Experimente an therapeutische Versuche gestellt hat. Es sollte eigentlich nicht mehr möglich sein, daß Heilmittel gegen Anämie oder auch gegen andere krankhafte Veränderungen in wissenschaftlichen Zeitschriften empfohlen würden, ohne daß sie kritisch erprobt sind. Das ist bei der Therapie chronischer Anämien verhältnismäßig einfach, da nur eine leicht zu bestimmende Erfolgsgröße — der Hämoglobingehalt — vorliegt. Voraussetzung ist aber natürlich, daß man mehrere Wochen lange behandlungsfreie Vorperioden anwendet und auch nach deren Abschluß alle Bedingungen, also vor allem Ernährung, Ruhe oder Bewegung usw. weiter völlig gleich hält und nur die eine Größe, die Therapie, variiert. Auch hier muß man Geduld haben, mehrere Wochen bei einem Mittel und einer Dosis bleiben und vor einer Änderung der Behandlung eine neue behandlungsfreie Periode einschieben. Weiter kann man nur aus einer größeren Zahl von Fällen allgemeingültige Regeln ableiten. Das sind alles Dinge, die dem Theoretiker selbstverständlich sind, aber in klinischen Arbeiten noch lange nicht genügend Beachtung finden.

Theoretisch sehr interessant sind die Versuche von HEATH, Eisen bei essentiellen hypochromen und ähnlichen Anämien *parenteral* zu geben. Er fand, daß bei dieser Form der Medikation das gegebene Eisen ziemlich genau der Eisenmenge entsprach, die schätzungsweise für die Neubildung der Blutfarbstoff-

moleküle zur Erreichung des gefundenen Hämoglobinanstiegs notwendig ist. Die Versuche machen außerordentlich wahrscheinlich, daß die Eisenwirkung eine Mangenersatz- und keine Reiztherapie ist und daß von dem peroral gegebenen Eisen vermutlich nur ein kleiner Bruchteil resorbiert wird. Durchschnittlich entsprachen in der Wirksamkeit 1000 mg Eisen peroral 32 mg Eisen parenteral. Trotzdem wird in der Praxis stets der perorale Weg vorzuziehen sein, da es noch nicht möglich ist, Eisen ohne unangenehme Nebenwirkungen zu injizieren.

Über weitere Einzelheiten der Eisentherapie siehe die zusammenfassende Arbeit von v. BOROS.

Über alle anderen therapeutischen Maßnahmen, die von dem einen oder anderen Autor empfohlen worden sind, kann ich mich kurz fassen, da fast nichts davon einer kritischen Nachprüfung standgehalten hat.

Arsen wird von WITTS ausdrücklich als unnötig abgelehnt. Bekanntlich läßt sich die Anämie, die bei jungen Ratten bei reiner Milchnahrung auftritt, nicht durch Zufuhr von reinem Eisen, wohl aber durch Eisen mit ganz geringen Kupferzusätzen beheben (HART und Mitarbeiter). Diese Tatsache hat dazu geführt, auch menschliche Anämien mit Eisen + Kupfersalzen zu behandeln. Die Wahrscheinlichkeit einer Wirkungssteigerung durch diese Kombination ist schon deswegen gering, weil alle käuflichen Eisenpräparate erhebliche Spuren von Kupfer enthalten. MILLS glaubt auch bei essentieller hypochromer Anämie durch Zusatz von 3 mg Kupfer zu 6 g BLAUDScher Pillenmasse eine Verbesserung des Erfolges gesehen zu haben, HEATH und ROSENTHAL lehnen eine derartige Wirkungssteigerung ausdrücklich ab.

Natürlich wurden auch Versuche gemacht, die Krankheit mit der bei Perniciosa so wirksamen *Lebertherapie* zu beheben. Diese Versuche sind fast alle *negativ* ausgefallen. Man muß bedenken, daß gerade die Wirkungslosigkeit der Lebertherapie bei diesen „atypischen perniziösen Anämien“ den Hauptanstoß zur Aufstellung des Krankheitsbildes gab. So lehnen KAZNELSON und ROSENTHAL ausdrücklich jede Leberwirkung ab. HEATH meint, daß sie „wenig Einfluß“ habe. Nur MURPHY glaubt, daß sich die Eisenwirkung durch Zusatz von Leber und Leberextrakt noch steigern ließe. Allerdings sind die von ihm angegebenen Unterschiede nicht sehr erheblich. Der Autor gibt in Übereinstimmung mit fast allen anderen Forschern zu, daß Leberextrakt allein völlig wirkungslos ist, und zwar sowohl der, der bei der menschlichen Perniciosa wirksam ist, wie der, der bei der Blutungsanämie der Hunde einen günstigen Einfluß hat. Einzig und allein VAN DER HOOF findet einen gewissen Einfluß des Leberextraktes. Magenpräparate werden von ROSENTHAL ausdrücklich als völlig wirkungslos bezeichnet. Vitamin B-Präparate, also vor allem Gerstenextrakte, die bei manchen hyperchromen Anämien erfolgreich angewendet werden, hatten auf die essentielle hypochrome Anämie keinen Einfluß (DAVIDSON).

Selten sind die Fälle so schwer, daß zur Beseitigung akuter Lebensgefahr eine *Transfusion* nötig wird, die wir ja bei der Perniciosa noch ziemlich oft zu Hilfe nehmen müssen, um die erste Zeit zu überbrücken.

Milzextirpation hat keinen Einfluß auf die Krankheit (WITTS).

In den englisch sprechenden Ländern spielt noch immer die Lehre von den *fokalen Herdinfektionen* eine große Rolle, und so ist es nicht auffallend, daß auch gegen die essentielle hypochrome Anämie Beseitigung von Foci vor allem in der Mundhöhle empfohlen wurde. In England wendet sich WITTS und in Amerika

STURGIS scharf gegen dieses Vorgehen, weil sie häufig ungeheilte Patienten mit „sanierter Mundhöhle“, d. h. nach Extraktion fast aller Zähne sahen; durch Eisen ließ sich die Krankheit dann leicht beseitigen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß für die Praxis nur die Eisentherapie in Frage kommt, und zwar in Form von Ferrum reductum bis 10 g, Ferrostabül bis 0,5 g, Ferrum carbonicum sacharatum bis 5 g, Ferri-Ammonium-Citrat bis 8 g. Von anderen Methoden ist es sehr unwahrscheinlich, daß sie neben der so wirksamen Eisentherapie je praktische Bedeutung erlangen werden.

Wenn sonst in letzter Zeit neue Krankheitsbilder oder Symptomkomplexe aufgestellt wurden, so mußte vielfach der therapeutische Teil resigniert sein, weil wirksame Heilmittel noch nicht bekannt waren. Ganz anders bei der essentiellen hypochromen Anämie. Eisen in richtiger Form und Dosierung angewandt, beseitigt die Krankheitserscheinungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in kurzer Zeit. Gerade dieser therapeutische Erfolg ist eine wichtige Stütze für die Einheitlichkeit der Krankheit. Gewiß lassen sich auch Blutungs- und ähnliche Anämien durch Eisen zum Verschwinden bringen. Aber hier bleibt es eine rein symptomatische Behandlung, die im Rahmen der Therapie des Grundleidens angewandt werden muß. Bei der essentiellen hypochromen Anämie aber stößt die Eisenbehandlung in den Kern der Krankheit vor und beseitigt nicht nur die Anämie, sondern ebenso prompt die allgemeine Schwäche, das Zungenbrennen, die Parästhesien, den Nagelzerfall, die Durchfälle und andere Nebenerscheinungen. Immer wieder erlebt man es, daß derartige Patienten nach jahrelanger Krankheit wieder gesunde Menschen und vollwertige Arbeiter werden. Deswegen scheint es mir besonders wichtig, daß die Kenntnis von der Diagnostik und Therapie des Leidens möglichst bald eine allgemeine wird. Dazu beizutragen sollte Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein.

VI. Über die Beteiligung des Eiweiß an den Lebensvorgängen.

Von

ERNST GÜNTHER SCHENCK-Heidelberg.

Inhalt.	Seite
Literatur	270
Die energetische und die stoffliche Betrachtungsweise des Stoffwechsels (RUBNER und C. v. VORR)	274
I. Die Entwicklung des Hühnchens	276
Der Wechsel der Stoffwechselformen S. 276. — Wechsel der ausgeschiedenen N-haltigen Abbauprodukte S. 277. — Die Beziehungen zwischen den verschiedenen Stoffwechselformen S. 277. — Die Beteiligung des Eiweiß S. 278. — Wärmeproduktion und Gasstoffwechsel (energetische Vorgänge) S. 278. — Die Masse der organisierten Gewebeproteine als Maß der Umsetzungsgröße S. 278. — Das „Eiweiß“ und die Theorien über seine Konstitution S. 279. — Der Umbau der Gewebeseiweißstoffe des Hühnerembryos im Laufe der Entwicklung S. 280. — Der Umbau der Eiweißstoffe als allgemeiner Vorgang im lebenden Gewebe S. 281.	
II. Stoffwechselform, Eiweißbau und Reaktionen auf zugeführte Nährstoffe . . .	284
Abhängigkeit des Baus der Gewebeproteine von den zugeführten Nährstoffen S. 284. — Die Gewebeseiweißstoffe als Gleichgewichtssysteme S. 284. — Die Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels vom Eiweiß her S. 284. — Gegensatz: Fett und Glucogen-Fett und Gewebeseiweiß S. 285. — Die Wandlung des Fetts — Abnützungquote, Umsetzungsquote S. 287. — Die Einheit des Eiweißstoffwechsels S. 289. — Das Verhalten der Aminosäuren im Organismus S. 289. — Beziehungen dieser zu den Kohlehydraten S. 290. — Die spezifisch-dynamische Wirkung S. 290. — Theorien S. 291. — Spezifisch-dynamische Wirkung als Folge der Einstellung eines Gleichgewichts S. 291. — Die spezifisch-dynamische Wirkung von Fetten und Kohlehydraten als gleichgeordneter Vorgang S. 291. — Verhalten des Organismus bei verschiedenen Formen einseitiger Ernährung S. 292. — Fehlen lebenswichtiger Aminosäuren S. 294. — Hunger und Überernährung S. 295. — Krankhafte Vorgänge S. 296. — Die Vermehrung des lebenden Eiweiß S. 298. — Das Maß der Umsetzungsgröße: Oberfläche oder Maße der Gewebeproteine S. 300. — Die Schwankungen des sog. Grundumsatzes S. 300.	
III. Beziehungen zwischen Proteinen, Peptonen und Aminosäuren in den Geweben	301
Die Entstehung der Albumine und Globuline des Blutplasmas S. 302. — Abhängigkeit dieser in ihrem Bau von dem Bau der Gewebeproteine S. 302. — Veränderungen in pathologischen Zuständen S. 303. — Peptone und deren physiologische Wirkung S. 305.	
IV. Die regulierenden Faktoren	306
Stoffwechselprodukte S. 306. — Mineralien S. 306. — Hormone S. 307. — Störungen im Stoffwechselgeschehen als Folge von Hormonmangel S. 307. — Diabetes mellitus und Insulin S. 308. — Adrenalin S. 309. — Thyroxin S. 309. — Die Anpassung des Gewebes an Unter- und Überfunktion hormonaler Systeme S. 310. — Erleichterung dieser Anpassung durch geeignete Ernährung S. 311. Vitamine S. 312. — Nervöse Regulation S. 313.	

Literatur.

- ABDERHALDEN u. CAMPÉ: Beitrag zur Kenntnis des Schicksals von in den Magendarmkanal eingeführten Aminosäuren. *Z. physiol. Chem.* **81**, 473 (1911).
- u. MARKWÄLDER: Über die Verwertung einzelner Aminosäuren im Organismus des Hundes unter verschiedenen Bedingungen. *Z. physiol. Chem.* **72**, 63 (1911).
- u. WERTHEIMER: (1) Ernährung und Inkretwirkung. VI. Thyroxinwirkung bei Verfütterung verschieden zusammengesetzter Nahrung. *Pflügers Arch.* **213**, 328 (1926).
- — (2) Über das Verhalten des Glykogens im Organismus bei Abwesenheit des Vitamin B-Komplexes. *Pflügers Arch.* **230**, 601 (1932).
- u. verschiedene Mitarbeiter: Fütterungsversuche mit Aminosäuren und Eiweißkörpern. *Z. physiol. Chem.* **1912—16**.
- ABELIN: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe IV. *Biochem. Z.* **154**, 52 (1924).
- ALLEN: Experimentelle Studien an Diabetes. *J. of exper. Med.* **31**, 363 (1920); *J. amer. med. Assoc.* **74**, 571 (1920).
- BANG, J.: Über Resorption und Assimilation von Eiweiß und Aminosäuren. *Biochem. Z.* **74**, 278 (1916).
- BAUR: Histologische Untersuchungen über die Fettspeicherung nach Kohlehydrataufnahme. *Dtsch. Ges. inn. Med.* 1931. S. 403.
- BERG: Sind die Schollen des in den Leberzellen gespeicherten Eiweiß vital präformierte Gebilde? *Pflügers Arch.* **194**, 102 (1922).
- BERNHARDT: Grundsätzliches zur klinischen Stoffwechsellhre. Das Wesen des sog. Grundumsatzes. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, 1471 (dort weitere Lit.).
- BERY u. BANGUËSS: Tryptophane Metabolism. *J. of biol. Chem.* **98**, 171 (1932).
- BICKEL: *Med. Klin.* **1925**, Nr 29.
- BLOOR: Fat assimilation. *J. of biol. Chem.* **24**, 447 (1916).
- BOEHM: Beiträge zur Physiologie der Drüsen (L. ASHER). Über den feineren Bau der Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen. *Z. Biol.* **51**, 409 (1908).
- BOHR u. HASSELBALCH: Über die Kohlensäureproduktion des Hühnerembryos. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **10**, 149 (1900).
- BORNSTEIN: Die Zersetzung von Eiweiß und Aminosäuren der Nahrung, gemessen am Ammoniak des Blutes. *Biochem. Z.* **212**, 137 (1929).
- u. HOLM: Über den respiratorischen Stoffwechsel bei alimentärer Glykämie I. *Biochem. Z.* **130**, 209 (1922).
- CATHCART: (1) The influence of carbohydrates and fats on protein metabolism. *J. of Physiol.* **39**, 311 (1909).
- (2) The influence of fat and carbohydrates on the Nitrogen distribution in the urine. *Biochemic. J.* **16**, 747 (1922).
- CAHN-BRONNER: Über das Verhalten der Eiweißspeicherung in der Leber bei enteraler und parenteraler Zuführung von verschiedenen Eiweißabbauprodukten. *Biochem. Z.* **66**, 289 (1914).
- EULER, v. u. CLUSMANN: Carotin (Vitamin A) und Thyroxin. *Z. physiol. Chem.* **213**, 21 (1932).
- FISCHER, A. u. BLANKENSTEIN: Untersuchungen über die chemische Konstitution der Serum-eiweißkörper I—III. *Biochem. Z.* **220**, 380; **224**, 211; **228**, 437 (1930).
- FISCHLER: Physiologie und Pathologie der Leber, 2. Aufl., 1925.
- FOLIN: *Amer. J. Physiol.* **13**, 117 (1925).
- u. BERGLUND: (1) The retention and distribution of amino azids with especial reference to the urea formation. *J. of biol. Chem.* **51**, 395 (1922).
- — (2) The amino acid content of the blood in normal and pathologic conditions. *J. of biol. Chem.* **58**, 845 (1923).
- and DENIS: Proteins metabolism from the standpoint of blood and tissues analysis *J. of biol. Chem.* **11**, 87; **12**, 141 (1912).
- FREUND u. GRAFE: Über die Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes bei Warmblütern durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem. *Arch. f. exper. Path.* **93**, 285 (1922).
- FRIDERICIA: Untersuchungen über die Harnsäurebildung und die Nukleoproteinbildung beim Hühnerembryo. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **26**, 1 (1911).

- GEELMUYDEN: Die Neubildung von Kohlehydrat im Tierkörper. *Erg. Physiol.* **21 I**, 274; **22**, 51 (1923).
- GESSLER: Die Wärmeregulation des Menschen. *Erg. Physiol.* **26**, 185 (1928).
- GIGON: Lang dauernde Zuckerzufuhr und Glykogenbildung im Tierkörper. *Z. exper. Med.* **40**, 1 (1924).
- GRAFE, E.: (1) Die Wirkung einer längeren, überreichlichen Kohlehydratkost ohne Eiweiß auf den Stoffwechsel an Mensch und Tier. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **113**, 1 (1913).
- (2) Beiträge zur Kenntnis der Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißkörper. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **118**, 1 (1915).
- (3) Gesamtstoffwechsel bei schweren chronischen Anämien des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **118**, 148 (1915).
- GRAFE, E. u. KOCH: Über den Einfluß lang dauernder starker Überernährung auf die Intensität der Verbrennungen im menschlichen Organismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **106**, 564 (1912).
- GRUBER: Einige Bemerkungen über den Eiweißstoffwechsel. *Z. Biol.* **42**, 407 (1901).
- GUDERNATSCH u. HOFMANN: Amino acids as factors in growth and differentiation. *Amer. J. Physiol.* **97**, 527 (1931).
- HARI, P.: Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Energieumsatz und Eiweißstoffwechsel beim Hungern. *Biochem. Z.* **66**, 1 (1914).
- HERZFELD u. KLINGER: Beiträge zur Chemie der Eiweißkörper. *Biochem. Z.* **83**, 228 (1917).
- HIRAI u. GONDA: Über Dopa-Hyperglykämie. *Biochem. Z.* **189**, 92 (1927).
- HOESSLIN u. LESSER: Die Zersetzungsgeschwindigkeit des Nahrungs- und Körpereiweiß. *Z. physiol. Chem.* **73**, 345 (1911).
- HONDA, I.: (1) Beiträge zur Physiologie der Drüsen (L. ASHER). Die Wirkung von Fleisch auf den respiratorischen Umsatz mit Fett gefütterter Ratten. *Biochem. Z.* **185**, 173 (1927).
- (2) Fortgesetzte Untersuchungen über den Einfluß von Fleischaufnahme je nach dem vorausgegangenen Ernährungszustand. *Biochem. Z.* **191**, 34 (1927).
- JOST: Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidosis. *BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 5, S. 606. 1928.
- JUNKERSDORF: (1) Beiträge zur Physiologie der Leber. I. Hungerzustand; II. Einseitige Ernährung mit Eiweiß. *Pflügers Arch.* **186**, 238 (1921).
- (2) Beiträge zur Physiologie der Leber. IV. Das Verhalten der Leber bei Eiweißfütterung nach vorausgehender Glykogenmast. *Pflügers Arch.* **192**, 305 (1921).
- KLEIN, G. u. K. TANBÖCK: Argininstoffwechsel und Harnstoffgenese bei höheren Pflanzen. *Biochem. Z.* **251**, 10 (1932).
- KÖGL: Die Chemie des Auxins und sein Vorkommen im Pflanzen- und Tierreich. *Naturwiss.* **1933**, 17.
- KOSSEL, A.: Protamine und Histone. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1929.
- KOSSEL, A. † u. E. G. SCHENCK: Untersuchungen über die basischen Eiweißstoffe; ein Beitrag zu ihrer Entwicklungsgeschichte. *Z. physiol. Chem.* **173**, 278 (1928).
- KREHL, L. v.: *Pathologische Physiologie*, 14. Aufl., S. 108. 1932.
- KREHL u. MATTHES: Wie entsteht die Temperatursteigerung des fiebernden Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **38**, 284 (1897).
- KRUMMACHER, O.: Das Gesetz der isodynamen Vertretung und die spezifisch-dynamische Wirkung. *Erg. Physiol.* **27**, 188 (1928).
- KUSMINE: Untersuchungen über Eigenschaften und Entstehung der Lymphe. VI. Über den Einfluß der Lymphagoga (Lebergifte) auf die Leber. *Z. Biol.* **46**, 554 (1905).
- LANDERGREN: Untersuchungen über die Eiweißumsatzung des Menschen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **14**, 112 (1903).
- LANG, K. u. BRAUN: Weitere Untersuchungen über den individuellen chemischen Aufbau der menschlichen Bluteiweißkörper. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 708 (1932). Dort frühere Literatur.
- LAUTER: Über Beziehungen zwischen Eiweißminimum und Mineralstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1926**, 913.
- LEATHES and RAPER: The fats. Monographie 1925.
- LICHTWITZ: (1) Diabetes mellitus. *MAHR-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 4. 1.
- (2) *Klinische Chemie*, S. 261. Berlin: Julius Springer 1931.

- LÖHR: Extrainsulärer Diabetes. *Klin. Wschr.* **1932**, 1134.
- LÜTHJE: Stoffwechselversuch an einem Diabetiker mit spezieller Berücksichtigung der Frage der Zuckerbildung aus Fett. *Z. klin. Med.* **39**, 397 (1900); **43**, 225 (1901); **44**, 22 (1902).
- u. BERGER: Wie kommt retinierter Stickstoff im Organismus zur Verwendung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **81**, 278 (1904).
- LUCK: Die spezifisch-dynamische Wirkung. *Erg. Physiol.* **33**, 103 (1931).
- MCCOLLUM and HOOGLAND: Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors I—III. *J. of biol. Chem.* **16**, 299, 317, 321 (1914).
- MAYER u. DENGLER: *Zbl. Physiol.* **1906**, 257.
- MESSERLI: Über die Resorptionsgeschwindigkeit der Eiweiße und ihrer Abbauprodukte im Dünndarm. *Biochem. Z.* **54**, 446 (1913).
- MICHAUD: Beitrag zur Kenntnis des physiologischen Eiweißminimums. *Z. physiol. Chem.* **59**, 405 (1909).
- MIESCHER: Histochemische und physiologische Arbeiten. Gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden. Leipzig: F. C. W. Vogel 1897.
- MIJAZAKI u. ABELIN: Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe II. Die spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlehydrate und Fette.
- MITCHELL and HAMILTON: *The Biochemistry of the amino-acids*. Monographie. New York 1929.
- MÜLLER, FR. V.: Stoffwechselprobleme. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 513, 544.
- MURRAY, H. A.: Correlations between growth, differentiation and metabolism rate in the chicken embryo. *J. of Physiol.* **20**, 60 (1925); *J. gen. Physiol.* **9**, 1, 405, 603 (1925); **10**, 337 (1926).
- NEEDHAM, J.: *Chemical Embryology*. Cambridge Univ. Press 1931.
- NOORDEN, V.: (1) *Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts*, Bd. 3, S. 203. 1903.
— (2) Zur funktionellen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1933**, 78.
— u. ISAAK: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*. Berlin: Julius Springer 1927.
- OSBORNE: (1) Maintenance experiments with isolated proteins. *J. of biol. Chem.* **13**, 233 (1912).
— (2) Amino-acids in nutrition and growth. *J. of biol. Chem.* **17**, 325 (1914).
— (3) Nutritive value of proteins in growth. *J. of biol. Chem.* **20**, 351 (1915).
— (4) Amino acid minimum for growth. *J. of biol. Chem.* **25**, 1 (1916).
— (5) Nutritive value of Lactalbumin. *J. of biol. Chem.* **59**, 339 (1924).
- OSBORNE and MENDEL: The rôle of gliadin in nutrition. *J. of biol. Chem.* **12**, 473.
- OXIADIS: Über den Einfluß der chemischen Zusammensetzung auf die Gewebsatmung. *Biochem. Z.* **245**, 52 (1932).
- PASCHKIS: Die Stellung der Leber im intermediären Eiweißstoffwechsel. *Z. exper. Med.* **81**, 156 (1932); *Z. klin. Med.* **19**, 581 (1932).
- PETRÉN: *Slg Abh. Verdgskrhk.* **8**, 115 (1927).
- PFLÜGER: Über einige Gesetze des Eiweißstoffwechsels. *Pflügers Arch.* **54**, 333 (1893).
— u. JUNKERSDORF: Über die Muttersubstanzen des Glykogens. *Pflügers Arch.* **131**, 201 (1910).
- PORGES u. ADLERSBERG: *Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost*. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1929.
- RICHTER: Neuere Gesichtspunkte über Leberkrankheiten. *Verh. Ges. Verdgskrhk.* 9. Tagg **1929**, 203.
- RÖSE u. BERG: Über die Abhängigkeit des Eiweißbedarfes vom Mineralstoffwechsel. *Münch. med. Wschr.* **1918**, 1011.
- ROSENFELD, G.: Die Schicksale des Fetts. *Med. Klin.* **1**, 709 (1932); dort frühere Literatur.
- RUBNER: (1) Die Vertretungswerte der hauptsächlich organischen Nahrungsstoffe im Tierkörper. *Z. Biol.* **19**, 312 (1883).
— (2) Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. 1902.
— (3) Über den Eiweißansatz. *Arch. f. Physiol.* **1911**, 67.
— (4) Isodynamie und spezifisch-dynamische Wirkung der Nährstoffe. *BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 5, S. 138. 1928.

- SANDMEIER: Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. *Z. Biol.* **31**, 12 (1895).
- SCHENCK, E. G.: (1) Untersuchungen über das Globulin bei Tieren, gesunden und kranken Menschen. *Arch. f. exper. Path.* **150**, 160 (1930).
- (2) Über eine „Genealogie“ der Eiweißstoffe. *Naturwiss.* **18**, 824 (1930).
- (3) Untersuchungen über das Verhalten der Eiweißstoffe bei der Bebrütung des Hühner-eis. *Z. physiol. Chem.* **211**, 111 (1932).
- (4) Über die Beeinflussbarkeit der Blutzuckerregulation durch Eiweißstoffe, Aminosäuren und deren Derivate I und II. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 201 (1932); **170**, 546 (1933).
- u. H. K. KUNSTMANN: Über die Abhängigkeit des Baus der Proteine des Blutserums von den Stoffwechselfvorgängen im Organismus. *Z. physiol. Chem.* **215**, 87 (1933).
- u. H. SCHLÜTER: Untersuchungen über die Eiweißstoffe im Blut und Gewebe sowie im Harn bei Nierenerkrankungen. *Arch. f. exper. Path.* **169**, 343 (1933).
- u. H. WOLLSCHITT: Untersuchungen über die Abhängigkeit des Baues der Gewebe-eiweißstoffe von der Stoffwechselform des Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **170**, 151 (1933); **173**, 260 (1933).
- SCHIRLITZ: Über die Beziehungen von Blutzuckerhöhe, spezifisch-dynamische Wirkung und Verbrennung bei einer Anzahl von Kohlehydraten. *Biochem. Z.* **183**, 23 (1927).
- SLYKE, VAN: The fate of protein digestion produkts in the body III—V. *J. of biol. Chem.* **16**, 197, 213, 231 (1913).
- u. G. MEYER: The amino-acid Nitrogen of the blood. Preliminary experiments on protein assimilation. *J. of biol. Chem.* **12**, 399 (1912).
- SOERENSEN: Die Konstitution der löslichen Proteinstoffe als reversibel dissoziabile Komponentensysteme. *Kolloid-Z.* **53**, 102, 170, 306 (1931).
- STARLINGER u. WINANDS: Über das Verteilungsverhältnis zirkulierender Eiweißkörper im Verlaufe krankhafter Zustände. *Z. exper. Med.* **60**, 138 (1928).
- STAUB: Pankreas. *BETHE-BERGMANN*, Bd. 16, 1, S. 557. 1930.
- STRAUB: Über die Bedingungen des Auftretens von Glykosurie nach Kohlenoxyd-Vergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **38**, 139 (1897).
- STÜBEL, H.: Die Wirkung von Adrenalin auf das in der Leber gespeicherte Eiweiß. *Pflügers Arch.* **185**, 74 (1920).
- THANNHAUSER: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, S. 129. 1930.
- THERMAN: Zur Frage der Zuckerausscheidung im Diabetes mellitus bei Fütterung mit verschiedenen Eiweißsubstanzen. *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **17**, 1 (1905).
- TRAUTWEIN: Veränderungen der Bluteiweißkörper bei Thrombose im Vergleich zu anderen Erkrankungen. *Z. exper. Med.* **76**, 236 (1931).
- VALER: Über verschiedenen Schwefelgehalt der Hämoglobine verschiedenen Ursprungs. *Biochem. Z.* **190**, 444 (1927).
- VOIT, C. v.: (1) Über die Ausscheidungswege der stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte aus dem Tierkörper. *Z. Biol.* **4**, 297 (1868).
- (2) Über den Eiweißumsatz bei Zufuhr von Eiweiß und Fett. *Z. Biol.* **5**, 329 (1869).
- (3) Das Isodynamiegesetz. *Münch. med. Wschr.* **49**, 233 (1901).
- WASSERMANN: (1) Über Speicherung, Entspeicherung und Wiederspeicherung der Fettorgane. *Verh. anat. Ges.* **1929**, 181.
- (2) Die histologischen Grundlagen der Fettspeicherung. *Z. Kreislaufforsch.* **23**, 665 (1931).
- WERTHEIMER: Stoffwechselregulationen. *Pflügers Arch.* **213**, 262 (1926); **216**, 779 (1927).
- WILSON and LEWIS: Comparative studies of the metabolism of amino-acids. *J. of biol. Chem.* **85**, 559 (1929).
- WOHLFEIL: Über chemische Veränderungen des Serums, insbesondere seiner Eiweißkörper nach Infektion, Immunisierung und bei der Immunität. *Z. Immunforsch.* **72**, 387 (1931); **74**, 229 (1932).
- ZELLER: Der Einfluß von Fett und Kohlehydrat bei Eiweißhunger auf die Stickstoffausscheidung. *Arch. f. Physiol.* **1914**, 213.

Die energetische und stoffliche Betrachtungsweise des Stoffwechsels (RUBNER und C. v. VOIT).

RUBNER (4) schreibt 1928 im „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“:

„Außer einer bestimmten kleinen Menge Eiweiß drückt sich der Bedarf der Zellen nicht stofflich, sondern energetisch aus. Die Quelle der Energie, ob Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat, ist gleichgültig, nur auf die Befriedigung des Energiebedarfs überhaupt kommt es an. Der Energieinhalt ist also ein Maß für die Zwecke des Ernährungsvorganges und die Leistungen des Körpers.“

Diese Gedanken bildeten das Fundament, auf dem sich im Zusammenhang mit den wegweisenden Arbeiten RUBNERS der Hauptteil der Untersuchungen über den Stoffwechsel des Menschen und der Tiere aufbaute, die in den letzten 40 Jahren unternommen wurden. Sie brachten in folgerichtiger Entwicklung und Weiterführung allenthalben so viele neue Erkenntnisse, daß man neben der energetischen Betrachtungsweise die stoffliche vernachlässigen zu dürfen meinte, um so mehr, als es nie gelang, hier zu einer einheitlichen Auffassung zu kommen.

RUBNER würdigte diese stoffliche Betrachtungsweise durchaus, wenn er schrieb: „Man darf aber nicht annehmen, daß bei den Vorgängen der Ernährung die Wärmebildung das Primäre und Entscheidende ist. Im einzelnen kennen wir das nicht, was man den Lebensprozeß nennt . . .“, aber er glaubte die Vorgänge beim Stoffumsatz nicht berücksichtigen zu müssen, solange keine Ergebnisse vorlagen, die den seinen in ihrer allgemeinen Bedeutung gleichwertig waren.

Wir wissen, daß der Energieumsatz Ausdruck stofflicher Vorgänge ist, wir wissen, daß er eine Vielheit von Prozessen einheitlich umkleidet; und wir fühlen deswegen, nachdem der Energiewechsel im wesentlichen geklärt erscheint, die Notwendigkeit, auf die Grundlagen selbst zurückzugehen, von der Wirkung, der Äußerung, die einen Vorgang kenntlich macht, uns diesem selbst zuzuwenden.

Dabei erwachen alte Gedanken in neuen Tatsachen wieder und deswegen möchte ich, bevor ich versuche einen Plan zu entwickeln, nach dem, wie ich meine, die stofflichen Vorgänge in Zellen und Organen ablaufen, Äußerungen C. v. VOITS anführen; denn dieser war immer mit Leidenschaft bemüht, gegenüber der rein energetischen summarischen Betrachtungsweise — obgleich er selbst den Boden für sie bereitete und sie weitgehend gefördert hat — die stoffliche zu verteidigen, die ihm einen um vieles tieferen Einblick zu gewähren schien.

Im Jahre 1901 hat er zum letzten Male seine Gedanken darüber zusammengefaßt; sie seien hier angeführt:

„Die Ursachen der Zersetzung finden sich in der Organisation in den Zellen. Die Masse dieser Zellen und die Fähigkeit derselben, die Stoffe zu zerlegen, bestimmt den Umsatz. Es ist unzweifelhaft nachgewiesen, daß das den Zellen zugeführte Eiweiß am leichtesten in seine Komponenten zerfällt, dann die Kohlehydrate, am schwierigsten die Fette. Die Zersetzung geht solange in den Zellen fort, bis ihre Zersetzungsfähigkeit erschöpft ist. Es können auf die Zellen allerlei Einflüsse einwirken, welche ihre Zersetzungsfähigkeit ändern, sie erhöhen oder vermindern. — Je nach der Qualität und Quantität der eingeführten Nahrung ändert sich die Zersetzung der einzelnen Nahrungsstoffe. — Bei einer gegebenen Beschaffenheit der Zellen wird zuerst das zur Verfügung stehende Eiweiß angegriffen und es wird ausschließlich Eiweiß zersetzt, wenn genügend davon den Zellen geboten wird; ist durch das zugeführte Eiweiß die Fähigkeit der Zellen, Eiweiß zu zersetzen, noch nicht erschöpft, dann wird von dem zur Verfügung stehenden Kohlehydrat und Fett zerstört, solange bis die Zelle nichts mehr zersetzen kann.“

Aus diesem stofflichen Verbrauch gehen nun die Wirkungen hervor . . . dies ist dann der aus dem Stoffwechsel abgeleitete Kraftwechsel . . . Man kann nun aber auch den umgekehrten Weg der Betrachtung einschlagen, also vom Kraftwechsel ausgehen und auf den Stoffwechsel schließen . . . Aber man darf nicht schließen, daß die Muskelarbeit oder der Wärmeverlust die direkte oder nächste Ursache für diesen Mehrzerfall ist; die Ursachen sind die eigentümlichen Bedingungen der Organisation und die Muskelarbeit usw. sind nur Faktoren, welche auf jene Ursachen begünstigend wirken und die Fähigkeit der Zellen, zu zersetzen, erhöhen. Das Bedürfnis nach Kraft kann doch unmöglich die Ursache der Stoffzerstörung sein, so wenig wie das Bedürfnis nach Geld das letztere ohne weiteres in unsere Tasche schafft. Ich halte daher an meinem „alten Standpunkt“, dem rein stofflichen, zur Erklärung der Vorgänge des Stoffwechsels und der Ernährung fest, und ich bin überzeugt, daß sich dabei am klarsten und einheitlich die Vorgänge des Stoffverbrauches, die ja ausschließlich stoffliche sind, entwickeln lassen.

Wenn ich diese Trennung der beiden Gebiete des Stoffwechsels und des Kraftwechsels vernahm, so tut dies aber noch nicht dar, daß ich den letzteren und . . . für gleichgültige Dinge halte; ich wollte nur einer Vermengung derselben vorbeugen, welche nur Unklarheiten und Nachteile mit sich bringt.

Denn die ausschließliche Beachtung der Wirkungen und die Ausdrückung derselben in Wärmeeinheiten bei Fragen des Stoffwechsels hat dazu geführt, daß so manche glauben, es genüge zu wissen, ob die gegebene Nahrung die genügende Verbrennungswärme liefert, und daß man auf die besondere Bedeutung des Eiweißes sowie des Fettes und der Kohlehydrate nicht mehr geachtet hat.“

Soweit die Ansichten VOITS und RUBNERS. Sie waren, wie wir sehen, sich der Tatsache noch bewußt, daß die „stoffliche“ und die „energetische“ Anschauungsweise auf so ganz verschiedenen Ebenen der Betrachtung liegen, daß sie nicht ohne weiteres miteinander vereinigt werden können. Jetzt, da die energetische Betrachtung so erfolgreich im Vordergrunde steht, fällt diese Diskrepanz nicht mehr so sehr ins Auge, um so mehr, als es noch nicht gelungen ist, eine einheitliche und umfassende Theorie der stofflichen Erscheinungen zu bilden. Es gibt noch keinen Schlüsselgedanken, und so liegt ein ungeheures Tatsachenmaterial ungeordnet da.

Ich meine also, daß eine fruchtbare Weiterentwicklung der Lehre vom Stoffwechsel jetzt wieder einer Wendung zum „Stofflichen“ hin bedarf und daß von neuen Tatsachen und Erkenntnissen *hier* ausgehend jene Verknüpfung zwischen Stoff- und Energiewechsel gesucht werden muß, welche schon VOIT und RUBNER, jeder von seiner Seite her, zu erstreben suchten. Einen Beitrag aber hierzu sollen diese Ausführungen bilden.

Jeder Organismus in lebensstüchtigem Zustande ist dadurch ausgezeichnet, daß er auf Veränderungen der Nahrungszufuhr mit Veränderungen seiner Stoffwechselercheinungen antwortet; diese Labilität, diese Vielheit von dauernd nebeneinander ablaufenden Prozessen macht es uns aber unmöglich, jeweils eine bestimmte Organisation des lebenden Gewebes aufzudecken und bestimmten Stoffwechselvorgängen zuzuordnen. Das wäre die unbedingte Voraussetzung für die Gewinnung einer Arbeitsgrundlage. An einem Tier oder einem isolierten Organ können wir, wie gesagt, dieses Ziel nicht erreichen, wenn wir es nicht unter besondere Bedingungen der Ernährung versetzen, es also unter einem Zwang aus seinem Stoffwechselgleichgewicht bringen und damit einen bestimmten Reaktionsablauf veranlassen. Aber diese Methode hat zu viele unübersehbare Unsicherheiten in sich.

Und so erhebt sich die Frage, ob es einen Organismus gibt, der unter physiologischen Bedingungen bei einem Überfluß von Nährstoffen aller Art aus diesen jeweils ganz vorwiegend einen herausgreift und verwendet; das heißt mit anderen

Worten, ob es möglich sei, die Stoffwechselprozesse eines Organismus (also Fett-Kohlehydrat-Verbrennung usw.), die wir stets zeitlich fast nebeneinander in einer unübersehbaren Zahl von Umsetzungen ablaufen sehen, sich über längere Zeitläufe hin hintereinander vollziehen zu lassen. Damit wäre ein Anhaltspunkt geschaffen, und wir könnten, von diesem ausgehend, Rückschlüsse auf die Vorgänge ziehen, denen wir im allgemeinen unsere Aufmerksamkeit schenken.

Was experimentell unmöglich zu schaffen ist, liefert uns die Natur selbst in einem fast idealen Fall und dieser soll hier als Beispiel betrachtet werden.

I. Die Entwicklung des Hühnchens.

Die Vorgänge bei der *Entwicklung des Hühnchens*, die schon so oft Ausgangspunkt fruchtbarer Betrachtungen waren, erfüllen weitgehend die Forderungen, die wir gestellt hatten.

Untersuchungen verschiedener Forscher an diesem Objekt, die die Verwertung des Dotter- und Nährmaterials, den Bau der Eiweißstoffe des sich entwickelnden Körpers und schließlich die energetischen Äußerungen bei der Entwicklung behandeln, weisen in ihren Ergebnissen eine großartige Parallelität auf.

Aus der Reihe der ausgezeichneten Untersuchungen J. NEEDHAMs möchte ich zuerst diejenigen anführen, die sich mit der Auswahl des energieliefernden Materials durch den wachsenden Embryo beschäftigen. Es zeigt sich ganz deutlich, daß dieser im Laufe seiner Entwicklung erst Kohlehydrat, dann Eiweiß und nur zuletzt Fett verbrennt. Das Maximum der Kohlehydratverbrennung liegt am 5. Bebrütungstage und wird kontinuierlich erreicht; dann aber wird der Zucker fast sprunghaft vom Eiweiß verdrängt, welches als energieliefernde Substanz am 7. Tage noch kaum eine Rolle neben dem Kohlehydrat spielt, um bereits nach $1\frac{1}{2}$ Tagen für 2 Tage den Hauptteil des verbrennenden Materials auszumachen, worauf es dann hinter dem langsam in den Vordergrund der Energielieferung rückenden Fett allmählich ganz zurücktritt. Am 18. Bebrütungstage liegt das Maximum der Fettverbrennung.

Aber die energieliefernden Prozesse sind ja nur ein Teil der Vorgänge, die im Embryo ablaufen; weit wichtiger sind diejenigen, die sich im Verlaufe der Umbildung von Dottermaterial zu Körpersubstanz abspielen. Wenn wir nun wieder mit Hilfe der Arbeiten NEEDHAMs uns darüber unterrichten, welche Substanzen zu den verschiedenen Zeiten der Bebrütung hauptsächlich in dem Körper des Embryos eingebaut werden, so sehen wir, daß die Glucogenanlagerung keine wesentliche Rolle spielt, ja daß die erste Glucogenbildung außerhalb des embryonalen Körpers zustande kommt. Dagegen sehen wir beim Eiweiß, daß dieses einmal bereits am 4. Bebrütungstage einen Gipfelpunkt der Anlagerung im Embryo erreicht, daß aber der Hauptansatz doch erst in einer zweiten ausgeprägteren Periode zwischen dem 12. und 15. Tage erfolgt. Dabei kommt es zu einem Umbau der Dotterproteine. Fett wird besonders am 9. Tage aus dem Dotter entnommen, an dem es aber noch nicht als solches in Erscheinung tritt, sondern nach den Berechnungen NEEDHAMs in Kohlehydrat umgewandelt wird und dann vor allem am 19. und 20. Tage, zu welcher Zeit es als solches in das fast schlupffreie Kücken aufgenommen wird. Dabei ist eine gewisse Gegensätzlichkeit interessant. Zeichnet man nämlich Absorptionskurven, so sieht man, daß die Minima der Proteinabsorption in die Maxima der Fettaabsorption fallen und umgekehrt.

An allen diesen Vorgängen ist das Eiweiß immer in irgendeiner Form beteiligt, wie wir sahen; es liegt daher nahe, im Anschluß hieran das Auftreten und die Ausscheidung stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte in den Kreis unserer Betrachtungen einzubeziehen. Diese treten in der zeitlichen Reihenfolge: Ammoniak, Harnstoff, Harnsäure auf, und wir sehen, daß den verschiedenen morphologischen Entwicklungsstufen der Nieren auch weitgehend funktionelle entsprechen.

Die relativ größte Ammoniakmenge wird am 4. Tage gebildet, am 9. Tage liegt das Ausscheidungsmaximum für Harnstoff, am 11. Tage das für Harnsäure. Betrachtet man aber diese drei Stoffe im Rahmen der Gesamt-N-Ausscheidung und ihres Ansteigens mit dem embryonalen Wachstum, so verschieben sich die einzelnen Fraktionen untereinander wesentlich; denn am 6. Tage sind von 100 Teilen Stickstoff 55 Harnstoff und 40 Ammoniak-N (nach anderen 90 Teile Harnstoff), am 9. Tage dagegen macht die Harnsäureausscheidung bereits 90% der Gesamt-N-Ausscheidung aus. Mengemäßig beträgt aber in einem bebrüteten Hühner-Ei die Ammoniakbildung nur einige Milligramme, während etwa 0,065 g Harnsäure ausgeschieden werden (FRIDERICIA). Der Gehalt des Embryos selbst an abbaubaren N-haltigen Stoffen ist am 5. und 13. Tage am höchsten, an den Tagen also, an denen auch der Eiweißeinbau in den embryonale Körper vornehmlich stattfindet.

Aus dem riesigen Material, das NEEDHAM selbst erarbeitet und zusammengetragen hat, und das er in seiner grundlegenden „Chemical Embryology“ niederlegte, sei nur dies angeführt.

Verknüpfen wir nun die verschiedenen Vorgänge, die wir eben kennenlernten, miteinander, so zeigt sich, daß zeitlich Verbrennung und Absorption ein und derselben Substanz nie zusammenfallen, bis auf das eine Mal in den allerletzten Tagen der Bebrütung, in denen nach Überschreiten des Höhepunktes der Fettverbrennung bei einem Stoffwechsel, der im Prinzip dem des erwachsenen Huhnes völlig gleicht, auch Fett aus dem Dotter in den Fettdepots des Kückens abgelagert wird. Betrachten wir dann aber fernerhin die Schwankungen in der Beteiligung der verschiedenen Substanzen in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit, so sehen wir, indem wir als Ausgangspunkt unserer Betrachtungen die verschiedenen Punkte des hohen und niedrigen Verbrauchs nehmen, folgendes:

Wenn vorwiegend Kohlehydrat verbrennt, wird Eiweiß angesetzt, wenn Eiweiß verbrennt, wird Fett absorbiert, aber nicht angelagert, sondern, wie aus den Berechnungen NEEDHAMs mit großer Wahrscheinlichkeit hervorgeht, zu Kohlehydrat umgelagert. Dabei ist es für das Verständnis dieser ganzen Vorgänge am Embryo, die sich in einer so völligen Veränderung in den chemischen Vorgängen, in einer solchen „Umstimmung“ äußern, höchst eindrucksvoll, daß bei beginnender Eiweißverbrennung Kohlehydrat auch bei größerem Angebot — in das Ei injizierter Traubenzucker z. B. — nicht mehr verwendet werden kann. Das Übergreifen auf andere Nährsubstanzen ist also nicht Folge einer Erschöpfung der vorhergehenden.

In der zweiten Hälfte der Entwicklungszeit wird dann wieder Eiweiß angelagert, diesmal bei gleichzeitiger Fettverbrennung und erst in den allerletzten Bebrütungstagen, wenn das Küken fast schlupffrei ist und die Fettverbrennung bereits überschritten wurde, kommt es schließlich zu einer Fettablagerung in den neugebildeten Fettdepots des Hühnchens.

Wenn wir nun noch den Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Substanzen betrachten, so ist auch das recht aufschlußreich. Wir unterschieden 3 Perioden. In der ersten (am 4. Bebrütungstage) kommt es bei starker Einlagerung von Eiweiß in den Embryo zu einem Anstieg der abiureten N-haltigen Substanzen. Ammoniak und Harnstoff werden ausgeschieden. In der zweiten (am 8. bis 10. Bebrütungstage) wird Eiweiß nur zersetzt, nicht aufgenommen. In dieser Zeit vollzieht sich der Übergang von der Harnstoff- zur Harnsäureausscheidung. Von anderen Stoffwechselprodukten beginnt das Kreatin ausgeschieden zu werden. In der dritten Periode (12.—15. Bebrütungstag) sehen wir wieder eine sehr starke Aufnahme von Eiweiß, dementsprechend viel abiureten Stickstoff im Gewebe. Harnsäureausscheidung überwiegt; ihr ähnlich verläuft der Gang der Kreatinausscheidung. Überall steht im Mittelpunkt des Geschehens das Eiweiß.

Die Ergebnisse NEEDHAMs werden in großen Umrissen durch MURRAY bestätigt, der feststellte, daß auf die Gewichtseinheit des Trockenen berechnet, der Eiweißgehalt des Embryos zwischen dem 5. und 16. Tage etwa 70% ausmacht, darauf aber bis zum 19. Tage auf 62,5% abfällt. Umgekehrt steigt der Fettgehalt vom 5. bis zum 16. Tage lediglich von 13 auf 18,7%, während er dann in den nächsten 3 Tagen weiter auf 28% anwächst. Dabei wird ein Ersatz von Eiweiß durch Fett wahrscheinlich.

Die eine Reihe der Untersuchungen, über die ich hier berichten wollte, ist hiermit abgeschlossen. Sie handelte vornehmlich von den Beziehungen zwischen den einzelnen Nähr- und Baustoffen. Nun kann man, wenn man die Menge und Art der völlig umgesetzten Nährstoffe kennt, aus diesen Daten für jeden Zeitpunkt den mit der Atmung aufgenommenen Sauerstoff, die abgegebene Kohlensäure und schließlich hieraus den respiratorischen Quotienten ermitteln. Diesen Weg ist NEEDHAM gegangen, während BOHR und HASSELBACH O₂-Aufnahme und CO₂-Produktion gasanalytisch direkt bestimmt haben. Außerordentlich gut bestätigen sich die Forscher einander, da sie in ihren Ergebnissen eine erstaunliche Übereinstimmung aufweisen und wohl noch nie ist an einem Beispiel die Abhängigkeit des Gaswechsels von den Verbrennungsvorgängen über so viele Stufen hinweg in gleich eindrucksvoller Weise gezeigt worden.

Wodurch aber wird die Größe und Richtung der Umsetzungsvorgänge bestimmt? Ich möchte versuchen mit folgendem eine Entscheidung zu treffen:

Die Wärmeproduktion des Hühnerembryos wächst nach dem 6. Bebrütungstage seinem Wachstum entsprechend an, so daß Gewichtszunahme und Wärmebildung fast parallel verlaufen; erst in den letzten 3 Entwicklungstagen divergieren sie, indem das Gewicht weiter steigt, während die Wärmeproduktion annähernd gleichbleibt. Erst dann, wenn man nicht das Gesamtgewicht des Embryos zum Vergleich heranzieht, sondern das des Eiweißes, welches in den Zellen des Körpers „organisiert“ ist, findet man eine völlige Übereinstimmung, da das organisierte Eiweiß ebenfalls in den letzten Bebrütungstagen nicht mehr vermehrt wird [E. G. SCHENCK (3)]. Daraus geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß das Maß der Stoffwechselgröße die Eiweißmasse in den lebenden Zelle ist, deren räumlicher Ausdruck annähernd schließlich die Körperoberfläche wird.

Wenn man diese Annahme gelten läßt, und das muß man, steht man gleich wieder vor neuen Fragen, die unüberwindliche Schwierigkeiten zu bereiten scheinen. Stellt nämlich 1 g Zelleiweiß ein Maß für die Größe der Stoffwechsel-

vorgänge dar, so müßten diese bei Untersuchung gleicher Mengen in ihrem Ausmaße immer reproduzierbar sein. Das sind sie aber nicht, wie wir wissen und auch aus folgendem Beispiel sehen. 1 g Gewebe des Hühnerembryos verbraucht vor dem 6. Bebrütungstage in der Stunde 1200 ccm O₂ (einige Tage vorher wahrscheinlich noch bedeutend mehr) und produziert etwa die gleiche Menge CO₂. Am 19. Bebrütungstage braucht die gleiche Gewebemenge nur 800 ccm O₂ und liefert etwa 500 ccm CO₂ (NEEDHAM).

Wollen wir also bei unserer Meinung bleiben, daß die Stoffwechselgröße abhängig ist von der Masse des organisierten Zelleiweißes, so müssen wir annehmen, daß das Eiweiß im Anfang der Bebrütung ein anderes ist als später. Und wir sehen wiederum, daß, wie beim Stoffwechsel, auch beim Kraftwechsel fast alle Fragen, die zu beantworten sind, vom Eiweiß ausgehen. Wie kann man aber die Unterschiede feststellen, die am Protoplasmaeiweiß bestehen? Gibt es einen Weg, der uns diese bis ins einzelne zu verfolgen erlaubt? Von vorneherein möchte ich es ablehnen, kolloidchemische Vorgänge allein dafür verantwortlich zu machen, wie man es jetzt oftmals gerne tut.

Gewiß haben sie, wie z. B. die Quellung, eine besondere und große Bedeutung, aber man darf Veränderungen der Kolloidstruktur nicht als Ursachen der Lebenserscheinungen ansehen, und man darf erst recht nicht so weit gehen, daß man etwa die zirkulierenden Eiweißstoffe wegen ihres kolloiden Zustandes lediglich als Träger aktiver Substanzen bewertet, ihnen selbst jede Bedeutung absprechend.

Es sind dies alles mehr oder weniger sekundäre Vorgänge, und wir müssen uns, wenn wir über diese hinausdringen und zu einer anderen Bewertung kommen wollen, dem Bau des Eiweißes selbst zuwenden; denn gerade die einzigartige Vielzahl seiner Bausteine bietet Möglichkeiten, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden. Die Aminosäuren und ihre Verteilung im Eiweiß müssen doch eine Bedeutung haben.

Die Nichtberücksichtigung dieser Möglichkeiten macht die Eiweißchemie auch psychologisch zu einem der merkwürdigsten Forschungsgebiete; denn einerseits verlegt man einen großen Teil der Fähigkeiten zur Regulation, die ein lebendiger Organismus besitzt, in das Eiweiß, ohne aber bisher zu Tatsachen und damit zu einer Erklärung gekommen zu sein. In dieser Lage befindet sich etwa die serologische Wissenschaft, die mit kolloidchemischen Begründungen auszukommen versucht. Auf der anderen Seite vernachlässigen Physiologie und pathologische Physiologie die Möglichkeiten, welche im Protoplasma liegen, völlig. So ist es charakteristisch und nur ein Beispiel für viele, wenn bei dem zur Zeit im Mittelpunkt der Leberpathologie stehenden Hepatitisproblem fast stets Störungen des Kohlehydratstoffwechsels verantwortlich für die Schädigung gemacht werden, ohne daß überhaupt das Gewebeeiweiß, das schon der Menge nach weit überwiegt, mit einem Wort berücksichtigt würde.

Die Wurzeln aber der beiden einander so völlig entgegengesetzten und doch von ein und demselben Gelehrten so oft unmittelbar nacheinander vertretenen Betrachtungsweisen sind bis in die Zeiten der klassischen Eiweißchemie zurück zu verfolgen. Indem nämlich E. FISCHER darlegte, daß aus der verschiedenartigen Verknüpfung der etwa 20 Aminosäuren eine unübersehbare Anzahl von Eiweißstoffen selbst der gleichen Zusammensetzung entstehen kann, und indem A. KOSSEL, von den gleichen Gründen bewogen, jenen berühmten Vergleich

zwischen den Aminosäuren und den Buchstaben des Alphabetes zog, aus deren Kombination auch heute noch unerschöpflich neue Literatur entsteht, wurde die Theorie von dem „individuellen“ Eiweiß in den Vordergrund geschoben, d. h. man gestand jedem Individuum sein eigenes spezifisches Eiweiß zu, das sich für dieselbe Gattung in der mengenmäßigen Beteiligung der einzelnen Aminosäuren an diesem *nicht*, wohl aber in deren Anordnung und Reihenfolge unterscheiden sollte. Und ein solches Eiweiß war natürlich festgelegt und unabänderlich, weil sonst das individuelle Gesicht nicht hätte gewahrt werden können.

So hatte man zwar ein Meer von Möglichkeiten, aber die Möglichkeit, aussichtsreich weiter an diesem Problem von größter Tragweite zu arbeiten, mußte fehlen. Die mühselige und langwierige Arbeit, unternommen in der Absicht zu einer festumrissenen Definition für den Begriff „Eiweiß“ zu kommen, in der immer wieder versucht wurde, die Konstitution des Eiweißes oder nur eines der einfachsten Eiweißkörper, wie etwa eines Protamins aufzuklären, zeigt das aufs deutlichste.

Inzwischen ist das Gefühl für das Lebendige in uns größer geworden, für das unaufhaltsam in ihm treibende Geschehen. Damit kommen wir aber davon ab, das Eiweiß als einen wichtigen Bestandteil der lebendigen Masse in seinem Bau für festgelegt und unabänderlich zu halten, und wir gewinnen die Freiheit, über das Individuum hinauszugehen und nach einem allgemeineren, größeren Plan zu suchen, der nicht nur Eiweißbau und Eiweißwandel beherrscht, sondern diese, wenn möglich, mit anderen Vorgängen im lebenden Körper verknüpft.

Es ist nicht die erste Arbeit in dieser neuen Richtung, über die ich jetzt nach dieser zum Verständnis unseres Arbeitsganges nötigen Abschweifung berichten möchte. Aber es ist die entscheidendste.

Ich wiederhole, was ich bereits vorhin bemerkte, daß bei Betrachtung der Stoffwechselforgänge am Hühnerembryo sich im Eiweiß des Protoplasmas alle Widersprüche vereinen, und daß nur nähere Kenntnis von ihm die Möglichkeit bietet, in unseren Gedanken und Anschauungen über die jetzt bestehende Grenze hinauszukommen. Wenn man also, um hierüber Klarheit zu erhalten, aus Hühnerembryonen verschiedener Altersstufen deren Eiweißkörper darstellt und auf den Gehalt an einzelnen Bausteinen untersucht, so findet man in der Tat hierbei die größten Verschiedenheiten, die jedoch einem vorgeschriebenen Entwicklungsplane einheitlich unterworfen zu sein scheinen [E. G. SCHENCK (3)].

A. KOSSEL lehrte uns die Bestimmung der Aminosäuren: Arginin, Lysin und Histidin, die er wegen ihres basischen Charakters zusammenfassend Hexonbasen benennt. Sie spielten in der Eiweißchemie immer eine besondere Rolle und deswegen sei an ihnen, in denen der Gang der Veränderungen sich am deutlichsten widerspiegelt, die Wandlung des Eiweißes dargelegt, um so mehr, da auch die anderen untersuchten Bestandteile (Tyrosin, Tryptophan, Kohlehydrat, Ammoniak-Stickstoff) mengenmäßig variieren. Der Gesamtanteil der Hexonbasen am Körpereweiß des Hühnerembryos umfaßt anfänglich am 6. Tage der Bebrütung etwa 38% des Gesamtstickstoffs; das ist bedeutend mehr, als wir in Gewebereiweißstoffen und auch in denen des zur Nahrung dienenden Dotters gewöhnlich finden. Unter kleinen Schwankungen bleibt er bis zum 12. Bebrütungstage so hoch, um dann darauf zum 15. Bebrütungstage hin, nachdem in der Zwischenzeit das ungeheure Wachstum des Embryos eingesetzt hat, um fast 10% abzusinken. Vor allem beteiligt an diesen Veränderungen

ist das Histidin, welches von dem sehr hohen Wert von 14% des Gesamt-N auf 3% abnimmt, nachdem es zwischenhinein (zum 12. Tag) auf fast 17% gestiegen war. Korrespondierende Veränderungen machen in geringerem Ausmaße gleichsinnig Arginin und Lysin durch. Ich möchte noch erwähnen, daß sogar der Bau der embryonalen Federchen, die am 12. Tage bereits angelegt, am 15. schon ein richtiges Federkleid bilden, sich noch ändert, und zwar — das ist das besonders Aufschlußreiche daran — in Parallele zu den Veränderungen des Gewebseiweißes, der Bildnersubstanz also. Auf die anderen embryonalen Eiweißstoffe, die, ebenfalls untersucht, noch manches Interessante bieten, sowohl in ihren Mengenveränderungen, wie in ihrem Bau, möchte ich hier nicht eingehen, weil das, worauf es ankommt, oben bereits gesagt wurde.

Am Eingang meiner Erörterung über die physiologischen Vorgänge bei der Entwicklung des Hühnereis habe ich erwähnt, daß drei Reihen von Vorgängen in großartiger Parallelität nebeneinander herliefen. Wir haben über alle drei berichtet und sie miteinander verbunden, indem wir ihre gegenseitige Bedingtheit aufzeigten und immer die Notwendigkeit des einen aus dem anderen zu zeigen versuchten.

Jetzt haben wir die Aufgabe, das, was wir an diesem Modell lernten, auf Physiologie und pathologische Physiologie des Menschen und der Tiere in ausgewachsenem, fertig ausgebildetem Zustande zu übertragen.

Da erhebt sich gleich ein grundlegender Einwand; denn wenn es auch bewiesen und für das Verständnis ohne weiteres zugänglich ist, daß die Eiweißstoffe eines Organismus, der in kürzester Zeit um das Mehrfache seines Gewichtes zunimmt, in ihrem Bau verschieden sind, so ist das doch gar nicht ohne weiteres für den Menschen etwa zuzugeben, der innerhalb gewisser Grenzen in seinem Eiweißbestande gleichbleibt. Der Beweis also dafür, daß auch dort die Proteine in ständigem Umbau begriffen sind, je nach den Bedürfnissen des Organismus, muß geführt werden. Die eben erwähnten Untersuchungen am bebrüteten Ei erstreckten sich außer auf den Embryo auch auf den Dotter und dessen einzelne Eiweißstoffe; komplizierte Wanderungen dieser, allerhand Beziehungen zwischen Albumin, Globulin und Vitellin, wahrscheinlich im Austausch von Aminosäurekomplexen bestehend, sowie sehr weitgehende Veränderungen im Bau, ohne daß z. B. ein Albumin seinen Charakter als solches verlor, wurden festgestellt. Diese Umbauprozesse während der Bebrütung, durch welche der Embryo zu jeder Zeit die gerade notwendigen Proteine in geeigneter Form zur Verfügung gestellt bekommt, haben ihr Gegenbeispiel im Ovar und Eileiter der Henne. Die Prozesse, die hier zur Bildung des Dotters führen, sind spiegelbildlich ganz ähnlich denen, nach denen die Dotterproteine zerfallen, auch die Veränderungen im Bau weisen weitgehende Ähnlichkeiten auf [E. G. SCHENCK (3)].

Weil hierhin gehörig, erwähne ich noch die Umbildungen der Eiweißstoffe, die bei der Reifung der Fischtestikel erfolgen. MIESCHER zeigte in seinen berühmten Untersuchungen, daß beim Lachs während seiner Wanderung zu den Laichplätzen, bei welcher er nichts frißt, aus Muskeleiweißstoffen Testikeleiweißstoffe entstehen. A. KOSSEL verbrachte einen großen Teil seines Lebens mit der Erforschung dieser Eiweißstoffe, der Protamine und Histone, die dadurch interessant waren, daß sie einen besonders gleichförmigen Bau aufwiesen und vor allem dadurch, daß es Kerneiweißstoffe waren. Schließlich wurde für ihre Bildung folgende Entwicklungsreihe festgelegt, nach der sie sich zu verschiedenen

Stufen hin immer durch Abspaltung von Aminosäuren bildeten: basische Di- und Tripeptone (enthalten 2 und 3 Hexonbasen) → Histone → Triprotamine (enthalten alle 3 Hexonbasen) → Diprotamine (2 Unterstufen mit je 2 der 3 Hexonbasen) → Monoprotamine (bestehen überwiegend zu 90% aus Arginin) (A. KOSSEL und E. G. SCHENCK). Meine schon früher geäußerte Ansicht, daß dieser während der Samenreifung ablaufende Vorgang der Hexonbasenanreicherung in der Entwicklung des Embryos umgekehrt ablaufen müßte, hat sich, wie ich beim Hühnerembryo später sah, durchaus bestätigt [E. G. SCHENCK (2)].

Wenn die eben besprochenen Vorgänge auch im reifen Organismus ablaufen, so stehen sie doch in diesem in Beziehung zur Fortpflanzung und Entwicklung; denn wir sehen, wie Proteine gebildet und bereitgestellt werden, die, wie schon an ihrem Bau kenntlich wird, einen größeren „vitalen“ Energieinhalt haben müssen als andere. Löst doch nicht zum wenigsten ihr Eindringen und ihre Vermischung in den Eizellen die ungeheure Vorgangsreihe der Entwicklung aus. Umgekehrt können wir auch eine Abnahme des „vitalen Energieinhaltes“, ein Altern also, beobachten.

Nach allen bisherigen Untersuchungen besteht weitgehende Ähnlichkeit zwischen den Hämoglobinen verschiedener Tierarten und auch des Menschen. Eine Verschiedenheit, obgleich gefordert und vor allem in der Farbstoffkomponente gesucht, konnte bis vor kurzem mit Sicherheit noch nicht festgestellt werden. Und doch besteht sie nicht nur zwischen den verschiedenen Tierarten, wo sie bei der Bausteinbestimmung des Globins — der Eiweißkomponente des Hämoglobins — deutlich zutage tritt, sondern darüber hinaus macht sich von der Ausschwemmung aus dem Knochenmark bis zum Untergang in der Milz das Altern des Erythrocyten vor allem in einer Abnahme des Arginingehaltes bemerkbar. Stark regenerierendes oder jugendliches Blut (sekundäre Anämien, familiärer Ikterus, Nabelschnurblut) haben Globin mit höherem, Greise und Kachektische solches mit niedrigerem Arginingehalt. Nur bei der BIERMERSCHEN Krankheit finden wir Abweichungen in entgegengesetzter Richtung [E. G. SCHENCK (1), VALER u. a.].

An diesem so gründlich nach sonstigen Verschiedenheiten untersuchten Hämoglobin tritt uns die Tatsache mit aller Deutlichkeit entgegen, die ich immer wieder betonen möchte, und die für alle anderen Eiweißstoffe ebenfalls gilt: Die großen Verschiedenheiten in ihrem inneren Bau zeigen sich nur in verhältnismäßig kleinen Unterschieden ihres physikalisch- und kolloidchemischen Verhaltens.

E. G. SCHENCK und H. SCHLÜTER zeigten, daß in Lebern und Nieren gesunder Menschen und stärker in den Organen Nierenkranker die Gewebeweißstoffe nach Menge und Bau voneinander abweichen. Alle diese Untersuchungen mußten uns dahin führen, festzustellen, ob und wie mit den Stoffwechselfvorgängen im Körper sich deren Gewebeweiß — das organisierte Eiweiß VORTS — ändert.

E. G. SCHENCK und H. WOLLSCHITT versetzten Ratten in die verschiedensten Zustände der Ernährung, indem sie sie hungern ließen, oder mit Fett, Kohlehydrat oder Eiweiß mehrere Tage einseitig ernährten. Als Maß für den Umbau des Eiweißes und dessen Größe bestimmten sie in Leber, Nieren, Herz und Muskeln das lebensnotwendige Tryptophan, sowohl in den koagulierbaren Proteinen als auch in deren Filtraten und in diesen auch die Menge der freien Aminosäuren. Es zeigt sich, daß der Anteil des Tryptophans am Gesamteiß

entsprechend den verschiedenen Zuständen stark schwankte und daß je nach dem Organ Ausmaß und Richtung der Schwankung verschieden war. Außerdem war aber die Reaktion auf Tryptophan, das peroral zugeführt wurde, verschieden, indem es teils in das Gewebeeiweiß aufgenommen, bei einem anderen Ernährungszustande nicht aufgenommen werden konnte.

FISCHER und BLANKENSTEIN, LANG und BRAUN, SCHENCK und SCHLÜTER u. a. untersuchten den Bau der isolierten Serumproteine beim Menschen und stellten fest, daß diese beim gleichen Individuum nicht nur an verschiedenen Tagen, sondern sogar zu verschiedenen Tageszeiten verschieden aufgebaut sind. Man mußte annehmen — in Analogie zu dem, was wir über die Organeiweißstoffe der Ratten berichteten —, daß diese Veränderungen Folge der Stoffwechsellumsetzungen seien und in der Tat konnten SCHENCK und KUNSTMANN eindeutig feststellen, daß Harnstoffverfütterung und Eiweißnahrung, aber auch bereits der Aderlaß Verschiebungen in der Zusammensetzung der Serumproteine, und zwar in gänzlich verschiedener Richtung hervorrufen.

Schließlich gehören indirekt hierher noch die Untersuchungen von GUDERNATSCH und HOFMANN, SLONAKER, in denen gezeigt wurde, daß bei zusätzlicher Verfütterung von Aminosäuren Größenwachstum, Metamorphose und Lebensdauer von Kaulquappen durch diese beeinflusst werden können.

Daß die Eiweißstoffe in dauerndem Strukturwandel begriffen sind, ist ein Kennzeichen des Lebens; denn nach allem, was wir eben sahen, ist dieser Wechsel ein allgemein verbreiteter. Wir leiteten diese Erkenntnis ab von Untersuchungen an den Gewebe- und Zellkerneiweißstoffen, an den Dotterproteinen, den Albuminen und Globulinen des Blutplasmas, dem Globulin und schließlich sogar den Albuminoiden, die, wie das Keratin der Federn von lebendem Gewebe gebildet werden. Und wenn wir die pflanzenphysiologischen Arbeiten von G. KLEIN berücksichtigen, erkennen wir, daß auch an den Pflanzen ähnliche Wandlungen vorkommen.

Und damit glaube ich den Beweis lückenlos und einwurfsfrei durchgeführt zu haben, einmal dafür, daß die Eiweißstoffe im lebenden Organismus dauerndem und nie ruhendem Umbau und ungeahnten Verwandlungen ausgesetzt sind, zum anderen, daß diese Änderungen verknüpft sind und in wechselseitigem Zusammenhang stehen mit dem Ernährungszustand des Organismus.

Das ist keine Theorie mehr. Wenn ich diese Behauptung wage, so kann ich sie mit einer großen Reihe von Analysen verschiedenster Eiweißstoffe belegen. Nur im Überblick und ohne Einzelheiten zu betrachten, wurden sie eben angeführt.

Wir sehen, daß in der lebenden Zelle Stoffwechselgeschehen und Zustand der Protoplasmasubstanz weitgehend voneinander abhängig und miteinander verknüpft sind. Keineswegs beherbergt die tierische Zelle nur die Reaktionen, die in ihr ablaufen, wie eine Retorte, sie selbst nimmt in ihrer Substanz dauernd an ihnen teil.

In jedem Teil also eines lebenden Organismus haben die diesem eigentümlichen Eiweißstoffe eine gewisse Spanne, innerhalb deren sie sich verändern können. Die Richtung, nach der sie sich jeweils umbauen, hängt ab nicht nur von den Eiweißbausteinen, die ihnen aus der Nahrung und den Körpersäften jederzeit zuströmen und zur Verfügung stehen, sondern auch von den zu verarbeitenden Kohlehydraten und Fetten und über diese weit hinausreichend von einer Summe von regulierenden Faktoren.

II. Stoffwechselform, Eiweißbau und Reaktionen auf zugeführte Nährstoffe.

Die soeben angeführte These möchte ich an einem Beispiel aus den Untersuchungen von SCHENCK und WOLLSCHITT näher erläutern:

In den Lebern von Ratten sinkt *im Hunger* der Tryptophangehalt des Gewebe-eiweißes auf etwas weniger als die Hälfte ab, während seine Menge in den nicht koagulablen Eiweißstoffen etwa entsprechend zunimmt, dagegen sinkt die Menge der freien Aminosäuren ziemlich beträchtlich. Läßt man nun Ratten mehrere Tage bei ganz einseitiger *Kohlehydraternahrung*, so kommt es ebenfalls zu einer starken Tryptophanverminderung in den Gewebeproteinen, einer Steigerung in den nicht koagulablen Eiweißstoffen, dazu aber, im Gegensatz zum Hungerzustande, zu einer erheblichen Vermehrung der freien Aminosäuren. Bei einseitiger *Fetternahrung* gehen die Veränderungen im Tryptophangehalt noch bedeutend weiter in der gleichen Richtung. Gegenüber der Leber des normal ernährten Tieres ist hier eine Verminderung auf ein Viertel eingetreten, während die Menge des an nicht koagulablen Protein gebundenen Tryptophans etwa auf das Zweieinhalbfache steigt. Jedoch beträgt die Menge der freien Aminosäuren etwa gleichviel wie bei normal ernährten Tieren. Unter dem Einfluß einseitiger *Eiweißernahrung* kommt es zu einer absoluten Vermehrung des Gewebeeiweißes bei relativer Tryptophanverminderung. Jedoch ist die Menge dieser Aminosäure in den „Peptonen“ absolut vermehrt. Die Menge der freien Aminosäuren sinkt. Über die Wirkung von Tryptophanzufütterung bei den eben erwähnten Verschiebungen im Ernährungszustand werde ich später zu sprechen haben.

Bei Berücksichtigung dieser Tatsachen stellt sich uns der tierische Organismus als ein kompliziertes Gleichgewichtssystem dar, das von außen, von der Nahrung her, jederzeit in eine andere Lage zu versetzen ist. Wenn das aber der Fall ist, dann müßte man den Kohlehydratstoffwechsel z. B. nicht allein durch Kohlehydrat beeinflussen können, sondern auch vom Eiweiß und vom Fett her. Und das ist nun in der Tat möglich. Wenn man Kaninchen (aber auch Menschen) peroral jeweils ein Übermaß nur einer bestimmten Aminosäure anbietet, so erzielt man als Folge davon mit einigen von diesen eine Steigerung des Blutzuckergehaltes, andere zeigen keine Einwirkung und vier (Glykoll am stärksten, Serin, Phenylalanin, Tryptophan) veranlassen eine Senkung. Bei Verfütterung von Aminosäuregemischen geht die senkende Wirkung verloren [E. G. SCHENCK (4)].

Damit werden wir auf einzelne Beobachtungen zurückgeführt, die, obgleich bereits vor längerer Zeit gemacht, doch bisher nie recht berücksichtigt werden konnten, weil sie sich in die Reihe der Ergebnisse nicht einfügen und in ihrer Bedingtheit nicht gedeutet werden konnten.

1895 fand SANDMEIER, daß man bei Hunden, denen ein großer Teil, aber nicht das ganze Pankreas operativ entfernt war, Zuckerausscheidung auf Fleischnahrung erzwingen und unterhalten kann, während das nach Kohlehydratfütterung noch nicht geht. Ein ähnliches Ergebnis erbrachten die Untersuchungen von W. STRAUB aus dem Jahre 1897; er legte dar, daß Zuckerausscheidung bei mit Kohlenoxyd vergifteten Hunden ebenfalls nur nach Eiweiß-, nicht nach Kohlehydratfütterung entstünde. Noch nicht ganz deutbar gehört wohl auch andererseits hierher das Auftreten von Hypoglykämien, die nach

Fleischfütterung bei Hunden mit ECKSCHER FISTEL von FISCHLER zuerst gefunden wurden.

Hieraus eröffnet sich uns aber auch ein Verständnis dafür, daß bei Diabetikern verschiedene Eiweißkörper nach ihrer Verfütterung einen verschieden starken Einfluß auf die Glucosurie ausüben. Bei — auf den Stickstoff bezogen — gleich großen Eiweißmengen in der Nahrung nimmt die Wirksamkeit in dieser Hinsicht vom Casein über das Muskelfleisch, Leim und Eigelb zum Eiereiweiß hin ab. Dabei spielt aber die im Eiweißkomplex gebundene Kohlehydratgruppe, über die unsere Kenntnisse noch so gering sind, daß man sie lieber unverbindlicher „reduzierende Gruppe“ nennen sollte, anscheinend keine Rolle, wie man zuerst, vermutete. Das nahm schon THERMAN an, und das geht auch aus meinen Untersuchungen am Dottereiweiß hervor.

Die Erklärung, die man bisher für diese Vorgänge hatte, und die zu unseren Anschauungen in gewissem Gegensatz zu stehen scheint, war nach allgemeiner Annahme die, daß das Maß für die Höhe der vermehrten oder zusätzlichen Zuckerausscheidung der Gehalt an solchen Aminosäuren sei, die in Kohlehydrat übergehen könnten. Zum mindesten für das Phlorhidzintier ist der Übergang von Eiweiß in Zucker sichergestellt und unserer Auffassung von der Variabilität der Eiweißstoffe im Zusammenhang mit den Stoffwechselfvorgängen widerspricht es keineswegs, wenn solche Umbildungen vorkommen; vielleicht wird sogar gerade ein Teil der Aminosäuren zu Zucker, der einer Verschiebung des Eiweißbaus in dieser Richtung im Wege steht. Freilich muß man andererseits fragen, ob die Ausscheidung von Aminosäuren bei Durchblutungsversuchen von Lebern unter Kohlehydratzusatz, die eine Umwandlung beider ineinander beweisen sollen, nicht nur auf einem Austreten aus dem Eiweißkomplex beruhen könnte. Jedoch auch ohne diese theoretischen Erwägungen wird das ganz klar, was ich zeigen wollte. Wie wäre es möglich, daß allein die Umwandlung von Eiweiß zu Zucker für die Glucosurien verantwortlich wäre, wenn doch Kohlehydrate allein diese nicht bewirken. Diese Störungen müssen im Verhalten der Eiweißstoffe des Organismus begründet sein.

Und so gewinnen Fälle von extrainsulärem Diabetes, wie noch jüngst einer von LÖHR aus der Freiburger Klinik beschrieben wurde, erhöhtes Interesse, die bei niedrigem Blutzucker starke Glucosurie aufweisen und durch Insulin nicht beeinflussbar sind. Hier, wo wir eine Störung im Protoplasmaeiweiß erwarten, die diesem nicht erlaubt, Kohlehydrat (in irgendeiner Form) zu deponieren, müßte man den Einfluß der Fett- und Eiweißnahrung genauestens studieren.

So, immer aus der Beteiligung des Eiweiß am Fett- und Kohlehydratstoffwechsel können wir auch den Gegensatz verstehen, der zum mindesten in den Zellen der Leber zwischen Fett und Glucogen besteht, was vor allem ROSENFELD hervorhebt. Daß das Protoplasmaeiweiß stets eine Rolle bei der Regulation dieses Verhältnisses spielt, erkennen wir aus den verschiedenen Tatsachen. Beim Übergang von reiner Kohlehydraternahrung zur Fettnahrung erhöht sich die Stickstoffausscheidung (LANDERGREEN). Hiermit ganz in Einklang stehen RUBNERS (1) Befunde, daß im Hungerzustand während der Zeit der vorwiegenden Fettverbrennung täglich doch etwa 1% des Körpereiwweiß abgebaut wird. Auch das minimale Stickstoffgleichgewicht, welches man bei Deckung des überschüssigen Energiebedarfs mit Fett erhält, liegt beträchtlich

höher als das bei Deckung des Bedarfes durch Kohlehydratzufuhr. Dies zeigt, daß Fett- und Eiweißstoffwechsel fester miteinander verknüpft sind, als Eiweiß und Kohlehydratstoffwechsel. Kohlehydrat schont das Eiweiß des Organismus am meisten — das ist ja ein alter Satz —, aber vielleicht ist gerade das die Ursache für seine vornehmliche Verwendung als energieliefernde Substanz, da es unabhängiger vom Eiweiß ist als Fett, mit dessen Deponierung zu mindesten eine Eiweißvermehrung im Protoplasma der Zelle verbunden ist. Was aber für die Verbrennung gilt, gilt dann im entgegengesetzten Sinne auch für die Anlagerung. Bei Ratten erfolgt Glucogenspeicherung in der Leber ohne größere Vermehrung, manchmal sogar mit Schwund des Lebereiweißes. Ja, sowohl GRAFE (1) als GIGON fanden bei lang dauernder Kohlehydratüberernährung ohne Eiweiß Gewichtsverlust und sahen sogar den Tod der Versuchstiere bei fast glucogenfreier Leber in schwerer Stoffwechselstörung. JUNKERSDORF (2) glaubte an Hundelebern als Folge von Kohlehydratmast eine Eiweißvermehrung feststellen zu dürfen. Beträchtlich stärker ist diese jedoch bei Fettanlagerung. In den schönen histologischen Untersuchungen am Hodenfettkörper der Maus, die WASSERMANN und BAUR durchführten, zeigte sich nach Speicherung und schneller darauf folgender Entspeicherung, daß die lebendige Masse des Cytoplasmas wie auch des Kerns während der ungestörten Tätigkeit des Fettorgans erheblich angewachsen war. Fettlebern von Ratten enthalten ebenfalls, auf die Gewichtseinheit bezogen, mehr Eiweiß als die normal ernährter und vor allem als die kohlehydratgemästeten Ratten (E. G. SCHENCK und H. WOLLSCHITT).

Und wenn es schließlich heißt, daß ein fetter Organismus sich mit kleineren Eiweißmengen aus der Nahrung in das Gleichgewicht setzt als ein magerer, so spricht auch das dafür, daß mit der Fettspeicherung ein Eiweißansatz verbunden ist und daß dieses Eiweiß dem Körper leicht wieder zur Verfügung steht. Wir werden auf diese Fragen noch einige Male zurückkommen müssen.

ZELLER stellte fest, daß die Beziehungen, die zwischen Eiweißminimum und Kohlehydratverbrennung bestehen, nicht nur für den reinen Zuckerstoffwechsel gelten; denn er fand, daß die Nahrung bei Eiweißhunger sogar 1,9 Mole = 4 Teile Fett auf 1 Mol = 1 Teil Monosaccharid enthalten kann, ohne daß es zu einer Steigerung der N-Ausscheidung kommt. Wir wissen wiederum, daß auch zwischen Fett- und Zuckerstoffwechsel vielfältige Bindungen bestehen, deren Klarlegung viele und mühselige Arbeit erfordert hat.

Es scheint mir aber auch noch von Wichtigkeit zu erwähnen, daß für den Übergang von Zucker in Fett in der Leber wiederum das Eiweiß des Protoplasmas unentbehrlich ist. PFLÜGER und JUNKERSDORF und später JUNKERSDORF (1) sahen nämlich bei hungernden Hunden, die mit Kohlehydratkost genährt wurden, zuerst eine starke Zunahme des Leberglycogens bis auf 12%; bei sofort nachfolgender überreichlicher Eiweißkost nahm das Glycogen zur Verwunderung der Autoren stark ab, während der Fettgehalt der Leber stieg. Diese Tatsache konnte man sich bisher nicht recht deuten.

Ich möchte die folgende Erklärung für wahrscheinlich halten: Im Hungerzustand wird mit dem Fett ein Teil des Eiweißes oder besser ein Teil des Eiweißkomplexes, der die Beziehungen zum Fett aufrechterhält, verbrannt und kann nicht — wie bei zureichender Ernährung stets — neu ersetzt werden. Demgemäß kann Fett ebenfalls nicht wieder angesetzt, also auch nicht aus Kohlehydrat

gebildet werden. Glucogen ist viel unabhängiger vom Eiweiß, wie wir eben sahen; es kann daher sogar über den normal bestehenden Gleichgewichtszustand hinaus eingelagert werden. Erst mit dem Zufluß neuer Aminosäuren in der Nahrung kann sich das Eiweiß des lebenden Gewebes wieder so umorganisieren, daß es zur Fettablagerung (und -bildung) fähig wird. Und diese erfolgt dann auch, wie die eben angeführten Befunde zeigen.

Der umgekehrte Prozeß, Zuckerbildung aus Fett, gehört noch heute immer zu den umstrittensten Punkten der Stoffwechselfysiologie. An und für sich nehmen wir für die meisten biologischen Prozesse Reversibilität an, aber gerade hier ist nach der Ansicht mancher der exakte Beweis dafür noch nicht gelungen, während andere davon überzeugt sind, ihn gegeben zu haben (GEELMUYDEN). Denken wir uns den Vorgang $\text{Fett} \rightleftharpoons \text{Zucker}$ völlig reversibel, so muß er, da die Fettbildung aus Zucker, nach den eben erwähnten PFLÜGER-JUNKERSDORFSchen Untersuchungen, mit Eiweißansatz einhergeht, mit Eiweißverlust, also Eiweißverbrennung, verknüpft sein. An unserem immer wieder angeführten Modell, der Entwicklung des Hühnchens, fand NEEDHAM wirklich bei Eiweißverbrennung Verwandlung von Fett in Zucker.

Das Fettproblem, auf das wir von dieser Seite wieder stoßen, gibt uns stets neue Rätsel auf und ist bei weitem noch nicht gelöst. Durch JOST, BLOOR, LEATHES u. a. wissen wir, daß das „Depotfett“ von dem in den Zellen eingeschlossenen verschieden ist, daß bei diesem letzteren nicht nur die ungesättigten Fettsäuren, sondern auch die Lipoide eine große Rolle spielen. Welche biologische Bedeutung die Desaturierung der Fettsäuren und ihre Wanderung von Glycerin an Cholesterin oder Lecithin (also substituiertes Glycerin) hat, ist noch gar nicht zu übersehen. Vom Neutralfett her allein kann man den Fettstoffwechsel nicht verstehen, dazu gehört auch hier eine mehr dynamische Betrachtungsweise, die, auf Fett und Lipoide gleichzeitig sich erstreckend, deren Beziehungen zueinander zu erkennen versucht. Ich möchte nur aus meinen Untersuchungen erwähnen, daß die Absorption des einzigen lecithinhaltigen Proteins (des Vitellins) im Dotter des Hühnereis während der Entwicklung nicht kontinuierlich, sondern intermittierend erfolgt, und zwar ist sie dann besonders groß, wenn Fett umgewandelt oder angesetzt wird. Wir kommen von allen Seiten immer wieder auf das Eiweiß zurück, aber uns liegt die Vermutung, nach dem was wir erwähnten, nicht so fern, daß zu seinen Bausteinen auch „Verbindungsbrücken“ zum Fett (allgemein gesprochen) und zum Kohlehydrat gehören. — Ein Teil des Fettes in Organen kann ja erst nach peptischer Verdauung extrahiert werden.

Wenn wir nun sahen, daß das Organeiweiß den Stoffwechselfvorgängen entsprechend sich dauernd wandelt, so muß uns natürlich die Stickstoffausscheidung mit dem Harn besonders interessieren. Hier haben wir eine sichere Grundlage in den Untersuchungen RUBNERS (1), die ja allgemein bekannt sind. Dieser maß der minimalen N-Ausscheidung, die auf keine Weise zu unterdrücken war, eine besondere Bedeutung bei, da sie für ihn das Maß des im Körper zugrunde gehenden Zellmaterials darstellte, so daß er sie dementsprechend „Abnutzungsquote“ nannte. Eine andere Ansicht vertrat jedoch FR. v. MÜLLER, der darauf hinwies, daß bei alten Menschen die Abnutzungsquote nicht größer wurde, wie man es nach RUBNERS Vorstellung erwarten müßte. Er hält diese Quote vielmehr für einen Ausdruck des Bedarfs des Körpers an stickstoffhaltigen Substanzen (Hormonen usw.), ohne die jener seine Funktion nicht aufrechterhalten kann.

Ich glaube, daß man dem wirklichen Vorgang gerechter werden würde, wenn man das Wort „Abnutzungsquote“ durch das Wort „Umsetzungsquote“ ersetzte. Entsprechend allem, was bisher gesagt wurde, stellen wir uns den Vorgang, der zur minimalen N-Ausscheidung führt, folgendermaßen vor:

Wenn auch nur in geringem Maße, so muß das Eiweiß bei Deckung des Energiebedarfs mit Kohlehydraten und mit Fett der Nahrung oder — im Hunger — des Organismus doch in Anspruch genommen werden, und zwar nähert sich diese Inanspruchnahme bei längerer Dauer der einseitigen Ernährung nach und nach der unteren Grenze eines Gleichgewichts, was auch schon daraus ersichtlich ist, daß sich die minimale N-Ausscheidung selbst erst nach einer gewissen Zeit richtig einstellt. Aus dem Eiweiß des lebendigen Gewebes insgesamt werden ständig Bestandteile herausgebrochen, zuerst in größerer Menge die nicht unbedingt notwendigen, dann nach und nach die notwendigen, und diese werden, da sie bei dieser Art des Stoffwechsels nirgends im Körper weiter verwendet werden können, abgebaut und entfernt. Das entspricht aber keineswegs dem Untergang der Zellen oder der Gewebe, die sich vielmehr den geringeren oder andersartigen Anforderungen anpassen und in dieser Stoffwechselperiode so etwas wie einen Ruhezustand durchmachen. Im Augenblick aber, in dem die Art der Nahrung verändert wird, erweisen sie ihre Fähigkeit, die Bestandteile ihres Protoplasmaeiweißes, die sie im Stadium des Hungerns aus den Vorräten abstoßen mußten, nach und nach wieder aufzunehmen und damit dann auch wieder ihre Möglichkeiten zu Umsetzungen zu steigern. Schon die Tatsache, daß man; von der Abnutzungsquote ausgehend, um das minimale N-Gleichgewicht zu erhalten, mehr Eiweiß zuführen muß, als dieser entspricht, liegt in dieser Richtung; denn das Organeiweiß trifft eine Auswahl unter den Aminosäuren, die es so, wie sie angeboten wurden, nicht alle aufnehmen und einbauen kann, und es antwortet auf Eiweißzufuhr oft in einer geradezu paradoxen Reaktion, auf die ich noch zu sprechen kommen werde. Wenn man bei dem Begriff „Abnutzungsquote“ bleibt, so ist es schwer einzusehen, warum man bei anderen Stoffwechselformen mehr Zellen zugrunde gehen sollten, als bei überreicher Ernährung mit Kohlehydraten; denn das müßte man aus dem Steigen der minimalen N-Ausscheidung schließen. Die „Umsetzung“ kann allen Veränderungen gerecht werden. Abnutzung und Umsetzung liegen auf zwei ganz verschiedenen Ebenen der Betrachtung, man sollte sie zum besseren Verständnis weitgehend voneinander trennen.

„Wenn also der Anteil des Eiweißes am Energiewechsel im Hunger höher ist als bei bestimmten Formen reichlicher Ernährung, so beweist das eine noch andere Aufgabe des Eiweißes als Ersatz der Abnutzung durch Zellzerstörung“ schreibt KREHL in seiner „Pathologischen Physiologie“. Was wir eben anführten, war ein Versuch zur Führung dieses Beweises.

Wir haben bisher hauptsächlich von den Möglichkeiten gesprochen, mit denen man vom Eiweiß her Fett- oder Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen kann oder andererseits, wie vom Kohlehydrat und Fett her das Eiweiß selbst angeregt wird; jedoch werden wir gerade hierauf noch später wieder zurückkommen müssen.

Jetzt haben wir zu untersuchen, was für das Eiweiß des lebenden Gewebes die Zufuhr von Nahrungseiweiß bedeutet.

Man unterscheidet einen endogenen und exogenen Eiweißstoffwechsel (FOLIN), d. h. man glaubt, daß Eiweißzersetzungen im Stoffwechsel verschieden verlaufen, je nachdem, ob sie körpereigenes oder aus der Nahrung stammendes Protein betreffen.

Nach allem, was wir bisher entwickelt haben, wird man einsehen, daß wir dieser Meinung nicht zustimmen können. Sie kann nur solange gelten, als man im Eiweiß des Organismus lediglich starre, unveränderliche Aminosäurekomplexe sieht. Sie muß fallen mit der Einführung des Begriffes seiner Wandlungsfähigkeit je nach den Bedürfnissen des Stoffwechsels.

Statt zweier Vorgänge an denselben Substanzen, die miteinander nicht vereinbar ohne Berührungspunkte nebeneinander herlaufen, haben wir so nur einen, bei dem das Gewebeeiweiß der Zelle dauernd in empfindlichster Weise auf das ihm aus der Nahrung mit dem Blutstrom Zugeführte anspricht und seine Zersetzungen darnach einrichtet. Diese Anschauung ist sicherlich die lebendigere; ob sie uns größere Aussichten eröffnet als die andere, werden wir sehen. Jedenfalls haben wir in unseren mehrfach erwähnten Untersuchungen genügend Beweise dafür niedergelegt, daß die Dynamik des Stoffwechsels sich durchgehend auch im Protoplasma äußert. Über das zirkulierende — das Reserveeiweiß, das Übergangseiweiß, Begriffe, die eigentlich hier erläutert werden müßten, werden wir später berichten. Jetzt handelt es sich zuerst vor allem darum, zu sehen, was mit den Aminosäuren geschieht, die nach der fermentativen Aufteilung der Eiweißkomplexe vom Darm in die Blutbahn übertreten.

VAN SLYKE und G. MEYER, ferner FOLIN und DENIS und BORNSTEIN fanden, daß nach der Verfütterung von Eiweiß und Aminosäuren im Blute zuerst eine beträchtliche Steigerung des Aminosäurestickstoffs erfolgt, die nach 1—2 Stunden ihren Höhepunkt erreicht; dann aber ändert sich die Verteilung im Körper so, daß die überwiegende Menge, etwa 84% der Aminosäuren vom Gewebe aufgenommen wird, während der Rest im Blut bleibt oder zum kleinen Teil mit dem Harn ausgeschieden wird. Hierbei steigt der Aminosäurestickstoff in Leber und Nieren um etwa 60, im Darm um 50 und in der Muskulatur um 27%. Während die Aminosäuren in den anderen Organen längere Zeit festgehalten bleiben, ist nach 3 Stunden der größte Teil aus der Leber wieder verschwunden. In der Zeit dieser Absorption an das Gewebeplasma geht offensichtlich der Austausch zwischen Aminosäuren und Gewebe vor sich; vielleicht schon unter Mitbeteiligung zusammengebauter Aminosäurekomplexe kommt es zur Einstellung eines neuen Gleichgewichtes. SCHENCK und WOLLSCHITT sahen, daß 3 Stunden nach Tryptophanfütterung der Tryptophangehalt des normalen Lebereiweißes ganz bedeutend gesunken war, es also bei in gewöhnlicher Weise ernährten Tieren zu einer Tryptophanabgabe kam, während solche mit Fett- oder Glucogenlebern diese Aminosäure aufnahmen. Studien über Resorption und Assimilation von Eiweißstoffen und Aminosäuren machte auch J. BANG, der nach peroraler Zufuhr den Anstieg der Aminosäuren im Blut und die Größe der Stickstoffausscheidung im Harn untersuchte. Er fand zwischen diesen beiden in gewissem Sinn eine wechselseitige Wirkung, indem z. B. beim Glykokoll der Aminosäuren-N stärker stieg als der Harnstoff, jedoch nur bis zu einer gewissen Grenze. Ist diese erreicht, so steigt der Aminosäure-N nicht weiter, wohl aber wächst nun die Harnstoffausscheidung im Urin. Anders verhält sich das Leucin. Es wird gleich völlig desamidiert, was BANG daraus schließt, daß

es nicht zu einer Erhöhung des Aminosäure-N, wohl aber kurze Zeit nach der Einnahme zu vermehrter Harnstoffausscheidung kommt. Dies verschiedene Verhalten der beiden Aminosäuren scheint damit zusammenzuhängen, daß sie verschieden leicht in die Zellen hineindiffundieren.

Wir können erwarten, daß bei der großen Zahl der Aminosäuren und ihrem verschiedenen Bau die einzelnen dem Gewebeeiweiß gegenüber ein ganz verschiedenes und entgegengesetztes Verhalten zeigen können. Das bedarf aber noch eingehender Untersuchungen.

Indem wir ableiteten, daß die Proteine der lebenden Gewebe sich in ihrem Bau den Stoffwechselbedürfnissen gemäß ändern, sprachen wir ihnen eine gewisse Schwankungs- oder Variationsbreite zu, innerhalb deren ein solcher Umbau stets vor sich gehen muß. Fette und Kohlehydrate spielen bei der Festlegung der Richtung der Veränderung eine maßgebende Rolle, aber um diese einzuschlagen, müssen Aminosäuren (als solche oder schon in Komplexen gebunden) aus den Säften aufgenommen oder an sie abgegeben werden. Diejenigen, für die dann momentan nirgends im Organismus eine Verwendung gefunden werden kann, werden desamidiert, in Zucker oder Fett umgewandelt oder verbrannt. Ein Teil der Aminosäuren (wie Tryptophan, Cystin u. a.) ist dauernd nötig bei diesen Umwandlungen, also wohl vor allem beteiligt, vielleicht sozusagen als Krystallisationspunkt für andere Aminosäuren und ihr Fehlen führt zu den schwersten Störungen [ABDERHALDEN, OSBORNE (2)]. Das allein ist schon ein Beweis, daß exogener und endogener Eiweißstoffwechsel innig miteinander zusammenhängen.

Aber über dieses hinaus läßt sich mit unserer Auffassung von der Funktion des Gewebeeiweißes das ganze verwickelte Wirken und Geschehen klären, das das Verständnis des Eiweißstoffwechsels so schwierig macht, da man viele Erscheinungen nicht deuten und anscheinend verschiedenartige nicht unter einheitlichen Gesichtspunkten erfassen konnte. Wir beschäftigen uns zunächst mit der primären und sekundären spezifisch-dynamischen Wirkung.

LUSK und GRAFE (3) nehmen in ihren Theorien, die unter dem RUBNERSCHEN Oberbegriff „Protoplasmareiz“ zusammengefaßt werden können, als Ursache dieser Vorgänge eine Reizwirkung der Amine, Aminosäuren oder Stoffwechselzwischenprodukte an, die nach Desamidierung der Aminosäuren entstanden, ohne daß man sich vorstellen konnte, wie diese erfolgt. In der Tat liegt aber, wie wir sahen, die spezifisch-dynamische Wirkung von Aminosäuren, die ihr höchstes Ausmaß etwa 2 Stunden nach der Aufnahme erreicht, zeitlich vor der N-Ausscheidung und Desamidierung, so daß sie ganz in die Zeit fällt, in der die Hauptmenge der Aminosäuren unverändert an das Gewebe absorbiert ist. Übrigens sei hier bemerkt, daß das gleiche für den Zucker gilt, bei dem ebenfalls die Zeit seiner spezifisch-dynamischen Wirkung vor der Verbrennung liegt (BORNSTEIN und HOLM, SCHIRLITZ).

Während also GRAFE (3) und LUSK in dem Anfachen der Verbrennungen einen Reiz sahen, nahm ABELIN dieses für einen Regulationsvorgang:

„Die spezifisch-dynamische Wirkung stellt eines der Hilfs- und Regulationsmittel dar, deren sich der Organismus bedient, um die Zellen vor einem zu großen Stoffangebot und somit vor einer Schädigung zu schützen.“

An einen Regulationsvorgang bei der Auswahl der Bausteine für das Eiweiß denkt auch bereits MICHAUD, der dadurch zu dem Gedanken geleitet wurde,

daß das minimale N-Gleichgewicht mit arteigenem Eiweiß eher erhalten werden könnte als mit anderem. Und HOESSLIN und LESSER machten dem GRAFESchen Begriff der Luxuskonsumtion gegenüber auf die Bedeutung aufmerksam, die der Konzentration der an einer Reaktion beteiligten Substanz für die Reaktionsgeschwindigkeit zukommt. Sie wollten also bereits Menge und Art der an der Reaktion teilnehmenden Stoffe eine wesentliche Bedeutung zuschreiben.

Weiter auf diesem Wege der Betrachtung liegen dann die Erörterungen O. KRUMMACHERs, der die Bedeutung des Massenwirkungsgesetzes für die spezifisch-dynamische Wirkung hervorzuheben versuchte. Freilich werden sich letzten Endes unsere Erörterungen auf dieses hin bewegen müssen; aber wir müssen uns einstweilen vorhalten, daß wir es nicht mit einem Gleichgewichtssystem von 3 Komponenten, sondern mit einem von mindestens 30 Komponenten zu tun haben. Ein solches ist für uns zur Zeit ganz unüberschaubar.

Alle oben aufgeführten Theorien betreffen Teilgeschehen richtig. Wir haben den Vorteil, daß in unseren Tatsachen der Schlüssel zum Verständnis des ganzen Geschehens liegt.

Es ist ein Protoplasmareiz durch Aminosäuren und intermediäre Stoffwechselprodukte, es ist ein Regulationsvorgang und es ist schließlich ein Gleichgewicht, um das es sich bei der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß, aber auch der Kohlehydrate und Fette, handelt. Denn wenn man nach einem Worte RUBNERS die Eiweißzersetzung nur im Rahmen des gesamten Energieverbrauchs betrachten darf, so darf man, wenn man „stofflich“ denken will, Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel nicht von dem diese durchwirkenden Eiweißstoffwechsel loslösen; ja, man könnte fast behaupten, daß in ihrer stofflichen Bedeutung Zucker und Fett mit den einzelnen Aminosäuren in eine Reihe zu setzen seien und nicht mit dem gesamten Eiweißkomplex, wie wir es immer taten. Erst so wird uns das Eiweiß im lebenden Gewebe das, was es ist, die „Königin der Substanzen“ (BUNGE).

Weiter oben hatten wir untersucht, wie Eiweißbausteine und Gewebeeiweiß sich gegenseitig beeinflussen. Jetzt werden wir im Anschluß hieran untersuchen, welche Beziehungen sich in Säften und Geweben über das Gewebeeiweiß hinweg zwischen den drei Hauptgruppen der Nahrungsstoffe abspielen, da wir von hier aus zu einer Deutung der spezifisch-dynamischen Wirkung kommen.

FOLIN und BERGLUND fanden eine Senkung des Gesamtgehaltes freier Aminosäuren im Blute nach Zufuhr von Traubenzucker, und zwar entsprach der tiefste Punkt der Aminosäuremenge dem höchsten Blutzuckerwert; d. h. also, daß Aminosäuren verschwinden, wahrscheinlich, weil sie in das Gewebe abgedrängt werden. Ähnliche Ergebnisse brachte in neuester Zeit PASCHKIS.

Den Einfluß von Aminosäuren auf den Blutzucker hat E. G. SCHENCK (4) studiert; er sah, daß die verschiedenen Aminosäuren in verschiedener Richtung wirkten, teils blieb der Blutzuckergehalt gleich, teils stieg er erheblich und nur nach einigen kam es zu einer Senkung des Nüchternblutzuckers. Aminosäuren, die die zuletzt angeführte Wirkung aufwiesen, vermochten auch bei gleichzeitig peroral verabreichtem Traubenzucker die sonst stets eintretende Hyperglykämie völlig hintanzuhalten. Sie scheinen also die Aufspeicherung von Kohlehydraten zu begünstigen. Hierein fügen sich Beobachtungen, die zeigen, daß nach Alanin- und Glykokollfütterung eine Glucogenvermehrung in der Leber stattfindet (WILSON und LEWIS). Andererseits unterdrückt Fett- und Kohlehydratkost

die Amino-N-Ausscheidung im Urin weitgehend (ABDERHALDEN und MARKWÄLDER).

Und schließlich, um den Beweis dafür zu erbringen, daß diese Vorgänge über das Eiweiß hinweggehen, sei erwähnt, daß z. B. Lebern von Ratten, die vorher mit Tryptophan gefüttert wurden, dieses je nach ihrem Zustande (Normal-Fett-Glucogen-Hungerleber) entweder aufnehmen oder abweisen, und sogar — ganz paradox — auf ein Angebot mit einer Ausschüttung aus dem Gewebe-eiweiß antworten können (SCHENCK und WOLLSCHITT).

Zeitlich verläuft das ganze Geschehen so, daß diese Umordnungen, die aber keineswegs einem Abbau der zugeführten Stoffe entsprechen, dann gerade eintreten, wenn die spezifisch-dynamische Wirkung sich am meisten bemerkbar macht. Wir wissen also, was wir einander zuzuordnen haben. Die Desamidierung von Aminosäuren erfolgt erst im Anschluß an die Umordnungen, wenn der Organismus „übersehen“ kann, was er nicht mehr benötigt, mit anderen Worten also, dann, wenn sich ein Gleichgewicht eingestellt hat.

Aus allen diesen Teilvorgängen, deren wesentlichste wir eben herauszuheben versuchten, können wir uns das Geschehen, das bei der Aufnahme irgendeines Nahrungsbestandteiles in das Gewebe erfolgt, zusammensetzen, und wir wollen, wenn es auch dabei zu Wiederholungen kommen muß, versuchen zusammenfassend einen Überblick zu geben.

Ein resorptionsfähiger Bestandteil der Nahrung, gleichviel zu welcher der Hauptgruppen er gehört, wandert aus dem Darm in das Blut. Schon in der Darmwand liegt ein Hindernis vor, dessen Überwindung z. B. den verschiedenen Aminosäuren [Glykokoll 0,09 g von 0,1 g; Tryptophan 0,03 von 0,1 g in 1 Stunde (BERG und BAUGUESS)] verschieden schwer fällt, das aber darüber hinaus bereits eine umgestaltende Wirkung auszuüben vermag (ABDERHALDEN). Demgemäß steigt die Konzentration der einzelnen Substanzen im Blute ungleich schnell an. Dem Anstieg entgegen wirkt ebenfalls die Aufnahme in das Gewebe der verschiedenen Organe, die leichter in die Drüsen, schwerer in die Muskeln erfolgt. Hier kommt es zu mehrfacher Reaktion; denn der neuangekommene Baustein wird entsprechend seiner Schwankungsbreite vom Eiweiß sozusagen in eine Lücke aufgenommen, oder aber er drängt infolge seiner größeren Menge einen anderen hinaus, ein Vorgang, der jedoch innerhalb der normalen Ernährungslage mit ihrem Angebot von Nährstoffgemischen nie oder nur selten auffällig wird. Diese Möglichkeit des Hinausdrängens spielt erst eine Rolle bei einseitiger Ernährung oder bei Abweichungen im vorhergehenden Zustande des Gewebes (Fettleber, Glucogenleber usw.). Ein Gemisch verschiedenartiger Aminosäuren eröffnet der einzelnen für die Möglichkeit zur Aufnahme oder zum Eingriff in den Gewebekonstruktion ganz andere Aussichten, als die Verabreichung einer einzigen, jedenfalls geht z. B. die Wirkung, die das überwiegende Angebot von Glykokoll hat, in Gemischen vollständig verloren.

Durch Hinzufügen von Zucker oder Fett zu Aminosäuren wird deren Aussicht, in den Proteinkomplex der Zelle aufgenommen zu werden, verbessert oder verschlechtert, je nachdem sie etwa zu Fettablagerung oder Glucogenbildung nötig sind oder nicht. Wenn die Umsetzung vor sich gegangen, das Gleichgewicht eingestellt ist, erscheinen im Gewebe und danach in den Säften die Stoffe, die nicht aufgenommen werden konnten und somit hinausgedrängt werden. Ihre Entfernung liefert einen Teil der dynamischen Wärmebildung.

Das Wesen des Anfachens der Verbrennungen liegt also darin begründet, daß auf das Neuangebot von Nährstoffen hin die Einrichtung eines neuen diesen entsprechenden Gleichgewichtszustandes erfolgt, und daß seiner Erreichung hinderliche Stoffwechselprodukte verbrannt werden müssen, mögen es nun Aminosäuren sein oder Stoffwechselzwischenprodukte. Soweit stimmen wir ganz mit ABELIN überein, während wir über seine Vorstellungen hinaus betonen möchten, daß Wandlungen in der Struktur der Protoplasmaeiweißstoffe bei der Regulation dieser Vorgänge eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Es entspricht dem Vorgang in einem Gleichgewichtsprozeß mit dessen kompliziertester Form, einem multivarianten heterogenen System, wir es zu tun haben, daß bei Veränderungen in einer Phase korrespondierende an den verschiedensten Stellen des System erfolgen. Darum wird es so schwer, zu sagen, welche Stoffwechselprodukte durch ihre Verbrennung das Wärmemehr liefern. Hier spielen auch zeitliche Verhältnisse eine Rolle; wenn wir sehen, daß der Stickstoff zugeführter Aminosäuren nach 5 Stunden, also nach dem Maximum der spezifisch-dynamischen Wirkung im Harn erscheint, so werden wir geneigt sein, nicht in der Desamidierung und Verbrennung der Aminosäure die Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung zu sehen. Untersuchungen hierüber aber haben wir schon von der Seite in Angriff genommen, daß wir festzustellen versuchten, wie Endprodukte und solche des intermediären Stoffwechsels auf die Architektonik der Zellproteine einwirken, um dann diese mit denen nach Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratnahrung zu vergleichen. So lernt man vielleicht etwas Weiteres über die Bedingungen der Azidose auszusagen (vgl. hierzu SCHENCK und SCHLÜTER; SCHENCK und KUNSTMANN).

Wir kehren wieder zu unserem Ausgangspunkt zurück, nämlich zu den Überlegungen, wie durch Verschiebungen eines Bestandteiles aus der Nährstoffgruppe Kohlehydrat, Fett, Eiweiß die anderen in der Zelle beeinflußt werden, jetzt in der Absicht zu zeigen, inwiefern die Aufspeicherung eines über diesen hinausgreift und Veränderungen an den anderen bewirkt. Dabei verweise ich weitgehend auf früheres, das hier nicht wiederholt werden soll (S. 284).

Glucogenablagerung in der Leber ermöglicht Aufnahme von neuen Eiweißkomplexen, wenn diese vorhanden sind, aber die Bindungen zwischen den beiden Stoffgruppen sind ziemlich lose, da die Verbrennung von Zucker vorwiegend ohne Verbrennung — wenn auch sicher mit Umbau — des Protoplasmaeiweiß abläuft. Viel fester sind die Bindungen zwischen Fett und Eiweiß. Zugleich mit Fett wird immer — wenn eine Möglichkeit dazu gegeben ist — Eiweiß abgelagert und die Verbrennung von Fett verläuft gleicherweise wieder mit Zerstörung von körpereigenem Eiweiß. Ich erinnere hier an die schon früher besprochenen Untersuchungen von RUBNER (1), WASSERMANN, SCHENCK und WOLLSCHITT. Von dieser Fähigkeit aber, die Aufnahmemöglichkeit des Protoplasmas zu vergrößern, hängt die Höhe der spezifisch-dynamischen Wirkung ab, wie wir später sehen werden.

So kommt es, daß nach Fett- und Kohlehydratzufuhr die Wärmemehrung geringer ist als nach Eiweiß allein; eben weil diese der Zelle eine Vergrößerung der Aufnahme erlauben, braucht sie aus einem Überfluß nicht so viel abzuweisen. Als HONDA (2) nach einer längeren Fettvorperiode Ratten Eiweiß zu fressen gab, sah er, daß dessen spezifisch-dynamische Wirkung fast völlig ausblieb. Nach Kohlehydratverfütterung war dies nicht der Fall.

Damit haben wir die Besprechung der Vorgänge abgeschlossen, die wir als solche des momentanen Ausgleichs zusammenfassen können; denn die Regulierung und Einstellung eines neuen Gleichgewichtes nach Nahrungsaufnahme erfolgt in wenigen Stunden.

Ihnen gegenüber kennen wir eine Reihe von Bedingungen, die in irgendeinem Sinne entweder des Zuviel oder des Zuwenig die regulierende Fähigkeit des Protoplasmas stärker und stärker anspannen. Die Schwankungsbreite des Gewebeproteins, seine chemische Elastizität, wird aufs äußerste beansprucht: während es sonst dauernd um seine Ruhelage herumschwingt, wird es nun an die äußersten Grenzen seiner Bewegungsfähigkeit gedrängt; diesen nähert es sich asymptotisch und die Zeitspanne, in der es endlich die Regulationsfähigkeit verloren hat, liegt kurz vor dem Untergang des Organismus und leitet diesen ein.

Grundsätzlich laufen diese Ergebnisse mit denen gleich, die wir Vorgänge des momentanen Ausgleichs benannten, nur greifen sie viel tiefer ein — sicher auch viel tiefer in den Bau des Gewebeeiweiß — als jene, bei denen Rückkehr zum Ruhepunkt immer wieder eintritt. Wenn wir uns mit SOERENSEN das Eiweiß aus einer Vielzahl hochmolekularer Aminosäurekomplexen bestehend denken, die in relativ schwacher Bindung aneinander hängen, so müssen wir annehmen, daß einer nach dem anderen dieser Komplexe angegriffen wird, in denen überall lebensnotwendige Aminosäuren enthalten sind.

Zu den Vorgängen, die wir jetzt meinen, gehören alle Formen von Unterernährung in irgendeiner Richtung durch zu starke Beschränkung irgendeines oder aller Nährstoffe zusammen, ferner Hunger und Mast.

Nach dem, was wir vorhin ausführten, müssen wir dann, wenn eine Zelle an die Grenze ihrer Schwankungsbreite gelangt ist, indem sie durch ein zu großes Angebot übersättigt wurde, mit einer Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung, im gegensätzlichen Falle mit einer Erniedrigung rechnen.

Es sind zuerst alle jene Fälle zu erwähnen, in denen bei energetisch zu reichender oder sogar überreichlicher Nahrung unersetzbare und vom Körper nicht synthetisch herzustellende Substanzen fehlen. Bei längerer ganz einseitiger aber energetisch ausreichender Ernährung mit Kohlehydrat kommt es zu schweren Eiweißverlusten, schließlich sterben die Versuchstiere, in denen die Leber glucogenfrei gefunden werden (GIGON). Durch Eiweißzufuhr kann der Stoffwechsel gleich wieder, wenn die Störung nicht schon zu schwer ist, in die normalen Bahnen gelenkt werden.

Bei mengenmäßig ausreichender Eiweißzufuhr stellen sich jedoch gleichartige Störungen ein, sobald einzelne oder nur eine der lebenswichtigen Aminosäuren (Arginin, Tryptophan, Cystin u. a.) völlig fehlen. Das Wachstum junger Ratten wird unterbrochen und die Tiere gehen zugrunde (ABDERHALDEN, OSBORNE und MENDEL). Aus Stoffwechselbeobachtungen ist bekannt, daß es dabei dann zu großer Erhöhung des Stickstoffumsatzes und zu stark negativen N-Bilanzen kommt.

Das Verhalten des Organismus bei diesen Arten der Ernährung hat Ähnlichkeit mit dem Stoffwechsel des Gemästeten, während der Körperzustand dem des Hungernden gleicht. Ursache hierfür ist, daß das Fehlen lebensnotwendiger Stoffe die Veränderungsbreite des Eiweißes, für deren Ausnutzung diese notwendig sind, erheblich einschränkt und schließlich völlig beseitigt. Hier ergeben

sich Beziehungen zum Fieber. Davon möchte ich aber später sprechen, während ich mich jetzt der Überernährung und dem Hunger zuwende.

PFLÜGER sah, daß im Hunger ganze Organe zugunsten anderer stark schrumpfen können, ohne daß die Zahl ihrer Zellen sich ändert. Andererseits zeigt sich nach Fettmast und schnell darauf folgender Entfettung das Protoplasma der Zellen der Fettorgane in beträchtlichem Maße vermehrt, wie wir schon erwähnten (WASSERMANN). Das sind ganz klare und eindeutige morphologische Beobachtungen, die besagen, daß an Veränderungen im Zustande eines Organes dessen Zellen alle gleichmäßig beteiligt sind, während es ein in der Biochemie verbreiteter Gedanke ist, daß im Hunger einzelne Zellen zugrunde gehen, von deren Substanz dann die anderen ihren Bedarf decken (MITCHELL-HAMILTON). Wenn ich die eben erwähnten Tatsachen auf das chemische Geschehen in solchen in ihrer Größe schwankenden Zellen übertrage und in Zusammenhang mit allem bringe, was ich bisher besprochen habe, so ergibt sich folgendes Bild von der Beteiligung des Zelleiweiß an den Zuständen des Mangels und der Überernährung.

Wenn es beim Fehlen einer lebensnotwendigen Aminosäure zum völligen Zusammenbruch des Stoffwechsels kommt, so muß das daran liegen, daß die Zelle den Bauplan ihres Eiweiß nicht aufrechterhalten kann, in dem diese Aminosäure Bildungs- und Krystallisationszentrum ist. Im Hunger wird der Stoffwechsel in gewissem Sinne der verringerten Zufuhr zweckmäßig angepaßt; zwar wird immer noch N-haltige Substanz umgesetzt, aber die lebensnotwendige der „Krystallisationszentren“ wird bis zum letzten geschont und erhalten. So ergibt sich die Möglichkeit, nach Beendigung des Hungerns gleich wieder von den Zentren aus die entstandenen Lücken auszufüllen und nach dem Bauplan neue stickstoffhaltige Substanz einzugliedern. Anders ist es bei der Überernährung. Dort wird in jeder Zelle Aminosäure um Aminosäure in das Protoplasma-eiweiß eingebaut, zuerst können neue „Krystallisationszentren“ noch geschaffen werden, die ihrerseits noch eine gewisse Zeit lang neuen Eiweißansatz ermöglichen; aber dann ist endlich einmal der Bau in den Grenzen seiner Möglichkeit ausgeführt, Stein steht an Stein und Neues kann nicht mehr aufgenommen werden.

Diese Vorgänge sind keine momentanen, wie die, welche wir als Ursache für die primäre spezifisch-dynamische Wirkung betrachteten, sie ziehen sich über längere Zeiten hin und die Veränderungen, von denen wir hier hörten, werden Schritt für Schritt durch die Einseitigkeit der Ernährung erzwungen. In allen Fällen ist die Höhe der spezifisch-dynamischen Wirkung ein Ausdruck für die Fähigkeit des Organismus, noch Substanz der Nahrung für seinen Aufbau zu verwerten.

Und wenn wir nun dazu übergehen, das eben gegebene Bild mit den Ausdrücken der klassischen Stoffwechselphysiologie zu bezeichnen, so kommen wir von diesem zu der Forderung, im Hunger muß die spezifisch-dynamische Wirkung sehr gering sein oder ausbleiben, im gemästeten Organismus muß sie groß sein und wachsen, je mehr wir uns dem Endzustand der erreichbaren Möglichkeit nähern, da dann nichts mehr aufgenommen werden kann. Und das gerade sind die Ergebnisse, die in den berühmten Arbeiten von RUBNER, GRAFE und LUSK niedergelegt sind. Wir sehen, daß im Anfang einer Überernährung die spezifisch-dynamische Wirkung eine Weile geringer ist als kurz darauf und

bringen das mit dem Ausgleichsbestreben des Körpers, der Schaffung neuer Krystallisationszentren, in Verbindung; wir sehen, wie im weiteren Verlaufe immer weniger und weniger stickstoffhaltige Substanz angelagert wird, bis zuletzt alles lediglich verbrennt.

Im ganzen gesehen, ein großartiges Beispiel auch für die Vorstellungen ABELINs, daß die spezifisch-dynamische Wirkung der Bedürfnislage der Zellen während des Nahrungsangebotes entspräche.

Bei den Vorgängen *im Hunger*, die sich in ihrem tatsächlichen Geschehen ganz in unsere Forderungen einfügen, wollen wir nur auf den scheinbaren Widerspruch zu sprechen kommen, daß es bei den ersten Gaben ausreichender Nahrung zu einer sehr hohen spezifisch-dynamischen Wirkung kommen kann, sowohl nach Eiweiß, wie auch nach Fett. Das rührt daher, daß der Organismus im Anbau neuer Substanz nach einem Plane verfährt, und daß er darum erst das Wichtigste zum Ersatz des Verlorenen und damit nur einen Teil des Zugeführten verwerten kann; ist der Vorgang erst eingeleitet, so sehen wir, daß die spezifisch-dynamische Wirkung stark absinkt.

Die Übergänge zum Krankhaften sind ganz fließend, ja die pathologischen Erscheinungen begeben sich, soweit ich es wenigstens sehen kann, nicht aus dem Rahmen dessen, das wir eben umgrenzen.

Hier wäre zuerst das Fieber zu nennen. Da in der Erregung der Wärmeregulation (GESSLER) die verschiedenartigsten Leistungen eines Organismus zu einer einheitlichen Reaktion — der Temperatursteigerung — verschmolzen werden, ist es uns fast unmöglich, eine einzelne dieser Leistungen herauszuheben und für sich zu betrachten. Wir müßten jedoch zu entscheiden versuchen, ob die Verbrennungen in den Zellen nur über das normale Maß gesteigert werden oder ob etwa qualitative Veränderungen der Verbrennungsprozesse zustande kommen; mit anderen Worten, man muß entscheiden, ob von außen — im weitesten Sinne des Wortes genommen, unter Einbeziehung aller nervösen und hormonalen Beeinflussungen — Ansprüche an die Gewebe gestellt werden, die diese zu erfüllen fähig sind, da sie nur in einer Steigerung gewöhnlicher Anforderungen bestehen, oder ob die fiebererzeugenden Stoffe, am Protoplasma der Zellen selbst angreifend, hier entzündliche, krankhafte Veränderungen hervorrufen. Da aber im Fieber tatsächlich, wenn auch bei Fiebern verschiedener Ätiologie in verschiedener Weise von beiden Wegen aus zugleich auf das Gewebe eingewirkt wird (KREHL), verstehen wir, wie schwer hier Urteile abzugeben sind, zumal da drittens noch die Möglichkeiten zu einem veränderten Stoffwechsel hinzukommen, die sich den Zellen aus der Erhöhung der Temperatur bieten. Ich erinnere z. B. an den verschiedenen Wassergehalt in der Zelle bei verschiedener Temperatur.

Wir haben hier allein zu untersuchen, wieweit es im Gewebe selbst zu abweichenden, krankhaften Stoffwechselforgängen kommt. Solche sind sicher, denn es werden ja Eiweißabbauprodukte mit dem Harn ausgeschieden, die sonst darin nicht vorkommen; es treten Störungen in der Kohlehydratverwertung auf und der Anteil des Eiweiß an den umgesetzten Stoffen ist größer. Als ich über das Fehlen lebensnotwendiger Aminosäuren in der Nahrung sprach, verwies ich bereits auf das Fieber; denn hier wie dort besteht eine gewisse Ähnlichkeit im Verhalten des Organismus. Beide Male ist die sonst mögliche Anpassungsfähigkeit der Körperzellen eingeengt, so daß der Organismus des

Fiebernden, ohne in seinem Eiweißzustand dem zu entsprechen auf den Weg der „Luxuskonsumtion“ gedrängt wird. Dann müssen die Umsetzungen größer werden, und dem entspricht in der Tat der Nachweis, daß im Fieber die „Abnutzungsquote“ erhöht sein kann.

Untersuchungen von SCHENCK und WOLLSCHITT an weißen Ratten, die mit Pneumokokken infiziert worden waren, ergaben, daß in fast allen Organen und Geweben außerordentlich starke Veränderungen am Eiweiß aufzufinden sind, die sich so darstellen, daß die Menge der koagulierbaren eigentlichen Protoplasmaproteine außerordentlich stark, zum Teil auf weniger als die Hälfte absinkt, während die der Albumosen, Peptone und freien Aminosäuren auf das Mehrfache steigt. Veränderungen in der Zusammensetzung der Eiweißstoffe sind nicht so deutlich. Die Menge des abgebauten Zelleiweiß steht in Beziehung zur Schwere der Infektion, nach deren Überstehen wird aus Aminosäuren, Peptonen und Albumosen das normale Gewebseiweiß wieder gebildet. Es handelt sich also um einen reversiblen Vorgang. Bisher konnten nur nach Röntgenbestrahlungen entsprechende Veränderungen in Zellen festgestellt werden. Durch WOHLFEIL wurde eine Vermehrung des Tryptophans in den Serumproteinen bei Infektion bekannt.

Nun würden wir, entsprechend dem oben dargelegten Satz, daß die spezifisch-dynamische Wirkung um so höher ist, je weniger Substanz ein Organismus einbauen kann, erwarten, daß diese dann beim Fiebernden ebenfalls erhöht ist, da bei ihm diese Forderung erfüllt wird. Die bisher durchgeführten Messungen ergaben aber eine Erniedrigung. Demgegenüber läßt sich folgendes anführen: Die lebende Zelle befindet sich in einem Gleichgewicht, dieses wird durch die Zufuhr von Nahrung gestört. Folge der Einstellung auf einen neuen Gleichgewichtszustand ist die spezifisch-dynamische Wirkung. Im Fieber aber wird das Gleichgewicht der Zelle dauernd von der Abgabeseite her gestört, so daß eine Zufuhr, die den dauernden vermehrten Entzug nicht überschreitet, kein Wärmemehr erzeugen kann.

Nun scheint, wie KREHL hervorhebt, die Vereinigung folgender zwei Tatsachen Schwierigkeiten zu machen, daß man nämlich trotz erhöhter Abnutzungs- oder besser Umsetzungsquote doch die Möglichkeit behält, fiebernde Kranke in das Stoffwechsel- und Energiegleichgewicht zu bringen. Ist der Zellstoffwechsel im Fieber nur quantitativ verändert, so kann man den vermehrten Entzug von Material aus den Zellen durch vermehrtes Angebot ausgleichen; ist er aber auch, wie in einem Teil der Fälle, qualitativ verändert, so müßten wir ein erhöhtes Angebot in bestimmter Richtung verändern. So geht in gleicher Weise ein tryptophanfrei ernährtes Tier auch bei der überreichlichsten Nahrungszufuhr zugrunde, wenn ihm darin nicht Tryptophan zugeführt wird. Beim Fieber wissen wir noch nicht, in welcher Richtung die qualitative Veränderung des Zellstoffwechsels liegt.

Was geschieht aber während der Genesung? Ist nach einer konsumierenden Krankheit, wie etwa nach Typhus abdominalis, der Infekt abgeklungen und damit die Erregung der Wärmeregulation wie auch die Protoplasmaschädigung, so gewinnt das Gewebseiweiß nach und nach seine ihm eigentümliche Fähigkeit wieder, in weiten Grenzen entsprechend den Bedürfnissen des Organismus sich zu verändern. In welcher Weise eine solche Restitution stattfindet, geht aus den erwähnten Untersuchungen von SCHENCK und WOLLSCHITT hervor. Ist der

Kranke in seinem Zustande heruntergekommen, so verhält er sich dann in der Rekonvaleszenz wie nach einer langen Hungerzeit.

Und ganz ähnlich liegt es auch bei einem anderen krankhaften Zustand, beim Morbus Basedowii, wo in einem bestimmten Zustand, der mit dauerndem Verlust von Eiweiß verbunden in ungestörtem Ablauf zu Abmagerung führen muß, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung hoch ist, während sie in einem anderen Stadium, das Eiweißansatz erlaubt, niedrig wird. Darüber werden wir ausführlicher bei den Regulationen des Stoffwechsels sprechen.

Und etwa diesem Geschehen beim Morbus Basedowii entsprechend muß es auch beim atrophischen Säugling, der es nicht mehr versteht, sich zugeführte Nährstoffe zum Ansatz im Körper nutzbar zu machen, zu einer Erhöhung der spezifisch-dynamischen Wirkung kommen, da die verminderte Adaptionsbreite seines Gewebseiweiß keine Möglichkeit zur Aufnahme, sondern nur zur Verbrennung zuläßt, während die dynamische Wirkung beim wachsenden Menschen, der Körpermaterial anbaut, ganz niedrig ist.

Von den Parenchymgiften Phosphor und Arsen wissen wir, daß sie am Eiweiß des Gewebes, der Leber vor allem angreifen; denn wir sehen im Harn Eiweißbausteine in erhöhter Menge ausgeschieden werden. Aber während man den Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels seine Aufmerksamkeit zuwandte und den Angriffspunkt der Gifte hierhin verlegte — obgleich grundsätzliche Veränderungen, soviel ich weiß, nicht nachgewiesen werden konnten —, hat man die Wandlung des Eiweiß überhaupt nicht bedacht, wohl weil man die vermehrt ausgeschiedenen Aminosäuren nur den untergegangenen Zellen zusprach. Aus allem, was wir vorher besprachen, ergibt sich auch hierfür, daß wir die Störungen, die durch die Gifte am Eiweiß gesetzt werden und dort zu einer schweren Destruktion führen, verantwortlich machen für das veränderte Verhalten der Kohlehydrate und Fette. Der Ausgleich fehlt, der sonst vom Eiweiß des Gewebes entsprechend den Bedürfnissen des Stoffwechsels gegeben wird.

Alles in allem sehen wir deutlich, daß das krankhafte Geschehen vom Normalen nicht grundsätzlich abweicht; es liegt in ihm — aber es ist eine Einengung desselben.

Was uns nun beschäftigen wird, ist die Frage, wieweit es möglich ist, hier vom Stofflichen aus zu den energetischen Äußerungen der Lebenstätigkeit eines Organismus durchzudringen.

Ich glaube, daß der erste und notwendigste Schritt hierzu die Klarlegung dessen ist, was man unter Zelleiweiß — dem organisierten Eiweiß VOITS — versteht, sofern man davon überzeugt ist, daß dieses in gleicher Weise als Maß für den stofflichen wie für den Stoffe umsetzenden Zustand eines Organismus zu bewerten ist.

VOIT (2) meinte, daß der Überschuß der N-haltigen Substanzen, die nicht in den Zellen organisiert niedergelegt seien, in der Blutbahn zirkulierten, und er benannte demgemäß den Eiweißüberschuß, der einer Stickstoffretention entsprechend im Körper vorhanden sein mußte: zirkulierendes Eiweiß. Dieser Dualismus (Körpereiwweiß, Reserveeiweiß) wurde von vielen in der Folge beibehalten, da die Meinung vorherrschte, — trotz der dagegen sprechenden PFLÜGERSCHEN Beobachtungen —, daß eine gewichtsmäßige Minderung der

lebenden Substanz vor allem durch Zelluntergang hervorgerufen würde. Dementsprechend nahm v. NOORDEN (1) im Anfang dieses Jahrhunderts an, daß eine Fleischmast, d. h. eine Zunahme lebenden Zellmaterials nur unter bestimmten Umständen vorkommt, einmal im Wachstum, dann bei nicht mehr wachsenden, aber an erhöhte Arbeit sich gewöhnenden Körper und schließlich nach ungenügender Ernährung oder reduzierender Krankheit. In allen anderen Fällen sollte bei Stickstoffretention dieser Stickstoff im Körper aufgestapelt werden, nicht als zirkulierendes Eiweiß VOITs, sondern als besonderer eiweißartiger Zelleinschluß in gleicher Weise wie Fett und Glucogen (Reserveeiweiß).

Gegenüber PFLÜGER, der dafür eintrat, daß nicht nur unter den oben aufgezählten Bedingungen Eiweiß als Fleisch — das ist lebendes Zellmaterial — abgelagert wird, setzte sich diese Anschauung durch, dadurch begünstigt, daß man in der Mehrzahl der untersuchten Fälle, die eine hohe N-Retention aufwiesen, keine entsprechende Gewichtszunahme finden konnte. Meist nur etwa 1 kg, während man unter Berücksichtigung des Wassergehaltes des Fleisches mehr erwarten mußte, mehr auch, als man durch eine entsprechende Verminderung des Körperfettes hätte erzielen können (LÜTHJE und BERGER).

Und die exakten morphologischen Beweise für das Vorhandensein eines abgelagerten Reserveeiweiß schienen dann BERG und STÜBEL zu bringen, die nach überreichlicher Eiweißfütterung in den Leberzellen verschiedener Tiere Schollen sahen, die eben dieses Eiweiß repräsentieren sollten.

Nun hatte aber andererseits VOIT (1) schon selber darauf aufmerksam gemacht, daß Eiweiß auch ohne entsprechende Wassermenge im Körper zurückgehalten werden könne. LÜTHJE und BERGER untersuchten diese Frage weiter eingehend und sahen, daß mit Stickstoff stets auch Phosphor annähernd im Verhältnis $N : P_2O_5$, wie es den Verhältnissen im Fleisch entspricht, zurückgehalten wird, wohl auch mehr oder weniger. Dabei fanden sie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen N-Aufnahme und Gewichtsansatz, der bei schnellerer Aufnahme kleiner ist als bei langsamer. Sie wählten statt des Ausdruckes Fleischansatz oder Gewebeneubau den neutraleren: Eiweißansatz. Und der entspricht am besten auch unseren Ansichten. Ich will keineswegs sagen, daß es Reserveeiweiß nicht gibt, wenn es auch schließlich für die BERG-STÜBELSchen Arbeiten nicht bewiesen ist, daß die Schollen richtiges Eiweiß sind — das könnte man erst, wenn man diese absondern und ihre Bestandteile darstellen würde —, und wenn auch in den großen Handbüchern der normalen und pathologischen Anatomie für den Menschen eine Eiweißspeicherung nicht beschrieben ist, aber ich glaube, daß Eiweißdeponierung nur ein Ausnahmezustand ist und daß auch hier, wie schon früher beim Dualismus des endo- und des exogenen Eiweißstoffwechsels die Einheit des Vorganges das Maßgebende ist, sogar das, was uns zum Verständnis führt. Es ist nichts Neues, das wir anführen; wir bewegen uns auf dem geraden Wege, den PFLÜGER und LÜTHJE einschlugen, weiter. Alles vorher, besonders das bei der Luxuskonsumtion Besprochene, zeigt ja deutlich, um was es sich beim Eiweißansatz handelt, zeigt, daß man zwischen Wachstum und Erholung einerseits, Mästung andererseits keine so scharfe Grenze zu ziehen brauchte. In Grunde sind die Vorgänge die gleichen.

Aber doch ist eine klare Auseinandersetzung von größter Bedeutung für die Größe der Umsetzungen, den Energieumsatz. v. NOORDEN (1) nahm streng an, daß das abgelagerte Eiweiß an den Umsetzungen in keiner Weise beteiligt sei.

Damit konnte er das RUBNERSche Oberflächengesetz, das die Größe der Umsetzungen von den Oberflächen eines Organismus regeln läßt, in Gültigkeit bleiben lassen.

Nun hatte ich ganz im Anfang bei der Ableitung der Stoffwechselforgänge am Modell des Hühnerembryos bereits darauf hingewiesen, daß dort die Größe der Wärmebildung eine gleichbleibende Beziehung zum Gewebeeiweiß besitzt, d. h. also, daß das Gewebe maßgebend für die Größe des Umsatzes ist, während der Oberfläche als Funktion des vom Gewebe eingenommenen Raumes lediglich eine sekundäre Bedeutung zukommt.

Wenn unsere Anschauungen richtig sind, sowohl die, daß das beim Ansatz aufgenommene Eiweiß Gewebeeiweiß und als solches an den Lebensvorgängen der Zelle beteiligt ist, wie auch die, daß dieses das Maß für die Energieproduktion sei, so müssen wir bei Eiweißansatz einen höheren Grundumsatz erwarten.

Wir finden darüber in der Literatur folgendes:

GRAFE und KOCH sahen bei starker Überernährung, die mit gewaltiger Stickstoffspeicherung verbunden war, die Calorienproduktion, auf die Einheit der Körperoberfläche bezogen, ganz erheblich (maximal um 40%) ansteigen. Dabei zogen sie unter Berufung auf die Ansicht v. NOORDEN: die N-Speicherung zur Erklärung dieser Tatsache nicht heran.

HARI wies nach, daß bei hungernden Hunden die Größe des minimalen auf 1 qm bezogenen Energieumsatzes von der Körpergröße unabhängig, dagegen direkt abhängig sei von der Menge des zerfallenen Körpereiwweiß. Hier stören sich aber mehrere Vorgänge. Wird ein Hund nach kürzerer Hungerperiode weiterhin täglich mit einer energetisch unzureichenden Menge Milch ernährt, so ist sein Tagesumsatz entweder ein wenig gesteigert oder verringert; gesteigert, wenn er in der Hungerperiode relativ wenig, verringert, wenn er relativ viel Eiweiß verloren hatte. Und DOXIADIS, der an Gewebeschnitten von Rattenlebern unter Veränderung der Ernährungsbedingungen die Atmung studierte, stellte fest, daß diese mit dem Eiweißgehalt der Leber anstieg.

Auch diese Beobachtungen sprechen eindeutig für das Primat der Gewebesubstanz bei der Regulation der Stoffwechselgröße und sind zugleich Bestätigungen unserer Ansichten. Damit kommen wir zum Grundumsatz. Neuere Anschauungen wollen ihn nicht mehr als eine für Körpergröße, Alter und Geschlecht — also eine empirisch erfaßte Oberfläche — charakteristische Größe angesehen haben, sondern als eine mit dem Zustande des Körpers sich wandelnde Beziehung zu diesem.

BERNHARDT hob hervor, daß der Satz: Grundumsatz + Leistungszuwachs = Gesamtenergieverbrauch nicht stimmt, oft ist besonders nach Leistungen bei Fettleibigen der Gesamtenergieverbrauch niedriger als der Grundumsatz. Der Ruhe-Nüchtern-Umsatz des Menschen ist nicht sein Minimalumsatz; denn starke körperliche Leistungen eines Gesunden führen hinterher oft beträchtliche Unterschreitungen (negative Phasen BERNHARDTs) herbei, wie sie andererseits auch nach Hypophysenvorderlappen-Milz- und -Thymusdarreichung oder nach Ölzufuhr gesehen werden. Die negativen Phasen bedeuten eine Einschränkung des Kraftwechsels und als Ursache wurden von BERNHARDT sauerstoffsparende Vorgänge des intermediären Stoffwechsels angenommen, wie etwa der Übergang von Kohlehydrat in Fett.

Beziehungen zwischen diesen und unseren Gedankengängen wird man ohne weiteres finden können. Ich gehe jetzt nicht ausführlich darauf ein.

Wenn wir rückschauend noch einmal diesen Teil unserer Betrachtungen durchgehen, so sehen wir, daß uns wohl nichts einen tieferen Eindruck von der Größe des lebenden Organismus vermittelt, als die Weite seines Bewegungsraumes, in dem er sich nach seinem jeweiligen Zustande und seinen Bedürfnissen zu bewegen vermag, denn der Strukturwandel seiner Proteine ist uns ein Maß für diesen Bewegungsraum.

Über die Gesamtspanne seines Lebens, vom embryonalen Zustand zu dem des Alterns bewegt er sich konsequent in einer Richtung, die wir am Eiweiß in Ausschnitten bereits verfolgten, die sich aber auch sonst aufzeigen läßt, z. B. in der Abnahme der Glykolysefähigkeit der Gewebe.

Im Betrieb des Tages hat die Zelle die Möglichkeit, je nach dem Angebot und ihren Bedürfnissen zwischen Ansatz und Verbrennung, zwischen Fett und Zucker das richtige Verhältnis zu schaffen; und wieder in größeren Zeiträumen vermag sie aus dem Zustande des Hungerns, der Kachexie, wie auch dem der Überernährung heraus, dieses notwendige Gleichgewicht weitgehend aufrechtzuerhalten.

Darüber hinaus finden aber außerdem noch die Möglichkeiten ihren Platz, die ein Individuum in seiner Konstitution auszeichnen. Nach allem könnten wir es uns wohl denken, daß in einzelnen Fällen die normale Schwankungsbreite eingeschränkt ist und damit stets Eiweißveränderungen nach einer bestimmten Richtung mit einer bestimmten Stoffwechselform verknüpft sind, so daß ein Vieleser mager bleibt, indem er alles verbrennt, und ein Wenigesser doch dick wird. Ich verweise auf die interessanten Beobachtungen von **MAYER** und **DENGLER**. Daß die Entwicklung, daß das Altern eines Organismus große Veränderungen im Eiweiß hervorruft, habe ich schon früher vertreten, und davon bin ich auch ausgegangen. Aber es ist überraschend, daß diese Veränderungen sich bis in die Vorgänge des täglichen Lebens hinein erstrecken.

III. Beziehungen zwischen Proteinen, Peptonen und Aminosäuren in den Geweben.

In all den Beziehungen, die ich im vorhergehenden zu entwickeln versuchte, brachte ich, soweit es sich um den Eiweißbau handelte, diesen stets in seinen Veränderungen mit seinen einfachsten Bausteinen, den Aminosäuren in Verbindung, und es klang so, als ob lediglich die im Blute kreisenden Aminosäuren einen Anteil am Umbau des Eiweiß hätten.

Das war eine Vereinfachung, die ich mir erlaubte, um erst einmal die Hauptlinien des Geschehens deutlich hervorheben zu können.

In Wirklichkeit spielen wohl die freien Aminosäuren für das Gewebeeiweiß selbst keine große Rolle. Der Weg der Einwirkung einer Aminosäure auf das Gewebe geht wahrscheinlich erst über Aminosäurenkomplexe von Peptoncharakter und über die Serum- und Gewebe-Eiweißkörper.

Wenn ich mich nun der Erläuterung dieser Vorgänge zuwende, so ist dies der erste Schritt in das große Gebiet, das die regulierenden Vorgänge am Stoffwechsel umfaßt, und mit dem wir uns im folgenden ausführlich zu beschäftigen haben. Wir werden sehen, daß in unserer Auffassung eine ganze Reihe der

regulierenden Faktoren eine andere Bedeutung und einen anderen Wirkungsort erhalten werden.

Wir erheben die Frage: Wie beteiligen sich die zirkulierenden Eiweißstoffe des Blutes am Umbau der Gewebeproteine? Das ist zugleich eine Frage nach deren Entstehung und Bedeutung, über die man heutzutage noch weitgehend im unklaren ist. Teils faßt man sie auf als die Trümmer der zugrunde gehenden Zellen, teils als Stoffe, die von Zellen gewisser Organe, etwa der Leber, Milz, dem Knochenmark und der Leukocyten erzeugt und in die Blutbahn hinein sezerniert werden. Und das, was man an ihnen untersucht, ist vorwiegend ihr kolloid- und physikochemisches Verhalten im Körper.

Die Anschauungen HERZFELDS und KLINGERS sind so bekannt, daß ich sie nicht weiter zu erwähnen brauche.

Im Grunde haben wir aber doch trotz dieser noch keine Beziehungen zum Gesamtgeschehen im Körper und das, was man bisher über Serumalbumin und Globulin meint, befriedigt keineswegs.

Die ungeheure Wandlungsfähigkeit auch der Serumproteine in dem Sinne, den wir klarlegten, ist doch sicher erwiesen. Und die Untersuchungen von SCHENCK und KUNSTMANN bringen direkt eine Beziehung zwischen Varianten des Baus und Umsetzungen im Körper, eine Tatsache, die uns die von Stunde zu Stunde wechselnde Zusammensetzung verständlich macht.

Das heißt also: Die Eiweißstoffe des Plasmas sind mit denen der Gewebe in dauernder enger Verbindung; Aminosäurekomplexe, die die Zelle, entsprechend ihrer Stoffwechsellage zur Zeit nicht braucht, werden an das Plasma abgegeben, diejenigen, die sie braucht, daraus aufgenommen. Wir können uns vorstellen, welch großen Einfluß auf rein humoralen Wege die Leber z. B. als Hauptumsatzstätte des Körpers durch diese Änderungen der aus ihr strömenden Proteine auf die anderen Organe ausüben kann und umgekehrt.

Das, was ich eben erwähnte, erlaubt uns noch auf eines einzugehen, nämlich auf die Frage der Umwandlung von Albumin in Globulin, über die so vielfältige Ansichten bestehen. In den Dottereiweißstoffen des Hühnereis kommt es im Laufe der Entwicklung nicht dazu, wie ich sicher sah. Im Serum kann man das nicht so klar entscheiden, jedenfalls möchte ich auf Grund der Meinung, die ich eben entwickelte, annehmen, daß es auch im Serum während der Zirkulation der Proteine nicht zu einer weiteren Verwandlung derselben kommt, wie das HERZFELD und KLINGER annahmen. Sondern diese erfolgt nur in den Zellen, an den Eiweißstoffen des lebenden Protoplasmas; sie vermögen aus Aminosäurekomplexen, die sie aus sich abspalten, Albumine und Globuline zu erzeugen. Der Bau dieser ist abhängig von dem jeweiligen Bau des Zelleiweiß, gerade so, wie der Bau der embryonalen Feder abhängt vom Bau des Bildungseiweiß. Dabei liegen dann die Veränderungen, die Albumin und Globulin durchmachen, oft in gleicher Richtung (nach Eiweißfütterung), oft in entgegengesetzter (Harnstoffverabreichung, Aderlaß) (SCHENCK und KUNSTMANN).

Da aber im Blute die Albumine und Globuline aus den verschiedensten Organen zusammenkommen und sich vermischen, wird es unmöglich, aus dem Bauplan dieses Gemisches Beziehungen zu irgendeinem Organ aufzudecken, vorausgesetzt, daß nicht irgendwelche besonderen Zustände eintreten.

Das voll-funktionstüchtige Zelleiweiß gibt die beiden Serumproteine in einem bekannten Verhältnis ab: Aber immer dann, wenn im Körper als Folge eines

Fiebers Protoplasmaeiweiß abgebaut wird, also ein erhöhter Stickstoffverlust eintritt, kommt es im Blute zu einer Vermehrung der Globuline und einer Verminderung der Albumine; während der Heilung geht diese Veränderung langsam wieder zurück. Der Einengung der Funktion entspricht also in der Tat ein Absprengen der gröber dispersen Globuline aus dem Verbände der Zellproteine, wobei nicht gesagt werden kann, wo das Albumin bleibt, ob es im Globulin enthalten ist oder an dessen Stelle (weil es im Plasma ja auch absolut vermindert erscheint) in der Zelle abgesetzt wird. Diese Vorstellung stelle ich der gegenüber, die — Leukocytose und Globulinvermehrung vergleichend — diese mit dem vermehrten Untergang von Leukocyten in Zusammenhang zu bringen versucht. Die Leukocytose aber ist auch erst Folge der Schädigung, die den ganzen Körper betroffen hat.

Parenteral gegebenes Pepton macht Fieber (KREHL und MATTHES), es führt gleichzeitig zu einer Vermehrung des Globulins und zur Verminderung des Albumins (STARLINGER und WINANDS). Hier ist also der Vorgang ganz eindeutig experimentell erzeugt worden.

Von anderen Krankheiten zeigt der Diabetes mellitus teils normale Blutverhältnisse, teils geringe Globulinvermehrung und Albuminverminderung; jedoch kann man hier erst etwas aussagen, wenn man die Proteine des Serums und den Eiweißumsatz bei ein und demselben Kranken gleichzeitig in verschiedenen Zuständen untersucht. Das gleiche gilt für den Morbus Basedowii. Über das Verhalten der Bluteiweißkörper hier ist mir noch nichts bekannt geworden; nach dem oben Gesagten muß man eine Globulinvermehrung erwarten. Im Hunger ist das Globulin etwas vermehrt, aber es ist, soviel ich sehe, nicht angegeben, in welcher Zeit, dann, wenn der Eiweißumsatz noch hoch ist, oder dann, wenn auf die niedrigste N-Ausscheidung eingestellt wurde?

Bei der BIERMERSchen Anämie liegt der Eiweißumsatz an der unteren Grenze der Norm, dementsprechend sieht man normales Verhalten der Eiweißkörper im Serum oder sogar eine geringe Globulinverminderung.

Maligne Geschwülste im Anfangsstadium, Leukämie, Ulcera ventriculi und duodeni machen keine Veränderungen im Blut, soweit sie ohne Fieber einhergehen.

Erkrankungen der Leber beeinflussen, wie zu erwarten, das Blutplasma stark, aber auch hier hängt das Maß der Beeinflussung von der Schwere der Erkrankung ab. Es kommt dann zu der vom Fieber her bekannten Veränderung mit der Ausnahme, daß das (von dem Leberparenchym gebildete) Fibrinogen mengenmäßig absinkt. Bei solchen Erkrankungen finden wir aber ebenfalls auch eine erhöhte und anormale Beteiligung des Eiweiß am Stoffwechsel. Daß gerade hier die Gesamteiweißmenge im Blut sich schnell vermindert, spricht für die Wichtigkeit der Leber beim Eiweißumsatz und dessen Regulation. In gleicher Richtung äußert sich der Gewebeerfall nach Röntgenbestrahlung in einer Globulin- und Fibrinogenvermehrung. Hierhin gehört auch der schnelle Ersatz der Bluteiweißkörper nach großen Aderlässen, den man sich früher nicht zu erklären wußte.

Anders scheinen aber die Vorgänge beim Wachstum zu sein, wo es schon bei einer Eiweißzufuhr, die das Erhaltungsminimum nur wenig überschreitet, zum Eiweißansatz kommt. Also nur ganz geringer Eiweißumsatz! Demgemäß sind

auch hier die Globuline der Gewebsflüssigkeit vermindert, soviel man beim menschlichen Säugling aus der geringen Zahl der bisher durchgeführten Untersuchungen ersehen kann. Aber hier fehlen genaue chronologische Untersuchungen, welche Gewichtszunahme und das Verhalten der Gewebesafteproteine miteinander vergleichen.

Jedoch läßt uns auch in diese Vorgänge die Beobachtung der Entwicklung des Hühnchens, die uns immer wieder als einzigartiges Modell zur Verfügung steht, einen Einblick tun, in dem sich die Widersprüche, die durch das eben Gesagte anscheinend entstanden sind, klären.

Die Fruchthäute verlieren an Wichtigkeit für den Embryo, je älter dieser wird; sie verändern sich. Bei diesem Veränderungs- und Absterbevorgang kommt es aber in den letzten 2 Tagen der Bebrütung zu einem außerordentlich starken Anstieg des Globulins in ihnen, während das Albumin langsam abnimmt. Der Embryo selber vermehrt die Masse seiner Gewebeproteine in den zwei letzten Bebrütungstagen nicht mehr, wie wir das schon früher hervorhoben. Vorher, in der Zeit seines größten Wachstums, wuchs auch die Globulinmenge in seinen Säften etwa parallel der Gesamtwachstumskurve (vom 12.—15. Tag), dann aber beginnt sie, im Verhältnis zum Gesamtgewicht, langsam, vom 18. Tage an rapid abzunehmen, ganz spiegelbildlich dazu verhält sich das Albumin, und damit stellt sich dann etwa das Verhältnis ein, wie wir es beim ausgewachsenen Huhn finden. Neuerdings konnten wir auch feststellen, daß in den Geweben des menschlichen Embryos etwa im 4. und 5. Entwicklungsmonat die Globuline überwiegen. Untersuchungen des Blutsersums zu dieser Zeit sind ja, wie auch beim Huhn, noch nicht möglich.

Wir haben hier also alle Möglichkeiten nebeneinander vorliegen und müssen versuchen, sie zu ordnen. Bei eingreifenderen Veränderungen im Eiweiß der Zellen, sei es nun im Sinne eines Aufbaues oder eines Abbaues, sind die Globuline in deren Umgebung vermehrt, was wir zwanglos damit erklären können, daß sie einmal herangeschafft, einmal weggebracht werden. Im Verhalten der Globuline haben wir ein Anzeichen dafür, ob eingreifendere Vorgänge am Gewebe vor sich gehen; das Albumin sagt weniger darüber aus.

Wenn wir also behaupten, daß im Verfolg der Lebensvorgänge vom Eiweiß der Zellen Globuline und Albumine an die Säfte abgegeben werden, so müssen sich, falls einmal ein größerer Umbau erfolgt, einander entsprechende Veränderungen in der Zusammensetzung beider Gruppen von Proteinen einstellen. Und das ist in der Tat der Fall, zwischen dem 15. und 20. Entwicklungstage verliert das Gewebseiweiß des Hühnerembryos einen großen Teil seines Histidins, gleichzeitig steigt dieses im Albumin-Globulin der Säfte um das Mehrfache an. Andere gleichsinnige Veränderungen möge man in der betreffenden Abhandlung nachlesen.

Die Reihe der angeführten Tatsachen spricht für unsere Behauptung, daß Albumin und Globulin nicht Sekretionsprodukte einzelner Organe sind, von diesen zur Steigerung der Viscosität und zur Erleichterung des Transportes an die Kolloide adsorbierter Stoffe in die Blutbahn gebracht, sondern Produkte des Zellstoffwechsels, die jedoch vor anderen den Vorzug haben, daß sie nach Änderung der Bedürfnisse reversibel verwendbar sind und daß die Mischung der aus den verschiedenen Organen zusammenfließenden ihrerseits wieder das Stoffwechselverhalten des ganzen Körpers beeinflußt.

Schließlich aber möchte ich über die Charakteristik dieser viel untersuchten Proteine kurz etwas sagen.

Mir ist es ganz verständlich, daß es eine Unmenge von Globulinen nebeneinander gibt und daß man diese, deren Architektonik verschieden ist, auch mit Fällungsmethoden in verschiedene Gruppen zerlegen kann, aber das hat rein systematisches Interesse, und wir können neue Erkenntnisse hier dadurch nicht erzielen, daß wir solche Gruppen aus dem größeren biologischen Zusammenhang herausreißen und einzeln betrachten. Eher ist es umgekehrt; wir müssen staunen über die geringen physikalisch-chemischen Unterschiede, die trotz dieser Verschiedenheiten bestehen. Aber zur Aufrechterhaltung der Lebensvorgänge in den Zellen, die sich doch zum großen Teil physikalisch-chemisch äußern, ist es notwendig, daß diese Unterschiede nur gering sind; denn wichen die Eiweißkörper in ihrem Verhalten stärker voneinander ab, so würden die Zellen während ihres Stoffwechsels dauernd in die verschiedensten Zustände geraten, was mit ihrem Leben unvereinbar wäre. Und so kommt es zu dem in der Chemie einzig dastehenden Fall, daß wir mit Feststellungen, mit denen sonst das Wesen eines Stoffes festgelegt wird (Molekulargewicht z. B.), nichts anfangen können, da die wesentlichen Veränderungen an dieser weit übergeordneten Größe nicht mehr sichtbar werden.

Noch eine andere Gruppe von Eiweißstoffen, viel weniger gut bekannt als die eben abgehandelte, verdient unser Interesse, da sie im Körper von eingreifender Wirkung sein kann — die der Peptone. In der Blutbahn selbst kommen diese nur in geringster Menge vor, aber in allen Geweben finden wir doch durch Hitze nicht koagulierbare Eiweißstoffe, die noch wenig untersucht sind. Offenbar bereiten sie aber — in ihrem Bau ebenfalls sehr variabel — die Aufnahme und den Einbau der vom Darm aus zugehenden Aminosäuren vor, ja vielleicht werden sie dort selbst zusammengebaut wie *ABDERHALDEN* meint. Peptone parenteral beigebracht, entfalten im Körper eine starke und gefährliche Wirkung. Wir sprachen weiter oben bereits davon. In der Leber sehen wir an den Zellen ausgesprochen morphologische Veränderungen, Anzeichen eines Reizzustandes (*KUSMINE*, *BOEHM*, *STRÜBEL*). Außerdem wurde festgestellt, daß das Glucogen der Leber nach Peptoninjektion völlig zu schwinden vermag. *MESSERLI* zeigte nun, daß auch die Möglichkeit einer Resorption von Peptonen und Albumosen durch den Darm hindurch besteht. Und so glaubte *JUNKERSDORF* (2) das Verhalten des Leberglycogens, das von Hunden auf Kohlehydratfütterung nach Hungerszeit in großem Maße aufgespeichert, bei kurz darauf folgender Eiweißfütterung aber wieder entfernt wird, auf die Giftwirkung solcher resorbierten Peptone zurückführen zu dürfen. Wir glauben, sie dem Eiweißumbau in der Leber zuschreiben zu müssen, der durch Zufuhr neuer Bausteine erst ermöglicht wird und der dann durch die Umwandlung des Glucogens in Fett das Verteilungsgleichgewicht wieder herstellt; denn daß das verschwindende Glucogen in Fett umgewandelt wird, hat ja *JUNKERSDORF* angegeben.

Auch aus dem Folgenden erkennen wir, daß die Peptone für den Umbau des Eiweiß eine wesentliche Rolle spielen. Nach der Verfütterung von Tryptophan an Ratten findet man dieses in den Organen, vor allem der Leber, in Eiweißkörpern wieder, die durch Kochen nicht koagulierbar, aber durch Trichloroessigsäure fällbar sind. Freies Tryptophan selbst kommt nur in geringer Menge vor.

Wir finden also die verwickeltsten wechselseitigen Beziehungen zwischen den Gewebeproteinstoffen und der ganzen Reihe der zirkulierenden Proteine von den Globulinen bis zu den Aminosäuren herunter. Wir haben versucht, diese Beziehungen einzeln und der Reihe nach darzustellen; aber es ist sehr schwierig, hier klar zu sehen, wo Aufnahme von Eiweiß aus dem Blute, das einmal aus der Nahrung, das andererseits aus anderen Gebieten des Körpers zu stammen vermag, wo Abgabe von Eiweiß, Verbrennung und Desamidierung von Aminosäuren gleichzeitig nebeneinander herläuft und wo schließlich Kohlehydrate und Fette diese ganzen Vorgänge weitgehend beeinflussen.

Nicht nur das allein; nicht nur die Gruppen der der Menge nach überwiegenden Stoffe des Körpers beeinflussen das vielfältige Spiel. Ganz weitgehend spielen die unzähligen Substanzen, die als Stoffwechselprodukte im Körper auftreten, eine Rolle als regulierende Faktoren.

IV. Die regulierenden Faktoren.

Wenn wir uns nun den regulierenden Faktoren zuwenden, die im körperlichen Geschehen eine Rolle spielen, so können wir uns, wie bereits angedeutet, keineswegs auf diejenigen beschränken, die man Hormone und Vitamine nennt, und auf deren Erforschung die Aufmerksamkeit der experimentierenden Forscher heute hauptsächlich gerichtet ist.

Wir sind noch nicht so weit, daß wir die Bedeutung der intermediären Stoffwechselprodukte, deren Verfüterung zum Teil eine ausgeprägte spezifisch-dynamische Wirkung erkennen läßt, übersehen könnten. Und so möchte ich hier als Beispiel für die Art und Richtung, in der der Einfluß jener sich kenntlich machen wird, lieber über ein nicht mehr reversibel verwertbares Endprodukt des Stickstoff-Stoffwechsels sprechen, den Harnstoff.

Auch seine Einverleibung verursacht eine spezifisch-dynamische Stoffwechselsteigerung, und das war eine der Ursachen, um derentwillen GRAFE den N-haltigen Stoffwechselprodukten eine große Bedeutung für diese zuschrieb.

Daß bei Nierenkranken durch Harnstoffverabreichung die Ausscheidung von Globulinen im Harn unterdrückt und daß der Bau der ausgeschiedenen Proteine weitgehend geändert wird, haben SCHENCK und SCHLÜTER nachgewiesen.

Der Harnstoff hat also einen Einfluß auf die Schwankungsbreite und Schwankungsrichtung der Gewebeproteine, aber auch hier besteht von deren Seite her wieder eine regulierende Koppelung, indem nämlich die Zusammensetzung der Fraktion der N-haltigen Stoffe im Harn in gewisser Weise von der Art der verbrannten Nährstoffe abhängt (CATHCART usw.).

Andere Beispiele, die hierhin gehören, finden wir im Mineralstoffwechsel. GRUBER zeigte, daß Kochsalzzufuhr die N-Ausscheidung unterdrückt und einen N-Ansatz begünstigt, der freilich seinen Kurven zufolge sehr labil ist, da im Laufe eines Tages die Gesamt-N-Ausscheidung die gleiche bleibt und sich lediglich die zeitlichen Verhältnisse verschieben. Und in ähnliche Richtung führen die Untersuchungsergebnisse von RÖSE und BERG und von LAUTER, nach denen die Abnutzungs- oder Umsetzungsquote bei Deckung des energetischen Bedarfs mit Kohlehydraten nach Alkalizufuhr ihr tiefstes Niveau erreicht, während sie nach Säuerung höher ist, doch werden gerade diese Untersuchungen vielfach bestritten.

Es ist mir nicht erfindlich, warum man vom Leben in der Nähe des Eiweißminimums besondere Vorteile erwartet und erhofft. Wahrscheinlich, weil man annimmt, daß ein Organismus um so gesunder und leistungsfähiger sein müsse, je weniger Eiweiß er zersetze. Indessen ist das eine Anschauung, die völlig in der Luft und dazu noch im Gegensatz steht zu der alten Erfahrung, daß kräftige und stark lebensfähige Individuen viel Eiweiß zersetzen.

Diese Anschauung ist also wohl ein Ausfluß der Idee, aus der heraus RUBNER auch den Ausdruck „Abnutzungsquote“ prägte, der Idee nämlich, daß jeder Stickstoffausscheidung der Untergang von lebendigem Zellmaterial entspreche. Die Begriffe „endogen“ und „exogen“ spielen da ebenfalls wieder herein. Ich meine, daß wir hier also vor einer ganz anderen Sachlage stehen, wenn wir die Vorgänge so betrachten, wie ich es bisher zu tun bemüht war.

So lückenhaft das ist, was ich über die Beeinflussung des Stoffwechsels durch diese Substanzen sagte, so klar wird doch, daß man dem Gleichgewichtssystem „lebendes Protoplasma“, das wir oben nur aus Aminosäurekomplexen, Fetten und Kohlehydraten bestehend betrachteten, abermals eine Vielheit neuer Phasen zuordnen muß. Wie schwer in diesem verwickelten System nur eine einigermaßen klare und geordnete Übersicht fallen muß, erkennen wir. Aber ich möchte doch erwähnen, daß wir von diesen eben besprochenen Vorgängen einen Übergang finden können zum Mineral- und Wasserhaushalt.

Wir kommen jetzt auf die Hormone als Regulatoren zu sprechen; ehe wir uns aber mit ihnen befassen, möchte ich kurz etwas über die Grundlagen der Erscheinungen sagen, die durch eine zu große oder zu geringe Menge eines Hormons im Körper hervorgerufen werden. Gerade hier möchte ich betonen, wie sehr es darauf ankommt, die verschiedenen Regionen des Stoffwechsels nicht außerhalb des Eiweißstoffwechsels zu betrachten, weil man nämlich im allgemeinen nirgends die Trennung so scharf durchzuführen pflegt wie hier; denn man wird sehen, daß bei einer die einheitlichen Grundlagen suchenden Betrachtungsweise viele anscheinend auseinanderfallende Befunde als notgedrungen miteinander im Zusammenhang befindlich betrachtet werden können.

Und dann ist es noch etwas anderes: Hormone wie das Insulin, das Adrenalin, das Thyroxin leiten sich von den Eiweißbaustoffen ab; ja für das Adrenalin ist von seinen Muttersubstanzen über eine Zwischenstufe hinweg an einigen Wirkungen (Blutzuckersteigerung) deutlich gezeigt, wie die schon in den Aminosäure-Muttersubstanzen schwach ausgeprägte Wirkung sich stufenweise (und nur in den dazu gehörigen Stufen, nicht in Homologen) verstärkt (HIRAI und GONDA). Das gleiche gilt für Cystin und Glutathion und in gewissem Sinne schließlich bestehen Beziehungen auch zwischen den Aminosäuren: Glucokoll, Serin, Phenylalanin und Tryptophan und dem Insulin in der Beeinflussung der Blutzuckerregulation, so daß ich auch aus diesem Grunde lieber annehme, daß die vom Eiweiß herstammenden Hormone wiederum über das Eiweiß hinweg ihre Wirkung entfalten.

Der Diabetes mellitus ist ja doch nicht nur eine Erkrankung des Kohlehydratstoffwechsels. STAUB meint, daß die Grundursache der diabetischen Stoffwechselstörung die herabgesetzte Zuckerumsatzgeschwindigkeit ist und daß die Symptomatologie des Diabetes Ausdruck eines zweckmäßigen Vorgangs sei, welcher die Grundursache zu kompensieren versucht.

Aber was besagt das? Warum ist die Zuckerumsatzgeschwindigkeit herabgesetzt? Damit ist nicht erklärt, daß in den ersten Tagen eines experimentellen Pankreasdiabetes der Eiweißumsatz stärker ist, um dann abzufallen, daß es zu einer Fettleber kommt, daß Aminosäure- und Fettgehalt im Blute erhöht ist, daß Diabetes durch Eiweißfütterung erzeugt werden kann, und ferner, daß die Höhe der Zuckerausscheidung von der Art des zugeführten Eiweißes abhängig ist. Die teleologische Erklärung: Der Eiweißerfall ist größer, damit aus Eiweiß Zucker gebildet werden kann, führt uns in der Erkenntnis der Vorgänge um nichts weiter. Und andererseits fehlt auch jeder Beweis für die Annahme, daß nach irgendwelchen Geschehnissen die Menge des sezernierten Insulins schwanke.

Die Meinung, daß das Insulin am Kohlehydrat angreife, ist zur Zeit weit verbreitet und man sucht nach der wirksamen Gruppe, die diese Verknüpfung besorgt, ja man möchte diese Verbindung sogar „in vitro“ erhalten. Aber versprechen Untersuchungen in dieser Richtung irgendwelchen Erfolg?

Ich bleibe ganz auf der Linie meiner vorhergehenden Ausführungen, wenn ich Ursache und Wirkung nach der bisherigen Meinung vertausche und behaupte, daß eine Störung der Variationsbreite des Protoplasmas und damit des Gewebe-eiweiß im Mittelpunkt der Stoffwechselerkrankung stehe. In ähnlicher Weise spricht LICHTWITZ von dem durch das Pankreashormon geschaffenen Zellzustand.

Warum senkt Insulin-Verabreichung den als Folge des Diabetes überhöhten Gehalt an Aminosäuren und Fetten im Serum in gleicher Weise wie den Blutzucker, warum unterdrückt es die spezifisch-dynamische Wirkung?

Das heißt doch, daß die Zelle unter der Einwirkung des Insulins Stoffe anzulagern vermag, die nicht nur Kohlehydrat sind; sie nimmt stickstoffhaltige Substanz auf, die sie vorher nicht verwerten konnte, so daß diese in erhöhter Menge im Blute kreist und in größerem Maße verbrannt werden mußte (Vermehrung der Eiweißumsetzung). Mit Hilfe des Insulins wird die Schwankungswerte der Gewebeproteine verbreitert, so daß Glucogenbildung und beschleunigte Zuckerverbrennung wieder innerhalb ihres Gleichgewichtssystems möglich ist. Das erhellt auch die etwas widerspruchsvolle Frage, warum Diabetiker außerhalb der Toleranz so große Eiweißzersetzungen, dann aber bei Haltung innerhalb ihrer Toleranzgrenze einen so großen Eiweißansatz haben, wie die Untersuchungen LÜTHJES schon vor der Insulinzeit dartun.

Die Unterschiede zum Verhalten der Gewebeproteine im Fieber sind nur graduelle, auch dort kommt es zu einem schnellen Verschwinden des Glucogens, jedoch bei beschleunigter Kohlehydratverbrennung und erhöhtem Eiweißumsatz. Und die Tatsache, daß auch im Plasma von Diabetikern die Globuline vermehrt sein können, fügt sich ohne weiteres hier hinein, wenn auch genauere Untersuchungen je nach dem Zustande der Krankheit nötig wären.

Insbesondere sind es aber neben allen diesen Dingen außerdem auch die zeitlichen Verhältnisse der Insulinwirkung, die auf die Beteiligung des Zelleiweiß an der Umstellung des Kohlehydratstoffwechsels hinweisen, denn der größte Ausschlag fällt in die ersten 2—4 Stunden nach der Verabreichung, in die Zeit also, von der wir schon früher hervorhoben, daß in ihr an den Zellen das Gleichgewicht zwischen aufzunehmenden und abzugebenden Nährstoffen eingestellt wird.

Wenn wir eben darlegten, daß Insulinmangel und Fieber im großen und ganzen einen gleichgerichteten Einfluß auf die Gewebeproteine haben, so eröffnet uns das die Möglichkeit, zu verstehen, warum zusätzliche Störungen, wie Infekte und Fieber, die ihrerseits auch wieder eine Einengung der Anpassungsbreite des Gewebes zur Folge haben, einen Diabetes so verschlimmern können, daß er erst durch um vieles größere Insulingaben wieder in das Gleichgewicht zu bringen ist. Die durchaus unbewiesene Annahme, daß ein Infekt die Insulinproduktion im Körper verringere, ist dazu gar nicht notwendig; denn für andere besser mengenmäßig bestimmbare Hormone kennen wir ja so etwas meines Wissens nicht. Die Bedeutung des Insulins ist mit dem Gesagten fest umrissen, seine Wirkungsart und seine Notwendigkeit festgelegt.

Aber es erhebt sich noch eine Frage, die ich jetzt vorgreifend stellen will, um später nach Berücksichtigung der Schilddrüsenwirkung darauf zurückzukommen: Ist die Hebung der Toleranz, wie wir sie am Diabetiker bei richtiger Behandlung ganz regelmäßig sehen, wirklich nur auf eine Schonung des Inselapparates und eine auf diese hin sich langsam steigernde Insulinerzeugung zurückzuführen? Denn die Betrachtungsweise, wie wir sie hier durchzuführen bemüht sind, überläßt ja auch dem Gewebeprotein, dem Substrat also des Hormons, eine Möglichkeit des Ausgleichs und des Anpassens an gleichbleibend niedrige Insulinmengen.

Auch für das Adrenalin möchte ich feststellen, daß die Zuckermobilisation über eine Gesamterhöhung des Stoffwechsels und eine vermehrte Stickstoffausscheidung verläuft, aber da es nicht ganz klar ist, ob hier nicht eine Wirkung über Umwege hinweg stattfindet, das Adrenalin also nicht direkt am Protoplasma angreift, möchte ich mich damit nicht eingehender beschäftigen.

Beim Hormon der Schilddrüse ist das nicht so, es greift direkt am Protoplasma an, und deshalb möchte ich es noch als weiteres wichtiges Beispiel für Art und Weise einer Regulation anführen. Regelt das Insulin die Umsetzungen in Stunden, so regelt das Thyroxin die protoplasmatischen Vorgänge über längere Zeiten hin; denn die Veränderungen, die wir sehen werden, sind keine Sofortreaktionen. Die Wirkungen der Schilddrüsenverabreichung stellen sich im Gegensatz zur Behandlung mit Insulin erst nach Tagen ein.

Die Steigerung des Stickstoffumsatzes macht den Angriff am Protoplasma-eiweiß unverkennbar, wenn schon bisher von mehreren Seiten behauptet wurde, diese Steigerung käme vornehmlich so zustande, daß das Vorrats- oder Reserve-eiweiß aus dem Körper verschwinde. Einen Anhaltspunkt dafür, daß das so ist, gibt es nicht. Ich meine, diese Theorie wurde nur deswegen geschaffen, weil man sich nicht denken konnte, daß Zellen während des Lebens aus ihrem Protoplasma Eiweißbestandteile abzugeben oder diese aufzunehmen vermöchten.

Und genau wie beim Insulin sehen wir auch hier den völligen Umtausch zwischen Wirkung und Ursache, wenn die erhöhte Stickstoffausscheidung bei der Störung des Kohlehydratstoffwechsels teleologisch gedeutet wird: damit aus Eiweiß Zucker gebildet werden kann. Im Gegenteil, auch das Thyroxin greift primär am Eiweiß an; in einer Richtung, die mit den Vorgängen beim Fieber und beim Diabetes zu vergleichen aber nicht zu identifizieren ist, beschränkt ein Übermaß des Hormons die natürliche Schwankungsbreite des Gewebes. So kommt es zu erhöhter Verbrennung von Kohlehydrat und Eiweiß, zu erhöhter spezifisch-dynamischer Zersetzung und damit zur Unfähigkeit, Anlagerungen von Fett und Glucogen vorzunehmen.

ABDERHALDEN und WERTHELMER (1) sahen nach Eiweißnahrung und einmaliger Gabe von 0,3 mg Thyroxin die Zersetzung 9—10 Tage lang ganz bedeutend erhöht; eine ähnliche Wirkung entfaltete das Fett, während die spezifisch-dynamische Wirkung der Kohlehydrate nur kürzer dauernd verstärkt war; wieder ein Beitrag dafür, daß der Kohlehydratstoffwechsel unabhängiger vom Eiweiß verläuft als der Fettstoffwechsel. Wichtig ist auch aus den Untersuchungen von MIYAZAKI und ABELIN, daß Lävulose, die am gesunden Tier ohne wesentliche Erhöhung des Blutzuckergehaltes und Veränderung des respiratorischen Quotienten im Organismus zu Glucogen aufgebaut werden kann, nach Thyroxin gleich verbrennt und dabei den respiratorischen Quotienten auf nahezu 1 steigen läßt.

Nebenbei erwähnt sei der Befund derselben Autoren, daß Phosphat die Thyroxinwirkung erheblich steigert; man sieht wieder, wie vielfache intermediäre Regulationen zwischen den verschiedensten im Organismus lebensnotwendigen Stoffen bestehen.

Alles in allem kommt es in der Leber eines Organismus nach Thyroxinverabreichung zu folgendem: Zuerst sehen wir den Glucogengehalt absinken, danach aber auch den Fettgehalt, so daß die bei glucogenarmen Lebern sonst gewöhnlich eintretende Verfettung hier ausbleibt. Erst dann kommt es zu einer tiefer greifenden Beeinflussung des Stickstoffumsatzes. Ist es soweit, so ist dann weiterhin gleich der Fähigkeit zu Fett- und Glucogenaufnahme auch die zur Eiweiß- und Wasserfixation gestört.

Ich habe schon früher hervorgehoben, daß es sich in dieser Abhandlung hauptsächlich darum handelt, zu zeigen, daß alle diese Stoffwechselforgänge ineinandergreifend ablaufen und in Beziehung zu Eiweißveränderungen gebracht werden können. Gerade hier aber können wir ohne das Wissen, *wie* sie ablaufen, uns nicht ganz befriedigt fühlen. Aber über dieses verfügen wir einstweilen noch nicht. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß eine gewisse nicht einmal so ferne liegende Parallele zum Hungerzustand gezogen werden kann, um so mehr, als auch der thyroxinvergiftete Körper vom Gewebe her dazu imstande ist, sich gegen zu starken Entzug von Leibessubstanz zur Wehr zu setzen. Schon vom Anfang einer Überfunktion der Schilddrüse an bestehen deutliche Schwankungen in der Umsatzhöhe und der Stickstoffausscheidung — es kommt zu negativen Phasen, um mit BERNHARDT zu reden — im Verlaufe längerer Zeit der Einwirkung sinkt aber die N-Ausscheidung und die Erhöhung des Umsatzes geht zurück.

Dieses Verhalten kennen wir ja auch beim Morbus Basedowii des Menschen; wir kennen Phasen erhöhter und fehlender spezifisch-dynamischer Zersetzung, die Eiweißzerfall und Ansatz entsprechen, und wir sehen selbst bei schweren Fällen die Grundumsatzerhöhung ohne Gegenmedikation wesentlich zurückgehen, wobei es sich freilich fragt, ob diese nicht entsprechend der Steigerung bei Eiweißgemästeten bei „Eiweißentleerten“ aus sich heraus sinken kann.

Die Fähigkeit aber eines Organismus, sich auf ein Gleichgewicht, in dem es nicht mehr zu Verlust an Körpereiwweiß und Verschwendung von energetisch wertvollen Stoffen kommt, einzustellen, muß uns besonders interessieren, da diese, wie wir sahen, sowohl bei Thyreotoxikosen gegeben und möglich ist, als auch bei Diabetikern, wenn diese innerhalb der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit gehalten werden.

Bei Unterernährung und bei Überernährung — also bei Unter- und Überangebot von Nahrungsstoffen entsprechend den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten — ist es uns ganz geläufig, daß der Organismus einem Zustande zustrebt, in dem er seinen Bestand am besten erhält und schont, und ich meine, zwischen diesen vom Gewebe her ausregulierten Zuständen und solchen, die sich beim Über- und Unterangebot von Regulationsstoffen bildeten, sei eine Parallele durchaus zu ziehen. Hinweise auf die Ähnlichkeiten bei den verschiedenen Abweichungen von der Norm habe ich ja bereits mehrfach gegeben. Und das ist es, was mich veranlaßt, die Toleranzsteigerung während der Behandlung des Diabetikers nicht mit der Schonung des Inselapparates und der daraufhin mehr erzeugten Insulinmenge *allein* erklären zu wollen.

Denn wenn wir sehen, daß im Laufe längerer Zeiten ein Organismus sich der ständig durchgeführten Unterernährung so anpassen kann, daß er zuletzt mit seiner Substanz, die er vorher noch verschwendete, bis zum letzten haushält, so steht der Meinung, für die ja auch eine Reihe von Tatsachen spricht, nichts im Wege, daß sich ein Organismus den Schädigungen eines überreichlichen Angebots von Schilddrüsenhormonen entziehen kann, indem er dessen Angriffspunkte verringert, und daß ein Organismus eine zu geringe Insulinmenge ausgleichen kann, indem sich sein Gewebe so umbaut, daß es stärker zuckeroxydierend und glucogenanlagernd wirkt.

Natürlich geht das nur innerhalb gewisser Grenzen, und in Art und Menge der Nahrungszufuhr muß dieser Ausgleich weitgehend berücksichtigt werden. Gerade der Begriff der hormonalen Regulation muß Vorstellungen von der Wandlungsfähigkeit des Substrates in sich bergen.

Es wäre sehr schön, wenn man von der Stellung aus, die wir gewannen, ein gewisses Verständnis für die Ernährungsbehandlung des Diabetes mellitus erhalten könnte, die doch völlig aus der Empirie geschaffen wurde. Es wäre deswegen so besonders interessant, weil man, soviel ich sehe, bisher außer der Fettsucht — bei der die Sache aber etwas anders liegt, da kein Hormonmangel ausgeglichen, sondern durch Thyroxin wahrscheinlich eine zusätzliche Verbrennung erreicht wird — nur beim Diabetes die Möglichkeit hat, von zwei Angriffspunkten aus den Organismus zu beeinflussen. Einmal verbreitert man die eingengegte und in der Richtung vom Glucogenabbau und Hemmung der Kohlehydratverbrennung verschobenen Variationsbreite der gewebeeigenen Proteine, indem man durch Insulinzufuhr das Gleichgewicht verlagert. Das andere Mal fügt man sich in die vorhandene Reaktionsbreite ein, indem man versucht, wie weit das Gebiet ist, innerhalb dessen man sich bewegen darf: man wendet sich also an das dem Insulin untergeordnete System, das Gewebe selbst. Dabei ist es natürlich, daß man durch Herunterdrängen der umgesetzten Stoffmengen, wie es im Hunger geschieht und wie es in der Diabetesbehandlung für kurze Zeit und nach dem Vorgange ALLENs über längere Zeit hin Brauch ist, dieses Ziel erreicht.

Jedoch ist es das Bestreben einer durchführbaren Behandlung eine Nahrungsmenge zu verabreichen, die auf die Dauer energetisch genügt. Die Aufzählung der mit Erfolg anwendbaren Ernährungsformen zeigt, welche Möglichkeiten bestehen.

- I. Fett reichlich — Eiweiß und Kohlehydrat stark beschränkt (PETRÉN).
- II. Fett reichlich — Eiweiß mäßig — Kohlehydrat beschränkt (klassische Kost).

III. Kohlehydrat reichlich — Eiweiß mäßig — Fett beschränkt (PORGES und ADLERSBERG).

IV. Kohlehydrat reichlich — Eiweiß mäßig — Fett reichlich (v. NOORDENsche Haferkur).

Energetisch im ganzen an der unteren Grenze des Bedarfs.

Im einzelnen übersehen wir noch nicht, was im Organismus bei einseitiger Ernährung vor sich geht; man sieht aber aus der obigen Aufstellung, daß es ziemlich gleichgültig ist, in welcher Art und Weise die einseitige Ernährung durchgeführt wird. Wenn man die Zuckerkrankheit behandelt, so wird man immer dadurch etwas erreichen, daß man von den 3 Hauptnahrungsstoffen 1 oder 2 stark einschränkt. Auf die Vorteile dieser Zwei-Nährstoffsysteme wies auch jüngst v. NOORDEN (2) hin. Wie man durch allgemeine Unterernährung den Körper zu Zersetzungen in einer bestimmten Art bringen kann, so auch durch eine partielle. Indem man aber Zersetzungen in einer bestimmten Richtung dauernd ablaufen läßt, erreicht man das, was man will, nämlich eine Schonung und nicht völlige Ausnutzung der Schwankungsbreite der Gewebeproteine. Es ist ja bekannt, daß beim Übergang von einer Kostform zur anderen, wenn man nicht Hungertage einschiebt, leicht erhöhte Ausscheidung von Zucker eintritt.

Besonders wichtig ist, daß man nicht durch ein zu großes Angebot von Eiweiß den Umbau und die Umsetzungen im Protoplasma zu stark anregt. PETRÉN forderte für seine Kost eine Eiweißmenge, die nahe am Minimum lag, auch sollte man, wenn man mehr Eiweiß geben wollte, dieses nur ganz langsam zulegen. Ebenso darf nach Hungertagen die volle Kost nicht gleich wieder einsetzen. Hier teilt PETRÉN eine sehr aufschlußreiche Beobachtung mit. Er hatte einen Zuckerkranken, der bei PETRÉNScher Kost keine wesentlichen Krankheiterscheinungen darbot; nach Zulage von 150 g Fleisch geriet er in das Koma und starb. In dasselbe Gebiet gehören auch die Beobachtungen, daß schwere Diabetesfälle nach längerer Hungerbehandlung (ALLEN) Fett nicht mehr ertragen, sondern danach Azidose und Glucosurie bekommen. Im Gegensatz dazu schwindet bei PETRÉNScher Kost trotz der großen Fettzufuhr nach und nach die Azidose.

Alle diese Beobachtungen und hauptsächlich diejenigen, welche Störungen betreffen, machen uns klar, daß man dann eine Hebung der Toleranz gegenüber Kohlehydraten erzielt, wenn man einem insulinarmen Organismus Umsetzungen aufzwingt, die stets in einer Richtung liegen, und daß man dann Schaden anrichtet, wenn man ihn voll oder schnell in einer anderen Richtung beansprucht.

Späteren Untersuchungen wird es überlassen bleiben, genauer die Vorgänge zu erforschen, die dartun, daß bei den eben erwähnten Stoffwechselkrankheiten die Anpassungsbreite des Eiweiß den Bedürfnissen des Organismus nicht mehr entspricht. Hier wollte ich nur zeigen, wie sehr die verschiedensten voneinander unabhängigen Erfahrungen für eine solche Annahme sprechen.

Wenn wir nun weiter fortfahren und uns anderen regulierenden Faktoren zuwenden wollen, so muß notgedrungen unsere Darstellung immer mehr und mehr zu einem Torso werden, da Untersuchungen, die auch den Stoffwechsel betreffen, spärlich werden und man vor allem damit beschäftigt ist, erst einmal die wirksamen Substanzen selbst kennenzulernen.

In der Vitaminforschung z. B. wird zur Zeit eine ungeheure Arbeit geleistet, aber fast alle Forscher beschäftigen sich hauptsächlich mit den chemischen Problemen, indem sie sich der Frage nach dem Wesen und der Konstitution der wirksamen Substanzen zuwandten und die Erkenntnis dieser für die Erklärung der Wirkung notwendig halten.

So wurde für die Erkennung der Vorgänge am Substrat noch verhältnismäßig wenig Material beigebracht.

Ich möchte vor allem über das berichten, was man über das antineuritische Vitamin (B) weiß, da dieses in seiner Beziehung zum Stoffwechsel bisher am genauesten erforscht wurde.

Nach BICKEL ist die B-Avitaminose ein Krankheitszustand, in dem trotz reicher Ernährung und ausreichender gemischter Nahrung fortschreitende Abmagerung erfolgt; der Umsatz — auch der Stickstoffumsatz — steigt bei Verminderung des Sauerstoffverbrauches dauernd.

„Luxuskonsumtion“ also bei Reduktion des Körperzustandes, ein Zustand, wie wir ihn — die Summe der Vorgänge genommen — ähnlich schon beim Fieber sahen.

Bei einem Mangel oder einem Fehlen der Kohlehydrate in der Nahrung kommt es bei dieser Avitaminose nicht zu einem Ausbruch der Krankheit, während mit zunehmender Kohlehydratverfütterung der Bedarf an B-Vitamin wächst.

Diese älteren Erfahrungen werden noch interessanter, wenn man die neuesten Befunde von ABDERHALDEN und WERTHEIMER (2) berücksichtigt. Diese Forscher sahen nämlich, daß mit der Entwicklung des B-avitaminotischen Zustandes der Glucogengehalt in Leber und Herz mehr und mehr stieg, trotz starken Abfalles des Körpergewichts. Die Beobachtungen, die den großen Unterschied erhellen, der zwischen Avitaminose einerseits, Hunger, Diabetes, Thyreotoxikose andererseits bestehen, zeigen uns wieder eine neue Form einer Beeinträchtigung der Schwankungsbreite der Gewebeproteine und der Verschiebung des Schwerpunktes der Stoffwechselforgänge in eine bestimmte Richtung. Sie ist zugleich die letzte noch ausstehende Möglichkeit der Störung des Stoffwechselgleichgewichtes in der Leber. Bisher sahen wir, daß, wie z. B. bei der Thyreotoxikose ein Unvermögen bestand, sowohl Fett als auch Glucogen zu speichern. Dann sahen wir, daß es bei Hunger, Diabetes, Phlorrhizin und Phosphorvergiftung zu einer Fettleber kam, während Glucogen im Organ nicht mehr festgehalten wurde. Hier kommt es zu einer Unfähigkeit Fett aufzunehmen, während Glucogen überreichlich angesetzt wird und es besteht ein Parallelismus zu den schon früher erwähnten Befunden von JUNKERSDORF (1), daß Hungerhunde nach Kohlehydraternahrung wohl reichlich Glucogen anlagern, dieses aber ohne Eiweißzufuhr nicht zu Fett umlagern können.

Ganz zum Schluß möchte ich noch auf die Untersuchungen von EULER und CLUSMANN hinweisen, in denen das gegensätzliche Verhalten von Thyroxin und Vitamin A behandelt wurde, die sich im Tierkörper in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben.

Was uns im vorhergehenden vor allem beschäftigte, war die ungeheure Variabilität des Protoplasmas, gemessen und erklärt an einem seiner wesentlichsten Bestandteile, dem Eiweiß. Wenn diese Vielgestaltigkeit auch erst zum geringsten Teile erfaßt wurde, so sehen wir doch jetzt eine Möglichkeit, dies zu

tun und damit den Angriffspunkt zu gewinnen, von dem aus wir Reize aller Art setzen und die Reaktion des Organismus darauf erkennen können. Und dadurch haben wir viel gewonnen; denn nun haben wir eine Parallele zu den gestaltlichen Veränderungen, deren mannigfaltigen Fluß wir kennen, auch im Stofflichen; die tiefe Kluft, die zwischen Stoff und Gestalt sich von jeher auftat, scheint uns nicht mehr unüberbrückbar.

Indem wir aber die außerordentlich große Variationsfähigkeit des Substrates kennenlernen, gewinnen wir einen lebendigeren Eindruck der regulierenden Auswirkungen, der stofflichen nicht nur, von denen wir bisher handelten, sondern auch der nervösen. Dabei meine ich nicht die hormonalen Umwege, deren ein Reiz zur Wirkungsäußerung sich bedienen kann, wie etwa der CLAUDE-BERNARDsche Zuckerstich, sondern diejenigen, von denen wir uns denken, daß sie am lebenden Gewebe selbst angreifen.

Unserer Vorstellung war bisher die Art der Beteiligung des Substrates an der nervösen Regulierung durchaus unzugänglich. Jetzt aber können wir meinen, daß als Folge von Reizen Umänderungen im Eiweißbau des Protoplasmas in der früher beschriebenen Art auftreten, die ja fast ohne Energieaufwand verlaufend, doch die ganze Reaktionsform eines Gewebes weitgehend verändern und in eine andere Richtung bringen können, nicht nur hinsichtlich des Stoffwechsels, sondern auch des Wassergehaltes und der Salze.

In dieser Richtung liegt die Beobachtung BERNHARDTs, daß negative Phasen beim (Nüchtern-) Grundumsatz mit parasymphathischer Erregung einhergehen. Hier möchte ich auch die Untersuchungen von FREUND und GRAFE anführen, die bei Halsmarkdurchschneidung eine starke Erhöhung des N-Umsatzes sahen, nicht aber bei Brustmarkdurchschneidung. WERTHEIMER sah nach Brustmarkdurchschneidung bei Phlorrhizinhunden, daß es nicht mehr zur Bildung einer Fettleber kam, weil das Fett in den Depots nicht mehr mobilisiert werden konnte. Es gibt einen interessanten Beitrag dazu, wie eng nervöse und hormonale Regulierung ineinander eingreift. Aber er zeigt dabei, daß die Leber, das für die Umsetzungen wichtigste Organ im Körper, weitgehend unabhängig ist von der nervösen Regulierung. Sie ist in ihrer Arbeitsweise viel weitgehender abhängig von den Säften, die durch sie hindurchgehen und mit den vom Darm und anderen Organen zuströmenden Stoffen humoral Reize übermitteln, als etwa das Muskelgewebe und das Herzmuskelgewebe, wie das ja auch unsere eiweiß-chemischen Untersuchungen an den Ratten dartun.

Ich weiß sehr wohl, daß vieles, was ich sagte, nicht der Meinung entspricht, die man sich von den Stoffwechselfvorgängen gebildet hat. Deswegen habe ich mir Mühe gegeben, keine Behauptung aufzustellen, die ich nicht mit Tatsachen belegen und stützen könnte, und ich glaube, daß mir das in den wichtigsten Teilen dieser Abhandlung gelungen ist. Denn es kommt doch heute vor allem darauf an, *der* Gefahr auszuweichen, daß bei und wegen der ungeheuren Zahl von Einzelbeobachtungen immer mehr und mehr der Überblick über die Erscheinungen der Natur verlorengeht.

Jetzt ist es wesentlich und sicher richtiger als das referierende Nebeneinanderreihen von Ergebnissen, nach den großen Linien des Geschehens zu suchen und ihnen gemäß ihrer Bedeutung die ermittelten Tatsachen zuzuordnen.

VII. Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit.

Von

PAUL SELTER-Solingen.

Mit 10 Abbildungen.

Inhalt.	Seite
Literatur	315
I. Vorkommen	316
II. Das Wesen der Krankheit	319
III. Die Zeichen der Erkrankung	323
1. Die Haut	323
2. Das Integumentum commune internum	330
3. Die Lähmung	335
4. Blutkreislauf	337
5. Die seelisch-nervösen Erscheinungen	339
6. Die allgemeinen Körpervorgänge	343
7. Laboratoriumsprüfungen	345
IV. Die pathologische Anatomie.	346
V. Der Verlauf der Encephalitis vegetativa	347

Literatur.

- BILDERBACK: Acrodynia. J. amer. med. Assoc. **1925**, 495.
- BYFIELD: (1) A Polyneuritic syndroma resembling pellagra-acrodynia, seen in very young children. Amer. J. Dis. Childr. **1920**, 347.
- (2) Trophoneurosis. J. amer. med. Assoc. **68** (1917).
- CORRÉARD: L'acrodynie. Thèse de Lyon **1927/28**.
- DEUBER: Klinische Beiträge zur Neurose des vegetativen Nervensystems (SELTHER-SWIFT-FEER). Schweiz. med. Wschr. **1928**, Nr 21, 529.
- FEER: (1) Eine eigenartige Neurose des vegetativen Systems beim Kleinkinde. Erg. inn. Med. **24**, 100.
- (2) Eine eigenartige Neurose des vegetativen Systems beim Kleinkinde (Acrodynie, Erythrödem, Pink disease). 2. Mitt. Jb. Kinderheilk. **108** (1925).
- FIELD, DAVIS: Erythrödem. Arch. of Pediatr. **39** (1922).
- FRANK u. PODVINEC: Über Störungen der Blasenfunktion bei der FEERSchen vegetativen Neurose. Mschr. Kinderheilk. **46**, 221.
- FRANCIONI e VIGI: Studio di un caso di eritroedema (acrodynia). Relievi clinici e istopatologici. Bull. Sci. med. **1928**.
- GLAUBER: (1) Ein Beitrag zur FEERSchen Neurose des vegetativen Nervensystems. Mschr. Kinderheilk. **43** (1929).
- (2) Zur Frage der Calciurie. Z. Kinderheilk. **49** (1930).
- HUCHINSON: Erythroedema. Ref. Lancet **1931**, 179.
- IHM: Beitrag zur Kenntnis der FEERSchen Neurose des vegetativen Systems beim Kleinkinde. Klin. Wschr. **1925**, Nr 49, 2371.

- JÄGER: Ein Fall von vegetativer Neurose (FEER) beim Kleinkinde. *Z. Kinderheilk.* **39**, 239 (1925).
- JENNY: Die SWIFT-FEERSche Krankheit (Acrodynie). *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, Nr 28, 645.
- KELLER: Ein Beitrag zur Kasuistik der kürzlich von FEER beschriebenen vegetativen Neurose im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1925**, 1256.
- KERNOHAN-KENEDY: Acrodynia (so called). *Amer. J. Dis. Childr. Aug.* **1928**.
- KÜHL: Zur Pathogenese der FEERSchen Neurose des vegetativen Systems im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **45**, 315 (1928).
- KUIPER: L'acrodynie (infantile). *Presse méd. Sept.* **1927**, No 71.
- LANGE, CORNELIA: Zur mikroskopischen Anatomie bei Pink disease. *Jb. Kinderheilk.* **136**, 193 (1932).
- LITTLEJOHN: Pink disease. *Med. J. Austral.* **1923**, 685.
- LOTMAR: (1) Die Stammganglien und die extrapyramidal-motorischen Syndrome. Monographie. Berlin: Julius Springer 1926.
- (2) Die extrapyramidalen Erkrankungen im Kindesalter. *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* **1930**.
- MOLL: Calciurie und Neurose. *Prag. med. Wschr.* **1905**, Nr 42.
- MÜLLER: Ein Beitrag zur Neurose des vegetativen Systems beim Kleinkinde (FEER). *Arch. Kinderheilk.* **81**, 81 (1927).
- PATERSON-GREENFIELD: Erythroedema polyneuritis, the so called pink disease. *Quart. J. Med.* **17**, 8 (1923).
- PÉHU-ARDISSON: (1) Sur l'acrodynie de l'enfance. *Paris méd. Nov.* **1926**, No 45.
- (2) Une maladie, qui réuscite: l'acrodynie. *Paris méd.*, April **1927**, No 15.
- PÉHU-MESTRALLET: Essai nosologique sur l'acrodynie infantile. *J. Méd. Lyon, Nov.* **1928**.
- PFAUNDLER: Über stille Feiung. *Münch. med. Wschr.* **1928**, Nr 45.
- RIJSCHHEL: Zur Pathogenese der FEERSchen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 19.
- ROCAZ: L'acrodynie infantile. *Pratique méd. illustr.* **1932**.
- RODDA: Acrodynia, a clinical study of seventeen cases. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 225 (1925).
- SELTNER: (1) Trophodermatoneurose. *Verh. Ges. Kinderheilk.* **1903**, 45.
- (2) Kinderlähmung im vegetativen System. *Arch. Kinderheilk.* **80**, 244 (1927).
- SWEET: Acrodynia. *Amer. Arch. Pediatr.* **42**, 543 (1925).
- SWIFT: Erythroedema. *Trans. Austral. med. Congr. Child-sect* **1914**, 347.
- TEBBE: Ein Beitrag zur Frage der vegetativen Neurose nach FEER. *Arch. Kinderheilk.* **79**, 227 (1925).
- THURSFIELD-PATERSON: Dermatopolyneuritis (acrodynia, erythroedema). *Brit. J. Childr. Dis.* **19** (1922).
- WEBER, PARKES: Case of erythroedema (the pink disease) and the question of acrodynia (epidemic erythema). *Brit. J. Childr. Dis.* **19**, 17 (1922).
- WESTON: Acrodynia. *Amer. Arch. Pediatr.* **37**, 513 (1920).
- WIGGELENDAM: het Ziektebeeld: Acrodynia, Dermatopolyneuritis, Erythroedema, vegetative Neurose (= Ziekte) VAN SWIFT-FEER. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1927**, H. 2.
- WOOD: Erythroedema. *Trans. Austr. med. Congr.* **1920**, 444.
- WÖRRINGER: (1) L'acrodynie infantile. *Rev. franç. Pédiatr.*, Okt. **1926**.
- (2) Über kindliche Acrodynie. *Fortschr. Med.* **45** (1927).
- WYLLIE-STERN: Pink disease, its morbid anatomy. *Arch. Dis. Childh.* **6**, Nr 13 (1931).
- ZECHLIN: Die Beziehungen der SELTER-SWIFT-FEERSchen Krankheit zu dem epidemischen Schweißriesel (Sudor graecus). *Jb. Kinderheilk.* **124**, 195 (1929).

I. Vorkommen.

Unter den Namen: Acrodynie, Trophodermatoneurose, Neurosis calciurica, Sympathicusneurose, Erythrödem, Pink disease, Trophoneurose, Polineuritis-Syndrom-Pellagra-Acrodynia, Dermatopolyneuritis, vegetative Neurose, Epidemic erythema, SELTER-SWIFT-FEERSche Krankheit, Kinderlähmung im vegetativen System usw. ist in den letzten Jahrzehnten ein Krankheitsbild beschrieben

worden, von dem ich erstmalig im Jahre 1903 an der Hand von 8 Fällen mehreren gelehrten Gesellschaften Mitteilung machte. — Dieses Bild wurde beherrscht von *Hauterscheinungen*, nämlich Rötung und Schwellung von Händen und Füßen, Hautabschilferung daselbst, allgemeinen starken Schweißen mit deren Folgerscheinungen, Exanthenen, Haarausfall usw. — und ferner von *seelisch-nervösen Erscheinungen*, nämlich Stimmungsveränderungen bis zu psychischen Störungen, Juckreiz bis zu Schmerzen —, *Störungen von seiten des Verdauungs- und Harnapparates*, Speichelfluß, EBlutmangel, Blasen- und Mastdarmreizungen. Bei dem meist starken körperlichen Verfall (bis zu 6 kg bei einem 2¹/₂jährigen Kinde) wurde die Hypotonie der Muskulatur und die Pulsbeschleunigung nicht als ein für die Erkrankung charakteristisches Symptom angesehen. Da die Blutdruckmessung um jene Zeit noch keine in der Pädiatrie allgemein eingeführte Untersuchungsmethode war, wurde diese nicht ausgeführt. — Aber bereits 1912 konnte ich in der Vereinigung Niederrhein-westfälischer Kinderärzte einen Fall mit völliger Unfähigkeit zu gehen und stehen vorstellen. Und als ich 1922 einen Fall mit totaler, schlaffer Lähmung beider Beine sah, immer mehr Fälle mit deutlichen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems beobachtete, als die Erkrankung in zeitlichen und örtlichen Gruppen auftrat, da stand für mich fest, daß es sich um eine im Zentralnervensystem sich lokalisierende Infektionskrankheit handelte.

Seither hat sich nun herausgestellt, daß die Krankheit nicht etwa ein „Novum“ sei. MOLL teilte 1905 die Krankengeschichte einer mit Calciurie einhergehenden Neurose im Kindesalter mit. MORO hat 1917 nach KELLER einen Fall von „post-scarlatinöser Sympathicus-Neurose“ gesehen. Beide Fälle gehörten zu unserem Krankheitsbilde. — Und als SWIFT-ADELAIDE 1914 in der Kindersektion des *austral-asischen* medizinischen Kongresses über 14 Fälle von „Erythrödem“ berichtete, erklärten eine Anzahl Teilnehmer, daß sie Fälle gleicher Art bereits seit einiger Zeit gesehen hätten. Einer derselben, WOOD-Melbourne, wies darauf hin, daß sein Vorgänger, SNOWBALL, seit Ende des 19. Jahrhunderts seine Beobachtungen unter dem Namen „raw beef hands and feet“ geführt habe. Über 100 Fälle, darunter 91 eigene, konnte WOOD auf dem nächsten Kongreß (wegen des Krieges erst 1920) berichten, die auf jenem Erdteil unter den Namen „pink-disease“ (Rosakrankheit) bekannt wurden (LITTLEJOHN 1923). — Unabhängig auch von diesen Autoren wurden in demselben Zeitraum *amerikanische* Beobachtungen der Erkrankung veröffentlicht: BYFIELD 1917, BILDERBACK 1920, WESTON 1920, BYFIELD 1920, CARTIN 1921, EMERSON 1921, MC. LACHLAND 1921, MILLER 1921, VIPOND 1922, MENEAL 1922, ZAHORSKI 1922, PORTER 1922 teilten insgesamt über 100 Fälle mit. In der praktischen Gründlichkeit, die den amerikanischen Ärzten eigen ist, gehen sie an die Klärung der rätselhaften Krankheit heran, wobei ihnen die Häufung in bestimmten Bezirken zu Hilfe kommt. Faßte BYFIELD 1917 seine Fälle unter dem Namen „Trophoneurose“ zusammen, so nannte WESTON sie „Acrodynia or epidemic-erythema“, und BYFIELD 1920 „polineuritiches Syndrom nach Art der Pellagra-Acrodynia“. BYFIELDs letzter Bericht wurde bereits als so vollständig angesehen, daß die zahlreichen späteren Publikationen wesentlich neue Züge der Krankheit nicht mehr hinzuzufügen wissen. Die Autoren heißen sie von da an „Acrodynia“, ein Name, den fast ein Jahrhundert früher der Franzose CHARDON für diese Erkrankung angewandt hatte. — Auch *England* war nicht frei von der Erkrankung geblieben. THURSFIELD

und PATTERSON sahen bereits 1922 auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen die Krankheit als eine Polyneuritis an (Dermatopolineuritis-Acrodynia-Erythrödem). FIELD, DAVIS, WEBER veröffentlichen im gleichen Jahre Beobachtungen. Es waren also, wenn auch unter verschiedenen Namen, schon hunderte Erkrankungsfälle derselben Art publiziert worden, als FEER 1923 eine „eigenartige Neurose des vegetativen Systems beim Kleinkinde“ beschrieb, die er 1922 in der Gesellschaft schweizerischer Pädiater bekanntgegeben hatte. FEERs Arbeit hatte aber in *Deutschland* geradezu eine propagandistische Wirkung. In den 10 Jahren nach 1923 erschienen — soweit mir zugänglich — über 50 Arbeiten in deutschen und deutsch-schweizerischen Zeitschriften und mehrere in holländischen. An die 200 Fälle werden darin bekannt gegeben, ZEHLIN konnte 1929 allein in Deutschland 111 Fälle zusammenstellen, die fast ausschließlich im Westen Deutschlands beobachtet worden waren. — In der Literatur englischer Sprache war die seit 1920 begonnene Flut von Beobachtungen weiter gestiegen. Nicht weniger denn 30 weitere Publikationen kamen zu meiner Kenntnis mit weiteren 100 Fällen. — In *Frankreich* trat die Erkrankung offenbar erst später auf als in anderen Ländern. Wohl hatte HAUSHALTER 1911 in einem Dorfe des Département Meuse einen Fall beobachtet, den er 1925 erwähnt. COMBY bespricht 1922 das „Erythroedem australien“. Aber erst 1926 setzt hier das häufigere Vorkommen ein. Ich konnte bis jetzt etwa 20 Publikationen feststellen, wobei namentlich PÉHU sich besondere Verdienste erwarb. Er zeigte vor allem, daß diese Krankheit bereits ein Jahrhundert früher in seinem Lande bekannt war. Als „une maladie généralement connue“ erwähnt im August 1828 CHOMEL sie zuerst in der medizinischen Akademie zu Paris. In demselben und dem folgenden Jahre gibt GENEST eine eingehende Schilderung der „affection epidémique, qui régné maintenant à Paris“. Er beobachtete sie hauptsächlich bei Erwachsenen, und beschreibt die Symptome bis ins kleinste: die Gefühlsstörungen in Händen und Füßen, Ameisenlaufen und Jucken, das sich bis zu charakteristischen Schmerzen steigert — ferner die Rötung und Schwellung, nachherige häufige lamellöse Abschuppung an diesen Gliedenden. Er beschreibt ferner die übrigen Hauterscheinungen, wie schmutzige Verfärbung, Bläschen, Knöpfchen, Furunkel. Die enormen Schweißse, sei es lokal an Händen und Füßen, sei es an der ganzen Haut, schildert er, dabei das Fehlen von Temperatursteigerung (soweit ohne Thermometer erkennbar). Auch die Schwäche in der Muskulatur wird charakteristisch beschrieben: die Kranken glauben, wenn sie keine Schmerzen in den Füßen haben, stehen und gehen zu können, und sind erstaunt, daß sie unter dem Gewichte ihres Körpers zusammenknicken. — Auch nervöse Symptome, wie Zuckungen und Krämpfe, werden beschrieben, Augensymptome, charakterisiert durch Schmerz und Rötung, und endlich Störungen der Verdauung, nicht zu vergessen der starke körperliche Verfall. — Eine ganze Anzahl Autoren beschäftigen sich um jene Zeit mit dieser Erkrankung, die in Paris und den umgebenden Departements etwa 40 000 Menschen befällt, wobei Kinder weniger erkranken. — Bis zum Jahre 1832 dauert sie, nach „Art einer Epidemie verlaufend“, ohne besonders ansteckend zu sein. Toxische und alimentäre Ursachen wurden nicht festgestellt. — Nach dieser Zeit wurde die Erkrankung nur noch vereinzelt festgestellt, z. B. in Belgien 1844—46, und möglicherweise 1854 bei der Krimarmee beobachtet. Seither wurde die Erkrankung nur kurz in Sammelwerken speziell der französischen Literatur erwähnt, bis PÉHU sie

1926 wieder in den Mittelpunkt des ärztlichen Interesses in Frankreich gestellt hat als „une maladie, qui résuscite“.

Auch Krankheiten haben ihre Geschichte.

II. Das Wesen der Krankheit.

Die vielgestaltige Benennung des Krankheitsbildes, die im vorstehenden nicht einmal sämtlich angeführt wurden, hat zu einer Verwirrung auch des Wesens der Erkrankung geführt. Die im Einzelfalle am prägnantesten erscheinenden Symptome wurden zur Namensgebung für das in der Literatur nicht gefundene Krankheitsbild verwandt. Das war natürlich, führte aber dazu, die Einzelsymptome über das ihnen zukommende Maß zu bewerten und so Fälle, denen eines dieser fehlte, als nicht zur Krankheit gehörig anzusehen. Selbst ein so ausgezeichnete Kliniker wie FEEER kann sich deshalb nur schwer entschließen, 20 Jahre vor ihm von mir beobachtete Fälle anzuerkennen, weil Symptome, wie Blutdrucksteigerung *damals* nicht vermerkt wurden — die Epidemie der Jahre 1828—32 lehnt er ab und glaubt sie auf Arsenvergiftung durch Weine zurückführen zu sollen. — Das führt aber nicht nur zu einer falschen Anschauung über Vorkommen und Verbreitung der Krankheit, sondern auch zu einer Behinderung in der Erkenntnis des Wesens und der Art derselben, führt zu allerhand Deutungsversuchen über die Natur des Leidens, die immer nur zu beurteilen ist, wenn man es in seiner Ganzheit sieht, das Heer der Fälle möglichst ganz überblickt. PÉHU und ARDISSON, die zuerst eingehend auf jene französische Epidemie hinwiesen, haben Recht, wenn sie eine einzige Benennung verlangen. Kann man eine solche nach Wesen und Sitz — Encephalitis vegetativa — nicht akzeptieren, so ist man verpflichtet, der Geschichte zu folgen und die Krankheit nach ihren ersten Beschreibern „Aerodynie“ zu nennen (GENEST-CHARDON).

Die französischen Ärzte der Jahre 1828—32 haben bereits einen Namen suchen müssen. Sie fanden ihn nach GENEST nicht in ihren Eigentümlichkeiten (caractères) noch in der Krankheitslehre (nosologies). Aber über eines waren sich die damaligen Ärzte einig, daß weder ein „Gift“ noch „Nahrungsmittel“ die Ursache seien, sondern daß die Krankheit zwar nicht sehr kontagiös, aber sich in epidemischer Art verbreite (suivant un mode epidemique). Ob die von THOLOZAN 1854 beobachteten Fälle — er spricht von 100 eigener Beobachtung, und 500—600 in der Krim und Konstantinopel vorgekommenen — alle zu unserer hier besprochenen Krankheit gehören, kann Zweifeln begegnen. Er beschreibt sie in Verbindung und im Gefolge von Dysenterie und Cholera oder choleraformen Affektionen, und meint, daß sie vielfach keine selbständige Krankheit sei (maladie autonome). Wie dem auch sei, die von ihm beobachteten Krankheitserscheinungen schlossen sich zweifellos an eine Infektion an. Als von mir die ersten Fälle in den Jahren 1898/99 beobachtet wurden, war es mir nicht klar, daß es sich um eine besondere Krankheit handele. Erst als im Jahre 1902 in einer Familie, deren 4 Kinder ich ständig betreute, das jüngste 2jährige (Fall 1 der Publikation 1903) erkrankte, zeigte sich mit aller Deutlichkeit, daß hier ein besonderes Krankheitsbild vorlag. Der Fall wurde in der Vereinigung nieder-rheinisch-westfälischer Kinderärzte vorgestellt, auch namhaften Internisten gezeigt (MINKOWSKI u. a.). Eine Aufklärung über Art und Wesen der Erkrankung erhielt ich nicht. Als dann in den Monaten Mai und Juni 1903 4 Fälle von mir

gesehen wurden, tauchte zuerst der entfernte Verdacht auf, daß ein Genius epidemicus bei dieser Neurose mit vorwiegend Hauterscheinungen mitwirke. Als ich aber selbst einige Fälle vom ersten Krankheitstage an beobachten konnte, ein charakteristisches örtliches und zeitliches Auftreten der Erkrankung feststellen konnte, und endlich die amerikanischen Beobachtungen zu meiner Kenntnis kamen, glaubte ich sicher zu sein, daß es sich um eine Infektionskrankheit sui generis handele. 1927 kam ich zu dem Schluß: „Es gibt eine im Kleinkindesalter vorkommende Infektionskrankheit, die nach einem kurzen mit Allgemeinerscheinungen einhergehenden Initialstadium Ausfallserscheinungen an verschiedenen Organen setzt, die in ihrer Gesamtheit eine Schädigung zentraler Stellen des vegetativen Nervensystems anzeigen.“ —

Diese Auffassung teilt aber die deutsche Literatur nicht restlos. Die Möglichkeit, daß es sich um eine Infektionskrankheit handele, wird zugegeben, andererseits aber auch ein neurotropes Virus als Ursache angenommen. Ja, RITSCHEL äußert 1932 die Möglichkeit, daß eine Störung des inkretorischen Apparates vorliege. Die bis zum 8. Lebensjahre etwa sich vollziehende anatomische Umbildung der Nebenniere (Verschmälern der Rinde und Verbreiterung des Markes) und die damit verbundene Funktionsänderung soll nach RITSCHEL eine krankhafte Störung erfahren können und dadurch die Erscheinungen hervorrufen, und zwar im Frühjahr gehäuft, wie alle hormonalen Störungen. —

Daß ein Nahrungsgift die Ursache sein könne, haben schon die älteren französischen Autoren erwogen, aber abgelehnt. In meinem Falle I habe ich auf MINKOWSKI'S Veranlassung die ganze Umgebung, Nahrungsmittel, Tapeten usw. auf Arsen untersuchen lassen mit negativem Erfolg.

Dagegen läßt sich nicht von der Hand weisen, daß ein endogenes, neurotropes Gift das Krankheitsbild hervorrufen kann, etwa nach Art der postdiphtherischen Lähmung oder der Chorea. Die zahlreichen Fälle, in denen der Beginn der Erkrankung nicht beobachtet wurde, bei denen aber irgendein Infekt voraufgegangen war, sprechen hierfür. Auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Zentralnervensystem (s. S. 346), die in gleicher Weise durch Bakteriotoxine experimentell hervorgerufen wurden, sind eine Stütze dieser Annahme. Eine postinfektiöse Giftwirkung ist jedenfalls nicht abzulehnen.

Aber über die Genese einer Krankheit entscheidet in erster Linie die ärztliche Beobachtung. Sie ist der einzige unmittelbare Erkenntnisweg, demgegenüber Anatomie und Chemie nur Hilfestellung leisten können. Die Krankenbeobachtung stellte den infektiösen Charakter der „spinalen Kinderlähmung“ fest (STRÜMPFEL, P. MARIE), lange bevor er experimentell und pathologisch-anatomisch erhärtet wurde. Das gilt auch für unsere Krankheit: Von mir wurden seit 1898 insgesamt 55 (54 sichere) Fälle beobachtet, deren Zusammenstellung ich hierunter gebe.

Zeitliche Verteilung der beobachteten 55 Fälle des Verfassers.

1898/99	3 Fälle (1 unsicherer)	1919	0 Fälle
1900/01	0 „	1920/23	10 „
1902/05	11 „	1924/26	0 „
1906/07	0 „	1927	4 „
1908/09	5 „	1928	0 „
1910/11	0 „	1929/30	8 „
1912/14	6 „	1931/32	0 „
1915/16	0 „	1933	3 „
1917/18	4 „		

Schon diese zeitliche Reihenfolge ist bemerkenswert. Sie entspricht dem Auf und Ab in der Häufigkeit vieler Infektionskrankheiten. Zeiten der Häufung wechseln mit solchen des Verschwindens. Auch die jahreszeitliche Verteilung ist charakteristisch, worauf auch andere Autoren hinwiesen. Meine Fälle verteilen sich wie folgt:

Der Beginn der Erkrankung fiel in den Monat:

Januar	in	7 Fälle	Juli	in	3 Fälle
Februar	„	5 „	August	„	2 „
März	„	8 „	September	„	3 „
April	„	10 „	Oktober	„	2 „
Mai	„	7 „	November	„	2 „
Juni	„	3 „	Dezember	„	2 „



Abb. 1. Auftreten der 1929/30 beobachteten Fälle in der Reihenfolge 1—6.

Auch das herdweise Auftreten in „Inseln“ zeigte sich immer wieder in hiesiger Gegend. Wo die Krankheit in einem bestimmten Zeitraume mehrfach auftrat, trat sie in ländlichen Orten auf, die in nahen Verkehrsbeziehungen standen. Von den bisher von mir noch nicht veröffentlichten Fällen des Jahres 1929/30 waren 6 an der den Rhein-Wupperkreis von Nordosten nach Südwesten durchziehenden Hauptverkehrsstraße (s. Abb. 1).

ZECHLIN hat die in Deutschland bis 1929 veröffentlichten Fälle in einer Skizze zusammengestellt und örtliche Häufung in den ländlichen Bezirken des Westens gezeigt. — Alles das spricht für den infektiösen Ursprung der Erkrankung wobei offenbleibt, ob sie postinfektiöser, toxischer Natur sei. Sie ähnelt darin der epidemischen Kinderlähmung.

Wichtig für die Erkenntnis von der Natur der Erkrankung sind auch diejenigen Fälle, die vom ersten Erkrankungstage an beobachtet sind. Gerade das sonst so gut beschriebene und beobachtete klinische Material hat aber den Mangel, daß es in der Regel nicht in den ersten Krankheitstagen eingeliefert wird. Die Beobachtungen des praktischen Arztes müssen hier Auskunft geben. Schon 1927 habe ich auf 2 Fälle hinweisen können, die unter meinen Händen erkrankten. Beide Fälle wurden am Tage der Erkrankung bzw. am 3. Tage der Erkrankung vorgestellt. Sie waren unter Fiebererscheinungen erkrankt. Der eine klagte über Schmerzen in den Beinen, der andere war unlustig, hatte

Erbrechen. Wenige Tage später waren die Charakteristika der Erkrankung an Haut, Psyche usw. vorhanden. Ich füge diesen Beobachtungen folgende hinzu, die auch in anderer Hinsicht kennzeichnend:

Egon St., geb. 22. 2. 28. Wird am 4. 2. 31 der Kinderabteilung eingeliefert (Fall 48) mit der Angabe, daß er seit 5—6 Wochen schlapp, verdrießlich sei, nachts aufschreie, das Bett nässe, nicht stehen wolle, schlecht esse, ständig speichere. — Es fand sich: Negativistisches Verhalten, Lichtscheu, Speichelfluß, Hyperästhesie besonders der Hände und Füße, Abschilferung hierselbst, Schweißfriesel, Muskelturgor stark herabgesetzt. Steht nicht, klappt zusammen. Normale Reflexe. Erhöhter Blutdruck (80/110). Puls 144. — Langsame Erholung in etwa 8 Wochen. Wöchentliche Körpergewichte: 11,7 — 11,4 — 11,5 — 11,5 — 11,7 — 11,4 kg. Entlassen am 29. 3. mit normalen Funktionen, wird im Juni 1931 völlig gesund nochmals vorgestellt.

Am 28. 4. 33 wurde der Knabe wieder vorgestellt (Fall 53) mit der Angabe der Mutter, er bekomme die alte Krankheit wieder. Er sei vor 6 Tagen an Schnupfen erkrankt. Gewohnheitsgemäß sei die Temperatur festgestellt worden. Diese habe sich an den beiden ersten Tagen zwischen 37,8 und 38,5 bewegt, seither betrage sie abends 37,5—37,6, auch schon einmal weniger. Vom 3. Tage ab sei ihr das von früher bekannte seelische Verhalten des Knaben aufgefallen. Er sei verdrießlich, klage über den Leib und die Beine, wolle nicht mehr gehen, wie 2 Jahre früher. — Der Befund war an diesem Tage noch undeutlich. Der Knabe ging mit knickerigen Beinen einher, die Reflexe waren normal, der Turgor nicht nachweisbar geringer. Hände und Füße waren nicht erkenntlich verfärbt, nur leicht feucht. Körpergewicht 17,0 kg. Da im Stuhl Ascarideneier, wurde Wurmkur eingeleitet. Nach Abgang von 2 Würmern zeigte St. am 3. 5. die typischen Erscheinungen an Händen und Füßen, der Muskulatur, Speichelfluß, Appetitlosigkeit, psychisch ablehnendes Verhalten, Blutdruck 80/100. Puls 140. Körpergewicht 16,25 kg. Wenig Schweiß, nur Hände und Füße sind feucht. — Der Knabe bleibt einige Wochen im gleichen Zustande. Das Körpergewicht sinkt auf 15,6 kg am 18. 5., auf 14,4 kg am 29. 5. Klagen über Bauch- und Bein-schmerz hält an. Er geht immer nur einige Schritte, um sich gleich zu setzen oder zu legen. Der Schlaf ist unruhig, von Delirien erfüllt. Im seelischen Zustand tritt Stimmungswechsel, Weinerlichkeit und Eigensinn stark hervor. Anfang Juni gehen die Erscheinungen zurück (14,7 kg). Entlassung Ende Juni (15,0 kg).

Andere Infektionsvorgänge zeigen die nachfolgenden kurz skizzierten Fälle:

Fall 22: 3jähriger Knabe erleidet Insektenstich im Gesicht. Tags darauf Schüttelfrost, dann kleinfleckiger Ausschlag am ganzen Körper, regionäre Lymphdrüenschwellung. Nach 8 Tagen Fieber verschwunden, Lymphdrüenschwellung nach 3 Wochen. Keine Erholung, Müdigkeit, Schweiß, Verfärbung der Hände usw.

Fall 47. 1½jähriges Mädchen. Vor 6 Wochen geimpft. Nach 8 Tagen starke Impfreaktion. Temperatursteigerung. Kind wird verdrießlich, schlapp, erholt sich nicht. Allmählich treten Schweiß, Lichtscheu, Verfärbung der Hände und Füße auf usw.

Nach diesen Erfahrungen konnte es für mich keinem Zweifel unterliegen, daß es sich bei unserer Krankheit um einen Infektionsvorgang handele. Zu demselben Schlusse kam die Mehrzahl der aus- und inländischen Autoren. — In der amerikanisch-australischen Literatur wird die Giftwirkung sowie die Mangelkrankheit abgelehnt, da niemals ein Ernährungsfehler nachweisbar war und Vitaminzufuhr ohne Einfluß auf die Erkrankung blieb. Voraufgegangene Infektionen dagegen wurden in vielen Fällen festgestellt, z. B. bei RODDA in 11 von 17 Fällen, wobei die Krankheit in der Regel sich 1 bis 2 Monate später voll entwickelt hat. BYFIELD spricht direkt von einer „postinfluenzitären Polyneuritis“, BILDERBACK von „aftermath“ einer voraufgegangenen Infektion. — In der deutschen Literatur spricht TEBBE schon 1926 die Erkrankung als Encephalitis an (Fall nach Vaccination!) und die holländische Literatur (KUIPER, WIGGELENDAM u. a.) folgen ihm. Sie beobachten in demselben Dorfe und in derselben Familie Fälle von sicherer epidemischer Encephalitis. Auch andere, z. B. ROCACS, stellen das fest. In einer umfangreichen Studie hat nun ZEHLIN

die Beziehungen unserer Krankheit zu dem epidemischen Schweißfieber (*sudor anglicus*) festzustellen versucht. Er meint, daß unsere Krankheit in vielen Zügen dem in früheren Jahrhunderten so häufigen und gefährlichen Schweißfieber (50% Sterblichkeit) gleiche. Der Beginn der Schweißfriesel ist allerdings stürmischer wie unsere Krankheit ihn zeigt. In der Regel treten bei jener hohe Temperaturen Schüttelfröste, Krämpfe zu Beginn auf, die dann in profuse Schweiß übergehen. Klingen diese ersten Erscheinungen ab, ohne zum Tode zu führen, so tritt Miliaria auf, die Haut schuppt ab und es kann Heilung eintreten. Aber auch Rückfälle können erfolgen. Die nervösen Symptome treten nicht so auf, wie bei unserer Krankheit, wohl aber können die Haut- und Kreislaufsymptome vorhanden sein.

ZECHLIN nimmt an, daß es sich bei unserer Krankheit um eine mildere Form des Schweißfiebers handle, milde, weil die Bevölkerung im Laufe der Zeit durch „stille Feiung“ widerstandsfähiger bzw. relativ immun geworden sei, wie das PFAUNDLER für andere epidemische Erkrankungen nachzuweisen vermochte. Diese Annahme hat viel Bestechendes, ihr widerspricht jedoch, daß die alten französischen Ärzte, die so ausgedehnte Epidemien sowohl von der „Svette de Picardie“ (Frieselfieber) wie von der „Acrodynie“, also unserer Krankheit sahen und die sicherlich ausgezeichnete Beobachter waren, die beiden Krankheiten nicht identifizierten. Vieles im Verlauf der Erkrankungen spricht auch gegen die ZECHLINSche Theorie. Meine schwerer verlaufenen Fälle — auch die tödlichen — gleichen nicht allzusehr jenen alten Bildern des Schweißfiebers. — Eher ist schon ein Vergleich mit manchen Formen der Encephalitis und vor allem der Chorea am Platze, wo ebenfalls nach kürzerem oder längerem Zeitraum nach dem Infekt die zur Krankheit gehörigen Erscheinungen auftreten. — Wie dem auch sei, wo man die Kongruenz oder Ähnlichkeit auch sucht, bei allen diesen Krankheiten handelt es sich um eine infektiöse (postinfektiöse) Schädigung des Zentralnervensystems, in unserer Erkrankung um eine solche mit starker Auswirkung auf das Ektoderm und seine Abkömmlinge. — Es ist zwecklos, um kritischer Bedenken willen sich gegen die klare Tatsache des Krankheitsverlaufes zu sträuben. „Eine Hypothese, die durch Fakta verdrängt wird, stirbt eines ehrenhaften Todes“ (JACOB HENLE).

III. Die Zeichen der Erkrankung.

1. Die Haut.

Die Haut, das *Integumentum commune externum*, ist dasjenige Organ, auf dem sich die vornehmsten Symptome der Krankheit abspielen. An den Hautsymptomen wurde sie zuerst als besondere Krankheit erkannt, da diese am regelmäßigsten vorhanden sind. In vorderster Reihe stehen hier die Veränderungen an der Haut von *Händen und Füßen* und den übrigen *extremen Körperteilen* (Nase, Wange, Ohr, Glied). Schon die ersten Beobachter im Jahre 1828—30 heben diese Veränderung hervor. Ja, in Verbindung mit den an diesen Stellen auftretenden Beschwerden nennen sie die Krankheit Acrodynie (*akros* = Gipfel, Extremität, *odyne* = Schmerz). Sie kennen auch schon die verschiedenen Stadien der Hautveränderungen an diesen Stellen: Gleich zu Beginn der Krankheit eine dem ersten Grade der Erfrierung ähnliche *Rötung und Schwellung* der Hände und Füße bis zu den Knöcheln bzw. Handgelenken. Im weiteren Verlauf dann

Abschuppung, Abstoßung von großen Epidermisfetzen, wodurch der betreffende Kranke an diesen Stellen „wie abgezogen“ erscheint. — In den in diesem Jahrhundert in Europa beobachteten Fällen ist die Reihenfolge dieser Erscheinungen nicht so beachtet bzw. bewertet worden, offenbar weil die Krankheit nicht so schwer und nicht in so großem Umfange auftrat, wie ein Jahrhundert früher und auch die Beschreiber sie nicht in jedem Stadium sahen. Wohl aber hat man die einzelnen Perioden der Erkrankung gesehen. Der Australier SWIFT nennt sie ja 1914 Erythrödem. Er sah also die an Ödem erinnernde Schwellung und Rötung der Hände, also die Charakteristika des Primärstadiums. Pink-disease (Rosa-Krankheit) hieß sie darum in seinem Lande. Und das mit Abschuppung einhergehende zweite Stadium sah sein Landsmann SNOWBALL schon früher:



Abb. 2. Abstoßung der Oberhaut. (Phot. E. SELTER, Kinderklinik Frankfurt.)

raw beef hands and feet, dem rohen Fleische gleichende Hände und Füße. — Nicht anders ist es bei den amerikanischen Beobachtungen. Hier aber werden schon die milderen Formen, die nur mit Unruhe und Schlaflosigkeit einhergehen und wenig Hauterscheinungen bieten, gebührend beschrieben. — Bei den in Europa beobachteten Fällen ist die primäre Rötung und die Desquamation an Händen und Füßen in verschieden starkem Maße beobachtet worden. Ich

finde jedoch nirgendwo das sekundäre Stadium (Rohfleisch) so stark betont, wie es jene älteren französischen und die australischen Beobachter tun. Trotzdem sieht man solche, die fast wie eine Enthäutung wirken. Ich sah solche, DEUBER sah solche. Die hier wiedergegebene Abbildung von E. SELTER (Frankfurter Kinderklinik) ist ein typisches Beispiel.

Die Rötung beschränkt sich — auch bei den älteren Autoren — nicht auf Hände und Füße, sondern auch die übrigen extremen Körperteile können befallen werden: Nase, Ohr, Höhe der Wange, Glied bzw. Schamlippen. — Nicht in allen Fällen ist das der Fall. Eine genaue Beobachtung läßt aber oft eine Spur dieser blaßblauroten Verfärbung erkennen. In einzelnen Fällen ist diese geradezu frappant: DEUBER berichtet in seinem Falle 4: „die Spitze der Nase wird allmählich dick geschwollen, blaurötlich“. Die hier wiedergegebene Abbildung von E. SELTER (Frankfurter Kinderklinik) zeigt die gleiche Veränderung des Gliedes. Die Stärke der Rötung wechselt. Sie kann im Einzelfalle gering sein, so daß sie kaum auffällt. Auch die *Abgrenzung* der Rötung ist offenbar verschieden. PÉHU weist mit allem Nachdruck darauf hin, daß sie niemals über die Knöchel des Fußes und Handgelenkes hinausgeht. Ja er meint, daß in den Palmae die Abgrenzung am Gelenke scharf abschneide. Er gibt davon auch ein anschauliches Bild. Auf der Dorsalseite ist nach ihm die Grenze unscharf und überhaupt die Rötung weniger deutlich. Diese Abgrenzung habe ich nie so scharf feststellen können. Auch beobachtete ich leichtere Fälle wie die Amerikaner, in denen wohl eine leicht livide Rotfärbung der Finger vorhanden war.

aber keine Schwellung und Rötung der ganzen Hand, sonst aber die deutlichen Zeichen der Erkrankung (Fall 46). Dasselbe gilt von der *Schwellung* (Ödem). Sie wird überall gesehen. Man spricht von verdickten Fingern, Gedunsenheit selbst deutliche Anschwellung. Einer der französischen Autoren wählt für die Fingerveränderung den Ausdruck „boudiné“ wurstartig. Aber auch diese Schwellung, die kein echtes Ödem ist, wird nicht regelmäßig gesehen, oder in so geringem Maße, daß sie nicht auffällt. Von dem *Wärmegrade* der Hände und Füße kann man dasselbe sagen. Meist wird er in der ausländischen Literatur als kalt beschrieben in Verbindung mit der reichlichen Feuchtigkeit der Hände und Füße. Der örtliche kalte Schweiß wird oft zitiert. Ähnlich liegen die Angaben in der inländischen Literatur. — Demgegenüber muß festgestellt werden, daß das nicht immer zutrifft — nicht nur subjektiv —, sondern oftmals müssen heiße Hände festgestellt werden. DEUBER weist solche Vorkommnisse auf. Ich habe bereits 1903 auf den Wechsel in den objektiven Wärmegraden aufmerksam gemacht. Bald fühlen sich die Glieder kalt, bald heiß an.

Auch die übrigen exanthematischen Erscheinungen werden nicht regelmäßig beobachtet. — Die alten französischen Autoren des 19. Jahrhunderts beobachteten Flecke nach Art von *Ecchymosen*, wie solche bei Skorbut vorkommen, und zwar an den verschiedensten Körperteilen, besonders den Beinen. In der Literatur der englischen Sprache ist ein Hinweis hierauf nicht vorhanden. Auch in den auf dem europäischen Festlande beobachteten Fällen finde ich diese Erscheinung nicht erwähnt. Ich selbst beobachtete diese Erscheinung nur in zwei Fällen:



Abb. 3. Rötung und Schwellung der extremen Körperteile (Hände, Glied). (Phot. E. SELTER, Kinderklinik Frankfurt.)

Das 3 Jahre alte Kind Rosine St. erkrankte nach der Anamnese Ende April 1908 an „einem bunten, nicht juckenden Ausschlag“, besonders an der Innenseite der Beine. Es bestand dabei ein leichtes Fieber. Die Eltern hielten Ausschlag für Masern. Erst als eine weinerliche Stimmung, Klagen über Schmerzen in den Füßen, Unwille zu stehen und zu gehen in den nächsten Tagen anhielt, die Hände immer stärker rot und kalt wurden, wird der Arzt geholt. Dieser, ein sehr sorgfältiger, gut beobachtender Arzt, stellte 2 Wochen nach Beginn der Erkrankung neben den typischen Zeichen unseres Leidens fest: „An den Unter- und Oberschenkeln kleine, kreisrunde, in der Ebene der Haut liegende, rötliche bzw. bräunliche Flecke, die wie Blutextravasate bzw. Pigmentierungen darnach aussehen, und nach Angabe der Eltern im Anschluß an jenen in den ersten Tagen aufgetretenen Ausschlag entstanden sein sollen.“ Der Arzt hielt deshalb die Erkrankung für eine hämorrhagische Diathese. Bei der von mir am 25. 5. 08 vorgenommenen ersten Untersuchung finden sich noch neben den bekannten Hauterscheinungen eine Anzahl bis linsengroßer braungrüner Flecke an den Beinen. Der Fall (Nr. 16) wird klinisch weiter behandelt, verläuft schwer, dauert bis in den Spätsommer.

In einem zweiten ebenfalls schweren Fall (Nr. 25, 1914) traten kleinfleckige, purpuraartige Blutungen an den Beinen bis zum Unterbauch im Laufe der Erkrankung auf. In der übrigen Literatur finde ich ähnliche Angaben nicht.

Dagegen geben die neuzeitlichen Autoren mehrfach ein *Initialexanthem flüchtiger Art (Vorexanthem. rash.)* an. Dasselbe wird als kleinfleckig, schärlach-ähnlich, masernartig, urticariaartig beschrieben und auf dem ganzen Körper, mit Vorliebe aber im Schenkel- und Armdreieck gesehen. In der Vorgeschichte des Falles 4 (1903) finde ich bereits die Angabe der Eltern, daß „ein flüchtiger Ausschlag 7 Tage vor dem ersten Behandlungstage“ vorhanden gewesen sei. Außer in diesem Falle noch in dem obigen Falle 16 und noch einmal 1912 (Fall 22), also in 54 Beobachtungen 3 mal. — Auch in der Literatur englischer Sprache finde ich nur vereinzelte Fälle von echtem Vorexanthem. Der Ausdruck „rash“ ist in dieser Literatur oft in anderem Sinne gebraucht, vielfach gleich mit dem nachher zu erwähnenden Schweißexanthem. In seiner wertvollen Darstellung über unsere Krankheit schildert BYFIELD dieses Kommen und Gehen des Exanthems mit dem Schweiß unter Umständen mit gleichzeitigen Temperatursteigerungen. In seinem ersten Falle gibt FEER ebenfalls die anamnestiche Notiz, daß zu Beginn der Erkrankung ein Ausschlag vorhanden gewesen sei. TEBBE schildert, daß 7 Tage nach der Vaccination ein frieselerartiger Ausschlag aufgetreten sei, 14 Tage später die typischen Erscheinungen unserer Erkrankung. Dieser Fall ist besonders lehrreich im Hinblick auf unsere neueren Erfahrungen mit der Impfecephalitis. Die Rashes sind ja eine bei den verschiedensten Infektionskrankheiten auftretende Hauterscheinung, besonders häufig sind sie aber bei Varicellen und bei der Vaccination beobachtet worden. Hier kann der Rash in jedem Stadium der Erkrankung auftreten, sich wiederholen, gelegentlich auch zu Blutungen führen. Man nimmt von ihm an, daß die Ursache eine auf toxischer oder septischer Basis beruhende Gefäßparalyse sei. — Nach meinen Beobachtungen möchte ich deshalb annehmen, daß es sich bei dem flüchtigen Vorexanthem (rash), sowie den initialen Blutungen um dieselbe, nur graduell verschiedene Erscheinung bei unserer Erkrankung handelt wie bei den übrigen genannten Infektionskrankheiten. Der Rash kann sich auch bei unserer Erkrankung wiederholen, wenn neue Schübe bzw. Rezidive auftreten.

Zu unterscheiden von dem vorigen ist das *Schweißexanthem*. Schon die französische Literatur des vorigen Jahrhunderts beschreibt nach PÉHU dasselbe. GENEST sah die „petits boutons sans auréole“, die „phlyctènes“, die „taches cuivreuses“. Wenn ich das Exanthem im Jahre 1903 lediglich mit Sudamina bezeichnete, so taucht bald ein Heer von Namen auf: Pustules, Miliaria, Rashes in der amerikanischen Literatur, — miliare, rote Knötchen, rubeoliformer Ausschlag, miliaria-rubra-Knötchen, rote Papeln, papulärer, vesiculärer Ausschlag, kleine, trübe Bläschen, leicht erhabene trübe Bläschen, Schweißriesel, klein-papulöse Efflorescenzen in der deutschen Literatur, — vesicule du genre hydroa, miliare sudorale, granulosis rubra in der französischen Literatur. — Die erläuternde Benennung des Exanthems ist also jeweils verschieden. Immer aber ist es in allen Beschreibungen zusammen mit dem Schweiß aufgeführt und offenbar auch — wenigstens in diesem Jahrhundert — als mit dem Schweiß zusammenhängend angesehen. Der Ausschlag erscheint ja auch nur bei Auftreten von Schweiß und verschwindet, wenn dieser nachläßt. Zahlreiche Krankengeschichten

(z. B. DEUBER^s) erwähnen mehrfach das „schubweise“ Auftreten zugleich mit vermehrtem Schweiß.

In meinen Fällen ist in mehreren folgender Hergang notiert: Kind wird unruhiger, kratzt und scheuert sich, schwitzt stärker, am folgenden Tage: Schweißfriesel, Kratzeffekte. In vielen Fällen, namentlich leichterer Art; trat bei guter Pflege das Schweißexanthem überhaupt nicht auf. ZEHLIN ist nun der Ansicht, daß es sich bei dem Exanthem um keine Folge anhaltenden Schweißes handele, sondern um einen selbständigen Ausschlag, wie der Herpes zoster, also abhängig von einer Schädigung des Zentralnervensystems. — Das ist richtig. Schweißfriesel ist stets — auch bei anderen Erkrankungen — als eine Störung in der Schweißabsonderung — Dyshidrosis — anzusehen, nicht als Folge derselben. Als Folgeerscheinung können wir lediglich die Maceration, Verschmierung, Wundwerden der Haut ansehen, vielleicht auch indirekt ein Teil der entzündlichen Prozesse. Wir werden also sagen müssen: Das Schweißexanthem ist gebunden an den Schweißausbruch und aus derselben Ursache entstanden. Es erscheint und verschwindet mit dem Schweiß, ist ein Teil dieses Vorganges. Es tritt auf in Form von Miliaria crystalinea und rubra, sehr oft mit einem entzündlichen Hofe, wodurch das Aussehen verändert wird, daher die vielgestaltige Beschreibung. Durch mechanische Reize (Kratzen der vom Juckreiz gequälten Kranken), entzündliche Reize (Einwanderung von Bakterien) kann es verändert werden. Zu unterscheiden ist vom Schweißexanthem der meist zu Beginn, aber auch zu späterer Zeit auftretende, eventuell mit Blutungen einhergehende Rash (Vorexanthem), der nicht an die Schweißabsonderung gebunden ist.

Die Publikationen aus den Jahren 1828—32 erwähnen noch eine weitere Hauterscheinung, nämlich eine braune oder schwarze Verfärbung der Epidermis, die den Eindruck mache, als ob eine Schmutzschicht die Haut bedecke, und zwar hauptsächlich die Bauchhaut, am Halse und in den Gelenkbeugen. In der neueren Literatur findet sich diese Angabe nur vereinzelt. BYFIELD erwähnt die Braunfärbung der Haut an den Stellen, wo vorher blasenförmige Abhebungen waren. DEUBER spricht von einer kleinförmigen Abschuppung an der Bauchhaut. KUIPER sah eine „Pigmentation brune des genoux et du ventre“. Ich selbst habe in meinen Niederschriften „Verschmutzungen“ (Fall 25) und „schmutzige Abschilferungen“ (Fall 33) notiert. Bei exakt gepflegten Kindern sah ich diese Verfärbungen nie so auftreten, daß sie auffiel. Im ganzen aber hat die durch den Krankheitsverlauf so stark sich abstoßende Hornschicht der Haut da, wo sie nicht durch die geschilderten Exantheme und sich daran anschließend mechanischen und entzündlichen Vorgänge verändert ist, ein schmutziges Aussehen. Diese von den alten Autoren geschilderte *Schmutzfarbe* ist geradezu *charakteristisch* für die Erkrankung und den starken Verbrauch der Haut. Der starke Verbrauch findet seinen besonderen Ausdruck in der Ablösung der Hornschicht, der *Abschuppung*. Von allen Autoren wird die starke Abstoßung der Haut an Händen und Füßen erwähnt. Schon GENEST erwähnt 1828, daß Hände und Füße mehrfach ihre Hornschicht abstoßen, so daß das unterliegende Gewebe stark durchscheint. 1903 habe ich auf die lamellöse Abschilferung an Hand und Fuß hingewiesen. Mit allem Nachdruck schildert die australische Literatur diesen Vorgang, der die Hände wie rohes Fleisch erscheinen läßt. FEER gibt 1923 ein Bild bläschenförmiger Abschilferung der Haut. Die weiteren Erfahrungen

in den europäischen Beobachtungen haben aber gezeigt, daß diese in noch viel stärkerem Maße erfolgen kann (s. Abb. 2). Dadurch wird die Schilderung der alten französischen und der ausländischen Ärzte belegt, daß eine totale Abstoßung der Hornschicht an Händen und Füßen erfolgen kann. — Die Abschilferung erfolgt auch an anderen Stellen. Ich sah solche an den Spitzen der Nase und des Ohres, auf der Glans penis. Diese Extremitäten beteiligen sich ja auch an der primären Rötung und Schwellung. Die Art der Abschilferung nähert sich hier dem Vorgang, der als Schmutzschicht oben geschildert ist. Grundsätzlich handelt es sich eben hier um einen starken Verbrauchsvorgang in der Haut und Abstoßung von deren Hornschicht.

Aufs engste verknüpft mit den geschilderten Erscheinungen ist die *Schweißabsonderung*. Sie gehörte immer zu den markantesten Erscheinungen unserer Krankheit. Schon die alte französische Literatur spricht von den intensiven Transpirationen, die in einzelnen Fällen wie lokale Bäder an Händen und Füßen aussehen. Die Literatur des 20. Jahrhunderts bestätigt das: Der Schweiß „fließt“ geradezu über den Körper. „Schweißrinnen“ bezeichnen seinen Weg. Der Patient liegt dauernd wie in einem nassen Umschlage. Die Wäsche muß 3—4mal täglich gewechselt werden usw. Dergleichen Angaben finden sich über die Intensität der Schweißabsonderung. E. SELTER (Frankfurter Kinderklinik) hat die Menge des Schweißes durch Wägung festgestellt. Er fand bei einem Kinde von $\frac{3}{4}$ Jahren eine Gewichtsabnahme bis zu 500 g in 2 Tagen. Aus der Wäsche konnte er in 2 Stunden 50 g Wasser abwägen. Die Schweißabsonderung erfolgt aber nicht immer in großen Mengen wie in diesem Falle. Die Literatur kennt eine Anzahl Fälle, in denen die Schweißabsonderung gering, andere, in denen der Schweiß nur lokal, meist an Händen und Füßen erfolgt. ZEHLIN sah in einem Falle nur mäßiges Schwitzen im Gesicht, DEUBER in einem Falle wochenlang keine abnorme Schweißabsonderung. Ich selbst sah mehrere Fälle, in denen die Schweißabsonderung gering. In allen Fällen aber war die Absonderung an Händen und Füßen vermehrt. Immer fand ich diese naß, feucht, klebrig, kühl usw. Die Schweißabsonderung ist nicht gleichmäßig über den ganzen Tag verteilt, auch nicht an die morgendliche Temperatursenkung geknüpft (physiologischer Nachtschweiß), sondern es wechseln Stunden starker Schweißabsonderung mit solchen geringer. Auch kann tage- und wochenlanges Schwitzen von einer Periode geringer Absonderung unterbrochen werden. — Viele Beobachter des In- und Auslandes teilen eine ganze Anzahl Fälle mit, in denen die Intensität der Erscheinungen und speziell des Schweißes wechselt. Unordnung ist das Charakteristikum auch dieser Funktion.

Mit den geschilderten sichtbaren Erscheinungen an der Haut gehen subjektive und objektive *Gefühlsveränderungen* an diesem Organ einher (sonstige Empfindungsstörungen auf S. 340). Die objektiven Störungen lassen sich nicht leicht nachweisen. Die alten französischen Autoren sprachen zwar davon, daß die Kranken über eine Verminderung des Gefühls klagten, ohne aber das genauer festzustellen. Auch die amerikanische Literatur spricht von einer Verminderung des Hautgefühls. FEER glaubt in einem Falle Anästhesie, in anderen Hypästhesie an Händen und Füßen feststellen zu können. CORREARD erwähnt eine hypästhesie cutanée, ohne sie genauer zu beschreiben. MÜLLER und KUIPER konnten bei angestellten Sensibilitätsprüfungen keine Abweichungen feststellen. GLAUBER konnte in einem Falle an der Fußsohle normales Empfinden, am Unterschenkel

fehlendes Empfinden gegen Nadelstiche und heiße Eprovetten feststellen. — Zugegeben, daß Sensibilitätsprüfungen bei Kindern unsicher, namentlich wenn sie psychisch alteriert sind, wie bei unserer Krankheit, — so läßt sich doch, wenn man immer wieder prüft, nicht leugnen, daß zeitweilig Abweichungen vom normalen Empfinden der Haut vorhanden. In von mir genauer in dieser Hinsicht geprüften Fällen läßt sich z. B. folgendes feststellen, daß leise Berührung der Haut als unangenehm, Kratzen und Scheuern als angenehm empfunden wird. Solche parästhetischen Empfindungen und ebensolche gegen Kälte und Hitze, die bald vorhanden, bald nicht, weisen aber hin auf den Sitz unserer Erkrankung. — Ähnlich liegen die Verhältnisse mit den subjektiven Gefühlsstörungen der Haut. Die Kranken empfinden nach GENEST (1828), Kribbeln und Ameisenlaufen, „wie man in dem letzten Finger empfindet, wenn man sich mit dem Ellbogen an eine harte Kante gestoßen“. Von Zeit zu Zeit aber klagen sie über heftige Schmerzen besonders in den Füßen, seltener Händen. Die Schmerzen verstärken sich — nach ihm — auf Druck. In meinen ersten Fällen 1903 ist die Empfindlichkeit gegen Kälte besonders aufgefallen. Dieselbe Feststellung machten die amerikanisch-australischen Ärzte. Hier und in der ganzen späteren europäischen Literatur finden wir eine große Manigfaltigkeit der subjektiven Empfindungen, sobald es sich um ältere vollsinnige Kinder handelt: Jucken, Kribbeln, Ameisenlaufen besonders in Händen und Füßen. Auch die jüngeren geben diesen Erscheinungen durch entsprechendes Verhalten zu erkennen. Viele Autoren sahen, wie ich, Kinder mit gefalteten Händen die Finger aneinander reiben, sahen solche, die sich im Bette hin und her scheuern usw. Die Neigung, gegen den Juckreiz vorzugehen, ist in zahlreichen Niederschriften zu finden: BYFIELD, BILDERBACK, DEUBER geben in ihren Darstellungen eine anschauliche Schilderung dieser Parästhesien, namentlich in den extremen Körperteilen, z. B. auch des Gliedes. — Diese Erscheinungen sind aber nicht ständig vorhanden, sie schwellen in Wellenform an und ab. Ich sah Fälle, in denen abweichende Gefühle in der Haut an einem Tage vorhanden waren, am anderen nicht. In manchen Fällen scheint die Gefühlsstörung während des ganzen Verlaufs gering zu sein, wenigstens werden diesbezügliche Klagen nicht beobachtet. In anderen Fällen aber steigert sich das Kribbeln und Jucken bis zum Stechen und Brennen. DEUBER konnte solche Schmerzkrisen bei einem 7jährigen Knaben in den Fingerspitzen beobachten. Daß es sich hier, wie bei DEUBER, um einen brennenden Schmerz handelt, konnte ich bei einem 6jährigen Mädchen feststellen, das sich 1 Jahr vorher an einem Bügeleisen verbrannt hatte und nun in seinen Schmerzkrisen jammerte: Heiß, brennt, Bügeleisen. „Burn like fire“ sagt BILDERBACK. Diese Steigerungen setzen oft mit oder vor Ausbruch einer Schweißwelle ein und klingen mit ihr ab.

Die geschilderten Hauterscheinungen sind oft ergänzt oder verändert durch Komplikationen. An dem starken Verbrauch der Haut nehmen naturgemäß auch die Hautanhängsel teil, *Haare und Nägel*. In meinen ersten 8 Fällen von 1903 habe ich bereits 2 mit starkem Haarausfall bis zur Kahlheit einzelner Kopfpartien angeführt. Die amerikanische Literatur betont diese Erscheinung und zeigt, daß es sich hier um eine „Sucht“ der Kranken handele, sich das Haar auszureißen (Trichotillomanie). Diese Angabe fehlt auch nicht in den neueren europäischen Veröffentlichungen. — Wie dem auch sei, das Haar, als Teil der Haut, ist in seiner Ernährung gestört. Es wird brüchig,

trocken, glanzlos, verändert die Farbe. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Nägeln. Sie zeigen alle mehr oder weniger starke Veränderungen. Ihr Wachstum ist gestört. Man findet nach Ablauf der Erkrankung eine Quersfurchenbildung, wie sie auch bei anderen Erkrankungen mit Hautveränderungen vorkommt, z. B. Scharlach. In anderen Fällen wird der Nagel brüchig, d. h. er bricht an der Spitze ab. In wieder anderen Fällen wird er rissig oder er fällt aus. In gewissen Fällen fallen diese Veränderungen besonders stark auf (BYFIELD, PÉHU, MÜLLER, ZECHLIN). Bei genauerer Beobachtung und Nachprüfung nach Ablauf der Erkrankung findet man aber stets die eine oder andere tropische Störung am Nagel.

Seltener als diese Ernährungsstörungen der Haut und ihrer Anhängsel ist der lokale Tod, *die Gangrän*. MORO sah solche an einzelnen Fingern. In WEBERS Fall trat ein Brandigwerden großer Hautstücke an beiden Fußsohlen und eine brandige Abstoßung ganzer Fingerglieder ein: Ich selbst habe bei einem Kinde die Hautkuppe des linken kleinen Fingers in Linsengröße sich schwarz verfärben und abstoßen sehen, in einem anderen Falle die äußerste Spitze einer Ohrmuschel. — Häufiger als diese Form des örtlichen Todes sind die anderen Formen der *Nekrose*, die sich in der Regel an Infektionen der ernährungsgeschädigten Haut anschließen. Schon die ältesten Mitteilungen erwähnen die „*furuncles, dont la marche est lente et douloureuse*“. Und die neuere Literatur teilt eine ganze Anzahl Fälle mit, in denen entzündliche Prozesse mit nekrotischen Einschmelzungen einhergingen. Nagelbetteiterungen, Furunkelbildung, Phlegmonen sahen SELTER (1903), SWIFT (1914), BYFIELD (1917), FEER (1923) u. a. Je mehr aber die Literatur sich ansammelt, um so deutlicher wird, daß es sich hier nicht um einfache Entzündungen handelt, sondern daß diese tiefer greifen. Die Furunkel und Abscesse, — das klingt aus allen Schilderungen — bei DEUBER, FEER, PÉHU, WIGGELDAM, MORO usw. — heilen langsamer, sind ausgedehnter, wie das natürlich bei einer solchen „*Maceration der Haut*“, bei dem „*ständigen Bade*“, der „*gestörten Ernährung*“. An den naßkalten, zyanotischen Händen und Füßen sieht DEUBER „*die Sehnen und Interphalangealgelenke freilegende, scharfrandige, trichterförmige, wie mit dem Locheisen ausgestanzte, spärlich sezernierende Geschwüre mit äußerst langsamer Heilungstendenz und ohne stärkere entzündliche Reaktion der Umgebung*“. — Derartige Beobachtungen die sich noch vermehren lassen, beweisen, daß es sich hier um tropische Störungen der äußeren Teile handelt, die zum Gewebstode führten.

2. Das Integumentum commune internum

beteiligt sich ebenso, wie die äußere Haut, an unserer Krankheit. Die ältesten Publikationen 1828/29 weisen mit Nachdruck hin auf die „*ophtalmies*“, „*bronchite assez vive*“, die „*troubles digestifs*“. In meinen ersten Fällen 1903 habe ich auf den Appetitmangel, Speichelfluß, Leibschmerz, Durchfälle aufmerksam gemacht. Auch die australisch-amerikanische Literatur tut das. FEER konnte **aber** in seinen ersten Fällen, außer Speichelfluß in 2 Fällen, nur anamnestisch einmal Durchfall notieren. Je zahlreicher aber die Literatur wird, je vielgestaltiger die Berichte, um so deutlicher wird, daß es sich auch hier um Störungen in der Funktionsleitung handelt, die nicht immer und in gleicher Weise vorhanden zu sein brauchen.

Weitaus am häufigsten wird der *Speichelfluß* beobachtet. In den ersten von mir veröffentlichten 8 Fällen konnte ich 4 mal Salivation notieren, FEER 1923 in 6 Fällen 2 mal. In der Literatur der englischen Sprache wird mehr Stomatitis und Zahnfleischlockerung erwähnt. In den späteren europäischen Publikationen finden wir auch nur in einem Teil der Fälle Speichelfluß notiert, so bei MÜLLER in 7 Fällen 4 mal, bei DEUBER in 10 Fällen 4 mal. Also dieser Vorgang ist auch nicht konstant, auch nicht zeitlich und mengenmäßig. Gerade der letztere Autor zeigt in seinen Schilderungen, wie die neueren französischen Ärzte, Fälle, in denen der Speichel geradezu aus dem Munde fließt, und andere, in denen nur ein mäßiger Speichelfluß vorhanden. In meinen 54 Fällen habe ich 13mal einen starken Speichelfluß beobachtet, in anderen „mäßige“ Sekretion, in anderen keine Vermehrung. Aber wo vorhanden, war der Fluß nicht ständig. In meinem Falle 14 setzte er Wochen nach Beginn der Erkrankung, 10 Tage nach Beginn der Beobachtung ein, im Falle 16 4 Wochen nach Beginn der ärztlichen Beobachtung. Im Falle 6 ließ die Salivation 8 Tage nach Beginn der Beobachtung nach, während die übrigen Symptome weiter bestanden. Im Falle 35 ist Rötung der Mundschleimhaut, aber kein Speichelfluß notiert, wobei das Kind ständig mit den Fingern im Munde wühlte. In den Fällen 13 und 18 sah ich starken Speichelfluß bei einer ulcerösen Entzündung der Schleimhaut. Auch andere der erwähnten Autoren sahen das. Die Abheilung dieser Ulcera war äußerst langsam, dauerte bei Fall 13 einen Monat, bei Fall 18 sogar 6 Wochen. DEUBER beobachtete ebenfalls erst nach 6 Wochen Heilung von Zungen- und Wangenschleimhautgeschwüren. — Nicht selten ist auch der *Verlust gesunder Zähne*. Vor allem die amerikanische Literatur hebt das besonders hervor (BYFIELD u. a.). RODDA sah in 17 Fällen 2 mal Zahnausfall. Alle betonen die Schwellung und Lockerung des Zahnfleisches und vielfach auch die Geschwürbildung. In der europäischen Literatur wird von MÜLLER, DEUBER u. a. darauf hingewiesen. Ich selbst sah neben mehreren Einzelfällen im Falle 30 bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde die 4 unteren Schneidezähne, ZEHLIN bei einem 4 $\frac{1}{2}$ jährigen sogar 8 Zähne ausfallen. MÜLLER sieht an den Ausfallstellen das Zahnfleisch als locker, leicht blutend an. Daß es auch zu Periostitiden kommen kann, zeigt ein Bild aus der Kinderklinik zu Frankfurt (s. S. 342). — Alle diese Vorgänge sind beweisend dafür, daß es sich um tropische Störungen, örtliche Nekrosen handelt.

Das *Erbrechen* ist im Beginn unserer Erkrankung mehrfach beobachtet, aber wohl nicht als etwas für dieselbe Charakteristisches bewertet worden. Ich selbst sah es 2 mal im Beginn der Krankheit auftreten. — Im Verlaufe der Erkrankung erfolgreiches Erbrechen ist mehr gesehen, wird aber auch nicht als pathognomonisch angesehen. Eine Veränderung in der Sekretion und Beschaffenheit der Verdauungssäfte, speziell des Magensaftes konnte bisher nirgends nachgewiesen werden. Auch haben wir im klinischen Bilde keinen Anhalt für eine Magen-Darmerkrankung sui generis. Dagegen ist der *unterste Darmabschnitt* in ähnlicher Weise beteiligt wie der oberste, der Mund. In meinem Falle 4 aus 1903 war von einer Inkontinentia alvi die Rede. FEER konnte 1923 keine Erschl. des Mastdarmes beobachten. Je mehr aber die Fälle sich häuften, um so mehr mußte die Beteiligung dieses Darmabschnittes festgestellt werden, mußte bestätigt werden, was die alten Ärzte des 19. Jahrhunderts mit ihrem unbewehrten, darum aber genaueren Blick sahen, daß hier „troubles digestifs“

Unordnung in der Verdauung vorlag. Andeutungen dieser Art gibt auch die amerikanische Literatur. In der neueren sagt erst DEUBER ganz charakteristisch, daß in der Mehrzahl seiner Fälle wochen-, monatelang schwere Durchfälle die Regel waren. Bei anderen, deren Stühle zwar geformt blieben, treten ebenfalls periodenweise täglich 5—6 Stuhlentleerungen auf. „Bei allen diesen bestand dabei oft quälender Stuhl drang und außerdem hatten alle ausnahmslos während der ganzen Zeit Mastdarmvorfall. Die Faeces blieben, auch wenn sie sehr dünn und wasserreich waren, stets homogen, ohne Schleimbeimengungen, d. h. es fehlten dauernd Symptome von Colitis oder Enteritis. In einem Falle stellten sich Tenesmen und Stuhlabgänge regelmäßig im Anschluß an anfallweise auftretende Schmerzattacken in der Magengegend ein. Mit dem Verschwinden der übrigen Symptome der Krankheit, besonders mit dem Nachlaß der schweren Schweißausbrüche blieben auch diese vermehrten Stuhlentleerungen allmählich aus.“ Diese Beobachtung kann ich nur bestätigen, wenn sich die geschilderten Vorgänge auch — wie alle Anzeichen — nicht in jedem Falle finden. In meinen 54 Fällen sah ich 5mal Durchfälle, d. h. breiigen bis flüssigen häufig entleerten Stuhl, — 7mal häufigen Abgang kleiner, meist kugelförmiger Kotmengen, sog. spastische Stühle, verbunden mit Tenesmen. In einzelnen Fällen steigerten sich diese Krampfstände zu fortwährendem Abpressen von schleimigen (Fall 30) oder schleimigblutigen (Fall 26) Massen, die entweder die Kotmassen umhüllten oder auch ohne diese abgingen. Daß der Analprolaps hierbei ständig vorhanden und zu den größten Qualen führt, ja sogar operative Eingriffe vorschlagen läßt (Fall 26), sei hier nur erwähnt. In diesem Falle traten die Mastdarmerscheinungen als erste auf und verschwanden auch während der ganzen Krankheitsdauer nicht. In dem früher erwähnten Fall 16, in dem Speichelfluß erst 4 Wochen nach Beginn der ärztlichen Behandlung eintrat, treten zugleich dünnbreiige Stühle, Tenesmen, Mastdarmvorfall auf. Das Kind wühlt sich mit dem Finger im After bis Stuhlentleerung erfolgt. Im Verlauf der Behandlung wird der Stuhl von festerer pastenartiger Konsistenz in kleinen Kugeln entleert, immer unter anfallweise auftretendem Stuhlzwang, bei dem das Kind den Versuch macht, im After zu wühlen. — Betrachtet man in solchen Fällen die Afterschleimhaut, so erscheint sie locker, bläulichrot, wässrige, fadenziehende Flüssigkeit absondernd. Die Umgebung des Afters ist häufig maceriert, weist Einrisse auf (Fall 30, 26, 16).

Die geschilderten Erscheinungen des Verdauungsapparates sind begleitet von bestimmten Empfindungen seitens der Kranken. Am hervorstechendsten ist der *Appetitmangel*. Er dürfte jedoch weniger den geschilderten krankhaften Vorgängen zur Last gelegt werden, wie dem seelischen Zustande des Kranken, der noch zu besprechen ist. So wird die Appetitlosigkeit auch in der amerikanischen Literatur bewertet. Hierfür sprechen auch diejenigen Fälle, in denen trotz Weiterbestehen der Erscheinungen seitens des Mundes und Mastdarmes Eßlust vorhanden ist bzw. wieder einsetzt. Ein Beispiel ist mein Fall 6, in dem in der 3. Woche der Behandlung guter Appetit einsetzte, wobei das Sensorium freier wurde, die übrigen Zeichen, speziell Durstgefühl und knollige häufige Stühle weiter bestanden.

Ähnlich liegen die Dinge bezüglich des *Durstes*. Von vielen Autoren wird er mit Recht als überaus quälend beschrieben. Er ist aber durchaus nicht in allen Fällen in ausgeprägtem Maße vorhanden. Daß bei den starken Schweißausbrüchen und Speichelergüssen eine Wassererneuerung nötig und somit Durst-

gefühl auftritt, ist klar. Das Durstgefühl ist aber nicht immer der Schweißmenge entsprechend, auch nicht in allen Fällen mit ausgesprochenem Speichelfluß vorhanden. Von meinen 13 Fällen, in denen letzterer notiert ist, hatten nur 7 ein bemerkenswertes Durstgefühl. Wo vorhanden, ist er also zum mindesten zum Teil auf den seelisch-nervösen Zustand zurückzuführen.

Dasselbe gilt vom *Schmerze*. DEUBER berichtet in seinem Falle 4 in anschaulicher Weise, daß kurze krisenartige Schmerzen im Epigastrium auftraten, daß diese dann gleichartigen Schmerzen in den Knien Platz machten. Die von mir beobachteten Schmerzen erinnerten mich an die sog. Nabelkoliken. Sie gehören also auch wohl zu den Erscheinungen nervöser Ursache. Für die beim Stuhlzwang auftretenden Beschwerden läßt sich das wohl nicht voll und ganz sagen. Die örtlichen Veränderungen an der Umgebung (Wundsein, Einrisse) sind sicherlich schmerzhaft, wirken auch als Reiz zum Kratzen und Scheuern. Aber das oft geradezu lustbetonte, an Onanie erinnernde Scheuern an After und Vulva (Fall 16), das ohne örtliche Veränderung anfallweise Auftreten von Wühlen im Munde spricht für zentrale Auslösung. Alle die vorgenannten Gefühlserscheinungen treten intermittierend auf, sind oft von kurzer, oft stundenlanger Dauer. In manchen Fällen setzen sie tagelang aus, um dann wieder aufzutreten. Wir können also zusammenfassend von ihnen sagen, daß sie der Hauptsache nach zentralnervösen Ursprungs sind.

Der Speichelfluß ist in manchen Fällen begleitet von einer *Hypersekretion der Nasen- und Augenflüssigkeit* und entsprechenden Empfindungen der in Betracht kommenden Organe. Nicht in allen Fällen ist das der Fall. Ich sah von den 13 Fällen mit starker Salivation nur 4mal eine bemerkenswerte Vermehrung der Tränenabsonderung und des Nasensekretes. Bei 2 Fällen war die Conjunctiva gerötet, geschwollen. FEER sah in seinen ersten 6 Fällen bei zweien Tränen- und Nasensekretfluß, DEUBER sagt in seinem Falle 1: „Aus der Nase fließt fast ununterbrochen wässriges Sekret.“ Auf der Höhe der Erkrankung sah er Blutungen aus Mund und Nase, in einem anderen (Fall 4) wohl reichlich Speichelfluß, aber keinerlei Tränenfluß, sogar niemals Lichtscheu. Aber bei diesem Knaben trat eine orbitale und episklerale Blutung ein. In anderen Fällen sieht DEUBER überhaupt keine Erscheinungen von seiten der Nase und des Auges. Ähnlich liegen die Verhältnisse in der ausländischen Literatur. Nur die französischen Autoren (CORRÉARD) meinen, daß die vermehrte Absonderung der Haut fast immer von einer Übersekretion aus Nase, Mund und Auge begleitet sei. — Wie dem auch sei, wir sehen hier einen ähnlichen Vorgang, wie an der Mund- und Mastdarmschleimhaut, sehen auch hier wieder bald ein Fehlen, bald ein Vorhandensein von Übersekretion der einen oder anderen Art, sehen ein Kommen und Gehen, ein Anschwellen und Absinken. — Dazu treten tropische Störungen. Es mag offenbleiben, ob Blutungen aus der Nasenschleimhaut auf solche zurückzuführen sind, charakteristisch ist aber das Auftreten von *Keratitis*. Ich sah in 2 meiner Fälle (Fall 11 und 43) solche. Nach augenärztlicher Anschauung ähnelt die Form der Hornhauterkrankung am meisten der parenchymatösen Keratitis, ohne deren bekannte Ursache zu teilen. Ich möchte sie am meisten mit der bei schwerkranken Säuglingen auftretenden Keratitis e lagophthalmo vergleichen. BYFIELD sowie PÉHU, die ebenfalls mehrere Fälle sahen, bezeichnen sie als Neurokeratitis. Letzterer vergleicht sie mit den im Verlaufe von Dermatosen vorkommenden Hornhauterkrankungen. ZECHLIN meint in seinem Falle, daß es

sich um dem Herpes nahestehende Erscheinungen handle. JENNY konnte in einem Falle der sonst keine Erscheinungen von seiten des Auges aufwies, mittels der Fluoresceinprobe Epitheldefekte der Conjunctiva bulbi und der Cornea feststellen. Er fand auch eine Hypästhesie der Cornea. Das Kind kam im Laufe der Erkrankung zum Exitus. Die „Ophthalmie“ der alten Autoren kommt also auch neuerdings vor. Daß es sich hierbei um eine trophische Störung zentralen Ursprungs handelt, dürfte nach dem vorstehenden außer Zweifel sein. Wo ein solcher noch besteht, dürfte die häufige Beobachtung der *Lichtscheu*, auch ohne Augenveränderung diesen Zweifel beheben. Lichtscheu sah ich in nicht weniger denn 20 meiner Fälle. Interessant ist hierunter der Fall 48, der bei seiner ersten Erkrankung Lichtscheu, bei der Wiederholung (Fall 53) keine aufweist. Bemerkenswert ist ferner der Fall 9. Dieser wies Lichtscheu und leichte Schwellung und Rötung der Conjunctiva, und dabei ein krampfhaftes, von Zeit zu Zeit auftretendes Zucken des Lides auf, ähnlich wie beim Tic convulsiv oder bei der Encephalitis epidemica. Die Lichtscheu ist auch niemals einseitig, sondern stets doppelseitig, und niemals ohne gleichzeitige seelische Abweichung, auf die später einzugehen ist.

In vielen, ja den meisten Veröffentlichungen ist von *bronchitischen Erscheinungen* die Rede. DEUBER meint, daß der Krankheit in den meisten Fällen unmittelbar ein katarrhalischer Infekt der oberen Luftwege voraus gehe, deren Bedeutung aber vorläufig noch unklar sei. RODDA nimmt eine chronische Erkrankung der oberen Luftwege als Ursache an. Er sieht sogar nach Tonsillenentfernung eine schnellere Heilung. Anamnestisch habe ich in meinen Fällen nur 6mal vorausgegangene katarrhalische Erkrankung der Luftwege notieren können, im Verlauf der Erkrankung 5mal Auftreten von krankhaften Erscheinungen seitens der Atmungsorgane. Diese, d. h. die im Laufe der Erkrankung auftretenden Katarrhe waren in meinen Fällen entweder nasopharyngitische Erscheinungen oder Tracheitiden, herrührend von der Hypersekretion in Mund und Nase. In schweren Fällen mit stärkerer psychischer Alteration zeigt aber der mehr oder weniger benommene Kranke die Erscheinungen von seiten der Atmungsorgane, die auch bei anderen Kranken mit Benommenheit auftreten: Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonie. Dann sind aber diese Erscheinungen sekundärer Art, Folgeerscheinungen, Komplikationen, nicht Zeichen unserer Erkrankung.

Die *Erscheinungen von seiten der Harnwege* sind ebenfalls wegweisend. In meinen ersten Fällen (1903) erwähnte ich bei mehreren Harndrang, Inkontinenz, ohne daß ein krankhafter Harnbefund erhoben werden konnte. Auch später konnte nur in 2 Fällen eine Ausscheidung von Albumen, Leukocyten, Zellen beobachtet werden. In BYFIELDs klassischer Schilderung wird die häufige und quälende Harnentleerung geradezu als hervorstechendes Symptom aufgezeigt. FEER beobachtete in seinen ersten 6 Fällen das Vorkommen von Pyelitis, aber in zweien derselben glaubt er eine reine Dysurie annehmen zu sollen. Auch andere (ZECHLIN, JÄGER, FRANK) erwähnen den „Harndrang“ und die „Harnverhaltung“ ohne anderen Befund im Harn, wie den der höheren Konzentration. DEUBER erwähnt in seinem Falle 4 das Auftreten von Polakisurie ohne Miktionsbeschwerden. FRANK und PODVINEC fanden bei einem 3 Monate alten Kinde, das spontan keinen Harn entleerte, röntgenologisch wechselnde pathologische Formen der Blase (Pilzform, Efeublattform) und nach Genesung erst die übliche Kreisform des Röntgenbildes der Blase. Sie schließen aus dieser

wechselnden Form auf eine Störung in der sympathischen und parasympathischen Innervation. Die Blasenerscheinungen sind also nicht durch eine örtliche Erkrankung dieses Organs veranlaßt, sondern als zum Bilde unserer Krankheit gehörig zentral ausgelöst, analog den Erscheinungen von seiten des Mastdarmes. Gelegentliche Befunde von Cystitis oder Pyelitis sind entweder, wie bei FEER, schon vorher vorhanden oder sekundär durch Verunreinigung hervorgerufen, oder Folgen der Harnverhaltung. Der auch von mir erhobene vorübergehende Befund von katarrhalischen Erscheinungen dürfte lediglich auf die starke Konzentration des Harns bei den stark schwitzenden Kindern zurückzuführen sein (Dehydrationspyurie SCHIFF).

Überblicken wir die an den Schleimhäuten beobachteten, unserer Krankheit zugehörigen Erscheinungen, so fällt auf, daß primär *nur diejenigen Teile befallen* werden, die dem *Ektoblast* entstammen, und daß es sich um *Regulationsstörungen* in der *Funktion* und um *Störungen* in der *Ernährung (trophische Störungen)* handelt. Treten darüber hinausgehende Erscheinungen auf, so sind sie sekundär, nicht zum Bilde der Krankheit gehörig. Diese Erkenntnis veranlaßte mich im Jahre 1903 die Krankheit Trophodermatneurose zu nennen.

3. Die Lähmung

in ihrer eigentümlichen, besonderen Art ist schon 1828 beobachtet worden. Die „faiblesse des organes contractiles“ wird nach PÉHU in folgender Weise beschrieben: „Die Kranken sind nicht völlig gelähmt im Gebrauch ihrer Glieder. Auch Schmerzen sind es nicht, die sie im Gebrauch behindern. Aber trotz festen Willens und Beweglichkeit der Glieder können die Muskeln sich nicht straffen. Die Kranken steigen aus ihrem Bett und sind erstaunt, daß ihre Beine unter dem Gewicht des Körpers zusammenknicken.“ Diese Muskelschlaffheit wurde in meiner ersten Veröffentlichung nicht besonders erwähnt. Sie wurde gesehen, aber der allgemeinen Schwäche und der seelischen Prostration zur Last gelegt. Auch MOLL sah sie 1905, ohne sie anders zu deuten. Die Amerikaner haben ursprünglich die charakteristische Haltung der Kinder nicht speziell auf die Minderung des Muskeltonus zurückgeführt, sondern ebenfalls als Folge der allgemeinen Schwäche angesehen: „general weakness, that waking was impossibel“. Mit voller Deutlichkeit hat unter den Neueren erst FEER auf die *Spannungslähmung* aufmerksam gemacht. Diese zeigt sich, wie heute übereinstimmend berichtet wird, zunächst in Müdigkeits- und Schmerzempfindungen in den Beinen, Unlust zu gehen und stehen. Der Gang erfolgt, wenn überhaupt, nur auf kurze Strecken, wobei das Kind möglichst immer eine Stütze zu erreichen sucht. Die Füße werden vorangeschleppt, meist in Valgusstellung, die Knie leicht gebeugt, der Bauch vorgestellt, so wie wir es bei progressiver Muskelatrophie zu sehen



Abb. 4. Haltung bei Sitz auf dem Arme. (Phot. P. SELTER 1912.)

gewöhnt sind. Nicht immer und nicht in allen Einzelheiten ist der Gang wie beschrieben. Er kann in abortiven Fällen dem normalen Gang sich nähern, in andern überhaupt unmöglich sein. Ein Fall mit totaler schlaffer Lähmung, Unbesinnlichkeit usw. ist der von mir mitgeteilte Fall 35 (2). Das Gegenteil ist der nachfolgende Fall 46:

Friedhelm K., 5 Jahre, 24. 4. 29. Im Februar auf Hinterkopf gefallen. Seit 14 Tagen Schmerzen in den Beinen, will ungern gehen. In der Nacht unruhig, schwitzt viel, jammert über Schmerzen in den Beinen. Der Tonus der Beine ist nicht nachweisbar verringert, die



Abb. 5. Sitzhaltung (Schlaf im Bett). (Phot. E. SELTER, Kinderklinik Frankfurt.)

Reflexe normal. Gang wie ein alter Mann. Lichtscheu, feuchte Haut, Hände und Füße kaum verändert. Puls 144, Blutdruck 110/90. Abklingen der Erscheinungen im Laufe von 6 Wochen. — Nachuntersuchung 1930 und 1933 ergibt nur neuropathische Zeichen (leichte Erschöpfbarkeit, Grimassieren, Nägelbeißen, Stimmungswechsel).

Auch die übrige Muskulatur, nicht nur die der Beine, weist die Spannungsschwäche auf. Die

Kraft erscheint dabei nicht erheblich herabgesetzt, man hat vielmehr den Eindruck, daß die Willensstraffung fehlt. Das drückt sich auch in der Haltung des ganzen Kindes aus. Ich gebe hierunter das Bild des 1912 der Vereinigung niederrheinisch-westfälischer Kinderärzte vorgestellten Kindes wieder. Die kauernde Haltlosigkeit in der Anlehnung an die Brust der Mutter, die Hand im Nacken, das Auge Licht meidend, das ist die charakteristische Art, wie das Kind auf dem Arme der Mutter hockt, wenn es zur Sprechstunde gebracht



Abb. 6. Spannungslähmung. (Phot. E. SELTER, Kinderklinik Frankfurt.)

wird (Abb. 4). In schweren Fällen ist das Kind überhaupt nicht zum Sitzen zu bringen. Am Tage aufgesetzt, sinkt es nach vorne und liegt, die Hände nach vorne gestreckt, mit dem Kopfe auf den Schenkeln im Schlafe (Abb. 5). Diese Haltlosigkeit (Hypotonie) und die dadurch mögliche Bewegungsweite der Muskulatur zeigt auch das in Abb. 6 illustrierte Zusammensinken, so daß es gelingt, was FEER schildert, daß man das Bein hinter das Ohr legen kann. Auch die sog. „losen Schultern“, das auch bei der Chorea beobachtete Phänomen, auf das PÉHU bei unserer Krankheit aufmerksam machte, erklärt sich so. Selbst das Gesicht zeigt die Schlaffheit (siehe Abb. 7).

Diese „Lähmung“ ist aber keine totale. Die rohe Kraft ist, wie gesagt, erhalten. Starke Hautreize bewirken normale Abwehrbewegungen, unter der Voraussetzung, daß das Sensorium genügend frei ist. Auch die Sehnen- und

Muskelreflexe erscheinen bald normal, bald gesteigert, bald herabgesetzt. Ebenso wechselt die elektrische Erregbarkeit. Eine Zusammenstellung seiner Reflexbefunde gibt RODDA. Nur in der Hälfte seiner Fälle konnte er eine Reflexminderung feststellen. Neuere Beobachtungen illustrieren am treffendsten die „Unordnung“ in dieser Hinsicht:

Autor	Geschlecht	Alter des Kindes	Reflexorte			
			Patella	Buchdecken	Achilles	Fußsohle
JÄGER	♀	2 J. 2 Mon.	+++	—	0	0
E. SELTER (Frankf. Kinderklinik)	♂	3 „	0	+	0	0
TAPPESEER (Inaug.-Diss. Bonn)	♀	10 „	+	+	0	0
	♂	3 „ 11 „	—	0	l. + r. —	—
	♀	2 „ 9 „	+	+	0	—
	♀	1 „ 2 „	+	0	—	+
	♂	4 „ 11 „	++	0	0	0
KÜHL	♂	5 „	—	—	—	l. — r. +

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der galvanischen Erregbarkeit, wovon ich ebenfalls eine Zusammenstellung neuerer Autoren gebe.

	JÄGER	IHM	KELLER	GLAUBER (1)	GLAUBER (1)
Alter	2 J. 2 Mon.	2 J. 1 Mon.	3 J. 4 Mon.	3 Mon.	Vergleichszahl
K.S.Z.	1,4	2,0	1,2	0,2	1,41
A.S.Z.	1,3	4,0	2,6	0,7	2,24
A.Ö.Z.	2,2	2,5	4,0	1,0	3,63
K.Ö.Z.	5,0	4,5	5,0	—	—

Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß beide Prüfungen bekanntlich beim Kinde nicht nur schwierig, sondern auch unsicher sind, sprechen diese Resultate durch ihre Mannigfaltigkeit doch für den Sitz der Erkrankung.

Die genauere Beobachtung der Muskeltätigkeit hat aber nach anderer Richtung noch einiges ergeben. Wo das Kind spontan Bewegungen ausführt, und das ist mit Hand- und Gesichtsmuskulatur vielfach der Fall, da sind die Bewegungen träge und langsam, wie mit der Zeitlupe aufgenommen, meint ein Beobachter. Darüber hinaus sind sie unsicher, zuweilen mit starkem Intensions-tremor verbunden. FEER berichtet über Zittern bei gewollten Bewegungen. Von anderen Autoren wird das bestätigt (ZECHLIN, Fall 13, u. a.). In vielen meiner Fälle fiel Grimassieren auf, sonderbare Verzerrungen des Gesichtes mit Lippen, Nase, Lidern. In anderen Fällen waren beabsichtigte Bewegungen von Spontanzuckungen begleitet, die sich gesetzlos in die Bewegungsabläufe einschoben (Fall, 17, 19, 25), alles Erscheinungen, wie sie auch bei der Chorea neben der Muskelschwäche vorkommen. TEBBE sah ebenfalls bei seinem Kinde tagelang choreatisch-myoklonische Zuckungen in Arm und Gesicht. Diese Feststellungen scheinen mir besonders wichtig im Hinblick auf Natur und Sitz unseres Leidens.

4. Blutkreislauf-

Veränderungen bei unserer Krankheit festzustellen hat die moderne Untersuchung mit ihren vermehrten Hilfsmitteln erst ermöglicht. In meinen ersten 1903 mitgeteilten Fällen fand ich bei dem 3jährigen Kinde 4 eine Pulsfrequenz

von 156, im 11. Falle einem 4jährigen Mädchen 140, im 13. einem 2jährigen 130, kräftig, in Fall 15, einem 6 $\frac{1}{2}$ jährigen, 148; nach der Genesung 96 Schläge in der Minute. Ähnlich liegen die Dinge bei den Amerikanern bis 1925. Sie stellten die Tachykardie fest, ohne ihr eine besondere Bedeutung beizumessen. Die rechte Erkenntnis dieser Erscheinung ist erst der exakten klinischen Deutung FEERs unter Zuhilfenahme der modernen Hilfsmittel gelungen. Das Ergebnis seiner und anderer Feststellungen ist, daß bei unserer Krankheit eine erhöhte Pulsfrequenz und ein erhöhter Blutdruck vorhanden ist, ohne daß die Körpertemperatur entsprechend gesteigert wäre, und zwar bis in die Rekonvaleszenz hinein. Als Beispiel seien die Ermittlungen der drei Schweizer Autoren (FEER, MÜLLER, DEUBER) hier angeführt, weil am Material eines Landes gesammelt. Es betrug

	der systolische Blutdruck	die Pulsfrequenz
bei Säuglingen	116—125	100—156
bei 2—3jährigen	95—150	96—180
bei 4—6jährigen	90—115	72—118
bei 6—14jährigen	135—150	70—184

Ich selbst fand als niedrigsten systolischen Blutdruck bei 2—3jährigen 90 mm Hg, bei 4—6jährigen einmal 100. Auch konnte ich ein Herabgehen der Pulsfrequenz auf 100 Schläge in der Minute bei 2—3jährigen und bei 4—6jährigen im Einzelfall beobachten. Andererseits stellte KÜHL einen Anstieg des Druckes bei seinem Patienten auf 200 mm Hg fest. — Erwägt man nun, daß sowohl die Zahl der Pulsschläge, wie die Höhe des Blutdruckes beim Kinde normalerweise eine außerordentlich schwankende ist, ja für letzteren sichere Normalzahlen bis heute nicht feststehen, da gerade der Blutumlauf bei Kindern von körperlichen und seelischen Lebensvorgängen in einer Weise beeinflusst wird, wie kein sonstiger Vorgang im menschlichen Körper, dann wird man sagen müssen, daß auch Blutdruck und Pulsfrequenz nur ein relatives Phänomen unserer Krankheit sind, wie das die obigen Zahlen auch zeigen. Die amerikanische Literatur bewertet dieses Symptom auch entsprechend. — Aber immerhin die beiden Veränderungen im Blutkreislauf sind vorhanden. Darauf weist auch ein weiteres Zeichen, nämlich die gelegentlich beobachteten Blutungen. In der neueren Literatur sind zwar die Hautblutungen (S. 325) weniger erwähnt, wohl aber eine Anzahl anderer bei Skorbut beobachteter Blutungen. Namentlich DEUBER sah Blutungen aus der Nase, der Mundschleimhaut, Blutungen in die Orbita bei intaktem Sehorgan. Letztere trat in DEUBERs Fall 4 zuerst an einem Auge, nach 2 Tagen am anderen auf, so daß DEUBER das Aussehen mit einem Schädelbasisbruch vergleicht. Man könnte ebensogut die Blutung mit der beim Säuglingsskorbut auftretenden vergleichen. In meinen Fällen sah ich 2 mal Hautblutungen (Fall 16 und 25) und 1 mal Mastdarmblutung (Fall 26). Rechnen wir diesen gelegentlichen Blutungen die Cyanose und Auflockerung der extremen Körperteile, jene unserer Krankheit so eigentümlichen Zeichen hinzu, so müssen wir diese *ganzen Erscheinungen*, nämlich Tachykardie, Hypertonie, Blutungen, Cyanose, als *Störungen im Blutumlauf* ansehen.

Demgegenüber treten die Veränderungen am Blute selbst und dem Gefäßsystem selbst fast völlig zurück. Die elektrokardiographischen Untersuchungen (KELLER, GLAUBER) haben nichts Brauchbares ergeben, desgleichen die röntgenologischen. Die Blutuntersuchung ergab z. B. bei FEER und seinem Schüler

MÜLLER eine Vermehrung der neutrophilen, polinukleären Leukocyten auf 50, ja 60%, in einem Falle auf 82% mit entsprechender Minderung der Lymphocyten. MÜLLER sah dazu in einem Falle eine Monocytenvermehrung bis auf 16%, DEUBER dagegen sah in seinem Falle 2 nur 31% polynukleäre Neutrophile gegen 56% Lymphocyten, alles bei Kindern im 2. Lebensjahre. Neuere Blutbefunde bei Kindern des gleichen Alters (2—3 Jahre) zeigen die gleiche Unsicherheit:

	JÄGER	IHM	JENNI	SELTNER-Frkf.
Rote Blutkörperchen	7 Mill.	5 Mill.	5,7 Mill.	4,9 Mill.
Weißer Blutkörperchen	9 900	6 800	11 000	14 100
Hämoglobin	—	90%	75%	95%
Lymphocyten	23%	38%	23,5%	22,5%
Polynukleäre Neutrophile	60,5%	54%	66,5%	77,5%
Trockensubstanz	19,6	—	—	20,6
Kochsalz	—	—	—	47½ mg-%
Zucker	—	—	—	95 mg-%
Phosphor	2,5 mg-%	—	—	6,75 mg-%
Milchsäure	—	—	—	24,6 mg-%
Kalk	9,3 mg-%	—	—	11,8 mg-%
Cholesterin	—	—	—	210 mg-%

Nach den klinischen Beobachtungen der letzten Jahre kann ich diese Unsicherheit des Blutbefundes nur bestätigen. Selbst die Fälle, in denen eine neutrophile Leukocytose vorhanden ist, besitzen keinerlei Beweiskraft, da diese sowohl bei Ernährungsstörungen wie entzündlichen Erkrankungen vorkommt. Hinzu kommt noch eins. Die bei unserer Erkrankung oft ins ungemessene gehenden Schweiß führen zu einer Eindickung des Blutes, so daß ein hoher Gehalt an roten Blutkörperchen festgestellt wurde. Aber auch das ist keineswegs konstant. Bei der Veränderlichkeit des kindlichen Blutbildes überhaupt, dem Mangel an sicheren Durchschnittszahlen, der physiologischen Breite des kindlichen Blutbildes im allgemeinen, ergibt die Zusammenstellung der bisher publizierten Blutbefunde bei unserer Erkrankung Zahlen, die — wenn auch etwas hoch — noch innerhalb normaler Breiten liegen.

Das Resultat der bisherigen Feststellungen ist also, daß es sich bei unserer Krankheit um Störungen im Blutumlauf handelt, nicht um Veränderungen in den Zirkulationsorganen und dem Blute selbst, die für unsere Krankheit spezifisch wären.

5. Die seelisch-nervösen Erscheinungen,

von denen WESTON sagt: „such a picture of abject misery once seen will never be forgotten“ fallen bei unserer Krankheit schon früher auf als die Hautsymptome. Dem Arzt, der alles bewerten muß, imponieren sie deshalb, weil sie einen so merkwürdigen Charakter tragen. In meiner Mitteilung 1903 konnte ich besonders auf die seelischen Abweichungen hinweisen; das Angstgefühl, die Schlafstörungen, die Delirien, Sprachverlust, Krämpfe, ferner auf die nervösen Störungen, wie Kältegefühl, Schmerzen usw. Auch die australisch-amerikanischen Beobachter sagen, daß sie in keinem Falle die Übererregbarkeit, Verworrenheit, abwechselnd mit der oft tiefen Apathie neben sonstigen nervösen Erscheinungen vermissen. In seinen ersten Fällen sah FEER zwar auch verminderten Appetit, Schlafstörungen und psychische Verstimmung. Seine Fälle

waren aber offenbar leichter Art, so daß er und sein Schüler MÜLLER sich nicht entschließen konnten, von mir beobachtete Fälle mit schweren cerebralen Erscheinungen oder gar Tod während solcher unserer Krankheit zuzuzählen. Inzwischen hat sich aber die Zahl der Beobachtungen mit schweren Hirnerscheinungen in allen Ländern erheblich vermehrt, so daß die FEERSche Ablehnung widerlegt ist. Ja, die Häufigkeit, Vielgestaltigkeit und Art der beobachteten seelisch-nervösen Erscheinungen in Verbindung mit den übrigen Symptomen weisen auf einen bestimmten Bezirk des nervösen Zentralorganes als Sitz der Erkrankung hin.

Schmerzkrisen wurden in meinen ersten Fällen in der Haut und im Leibe angegeben, und zwar in einem Falle. Die amerikanische Literatur zählt den Schmerz schon zu einem der maßgebendsten Symptome. BILDERBACK führt den Schmerz unter seinen 6 Symptomen an erster Stelle an („six p's: Pain, pink hands and feet, peeling, prostration, paresthesia, perspiration). Von dem ständigen Schreien und Jammern der Kinder wissen sie alle zu berichten. FEER notierte in einem Falle Hyperästhesie der Beine, in einem anderen der Hände, ohne besonders Gewicht darauf zu legen. Seither hat sich die Zahl der Beobachtungen, in denen Schmerzen in Krisenform auftraten, so vermehrt, daß ein charakteristisches Bild entsteht. Der Schmerz (es handelt sich hier nicht um die ständig vorhandenen unangenehmen Empfindungen in Haut und Muskulatur; s. oben S. 328) tritt *anfallsweise* auf, und zwar oft schon vor Feststellung sonstiger Symptome. DEUBER hat einen charakteristischen Fall klinisch beobachtet:

Ein 7jähriger Knabe, der ein halbes Jahr früher eine Grippe überstanden hatte, sonst nie krank gewesen war, wurde plötzlich beim Fußballspiel von heftigen krampfhaften Schmerzen in der Nabelgegend befallen, die $\frac{1}{2}$ —1 Minute dauerten und sich rasch hintereinander an diesem Tage wiederholten. Auch an den folgenden Tagen hatte Patient oft solche krisenartigen kurzen Schmerzen in der Magengegend ohne Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme und körperlicher Anstrengung. In der schmerzfreien Zwischenzeit fühlte der Knabe sich wohl. Nach einigen Tagen waren die Schmerzen wie weggeblasen und an ihre Stelle traten ebenso unvermittelt und von dem gleichen Charakter kurze, stechende Schmerzen in der Kniegegend auf. Auch hier war ein lokaler Befund nicht zu erheben. Aktive und passive Beweglichkeit auch während der Anfälle war vollkommen unbehindert. Der Knabe wird — da psychische Veränderungen auftreten — in klinische Behandlung gebracht. Hier werden die Schmerzanfälle bestätigt, hier und da auch Parästhesien in der Haut des linken Fußes. Erst in der dritten Woche treten die charakteristischen Erscheinungen an der Haut, treten Speichelfluß, Mastdarmerscheinungen auf. Die Schmerzkrisen halten an. Es gesellen sich auch solche in beiden Händen hinzu (kurz dauernde, brennende Schmerzen besonders in den Fingerspitzen). Auch andere Autoren beobachteten solche Leib- und Gliederschmerzen ohne lokalen Befund. Die Schmerzkrisen bleiben aber nicht auf Leib und Glieder beschränkt. PÉHU z. B. berichtet über Zahnschmerz im Beginn und Verlauf der Erkrankung. In meinen 54 Beobachtungen notierte ich 9 Fälle mit anfallweisem Auftreten von Leibscherz, 3 Fälle mit anfallweisem Kopfschmerz, 3 mit Gliederschmerz, 2 mit Zahn- bzw. Kieferschmerz, insgesamt 17 Fälle, bei denen Schmerzkrisen auftraten. Bei kleineren Kindern spielt sich der Schmerzanfall etwa wie im Fall 55 ab: Das Kind fängt an unruhig zu werden,

stößt Wehlaute aus, wälzt sich auf den Bauch, zieht die Beine an, liegt mit gebeugten Knien und Armen in Knieellbogenlage, den Kopf und Auge in das Kissen gesteckt. Nach 1 Minute entspannt es sich etwas, wird ruhig und schläft schließlich ein, sei es in obiger Stellung, sei es, indem es sich auf die Seite wälzt. Leichtes Reiben und Kneten des Leibes zu Beginn des Anfalles scheinen manchmal zu beruhigen. Die Schmerzanfälle, gleichgültig wo sie auftreten, sind verschieden häufig, verschieden heftig. Besonders nachts treten sie in vielen Fällen vermehrt auf. Auch wechseln Tage mit gehäuften und solche mit weniger zahlreichen Anfällen. Ein objektiver Befund an den schmerzhaften Organen außer der Haut wurde niemals erhoben. Wohl aber traten bei den krisenhaften Leibschmerzen vielfach spastische Stühle auf. Ja auch die paroxysmalen Durststeigerungen, der Stuhlzwang und der Harnzwang dürfte meines Erachtens zu unseren Schmerzkrisen gehören, im Gegensatz zu den Schmerzen, die bei Druck auf die Haut der Hände, beim Aufheben der Kinder in der Achsel entstehen (siehe diese).

Krampfzustände sah ich in einem 1903 publizierten Falle in der ersten Krankheitswoche mit tagelangem Bewußtseinsverlust. Auch die australisch-amerikanische Literatur verzeichnet solche. SWEET sah in einem Falle 3 Krampfanfälle zu Beginn der Erkrankung, 3 Wochen später traten erst die Hauterscheinungen auf. In einem anderen Falle sah SWEET am ersten Tage Fieber, Konvulsionen, nach 3 Tagen Geschwürsbildung im Munde, nach 8 Tagen Hauterscheinungen. FEER glaubte, wie erwähnt, solche Fälle als nicht zu unserer Krankheit gehörig ablehnen zu sollen. Er wird aber von seinem Landsmann DEUBER widerlegt. Bei einem 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben beobachtet dieser während der klinischen Beobachtung einen epileptiformen Anfall bis zu 2 Stunden Dauer mit tiefer Bewußtlosigkeit, heftigen klonischen Zuckungen in der linken Ober- und Unterextremität und dem linken Facialis. Während des Anfalles blieb die Pupillenreaktion positiv, aber träge. Nach dem Anfall Bewußtlosigkeit für einige Stunden mit passagärer Lähmung. Dem Anfalle war ein ähnlicher zu Hause vorausgegangen, ein weiterer kürzerer von wenigen Minuten mit Zuckungen in den rechten Gliedmaßen folgte etwa 10 Tage später. Der Knabe klagte lange über Kopfschmerz. Etwa 6 Wochen später kann der Knabe gesund entlassen werden. Auch KÜHL berichtet, daß sein Kind mehrere Tage Anfälle von Bewußtlosigkeit aufgewiesen habe, Atemnot bekam. Während seines klinischen Aufenthaltes bekam es dann Krämpfe tonisch-klonischer Art, zuerst am ganzen Körper, dann im Gesicht. Babinski beiderseits positiv, Patellar-, Achilles-, Cremasterreflex negativ. Die Krämpfe wiederholten sich später und dauerten bis zu 1 $\frac{1}{2}$ Stunden. ZEHLIN sah anfallsweise auftretende Benommenheit. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß unsere Krankheit eine derartige Schädigung des Cerebrums setzen kann, daß Krämpfe auftreten.

Erregungszustände sind ebenso häufig wie Krampfzustände. Auch sie können sich zu Paroxysmen steigern. Wohl alle Autoren haben die Änderung in der Grundstimmung des Kindes festgestellt: mürrisch, verdrießlich, weinerlich, lustlos, negativistisch, und wie die Bezeichnungen alle heißen mögen. In vielen Fällen aber gehen die seelischen Abweichungen darüber hinaus, und zwar in der Regel anfallsweise. Bereits 1903 wies ich auf deliröse Zustände, Gesichts- und Gehörshalluzinationen hin. Inzwischen sind eine ganze Anzahl Fälle publiziert, in denen schwere Erregungs- und Wutanfälle auftraten. WORRINGER berichtet

über einen 8jährigen Knaben, der so bösartig wurde, daß er biß und schlug u. dgl., BILDERBACK über völlige Verworrenheit bei einem 7 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben. DEUBER notiert Wut- und Schreianfälle in zwei Beobachtungen. In meinen 54 Fällen ist 18mal eine mürrische, verdrießliche Grundstimmung aufgezeichnet, in 6 Fällen direktes Irresein notiert. Das Kind 4 gibt zu Fragen nicht passende Antworten. Es antwortet, auch wenn es nicht gefragt ist, glaubt Nichtanwesende zu sehen, steht nachts auf, legt sich auf die Erde, ißt seinen eigenen Kot usw. Im Falle 17 liegt das 2jährige Kind mit starren Augen regungslos da, bis plötzlich Anfälle von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde eintreten, in denen es schreit, sich aufbäumt, das Nachtkleid zerreißt, um nachher wieder völlig besinnungslos dazuliegen. In 4 meiner Fälle wurden Angstzustände am Tage beobachtet.



Abb.7. Ausdrucksleere. Periostitis. (Phot. E. SELTER, Kinderklinik Frankfurt.)

Ein 7jähriges Mädchen (Fall 15) äußert ständig die Angst, das Schwesterchen würde sterben, nachdem dieses einige Wochen vorher durch Fall eine leichte Kopfwunde davongetragen. In 5 Fällen trat Nachtwandel oder Pavor nocturnus auf, wobei allerhand Widersinniges versucht wurde. In 3 Fällen beobachtete ich Sprachstörungen (Aphasie, Paraphasie). Möglicherweise gehört auch die Trichotillomanie in diese paroxysmalen Erregungszustände.

Benommenheit löst sehr oft solche Erregungszustände ab, ist aber auch ohne diese vorhanden. Die Teilnahmslosigkeit und seelische Schläffheit, die fast allen Autoren auffällt, steigert sich in manchen Fällen bis zur Somnolenz, ja zuweilen bis zu komaähnlichen Zuständen. Auch im Gesichtsausdruck

spiegelt sich das wieder. Er ist dann nicht mehr mürrisch, sondern müde, leer bis zur Demenz (s. Abb. 7). In jeder Stellung schlafen die Kinder ein. Setzt man sie auf, so sinken sie zusammen, um in den unglaublichsten Stellungen bewußtlos zu verharren (s. Abb. 4 u. 6). In meinen Fällen sind 3 notiert, wo eine solche Steigerung vorlag. In einem Falle (2) war eine 10 Tage dauernde Unbesinnlichkeit nach Art der lethargischen Form der Encephalitis vorhanden. Daß bei solchen Benommenheits- und Erregungszuständen der *Schlaf*, jene immer wiederkehrende Veränderung im Bewußtseinszustande unseres Zentralorganes, gestört ist, erscheint ohne weiteres klar. Er ist gestört auch dann, wenn der Kranke von Beschwerden nicht im Schlafe unterbrochen wird. Und zwar beobachten wir sowohl eine Insomnie, eine Hypersomnie und eine Parasomnie. Die Kinder wälzen sich tagelang ruhelos im Bett umher, ältere äußern allerhand Wünsche oder Klagen, die, wenn befriedigt, von anderen ersetzt werden. Namentlich die Nächte sind von Unruhe erfüllt. In anderen Fällen werden die Kinder ständig im Schlafe oder schlafähnlichen Zuständen angetroffen. Sie erwachen zwar, wenn man sie laut anspricht oder durch Anfassen erweckt, um aber sofort wieder einzuschlafen. Wieder in anderen Fällen ist der Schlafrhythmus umgekehrt, die Kinder schlafen am Tage und wachen oder delirieren in der Nacht, oft genug zur großen Plage für die Umgebung. In wieder anderen Fällen kann

von einer erheblichen Schlafstörung keine Rede sein. Auch die Schlafstellungen sind für unser Krankheitsbild charakteristisch. Auf die vornübergebeugte Haltung mit dem Kopfe zwischen den Knien usw. ist bei der Muskellähmung schon aufmerksam gemacht (s. Abb. 5). In anderen Fällen beobachtete ich Hockerstellung. Einige Autoren berichten, daß das Kind zusammengekauert unter der Bettdecke liege, kurzum Stellungen, die Sinnesreize fernzuhalten, wie wir sie bei Encephalitikern immer wieder in der einen oder anderen ähnlichen Form sehen.

6. Die allgemeinen Körpervorgänge

entsprechen dem seelischen Bilde bei unserer Krankheit. Es ist das Bild des Elendseins. Der *Substanzverlust*, gemessen am *Körpergewicht* ist nicht das Vorwiegende. Wir finden darum auch sehr wenig Zahlenangaben in der Literatur. Gewiß, ich sah bei einem 2½-jährigen Kinde einen Gewichtsverlust von 6 kg im Anschluß an Krampfanfälle mit 14-tägiger Bewußtseinstrübung. PARKES WEBER stellte bei einem Kinde, das mit 3½ Jahren ad exitum kam, einige Monate vor dem Tode ein Körpergewicht von noch nicht 9 kg fest. Die enormen Wasserverluste durch die bei unserer Krankheit so profusen Schweiße drücken sich naturgemäß auch im Körpergewicht aus. Und bei dem Darniederliegen aller Lebensfunktionen auch der Nahrungsaufnahmen ist ein Absinken des Körpergewichts selbstverständlich. Ein Beispiel hierfür ist der 5½-jährige Knabe St. (Fall 53),

Nr. des Falls	Alter in Jahren	Geschlecht	Krankheitsdauer vor Gewichts-feststellung	Körpergewichte				Ver-gleichs-gewicht	Bemerkungen
				Datum und Höhe	Datum und Höhe	Datum und Höhe	Datum und Höhe		
31.	8 Mon.	♂	1½ Mon.	4. 10. 5 570	24. 10. 5 450	20. 12. 5 700	etwa 7 500	Frühe Zwangs-fütterung	
24.	1 J. 7 Mon.	♂	1 "	13. 5. 11 400	21. 5. 11 170	17. 6. 10 700	11 400	Leichter Fall	
23.	1 " 8 "	♂	1½ "	1. 5. 11 100	29. 5. 9 800	12. 6. 9 750	12 000	Zwangs-fütterung	
13.	2 " 1 "	♂	1½ "	10. 2. 9 100	19. 2. 9 160	20. 3. 9 190	12,5	Trotz Stomatitis Zwangs-fütterung	
19.	3 "	♂	3 "	8. 4. 12 465	19. 4. 12 290	8. 6. 12 390	14,0	—	
22.	3 " 3 "	♂	2½ "	19. 8. 11 350	9. 9. 11 400	24. 10. 11 230	15,0	Mittelschwer, keine Zwangs-fütterung	
26.	4 " 7 "	♂	1½ "	4. 5. 14 200	11. 5. 14 600	18. 5. 14 400	17,0	Klinische Behandlung schwer, Extus	
15.	6 " 7 "	♀	1½ "	14. 1. 18 300	3. 2. 18 000	27. 4. 19 000	20,0	Nahrungsaufnahme gut	

Rekonvaleszenzgewicht fett.

dessen Krankengeschichte oben wiedergegeben wurde. Bei ihm betrug am 7. Tage der Erkrankung das Körpergewicht 17 kg, nach 5 Tagen war es um 750 g, nach weiteren 14 Tagen nochmals um 650 g, nach noch weiteren 10 Tagen um 1150 g gesunken, bei gleichmäßig starker Abneigung gegen jeden Fütterungsversuch. Nach Eintritt der Besserung stieg das Körpergewicht ebenso schnell wieder an. Die vorstehende Zusammenstellung der

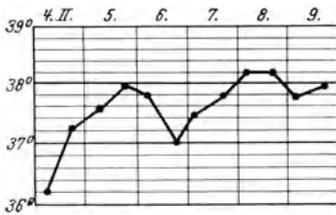


Abb. 8. Temperatur der 5. Erkrankungswoche, Fall 50.

Körpergewichte während des Verlaufes der Erkrankung illustriert das noch weiter. Aus ihr geht hervor, daß die Kinder meist mit starker Abmagerung untergewichtig in ärztliche Behandlung kommen, daß es aber durch Zwangsfütterung gelingt, das Körpergewicht einigermaßen zu erhalten. Auf die Notwendigkeit der Zwangsfütterung (gavage) macht BYFIELD mit Recht aufmerksam. Überhaupt kommt alles darauf an, durch gute

Pflege und Ernährung die Kräfte zu erhalten.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der *Körpertemperatur*. In der Regel sei, so wird immer wieder betont, eine Temperatursteigerung nicht vorhanden. 1903 glaubte ich das ebenfalls feststellen zu sollen. Auch in der späteren

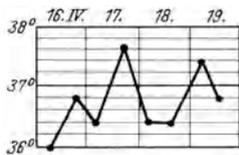


Abb. 9. Temperatur der 3. Erkrankungswoche, Fall 52.

Literatur wird immer von normaler Temperatur und Untertemperatur gesprochen. Höchstens wird subfebrile Temperatur festgestellt. Beobachtete Temperatursteigerungen werden auf komplizierende Infekte zurückgeführt. Das ist aber nur relativ richtig. Schweißausbrüche bedeuten Wärmeverlust. Und da unsere Kranken fast ständig schwitzen, vielfach in Schweiß „gebadet“ sind, so sind nicht nur die Untertemperaturen erklärlich,

sondern der Wärmeverlust dürfte dann auch für die normalen und subfebrilen Temperaturen gelten, d. h. sie würden ohne diesen Wärmeverlust höher liegen, also als febril anzusprechen sein. In der Tat beobachten wir denn auch, namentlich in Stunden geringeren Schweißes, Temperaturen von 37,7—37,8—38,0,

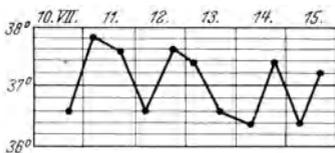


Abb. 10. Temperatur der 21. Erkrankungswoche, Fall 30.

ohne daß ein interkurrenter Infekt vorhanden wäre. Solche Temperaturen finden sich bei DEUBER, MÜLLER, SELTER. Drei Kurvenauschnitte, von denen der erstere gewonnen ist bei einem Kinde, das besonders vor jedem Wärmeverlust ängstlich behütet wurde, die zweiten dagegen der üblichen ordnungsmäßigen klinischen Pflege überlassen waren, sollen das illustrieren.

Aus den Kurven erhellt, daß selbst in der 5. Krankheitswoche die Temperatur noch febril sein kann, vor allem aber, daß Unordnung auch in diesem Lebensvorgange bei unserer Erkrankung herrscht. Die Fälle, in denen der Beginn der Erkrankung beobachtet wurde, zeigen wohl regelmäßig initiales Fieber. Das dürfte heute nicht mehr bestritten werden können (s. Wesen der Krankheit). ZECHLIN urteilt richtig, wenn er sagt, daß gerade mäßiges, flüchtiges Fieber, wie es Encephalomyelitiden oft auszeichnet, zu leicht übersehen wird. Also auch mit der Körperwärme reiht sich unsere Erkrankung in jene Gruppe ein.

Ähnliches beobachten wir bei einem anderen Lebensvorgang, dem *Appetit*. Das vorwiegende Bild bei unserer Erkrankung ist die schwere Anorexie, die oftmals durch nichts zu beseitigen ist. Diese Abneigung gegen jede Nahrungsaufnahme, die auch der künstlichen Ernährung den größten Widerstand entgegensetzt, bereitet vielfach ernste Sorge, namentlich dann, wenn sie den ganzen Krankheitsverlauf anhält. Vielfach aber wechselt auch dieser Zustand. In mehreren meiner Niederschriften ist immer wieder notiert, daß der Appetit vorübergehend besser sei, in anderen auf sonderbare Dinge gerichtet. Für Flüssigkeitsaufnahme bestand in einzelnen Fällen eine geradezu unbegrenzte Lust, ja es dürfte zweifelhaft sein, ob der vielfach geäußerte große Durst auf die starken Schweißverluste zurückzuführen ist (Dysorexie, Perorexie). Daß es auch Fälle gibt, in denen die Nahrungsaufnahme unbeeinträchtigt ist, also eine Störung des Appetits nicht vorliegt, geht aus verschiedenen Beobachtungen hervor, so z. B. bei RODDA unter 17 Fällen 2mal. Ich selbst habe in einer Anzahl Fällen keine wahrnehmbare Störung des Appetits feststellen können. Auch das *Erbrechen* war, wo es vorhanden war, nicht konstant. Abgesehen von initialem Erbrechen, wie wir es in vielen Krankheiten sehen, und wie es bei unserer nicht-allzuselten angegeben wird, gibt es Fälle, in denen Erbrechen periodisch eintritt, bei Besserungen nachläßt bzw. verschwindet, bei Verschlechterungen wieder einsetzt. Ein solcher ist mein Fall 30, in dem zu Beginn der erst nach fast $\frac{1}{2}$ Jahr beginnenden klinischen Beobachtung etwa 5 Tage lang häufiger Erbrechen erfolgte, unabhängig von der Nahrungsaufnahme (auch zu Hause hatte das Kind oft wochenlang gebrochen). Nach 5 Tagen setzte das Erbrechen aus, einige Tage später trat es wieder auf, setzte dann eine Woche aus, trat wieder ein. Jedesmal war in der Zeit des Erbrechens auch eine Verschlimmerung der anderen Symptome festzustellen (Schweiß, Mastdarmprolaps usw.), also auch hier zentral ausgelöste „Unordnung“.

7. Laboratoriumsprüfungen

sind — in unserer Zeit selbstverständlich — auch bei unserer Krankheit vorgenommen worden. Die Amerikaner zählen alle Untersuchungen, die nicht direkt am Kranken selbst gemacht werden, zu den Laboratoriumsfeststellungen. Das gilt auch für die Blut- und Harnuntersuchungen, die von mir bei den klinischen Erscheinungen an den betreffenden Organen abgehandelt wurden, ohne daß dabei etwas für unsere Krankheit Spezifisches gefunden wäre. Das gilt auch von dem *Liquor cerebrospinalis*. Er ist vielfach untersucht. Ein gesetzmäßiger verwertbarer Befund ist bei diesen Untersuchungen nicht erhoben worden. Normalen Liquorbefund stellen die einen fest, vermehrten Zell- und Eiweißgehalt die anderen. Ein Autor glaubt aus der Herabsetzung im Zuckergehalt einen Gegensatz zur Encephalitis epidemica konstruieren zu können, ein anderer findet einen erhöhten Zuckergehalt.

Auch pharmakologische Prüfungen sind vorgenommen worden: Zuckerbelastung, Adrenalin, Atropin usw.; daß der Stoffwechsel eingehend untersucht wurde, ist in unserer Zeit ohne weiteres klar.

Alle diese Untersuchungen sind noch nicht sehr zahlreich, die Befunde nicht einheitlich. Für die Geschichte unserer Krankheit kommen ihre Ergebnisse nicht in Frage. Was wir bis heute von ihr wissen, stammt fast ausschließlich aus der ärztlichen Beobachtung am Krankenbette.

IV. Die pathologische Anatomie

gibt uns nur bedingte Beweise. Die bei der Leichenöffnung erhobenen Befunde sind nämlich nicht eindeutig. Finden diese sich doch auch zum Teil im Gefolge anderer Erkrankungen. Aber immerhin ist die Vielseitigkeit und Vieldeutigkeit der anatomischen Befunde auch geeignet, über Natur und Sitz unserer Krankheit in beschränktem Maße Auskunft zu geben.

Die amerikanisch-englische Literatur hat die ersten genaueren Befunde geliefert. BYFIELD fand in einem Falle eine Gliose in der Gegend des Zentralkanales und eine Schädigung der Vorderhornzellen in der Nähe der vorderen Commissur. — PATERSON und GREENFIELD haben sehr genau alle wichtigen Partien des nervösen Zentralorgans untersucht: die Hirnrinde, Thalamus, Brücke, Sehnerv, Rückenmark, Plexus brachialis, Vagus, Hals sympathicus. Sie fanden in der Hirnrinde, Thalamus, Brücke usw. und im oberen Teil des Rückenmarkes nichts Krankhaftes. In der Lendengegend sahen sie eine Zellvermehrung, und zwar in den Wurzeln der austretenden Nerven. Auch fanden sie in peripheren Nerven neuritische Symptome. Diese chronisch-entzündlichen Erscheinungen betrafen mehr die sensiblen Fasern wie die motorischen. Vagus und Sympathicus waren frei von pathologischen Erscheinungen. Die beiden von PATERSON und GREENFIELD untersuchten Fälle betrafen an interkurrenten Krankheiten verstorbene Kinder, desgleichen das BYFIELDSche. — KERNOHAN und KENNEDY fanden bei einem an interkurrenter Pneumonie verstorbenen Kinde: An peripheren Nerven einen mehr oder weniger starken Zerfall der Markscheide, an den Wurzelganglien der Lendenregion: Chromatolyse, NISSLSche Körperchen geschädigt oder fehlend, nach der Zellperipherie verschoben, Zellkerne randständig, zum Teil durch die Membran hinausgedrängt. Sacralmark: degenerative Veränderung der Vorderhornzellen (Chromatolyse, Vergrößerung der Zellen, randständiger Kern). Gliazellen an diesen Stellen gewuchert. — Hirn: Zellchromatolyse an der Eminentia teres, Locus caeruleus, ferner am Linsenkern, Vorderhorn des Thalamus. An einigen dieser Stellen NISSLSche Körperchen und Kern völlig verschwunden, an anderen randständige Lagerung des Kerns, chromaffine Substanz unter der Zellmembran angehäuft, mit hellem zentralem Bezirk, Vakuolisierung der Zellen. — Hirnrinde, Kleinhirn frei von pathologischen Erscheinungen.

Auch WORRINGER fand neben sekundären Erscheinungen an Nieren und endokrinen Organen vor allem: Ödem des Hirns, in der Höhe der hinteren Commissur des 3. Ventrikels, einige Herde von Makrophagie ohne spezifischen Charakter. FRANCONI und VIGI sahen in der Gegend des Infundibulums und des Tuber cinereum degenerative Veränderung der Ganglienzellen. — Noch andere fanden Chromatolyse in den Vorderhornzellen, Entartung von Zellen im Ganglion solare u. dgl.

CORNELIA DE LANGE unterwirft die vorliegenden anatomischen Befunde einer Kritik an der Hand einer eigenen Beobachtung. Sie weist auf die auch von anderer Seite erwähnte Tatsache hin, daß Achromatose, exzentrische Kerne, ja auch Zellproliferation sich an gewissen Stellen des Hirns auch normalerweise finden. Sie weist ferner darauf hin, daß Gliavermehrung nichts Spezifisches sei, und auch bei anderen Erkrankungen vorkomme u. dgl. Sie läßt mit WILLIE und STERN nur einen beschränkten Teil der erhobenen Befunde als für die

Krankheit charakteristisch gelten, nämlich die Entartung peripherer Nerven, Vorderhornveränderung im Rückenmark und einigen Gehirnteilen.

So wenig befriedigend auf den ersten Blick diese pathologisch-anatomischen Resultate auch sein mögen, übereinstimmend sagen sie doch, daß Veränderungen des Encephalomyelons vorliegen, deren Art wir besser verstehen, wenn wir die bei Encephalitis und Chorea erhobenen Befunde heranziehen, die uns namentlich ALSHEIMER und LOTMAR geliefert haben. — Von der ersteren wissen wir heute, daß sie (die Encephalitis) durch verschiedene Infektionserreger verursacht werden kann, die nicht notwendig mit dem der Encephalitis epidemica oder der HEINE-MEDINSchen Krankheit identisch sind, und vielfach den „Grippe“-erregern angehören. In kleineren oder größeren Herden können alle Bezirke des Zentralnervensystems befallen werden, mit Vorliebe sind es die Stammganglien. Und zwar spielen sich hier dieselben Erscheinungen ab, die bei unserer Krankheit gefunden wurden und oben kurz geschildert sind. In umfangreichen pathologisch-anatomischen Studien haben ALSHEIMER und LOTMAR neben anderen das erhärtet. — Ähnliche Vorgänge hat die neuere Forschung bei der — auch sonst als Neurose geltenden — Chorea festgestellt, hier an einer bestimmten Stelle des Gehirns, dem Striatum. Auch hier keine bestimmten Infektionserreger, auch hier die verschiedensten Veränderungen an Nervenzellen und Glia. Namentlich LOTMAR hat diese Encephalitis histologisch und experimentell eingehend durchforscht. Er fand Herde der Verflüssigung nervöser Elemente mit amöboider Umwandlung der Glia und andererseits Herde mit Proliferation der Gliazellen. Und da er beide Läsionsarten nebeneinander und in den verschiedensten Stufen gemischt fand, so liefert er uns damit die Gründe für die Verschiedenheit der Befunde auch bei unserer Krankheit. Ja, LOTMAR konnte bei seinen Arbeiten den Nachweis erbringen, daß die geschilderten Hirnläsionen beim Tier durch Bakteriotoxine hervorgerufen werden können, ohne Anwesenheit von Bakterien.

Damit ist meines Erachtens die Beweiskette für Natur und Sitz unserer Erkrankung geschlossen, wenn eine genauere Lokalisation auch heute noch nicht gegeben werden kann, und mancher Kettenring noch der Verstärkung bedarf. Wir stehen vor dem Bilde einer Encephalomyelitis besonderer Art.

V. Der Verlauf der Encephalitis vegetativa

ist im Beginn der Erkrankung oft nicht feststellbar, weil die für sie charakteristischen Erscheinungen erst später auftreten. Wohl aber geben die meisten Autoren einen voraufgegangenen Infekt an. Vielfach wird als solcher „Grippe“ verzeichnet, wobei offenbleibt, was unter diesem Sammelnamen im Einzelfalle verstanden wird. Auch andere Infektionen werden angegeben: Masern, Variellen, Abscesse, Insektenstich, Vaccination, Ikterus.

An eine solche initiale Infektion schließt sich die Erkrankung in kürzerem oder längerem Zwischenraum an. In meinen Fällen, in denen der Termin des Infektes und des Auftretens der ersten Erscheinungen genau festzustellen war, belief sich die Zwischenzeit auf 4, 6, 9, 11, 14, 18, 21 Tage. Damit stimmen überein die Beobachtungen anderer Autoren. TEBBE z. B. sah die ersten Erscheinungen 14 Tage nach der Vaccination, DEUBER und MÜLLER 2—3 Wochen nach grippalen Infekten.

Welche *Symptome* zuerst auffallen, ob die psychischen Störungen, ob die Muskelschwäche, ob die Hauterscheinungen, ob die Kreislaufveränderungen, das ist jeweils verschieden. Es können auch Symptome fehlen. Es gibt „*Formes frustes*“ von verschiedener Stärke und Variation, manchmal mit so geringen Erscheinungen, daß nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose gestellt werden kann.

Auch die *Dauer* ist verschieden. Manche Fälle heilen schon nach wenigen Wochen, andere ziehen sich Monate hin. Unter meinem Material sah ich einen abortiven Fall in 3 Wochen nach Beginn abheilen. Die weitaus meisten Fälle dauern 2—3 Monate. In schweren Fällen zieht sich der Verlauf bis zu 6 Monaten und länger hin. WEBER sah einen Fall über 3 Jahre sich hinziehen. In dieser Zeit wechseln die Symptome nach Intensität und Art. Der *Ausgang* ist fast stets in Genesung. Von den 55 Fällen meiner Beobachtung kamen 3 ad exitum. Ein 2 jähriges Mädchen starb unter fortwährenden Krämpfen am 4. Tage der nachweisbaren Erkrankung, ein 2 jähriger Knabe (Fall 28, 1917), der mit starken Erscheinungen von seiten der Blase einherging, entzog sich der Beobachtung und kam im 3. Monat ad exitum. Das Meldeamt notierte Tuberkulose als Todesursache (Kriegszeit). Ein 5jähriger Knabe wurde nach 6monatiger Krankheit, bei der Darmerscheinungen überwogen, in ein auswärtiges Krankenhaus gebracht und starb dort nach einigen Tagen. Todesursache war nicht zu erfahren (Kriegszeit). Autopsie wurde leider nicht gemacht. Die sonst in der Literatur bekanntgewordenen tödlichen Fälle, in denen eine Autopsie stattfand, ergeben als Todesursache meist komplizierende Prozesse, z. B. Sepsis, Pneumonie (FEER, WOOD, THURSFIELD und PATERSON), aber auch die Krankheit selbst als Todesursache. JENNY findet in seinem Falle nur eine Veränderung an der Hypophyse und dem Nebennierenmark. HUCHINSON sah einen plötzlichen Todesfall ohne andere Erscheinungen wie Cyanose und Atemnot, wie sie KÜHL in seinem Falle vorübergehend auftreten sah. CORNELIA DE LANGE gibt ebenfalls einen solchen Todesfall im Kollaps mit Pulssteigerung und Dyspnöe bekannt. — Also der Tod an unserer Erkrankung ohne oder infolge von Komplikationen dürfte nachgewiesen sein.

WOOD sah in 91 Fällen 5 Todesfälle, ich in meinen 55 Fällen deren 3, ZECHLIN hat also recht, wenn er eine Sterblichkeit von 5—6% annimmt. Von den übrigen Fällen wird Genesung erwartet. Zweifellos ist das nicht restlos der Fall. Im Archiv für Kinderheilkunde Bd. 80 wies ich auf einen Fall hin, in dem Krampfanfälle fortbestanden und zu einer Demenz mittleren Grades geführt hatten. Auch sonst konnte ich feststellen, daß Incontinentia urinae, Incontinentia alvi, Labilität der Herztätigkeit und kleine Defekte an Fingern geblieben waren. WEBER zeigt uns einen Fall mit Verstümmelung der Finger. — Um über die Dauerfolgen unserer Erkrankung einen Überblick zu gewinnen, habe ich die bis einschließlich 1928 beobachteten Fälle wieder zu erfassen versucht. Wegen der Kürze der verflossenen Zeit blieben die von 1929 ab gesehenen Fälle unberücksichtigt. Es gelang, 33 Fälle wieder aufzufinden, darunter 3, der im Jahre 1903 veröffentlichten Fälle. Unter den 33 Fällen waren 3 Fälle ohne nachweisbare krankhafte Erscheinungen; 1 Fall litt an einer schweren Poliartthritis und deren Folgen und schied deshalb aus; 13 Fälle zeigten Erscheinungen der Neuropathie: leichte Erschöpfbarkeit, Neigung zu Kopfschmerz, Reizbarkeit, Neigung zu Erbrechen, gestörter Verdauung, Automatismen; 12 Fälle zeigten Vasoneurosen, hiervon litten 6 an nervösen Gefäß- und Herzerscheinungen (Vasomotoren-

schwäche), 2 an periodischem Kopfschmerz und Nachtwandel, 1 an Migräne, 1 an Asthma nervosum, 2 an vasoneurotischen Anfällen. In einem verlief dieser bei einem 7jährigen Mädchen wie folgt: Namentlich beim Erwachen, aber auch bei anderer Gelegenheit (Hinaustreten aus dem Hause) erklärt das Kind nicht sehen zu können, bekommt Erbrechen oder Übelkeit. Der Anfall ist in kurzer Zeit vorbei, wenn es sich hinlegt. — In dem zweiten Falle bekommt das jetzt 12jährige, kräftige Mädchen unmotiviert Zittern in den Gliedern, wird blaß, droht umzufallen. Nach Hinlegen ist die Erscheinung in kurzer Zeit verschwunden. 1 Fall mit zeitweiliger Incontinentia urinae; 1 Fall spastischer Darmerscheinungen mit unfreiwilliger Entleerung; 1 Fall mit Folgeerscheinungen von Keratitis parenchymatosa; 1 Fall mit trophischen Störungen an den Fingernägeln und Kontrakturen an einer Beugesehne der linken Hand, Fehlen einer Fingerkuppe.

Überblickt man diese Feststellungen, so wird man einwenden können, die nervösen Störungen seien nicht Folgen unserer Erkrankung, vielmehr handele es sich um angeboren neuropathische Kinder, die darum eben von unserer Krankheit befallen wurden. Dem ist entgegenzuhalten, daß irgendwelche nervöse Erscheinungen bei den meisten meiner Kinder anamnestisch nicht ermittelt werden konnten, daß auch eine kleinere Zahl mir vorher ärztlich bekannt war, ohne daß nervöse Erscheinungen festgestellt worden wären. Vor allem aber ähnelt ein Teil der Erscheinungen, namentlich die sog. „Anfälle“, so sehr den auch bei anderen Formen von Encephalitis beobachteten Vorkommnissen, daß ein Zweifel über die Herkunft dieser Erscheinungen nicht mehr möglich ist.

Überblicken wir zum *Schlusse* die Geschichte unserer Krankheit, so müssen wir sagen:

Es gibt eine hauptsächlich im Kleinkindesalter vorkommende, unter verschiedenen Namen beschriebene, durch Infektionserreger oder deren Gifte hervorgerufene Krankheit, die eine Schädigung vegetativer, cerebraler Zentren setzt. Ohne sie mit anderen Formen von Encephalomyelitiden identifizieren zu wollen, müssen wir sie als Encephalitis, und zwar als Encephalitis vegetativa, ansprechen.

VIII. Die Nebenschilddrüsenfunktion.

Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters¹.

Von
GEORG LENART-Budapest.

Mit 3 Abbildungen.

	Inhalt.	Seite
Literatur		351
Einleitung		367
I. Morphologie und Funktion. Anatomische und histologische Vorbemerkungen		367
II. Die Physiologie und Pathologie der Nebenschilddrüsenfunktion		372
A. Der Weg der Untersuchung		372
1. Schwierigkeiten allgemeiner Natur.		373
2. Schwierigkeiten spezieller Natur.		373
Schwierigkeiten bei der Untersuchung pathologisch gegebener Veränderungen der Nebenschilddrüsenfunktion S. 373. — Schwierigkeiten bei der Untersuchung experimentell erzeugter Veränderungen der Nebenschilddrüsenfunktion S. 374.		
Verminderte oder aufgehobene Funktion S. 374. — Erhöhte Funktion S. 376.		
B. Die Nebenschilddrüsenfunktion im fetalen Leben		377
C. Nebenschilddrüsenfunktion und Stoffwechsel		379
1. Allgemeines		379
2. Mineralstoffwechsel		381
3. Eiweißstoffwechsel		392
4. Wasserhaushalt		396
5. Kohlehydratstoffwechsel		397
6. Fettstoffwechsel		398
7. Grundumsatz		398
D. Nebenschilddrüsenfunktion und Wärmehaushalt		398
E. Nebenschilddrüsenfunktion, Kreislauf und Blut		399
F. Nebenschilddrüsenfunktion und Säure-Basenhaushalt		401
G. Nebenschilddrüsenfunktion und Verdauungsapparat		402
H. Nebenschilddrüsenfunktion und D-Vitamin (Ultraviolettstrahlen)		404
J. Nebenschilddrüsenfunktion und Nervensystem		408
K. Nebenschilddrüsenfunktion und andere Drüsen mit innerer Sekretion. Interhormonelle Beziehungen		411
1. Allgemeines		411
2. Schilddrüse		412
3. Thymus		414
4. Keimdrüsen		415
5. Nebennieren.		416
a) Mark S. 416. — b) Rinde S. 417.		

¹ Aus der Universitätskinderklinik in Budapest (Direktor: Prof. Dr. ELEMÉR V. HAINISS).

	Seite
6. Pankreas	417
7. Hypophyse	417
III. Das Nebenschilddrüsenhormon und sein Vorkommen im Organismus	418
IV. Methoden zur Beurteilung des Funktionszustandes der Nebenschilddrüsen	419
Vorbemerkungen	419
A. Chronaxie	421
B. Endogene Blutkalkregulation	422
C. Exogene Blutkalkregulation	422
D. Parathormon-Eosinophilie	424
V. Die dysparathyreotischen Zustände	427
Vorbemerkungen	427
A. Die hypoparathyreotischen Zustände	428
1. Allgemeines	428
2. Tetanie	430
3. Chorea minor	434
4. Diphtherie	436
5. Andere, vermeintlich hypoparathyreotische Zustände	436
Magen- und Darmgeschwür S. 436. — Rachitis S. 437. — Intestinaler Infantilismus S. 437. — Allergische Erkrankungen S. 437. — Exsudative Diathese S. 438. — Hämorrhagische Erkrankungen S. 438. — Erkran- kungen von Haut, Haar und Nägel S. 438. — Star S. 439.	
B. Die hyperparathyreotischen Zustände	439
1. Ostitis fibrosa cystica generalisata (nebst Bemerkungen über Ostitis fibrosa cystica localisata und Osteomalacie)	439
2. Andere, vermeintlich hyperparathyreotische Zustände	444
Polyarthritis ankylostica S. 444. — Sklerodermie S. 445. — Parodontose S. 446. — Otosklerose S. 446.	
C. Die genuine Epilepsie	446

Literatur.

Die Veröffentlichung der vollständigen Literaturzusammenstellung mußte auf Wunsch der Redaktion aus Gründen der Raumsparung unterbleiben. Arbeiten, die in den Literaturzusammenstellungen von BIEDL (Innere Sekretion, 4. Aufl., Bd. 3. 1922) und GYÖRGY [Erg. inn. Med. **36** (1929)] angeführt sind, wurden in diese Zusammenstellung nicht aufgenommen; Arbeiten, die aus dieser Zusammenstellung fehlen, können in jenen aufgefunden werden.

- ABELOFF, A. J., I. PH. SOBEL and A. BERNHARD: Extensive decalcification of the bones in an eight year old boy. *Amer. J. Dis. Childr.* **45**, 105 (1933).
- ABUREL et ORNSTEIN: La calcémie foetale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 193 (1930).
- ADAMCSIK, F. u. A. BEZNÁK: Die Wirkung des Parathyreoideahormons auf den Ca-Gehalt der weiblichen Milch. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2219.
- ADLER, L. u. H. THALER: Experimentelle und klinische Studien über die Graviditätstetanie. *Z. Geburtsh.* **62**, 194 (1908).
- ALBRIGHT, F., W. BAUER, M. ROPES and J. C. AUB: Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effect of the parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **7**, 139 (1929). — — J. R. COCKRILL and R. ELLSWORTH: Studies on the physiology of the parathyroid glands. II. The relation of the serum calcium to the serum phosphorus at different levels of parathyroid activity. *J. clin. Invest.* **9**, 659 (1931).
- ALKAN: La tétanie viscerale. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **21**, 813 (1931).
- ALTENBURGER, H. u. F. W. KRÖLL: Über die vegetative Beeinflussung des somatischen Nervensystems. *Pflügers Arch.* **223**, 733 (1930).
- ALTMANN, M. u. A. LUKAS: Über den Einfluß der Nebenschilddrüsen auf Sekretion und Motilität des Magens. *Arch. Verdgskrkh.* **41**, 234 (1927).
- AOKI, K.: Einfluß von Nebenschilddrüsenfütterung auf den N-Stoffwechsel und die Salzausscheidung im Urin. *Fol. endocrin. jap.* **4**, 10 (1928). *Ref. Endocrinol.* **3**, 52 (1929).

- ASHER, L.: Physiologie der Schilddrüse. M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, 1. Hälfte. 1929.
- ASK-UPMARK, E.: A study on the parathyroid enlargement by osteitis fibrosa generalisata. Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 284 (1930).
- Beitrag zur Differentialdiagnose des multiplen Myeloms und der Ostitis fibrosa generalisata. Klin. Wschr. **1932 I**, 288.
- ASKANAZY, M.: Baumgartens Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **4**, 398 (1904).
- AUSTIN, W. C.: The effect of the parathyroid hormone on gastric secretion. The calcium content of gastric juice. J. of biol. Chem. **74**, 64 (1927).
- and S. A. MATTHEWS: I. The effect of the parathyroid hormone on the gastric secretion. II. The calcium content of gastric juice. Amer. J. Physiol. **81**, 552 (1927).
- BÄR, G. F. J. M.: Weitere Beobachtungen über den Kalkgehalt des Blutes und des Blutplasmas am partiell parathyroidexstirpierten Hunde und Bestimmungen der Größe des Blutcalciumspiegels bei einigen Patienten mit Tetaniesymptomen. Endokrinol. **1**, 421 (1928).
- BAKÁCS, GY.: Die Verwendung von Nebenschilddrüsenextrakt bei Dysmenorrhöen. Orv. Hetil. (ung.) **1932 I**, 423.
- BARR, D. P. and H. A. BULGER: The clinical syndrom of hyperparathyroidism. Amer. J. med. Sci. **179**, 449 (1930).
- BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
- Innere Sekretion. Berlin: Julius Springer 1927.
- BAUMGARTNER, L., E. J. KING u. I. H. PAGE: Die Abnahme der Knochenphosphatase bei Überfütterung mit bestrahltem Ergosterin. Biochem. Z. **213**, 170 (1929).
- BAYER, G. u. O. FORM: Tetanie und Guanidinvorgiftung. Z. exper. Med. **40**, 445 (1924).
- BELLUCCI, L.: Ricerche sulla permeabilità intestinale nell'insufficienza paratiroidea sperimentale. Atti Accad. Fisiocritici. Siena **4**, 720 (1929). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **58**, 28 (1930).
- BERENCZY, G.: Über die Veränderung des Kalium-Calciumquotienten im Serum unter Einwirkung von Calcium bzw. Parathyreoidea. Klin. Wschr. **1929 II**, 2379.
- Über die Veränderung des Kalium und Calciumgehaltes des Liquor cerebrospinalis unter Parathyreoideawirkung. Parathyreogene Reaktion. II. Mitt. Klin. Wschr. **1929 II**, 2428.
- Eine Studie über die Calcium- und die Nebenschilddrüsenfrage. Klin. Wschr. **1930 I**, 1213.
- u. K. ZINHOBEL: Über einige, gegen die Guanidintheorie sprechende Versuche. Klin. Wschr. **1930 II**, 1503.
- BERGONZINI, M.: Sulla fisiologia delle paratiroidi e sul comportamento della curva calcica sanguigna in animali da esperimento trattati con estratti paratiroidi semplici ed associati a sali di calcio. Giorn. Clin. med. **10**, 944 (1929).
- Ricerche sul ricambio del calcio e sull'azione terapeutica dei suoi sali associati ad estratti paratiroidi. Minerva med. **9**, No 30 (1929).
- BERGSTRAND, H.: Ostitis fibrosa generalisata RECKLINGHAUSEN mit pluriglandulärer Affektion der innersekretorischen Drüsen und röntgenologisch nachweisbarem Parathyreoidea-tumor. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 128 (1931).
- BEZNÁK, A. v.: Der Zustand des Ca im Blutserum von normalen und parathyreopriven Hunden. Biochem. Z. **225**, 295 (1930).
- Die Menge des physiologisch-diffusiblen Ca im Serum normaler und parathyreopriven Hunde. Biochem. Z. **225**, 305 (1930).
- Die Wirkung der Parathyroidektomie auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Biochem. Z. **225**, 312 (1930).
- BIEDL, A.: Innere Sekretion. 4. Aufl. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922.
- BIELSCHOWSKY, P. u. C. MANDOWSKY: Über Zustand und Zustandsänderung im Säure-Basengleichgewicht bei der Pathogenese der Hyperventilationstetanie. Z. klin. Med. **114**, 470 (1930).
- BILLI, A.: Paratiroidectomia ed asportazione dell'intestino crasso e del tenue ad eccezione della porzione superiore del duodeno. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 5 (1931).
- Comportamento del calcio totale e del fosforo inorganico nel sangue di cani paratiroidectomizzati e privati dell'intestino crasso e del tenue ad eccezione della porzione superiore del duodeno. Boll. Soc. Biol. sper. **6**, 6 (1931).

- BINGOLD, K. u. E. DELBANCO: Innere Sekretion und Haut. M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. 1933.
- BISCHOFF, G.: Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons auf den Knochenkalkgehalt des wachsenden Tieres. *Z. exper. Med.* **68**, 772 (1929).
- Nebenschilddrüsenhormon und Kalkstoffwechsel. *Ther. Gegenw.* **71**, 208 (1930).
- Nebenschilddrüsenhormon und Ergosterinhypercalcämie. *Hoppe-Seylers Z.* **188**, 247 (1930).
- BLUM, F.: Über Geisteskrankheiten im Gefolge von experimentell erzeugten Autointoxikationen: Psychosen thyreopriver Hunde. *Neur. Zbl.* **1922**, Nr 15.
- Zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. II. Mitt. Die Bedeutung der Epithelkörperchen für den Organismus und die Möglichkeit ihres Ersatzes. *Pflügers Arch.* **208**, 318 (1925).
- Über einige hormonale Eigenschaften des Blutes und ihre therapeutische Verwertbarkeit (EK-Tetanie, Morbus Basedowii). *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **41**, 569 (1929).
- Experimentelle und klinische Studien über Epithelkörperchen, Schilddrüse und Blut. *Endokrinol.* **8**, 241 (1931).
- BOCK: Die innere Sekretion im Lichte der Kapillarforschung. *Sitzgsber. med.-naturwiss. Ver. Tübingen*, 29. Nov. **1926**. *Ref. Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 90.
- BODANSKI, A. and H. L. JAFFE: Experimental chronic hyperparathyroidism in dogs without hypercalcemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **27**, 797 (1930).
- BOGERT, L. J. and E. D. PLASS: Placental transmission. I. The calcium and magnesium content of fetal and maternal blood serum. *J. of biol. Chem.* **56**, 297 (1923).
- BOJEW, W. T.: Veränderungen in den Epithelkörperchen bei Hunden unter dem Einfluß der Vergiftung mit Diptherietoxin. *Virchows Arch.* **270**, 723 (1929).
- BOMSKOV, CHR.: Die Bedeutung des Nebenschilddrüsenhormons für die Regulation des Kalkhaushalts. *Arch. f. exper. Path.* **157**, 220 (1930).
- Die Bedeutung des Nebenschilddrüsenhormons für die Regulation des Kalkhaushalts. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2065.
- Nebenschilddrüsenhormon und Kalkregulation. *Med. Ges. Kiel*, 25. Febr. 1932. *Ref. Klin. Wschr.* **1932 II**, 1656.
- u. H. BREMM: Blutkalksteigernde Substanz aus Placenta. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 944.
- u. H. NISSEN: Über die Verteilung der Phosphorfractionen im Blut des wachsenden Organismus. *Z. exper. Med.* **85**, 142 (1932).
- BÓNIS, F.: Étiologie de la pyorrhée dentaire (paradentose) et sa thérapeutique moderne. *L'odontologie* **1928**, 305.
- BORCHERS, E.: Epithelkörperverpflanzung bei postoperativer Tetanie. *Anzeige, Ausichten und Erfolge. Münch. med. Wschr.* **1921**, 1609.
- BOURGUIGNON, G.: La chronaxie chez l'homme. Paris: Ed. Masson & Co. 1923.
- et P. SAINTON: La chronaxie dans l'hyperparathyroïdie. Étude d'un cas d'ostéite fibreuse de RECKLINGHAUSEN avec déformations pagétoïdes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 5 (1931).
- BOYD, J. D., J. E. MILGRAM and G. STEARNS: Clinical hyperparathyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 684 (1929).
- BRODSKY, J.: Zur Frage der Rolle der Nebenschilddrüsen in der Pathogenese der genuinen Epilepsie. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 707.
- BROUGHER, J. C.: The treatment of parathyroidectomized dogs with cod liver oil. *Amer. J. Physiol.* **84**, 583 (1928).
- The effect of ligation of the common bile duct upon the appearance of tetany in thyro-parathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **86**, 39 (1928).
- Coagulation time in parathyroid tetany. *Amer. J. Physiol.* **87**, 221 (1928).
- The effect of desiccated spleen and splenectomy on serum calcium in normal and parathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **92**, 648 (1930).
- Viosterol (irradiated ergosterol) in treatment of parathyroid tetany. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 471 (1930).
- BUME, G. F. u. T. C. LIU: Zur Wirkung des Parathyreoidea-Hormones auf die Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung der tuberkulösen Hämoptoe. *Beitr. Klin. Tbk* **79**, 154 (1932).
- u. E. WERBER: Über die gerinnungsfördernde Wirkung von Parathyreoideainjektionen. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 988.

- BUSINCO, O.: Osservazioni radiologiche sul comportamento della motilità intestinale nell'insufficienza paratiroidea. *Arch. di Fisiol.* **26**, 454 (1928).
- BÜCKING, W.: Manifeste Tetanie als Insulationsfolge. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1705.
- BÜTTNER, G.: Allgemeine Grundlage der chirurgischen Krankheitsbehandlung endokriner Drüsen. M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. 1933.
- CABITTO, A. e C. ROSSO: Sull'azione ormonica delle guanidine. (Contributo alla patogenesi della tetania infantile.) *Arch. ital. Pediatr. e Puericult.* **1**, H. 1 (1932).
- CADE, A. et PH. BARRAL: Les traitements endocriniens et plus spécialement le traitement insulinién des ulcères gastro-duodénaux. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **21**, 431 (1931).
- CAMMIDGE, P. J.: Insulin and the nature of diabetes mellitus. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1423 (1924).
- CANTAROW, A.: The effect of parathyroid extract on the diffusibility of calcium in human beings. Calcium studies VI. *Arch. int. Med.* **44**, 834 (1929).
- Chronic juvenile hypoparathyroidism. *Arch. of Pediatr.* **49**, 293 (1932).
- W. R. CAVEN and B. GORDON: Changes in the chemical and physical characteristics of the blood following the administration of parathyroid hormone. With special reference to the clotting of the blood. *Arch. int. Med.* **38**, 502 (1926).
- and B. GORDON: The effect of parathyroid extract on certain factors underlying the production of edema. *Arch. int. Med.* **42**, 939 (1928).
- CATELL, R. B.: Parathyroid transplantation. A report of autografts of parathyroid gland removed during thyroidectomy. *Amer. J. Surg.* **7**, 4 (1929).
- CITRON, J.: Die Paradentosen als Symptom von endokrinen und Stoffwechselstörungen. *Z. klin. Med.* **108**, 331 (1928).
- COLLIP, J. B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. of biol. Chem.* **63**, 395 (1925).
- The parathyroid glands. *Medicine* **5**, 1 (1926).
- The production of some of the phenomena peculiar to parathyroid overdosage in dogs by means of certain inorganic salts. *Amer. J. Physiol.* **76**, 472 (1926).
- Darstellung und Auswertung des Hormons der Nebenschilddrüsen. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V., Teil 3/B, Lieferung 273.* Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- CONDORELLI, L.: Influenza dell'ormone paratiroideo sull'equilibrio elettrolitico del sangue. *Fol. clin. chim. et microsc.* (Bologna) **2**, 331 (1927). *Ref. Ber. Physiol.* **43**, 423 (1928).
- CORTEN, M. H.: Verh. Abt. allg. Path. u. path. Anat. d. Verslg dtsch. Naturforsch. Hamburg 1928. *Ref. Zbl. Path.* **44**, 144 (1928).
- CSAPÓ, J.: Über die Säuglingstetanie. *Mtschr. Kinderheilk.* **59**, 170 (1934).
- CSÉPAI, K.: Adrenalinempfindlichkeit, innere Sekretion und vegetatives Nervensystem. Budapest u. Leipzig: R. Novak & Co. 1924.
- u. J. FERNBACH: Über den Einfluß des Parathormones auf die Adrenalinempfindlichkeit des menschlichen Organismus. *Z. exper. Med.* **60**, 618 (1928).
- u. ST. PELLÁTHY: Über die Parathormonempfindlichkeit des menschlichen Körpers mit besonderer Rücksicht auf die BASEDOWsche Krankheit und die Hyperthyrosen. *Münch. med. Wschr.* **1928**, 813.
- u. ST. WEISS: Über die Wirkung des Parathormones auf die aktuelle Reaktion des Blutes. *Z. exper. Med.* **60**, 133 (1928).
- CURUPI, C.: Über die Anwendung der KOHNSchen Epithelkörperchen. *Fortschr. Organother.* **6**, 26 (1930).
- DANISCH, F.: Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium. *Frankf. Z. Path.* **30**, 443 (1924).
- Epithelkörperchenblutungen bei Säuglingen und Kleinkindern und das Spasmophilieproblem. *Frankf. Z. Path.* **33**, 380 (1926).
- Impetigo herpetiformis bei postoperativer Tetanie und parathyreopriver Kachexie. Ein Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens der inkretorischen Organe und des sympathischen Nervensystems bei Epithelkörpercheninsuffizienz. *Frankf. Z. Path.* **38**, 290 (1929).
- DEMOLE, V. u. A. CHRIST: Wirkung des D-Vitamins am Nebenschilddrüsenexstirpierten Hund. (Heilung der parathyreopriven Tetanie.) *Arch. f. exper. Path.* **146**, 361 (1929).

- DEMOLE, V. et A. CHRIST: Guérison de la tétanie parathyrooprive du chien au moyen de l'ergosterol irradié. Bruxelles méd., 12. Okt. 1930. Ref. Nourrison **19**, 266 (1931).
- DRAGSTEDT, L. R.: The physiology of the parathyroid glands. *Physiologic. Rev.* **7**, 499 (1927).
- DUZÁR, J.: Die hormonale Behandlung der Chorea minor. *M Schr. Kinderheilk.* **31**, 520 (1926).
- u. G. FRITZ: Hyperventilations-Alkalose und Adrenalinwirkung. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2338.
- u. V. HENSCH: Adrenalintetanie. *Jb. Kinderheilk.* **114**, 142 (1926).
- EGGLETON, P. and G. P. EGGLETON: The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog. *Biochemic. J.* **21**, 190 (1927).
- — The physiological significance of „phosphagen“. *J. of Physiol.* **63**, 155 (1927).
- EICHELBERGER, M.: The effect of light on creatinine and creatine secretion and basal metabolism. *J. of biol. Chem.* **69**, 17 (1926).
- ELKOURIE, L. and E. LARSON: The rôle of toxins in parathyroid tetany. II. Tissue changes in parathyroid tetany and in guanidine poisoning. *Amer. J. Physiol.* **87**, 124 (1928).
- ENGEL, ST. u. L. SCHALL: Handbuch der Röntgendiagnostik und -Therapie im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1933.
- ESAU, J. N. and O. O. STOLAND: Blood phosphorus and serum calcium in normal and parathyroidectomized dogs treated with parathormone. *Amer. J. Physiol.* **92**, 25 (1930).
- FANTON, E.: Sul probabile significato della eosinophilia nella corea infantile. *Clin. pediatr.* **10**, H. 3 (1928).
- FINE, J. and S. BROWN: The influence of parathormone on bone regeneration. *New-England J. Med.* **193**, 932 (1928). Ref. *Endokrinol.* **2**, 436 (1928).
- FISHER, N. F. and E. LARSON: Experiments with extracts of parathyroid glands. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 447 (1925).
- FISKE and SUBBAROW: *Science (N. Y.)* **65**, 401 (1927).
- FLEISCHER, H.: Zur Kritik der sog. Parathormon-Eosinophilie nebst Bemerkungen über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Bluteosinophilie. *Arch. Kinderheilk.* **100**, 220 (1933).
- FONTANA, A.: Calcinosi vascolare e parenchymatosa con osteomalacia e con polidiscrinia da parastruma. *Endocrinologia* **4**, 401 (1929).
- FORREST, W. D.: The effect of parathyroid on the blood sugar curve after insulin. *Brit. med. J.* **2**, 916 (1923).
- FRANK, E.: Die hämorrhagischen Diathesen. SCHITTENHELMs Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Julius Springer 1925.
- u. J. KÜHNAU: Isolierung von methylierten Guanidinen aus dem Harn zweier Fälle von parathyroopriver Tetanie. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 1170.
- FRANKL-HOCHWART, v.: Die Tetanie. NOTHNAGELs Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie Wien 1897.
- FREY, H. u. A. KRISER: Therapeutische Versuche mit Röntgenbehandlung bei Otosklerose. *Verh. Ges. dtsch. Hals-, Nasen- u. Ohrenärzte Kissingen* **1923**.
- u. K. ORZECOWSKI: Über das Vorkommen von latenter Tetanie bei Otosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1917**, 1000, 1044 u. 1078.
- — Weitere Untersuchungen über die Beziehung zwischen Otosklerose und Tetanie sowie über die körperliche Konstitution der Otosklerotiker. *Wien. klin. Wschr.* **1920**, 697, 734 u. 754.
- FRIEDMANN, G. A.: Further studies of the influence of parathyroidectomy on the gastrointestinal mucosa of dogs and rabbits. *J. med. Res.* **38**, 69 (1918).
- and J. GOTTESMANN: The relation of the thyroid and parathyroids to pancreatic diabetes in dogs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **19**, 215 (1922).
- FUCHS, A.: Über einen experimentell-toxischen, choreiformen Symptomenkomplex beim Tiere. *Jb. Psychiatr.* **36**, 165 (1914).
- FÜNFELD: Tetanie und extrapyramidales System. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1817.
- GÄNSSLEN, M.: Der Einfluß veränderter Nahrung auf den periphersten Gefäßabschnitt. I. Fleischkost und vegetabilische Kost. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 786.
- GARNIER, M. et R. A. TURPIN: Les glandes parathyroïdes. *Traité de physiologie normale et pathologique*, Tome IV. Sécrétions internes. Paris: Ed. Masson & Cie.

- GLEYS, E.: Glandes et glandule thyroïdes du chien. C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 217 (1893).
 — Nouvelle preuve de l'importance fonctionnelle des glandules thyroïdes. C. r. Soc. Biol. Paris **45**, 396 (1893).
- GOLD, E.: Über die Bedeutung der Epithelkörperchenvergrößerung bei der Ostitis fibrosa generalisata RECKLINGHAUSEN. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 63 (1928).
 — Richtlinien der Frakturenbehandlung. Dtsch. Z. Chir. **211**, 116 (1928).
 — Die Funktion der Epithelkörperchen im Lichte der pathologischen Physiologie des Organs. Klin. Wschr. **1929 II**, 2247.
 — u. H. SCHLESINGER: Die klinische Sonderstellung der Ostitis fibrosa localisata. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 2076.
- GOLLWITZER-MEIER, KL.: Tetaniestudien. I. Die Guanidintetanie. Z. exper. Med. **40**, 59 (1924).
 — Tetaniestudien. III. Die Magentetanie. Z. exper. Med. **40**, 83 (1924).
 — Die Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
 — u. E. CHR. MEYER: Tetaniestudien. II. Überventilationstetanie. Z. exper. Med. **40**, 70 (1924).
- GORDON, B. u. A. CANTAROW: The use of parathyroid extract in haemorrhage. J. amer. med. Assoc. **88 II**, 1301 (1927).
- GOSSMANN, H. P.: Über das Vorkommen von Fettgewebe und Lipoiden in Epithelkörperchen, Schilddrüse und Nebennieren des Menschen. Virchows Arch. **265**, 137 (1927).
- GRANT, S. B. and A. GOLDMANN: A study of forced respiration: experimental production of tetany. Amer. J. Physiol. **52**, 209 (1920).
- GREENWALD, I.: Further metabolism experiments upon parathyroidectomized dogs. J. of biol. Chem. **14**, 363 (1913).
 — On the phosphorus content of the blood of normal and parathyroidectomized dogs. J. of biol. Chem. **14**, 369 (1913).
 — The supposed relation between alkalosis and tetany. J. of biol. Chem. **54**, 285 (1922).
 — Are guanidines present in the urines of parathyroidectomized dogs? J. of biol. Chem. **59**, 329 (1924).
 — Some chemical changes in the blood of dogs after thyroparathyroidectomy. J. of biol. Chem. **61**, 649 (1924).
 — and J. GROSS: The effect of thyroparathyroidectomy in dogs upon the excretion of calcium, phosphorus and magnesium. J. of biol. Chem. **66**, 185 (1925).
 — The effect of long continued administration of parathyroid extract upon the excretion of phosphorus and calcium. J. of biol. Chem. **68**, 325 (1926).
 — The prevention of the tetany of parathyroidectomized dogs. I. Cod liver oil. With a note on the effect of cod liver oil on calcium assimilation. J. of biol. Chem. **82**, 505 (1929).
- GROSCHUFF, K.: Bemerkungen zu der vorläufigen Mitteilung von JACOBY: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotidendrüse. Anat. Anz. **12**, 497 (1896).
- GUASSARDO, G.: Variazioni del contenuto in Ca e K nel siero di sangue in seguito all'iniezione di determinati ormoni (ipofisina, paratiroidina, insuline, adrenalina). Riv. Clin. pediatr. **28**, 841 (1930).
- GYÖRGY, P.: Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphor im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **99**, 1 (1922).
 — Beitrag zur Bedeutung der tetanischen Hypocalcämie. Klin. Wschr. **1924 I**, 1111.
 — Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie nebst Bemerkungen zu ihrer Pathogenese und Ätiologie. Erg. inn. Med. **36**, 752 (1929).
 — Umsatz der Erdalkalien (Ca, Mg) und des Phosphats. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 2. Hälfte, Correlationen II/2. Berlin: Julius Springer 1931.
 — Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. DEGKWITZ, ECKSTEIN, FREUDENBERG, GOEBEL, GYÖRGY u. ROMINGERS Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1933.
- GYÖRGY, P., TH. BREHME u. M. B. BRAHDY: Über Stoffwechseleigentümlichkeiten des wachsenden Organismus. Jb. Kinderheilk. **118**, 178 (1928).

- GYÖRGY, P. u. H. VOLLMER: Beeinflussung der Guanidinvergiftung durch Säurezufuhr. Arch. f. exper. Path. **95**, 200 (1922).
- HABERER, H. v.: Zur Casuistik der Knochencysten. Arch. klin. Chir. **76**, 559 (1905).
- Zur Frage der Knochencysten und der Ostitis fibrosa von RECKLINGHAUSEN. Arch. klin. Chir. **82**, 873 (1907).
- Zur Frage der Knochencysten. Arch. orthop. Chir. **17**, 1 (1920).
- HAJÓS, K.: Über die Bedeutung der Nebenschilddrüsenextrakte in der Therapie der allergischen Erkrankungen, Immunität usw. **2**, 298 (1929/30).
- Die Beziehung der allergischen Krankheiten zur inneren Sekretion. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 421.
- Über die therapeutische Verwendung der Nebenschilddrüsenextrakte. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 471.
- Über die praktischen Ergebnisse der Nebenschilddrüsenforschung. Orvosképzés (ung.) **1931**.
- u. R. MAZGON: Untersuchungen über die Wirkung des Parathormones auf den RN-, Harnsäure- und Kreatiningehalt des Blutserums. Z. exper. Med. **70**, 459 (1930).
- HALSTED, W. S.: Auto- and isotransplantation in dogs of the parathyroid glandules. J. exper. Med. **11**, 175 (1909).
- and H. M. EVANS: The parathyroid glandules. Ann. Surg. **46**, 489 (1907).
- HAMMETT, F. S.: Studies on the thyroid apparatus. V. The significance of the comparative mortality rates of parathyroidectomized wild norway rats and excitable and non-excitable albino rats. Endocrinology **6**, 221 (1922).
- Studies on the thyroid apparatus. VI. The effect of thyroparathyroidectomy on reproduction in the albino rat. J. metabol. Res. **2**, 417 (1922).
- Rickets and parathyroids. Endocrinology **8**, 557 (1924).
- Studies on the thyroid apparatus. XLVII. The cyclic character of the response to parathyroid deficiency. Amer. J. Physiol. **81**, 349 (1927).
- Studies on the thyroid apparatus. XLIX. Water balance in condition of thyroid and parathyroid deficiency. Endocrinology **11**, 297 (1927).
- HARA, T.: Über den Einfluß von innersekretorischen Organpräparaten auf den Grundumsatz bei Hyperthyreosen. 3. Mitt. Über den Einfluß des Epithelkörperchenpräparates. Fol. endocrin. jap. **4**, 27 (1928). Ref. Endokrinol. **2**, 373 (1928).
- HARRIS, L. J.: The mode of action of vitamin D. The „parathyroid“ theory: clinical hyper-
vitaminosis. Lancet **1932**, 1031.
- HASKELL, B. and A. CANTAROW: Calcium and parathyroid therapy in chronic ulcerative colitis. Amer. J. med. Sci. **181**, 180 (1931).
- HEARD, J. D., F. L. SCHUMACHER and W. B. GORDON: Association of diabetes insipidus with osteitis fibrosa polycystica. Amer. J. med. Sci. **171**, 38 (1926).
- HELMREICH, E.: Physiologie des Kindesalters. Berlin: Julius Springer 1931 u. 1933.
- HERZ, B.: Beeinflussung des Kalk- und Phosphorgehalts der Frauenmilch durch die Nahrung. Z. Kinderheilk. **54**, 413 (1933).
- HERZFELD, E. u. A. FRIEDER: Beitrag zur Kenntnis der Epithelkörperwirkung. Klin. Wschr. **1932 II**, 1262.
- HESS, A. F. and E. SHERMAN: The antirachitic value of irradiated cholesterol and phyto-
sterol. VII. The effect of irradiated cholesterol on the phosphorus and calcium balance. J. of biol. Chem. **73**, 145 (1927).
- M. WEINSTOCK, H. R. BENJAMIN and J. GROSS: The induction of tetany in rachitic rats by means of a normal diet. J. of biol. Chem. **90**, 737 (1931).
- — and H. RIVKIN: Effect of thyroparathyroidectomy on the action of irradiated ergo-
sterol. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 555 (1929).
- — — A further report on the effect of thyroparathyroidectomy on the action of irradiated
ergosterol. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **27**, 298 (1930).
- HESSE, R. u. E. PHLEPS: Schichtstar und Tetanie. Z. Augenheilk. **29**, 238 (1913).
- HEUBNER, W.: Mineralbestand des Körpers. Handbuch der normalen und pathologischen
Physiologie, Bd. 16, 2. Hälfte. Correlationen II/2. Berlin: Julius Springer 1931.
- u. P. RONA: Über den Kalkgehalt der Organe bei kalkbehandelten Katzen. Biochem. Z. **135**, 248 (1923).

- HIGGINS, G. M., W. J. FOSTER and CH. SHEARD: Further investigations on the effect of radiant energy on the development of the parathyroid glands of chicks. *Amer. J. Physiol.* **94**, 91 (1930).
- HIMMELMANN, W.: Über endokrine Anomalien und Störungen des Kalkstoffwechsels bei der lokalisierten Ostitis fibrosa (Osteodystrophia fibrosa). *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2443.
- HIRSCH, C.: Osteodystrophia fibrosa des Oberkiefers und Otosklerose. *Z. Laryng. usw.* **22**, 438 (1932).
- HIRSCH, M.: Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929—33.
- HITZROT and COMROE: Hyperparathyroidism without parathyroid tumor. *Arch. int. Med.* **50**, 171 (1932). Ref. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1888 (1932).
- HJORT, A. M., S. C. ROBISON and F. H. TENDICK: An extract obtained from the external bovine parathyroid glands capable of inducing hypercalcaemia in normal and thyro-parathyropivic dogs. *J. of biol. Chem.* **65**, 117 (1925).
- HOFF, F. u. E. HOMANN: Zur Frage des Einflusses von Vitamin D und Epithelkörperchenhormon auf den Kalkhaushalt. *Z. exper. Med.* **74**, 258 (1930).
- HOFFHEINZ: Über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern. *Virchows Arch.* **256**, 705 (1925).
- HOFFSTAEDT, E.: Über Blutbefunde bei funktionellen Störungen. *Med. Klin.* **1931 I**, 52.
- HOLMES, W. H. and P. STARR: A nutritional disturbance in adults resembling celiac disease and sprue. Emaciation, anemia, tetany, chronic diarrhea and malabsorption of fat. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 975 (1929).
- HOSKINS, F. M. and F. F. SYNDER: Calcium content of maternal and foetal blood serum following injection of parathyroid extract in foetuses in utero. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 264 (1927).
- HOSKINS, R. G. and H. WHEELON: Parathyroid deficiency and sympathetic irritability. *Amer. J. Physiol.* **34**, 263 (1914).
- HOTTINGER, A.: Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Beiträge zur indirekten Lichttherapie der rachitischen Knochenkrankheiten am Tier, beim Kind und am Erwachsenen. IV. Mitt. *Z. Kinderheilk.* **44**, 282 (1927).
- Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. V. Mitt. Stoffwechselversuche zur Ermittlung der biologischen Wirkungsweise. *Z. Kinderheilk.* **47**, 341 (1929).
- HOWLAND, J. and B. KRAMER: A study of the calcium and inorganic phosphorus of the serum in relation to rickets and tetany. *Msehr. Kinderheilk.* **25**, 279 (1923).
- HUEFER, W.: Metastatic calcifications in the organs of the dog after injection of parathyroid extract. *Arch. of Path.* **3**, 14 (1927).
- The diuretic action of the parathyroid extract. *Arch. int. Med.* **44**, 374 (1929).
- HUGHES, T. A., D. L. SHRIVASTAVA and P. N. SAHAI: Observations on the blood chemistry in osteomalacia. *Indian J. med. Res.* **17**, 470 (1929). Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **56**, 225 (1930).
- HUNTER, D.: Hyperparathyroidism. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 227 (1929/30).
- Hyperparathyroidism: Generalized osteitis fibrosa with multiple osteoclastomata. *Proc. roy. Soc. Med.* **24 I**, 486 (1930/31).
- ISAAC, S. u. R. SIEGEL: Regulation des organischen Stoffwechsels durch Nervensystem und Hormone. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 2. Hälfte, Correlationen II/2. Berlin: Julius Springer 1931.
- ISENSCHMID, R.: Über die Beteiligung der Schilddrüse an der Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **98**, 221 (1923).
- JACOBY, M.: Über die Entwicklung der Nebendrüsen der Schilddrüse und der Carotisdrüse. *Anat. Anz.* **12**, 152 (1896).
- JAFFE, H. L., and A. BODANSKY: Experimental fibrous osteodystrophy (ostitis fibrosa) in hyperparathyroid dogs. *J. of exper. Med.* **52**, 669 (1930).
- — u. J. E. BLAIR: Erzeugung von Ostitis fibrosa (Osteodystrophia fibrosa) durch Epithelkörperchenextrakt. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1717.
- JANSEN, W. H.: Kalkstudien am Menschen. III. Mitt. Der Kalkgehalt des menschlichen Blutes unter pathologischen Verhältnissen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **144**, 14 (1924).
- Kalkstudien am Menschen. IV. Mitt. Das Verhalten des Blutkalkes nach peroralen, subkutanen und intravenösen Kalkextragen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 20 (1924).

- JOHAN, B.: Parathyreoidtumor und Osteomalazie. Vortr. Ärzteges. Budapest. Ref. Med. Klin. **1921**, 62.
- JONES, J. H., M. RAPOPORT and H. L. HODES: The effect of irradiated ergosterol on the absorption of calcium from the gastrointestinal tract. Proc. physiol. Soc. Philadelphia. Ref. Amer. J. med. Sci. **179**, 729 (1930).
- — — Th effect of irradiated ergosterol on thyroparathyroidectomized dogs. J. of biol. Chem. **86**, 267 (1930).
- JONES, M. R.: The calcium content of blood plasma and corpuscles in the newborn. J. of biol. Chem. **49**, 187 (1921).
- JUDINA, N. D.: Behandlung der parathyreopriven Tetanie durch Bluttransfusion. Ž. Mikrobiol. (russ.) **1**, 61 (1928). Ref. Endokrinol. **2**, 377 (1928).
- JUNG, A. et A. CHINASSI: Les opérations parathyroïdiennes ont-elles une action efficace sur la calcémie et la fonction chez l'homme? Gaz Hôp. **2**, 1249 (1931). Ref. Kongrefßzbl. inn. Med. **63**, 802 (1931).
- JUNG, F. T.: Effects of ultraviolet light on parathyroidectomized rats. Endocrinology **12**, 81 (1928).
- The effect of ultraviolet light upon thyroparathyroidectomized rats. Amer. J. Physiol. **85**, 383 (1928).
- KÄMMERER, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.). München: J. F. Bergmann 1926.
- KEHRER, E.: Die geburtshilflich-gynäkologische Bedeutung der Tetanie. Arch. Gynäk. **99**, 372 (1913).
- KIM, M. H.: Über den Einfluß von Hormon der Epithelkörperchen auf die Leberfunktion. Acta medicin. Keijo **12**, 203 (1929).
- KISHI: Experimentelle Beiträge über Ca- und Mg-Stoffwechsel usw. Mitt. med. Fak. Tokyo **30**, 91 (1922). Zit. BLUM-BINSWANGER: Weitere Studien über die Epithelkörperchen. Jena: Gustav Fischer 1927.
- KLINKE, K.: Zustandsform des Serumcalciums und ihre pathologische Bedeutung. Klin. Wschr. **1927 I**, 791.
- Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. Erg. Physiol. **26**, 235 (1928).
- KNORRE, H. v.: Klinische Erregbarkeitsstudien (Kronaxie). Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 1 (1930).
- KOJIMA, M.: Quart. J. exper. Physiol. **11**, 351 (1917).
- KORÁNYI, Baron A. v.: Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1929.
- KRAMER, B. and F. F. TISDALL: The distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and serum of human blood. J. of biol. Chem. **53**, 241 (1922).
- KRAUS, E. J.: Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie, zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Epithelkörperchen. Virchows Arch. **253**, 710 (1924).
- Zur Frage der Funktion endokriner Organe in der Fötalzeit. Endokrinol. (BIEDL-Festschrift) **5**, 133 (1929).
- Zur Frage der Funktion fötaler endokriner Organe. Beitr. path. Anat. **82**, 291 (1929).
- KRAUSS, E.: Der Stoffwechsel beim Tetanus. Klin. Wschr. **1922 II**, 1354.
- Untersuchungen über den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen unter gesunden und krankhaften Bedingungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **150**, 13 (1926).
- KÜHNAU, J.: Über den Nachweis von Guanidinsubstanzen im Blut bei parathyreogener Tetanie, nebst Bemerkungen über gleichzeitiges Auftreten von Guanidinen im Urin. Arch. f. exper. Path. **115**, 75 (1926).
- KUNDE, M. M., R. OSLUND and R. KERN: The prevention of fatal parathyroid tetany in thyroparathyroidectomized dogs by the administration of thyroid hormone. Proc. amer. physiol. Soc. 40th ann. meeting Ann Arbor, Michigan, **1928**. Ref. Amer. J. Physiol. **85**, 387 (1928).
- KUROKAWA, K.: Histologic studies of normal and pathological parathyroid glands. Jap. med. World **9**, 241 (1925). Ref. J. amer. med. Assoc. **185**, 1841 (1925).
- KYLIN, E.: Zur Frage der Adrenalinreaktion. XII. Über die Einwirkung der Parathyreoideamedikation auf die Adrenalinreaktion. Klin. Wschr. **1927 I**, 889.
- Über die Einwirkung der Parathyreoideamedikation auf die probatorische Adrenalinreaktion und auf den Gehalt des Blutes an K und Ca. Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 287 (1927).

- KYLIN, E. u. B. SILFVERSVÄRD: Blut-Kalk-Studien. I. Mitt. Technik. Physiologische Blutkalkwerte. *Z. exper. Med.* **43**, 47 (1924).
- LABBÉ, M. et STÉVENIN: Action du corps thyroïde et des glandes parathyroïdes sur les échanges respiratoires. *Ann. Méd.* **9**, 264 (1921).
- LAMERS, A. J. M.: Der Kalkgehalt des menschlichen Blutes, besonders beim Weibe, und eine praktisch-klinische Methode, denselben quantitativ zu bestimmen. *Z. Geburtsh.* **71**, 393 (1912).
- LARSON, E. and L. A. ELKOURIE: The rôle of toxins in parathyroid tetany. *Amer. J. Physiol.* **83**, 231 (1927).
- — Tissue changes in parathyroid tetany and in guanidine poisoning. *Proc. amer. physiol. Soc. 40th ann. meeting Ann Arbor, Michigan, 1928.* *Ref. Amer. J. Physiol.* **85**, 387 (1928).
- and N. F. FISHER: Effects of thymus, muscle and pituitary extracts on normal and thyro-parathyroidectomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **84**, 330 (1928).
- LEARNER, A.: Calcium deposition in tissues of dogs and mice by the aid of parathormone. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 921 (1929).
- LEHMANN and COLE: Parathyroid hormone and the calcification of fracture callus. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 587 (1927).
- LEICHER, H.: Blutkalkveränderungen bei Otosklerose und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion. *Z. Hals- usw. Heilk.* **3**, 279 (1922).
- Weitere Mitteilungen über das Symptom der Blutkalkverminderung der Otosklerose und seine therapeutische Beeinflußbarkeit. *Z. Hals- usw. Heilk.* **4**, 74 (1923).
- Der Kalziumgehalt des menschlichen Bluteserums und seine Beeinflussung durch Störungen der inneren Sekretion. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 85 (1923).
- LEICHTENTRITT, B.: Die rheumatische Infektion im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **37**, 1 (1930).
- LEMATTE, L. et L. BEAUCHAMP: Contribution à l'étude de la composition du cerveau humain. *C. r. Acad. Sci. Paris* **181**, 578 (1925).
- LENART, G.: Eine neue Methode zur Bestimmung der Parathormonempfindlichkeit. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 497.
- Die endokrinen Beziehungen der Chorea minor. *Mshr. Kinderheilk.* **51**, 375 (1932).
- u. E. v. LEDERER: Die Parathormon-Eosinophilie diphtheriekranker Kinder. *Arch. Kinderheilk.* **93**, 55 (1931).
- — Die Parathormon-Eosinophilie gesunder und exsudativer Säuglinge. *Arch. Kinderheilk.* **93**, 181 (1931).
- — Beiträge zum Chorea minor-Problem. I. Teil: Zur Ätiologie und Differentialdiagnose, Bd. 94, S. 256. 1931.
- — Beiträge zum Chorea minor-Problem. II. Teil: Zur Behandlung. *Arch. Kinderheilk.* **95**, 11 (1931).
- — Zur hormonellen Differentialdiagnose der Epilepsie. *Mshr. Kinderheilk.* **56**, 202 (1933).
- — Epilepsie und Nebenschilddrüse. *Z. Neur.* **145**, 655 (1933).
- u. CH. REIS: Parathormon-Eosinophilie-Untersuchungen bei gesunden Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **92**, 161 (1931).
- LERICHE, R.: Parathyroidectomie dans un cas d'ankylose vertébrale et de polyarthrites périphériques avec hypercalcémie. *Lyon méd.* **146**, 119 (1930).
- et A. JUNG: Des effets de la résection d'une des artères thyroïdiennes inférieures sur la calcémie et la symptomatologie fonctionnelle dans un cas de polyarthrite ankylosante. *Gaz. Hôp.* **103**, 1733 (1930).
- — Vingt opérations parathyroïdiennes dans diverses affections. *Rev. de Chir.* **52**, 5 (1933). *Ref. Zbl. Neur.* **67**, 494 (1933).
- LESNÉ, E., R. DUBOIS et H. SIMONNET: Influence de l'ergostérol irradié sur la tétanie consécutive à la parathyroidectomie chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 441 (1931).
- LEWIS, J. T.: Technique de la greffe des parathyroïdes par anastomose vasculaire au cou. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 1279 (1930).
- et R. GERSCHMAN: Action de la greffe parathyroïdienne sur la calcémie des chiens normaux ou parathyroidectomisés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103**, 1281 (1930).
- LIEBESNY, P.: Über den Einfluß des Lichtes auf den intermediären Stoffwechsel. *Z. physik. u. diät. Ther.* **24**, 182 (1920).

- LIESEGANG, R. E.: Der allgemeine Chemismus der Erscheinungen bei der Thymectomie. Beitr. klin. Chir. **69**, 137 (1910).
- LIÉVRE, J. A.: L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Paris: Masson & Cie. 1932.
- LISSER, H. and H. C. SHEPARDSON: A further and final report on a case of tetania parathyreopriva, treated for a year with parathyroid extract (COLLIP) with eventual death and autopsy. Endocrinology **13**, 427 (1929).
- LOEB, J.: Ist die erregende und hemmende Wirkung der Ionen eine Funktion ihrer elektrischen Ladung? Pflügers Arch. **91**, 248 (1902).
- LOWENBURG, H. and TH. M. GINSBURG: Acute hypercalcaemia: report of a case. J. amer. med. Assoc. **99**, 1166 (1932).
- LUCE, E. M.: J. of Path. and Bact. **26**, 200 (1923).
- LUCIEN, M., J. PARISOT et G. RICHARD: Traité d'endocrinologie. Les parathyroïdes et le thymus. Paris: Doin & Cie 1927.
- LUCKHARDT, A. B. and P. J. ROSENBLUM: The prevention and control of parathyroid tetany. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 129 (1921/22).
- MACCALLUM, W. G.: Die Nebenschilddrüsen. Erg. inn. Med. **11**, 569 (1913).
- MACCANN, W. S.: Diuretic action of parathyroid extract-COLLIP in certain oedematous patients. J. amer. med. Assoc. **90**, 249 (1928).
- MACCIOTTA, G.: L'influenza del timo sul metabolismo dei corpi creatinici. Pediatria **33**, 360 (1925).
- MACCULLAGH, E. P.: The parathyroid glands, their relationship to the thyroid, with special reference to hyperthyroidism. Arch. int. Med. **42**, 546 (1928).
- MACY, I. G., J. OUTHOUSE, M. L. LONG, M. BROWN, H. HUNSCHER and B. R. HOUBLER: Observations upon the composition of blood and milk of women during the different stages of lactation. J. of biol. Chem. **74**, 31 (1927).
- MADLENER, M.: Über die Verpflanzung der Nebenschilddrüse im allgemeinen und als Mittel gegen Paralysis agitans im besonderen. Zbl. Chir. **49**, 703 (1922).
- MADSEN, J.: On the combined calcium-parathyroid treatment of epileptics; its effect on their ammonia regulation and clinical condition. Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 536 (1927).
- MAGNUS-LEVY, A.: Über den Gehalt normaler menschlicher Organe an Chlor, Calcium, Magnesium und Eisen sowie an Wasser, Eiweiß und Fett. Biochem. Z. **24**, 363 (1910).
- MAJUS u. STERNBERG: Über eine Form des Diabetes mellitus im Tierexperiment. Klin. Wschr. **1931 I**, 264.
- MANDL, F.: Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa. Arch. klin. Chir. **143**, 1, 245 (1926).
- Therapeutischer Versuch bei einem Falle von Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Zbl. Chir. **53**, 260 (1926).
- Zur Frage der Exstirpation eines Epithelkörper tumors. Zbl. Chir. **56**, 1739 (1929).
- Der derzeitige Stand der Therapie bei der RECKLINGHAUSENSchen Knochenkrankheit. Wien. med. Wschr. **81**, 601 (1931).
- MARESCH: Sitzgsber. Wien. med. Ges., 3. Dez. **1915**. Ref. Münch. med. Wschr. **1916**, 56.
- MARINE, D.: Parathyroid hypertrophy and hyperplasia in fowls. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **11**, 117 (1913).
- Observations on tetany in dogs. J. of exper. Med. **19**, 89 (1914).
- MARINESCO, G., C. I. PARHON et A. KREINDLER: Action des injections de parathormone de COLLIP sur la chronaxie, la courbe pléthysmographique et la calcémie chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 1040 (1930).
- MARRIOTT, W. McKIM and J. HOWLAND: A micro method for the determination of calcium and magnesium in blood serum. J. of biol. Chem. **32**, 233 (1917).
- MARX, J.: Ostitis (Osteodystrophia) fibrosa generalisata. Arch. klin. Chir. **172**, 112 (1932).
- MAZZOCCO, P.: Dosage du calcium du sang. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 689 (1921).
- Le calcium sanguin chez diverses espèces. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 690 (1921).
- et R. BUSTOS MORON: La calcium sérique dans les états gravidiques et puerpéraux. C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 692 (1921).
- MIKULICZ, v.: 76. Verslg dtsh. Naturforsch. Breslau. Ref. Zbl. Chir. **31**, 1323 (1904).
- MILLAN, L. PÉRIN et HOROWITZ: Sclérodémie calcaire. Bull. Soc. franç. Dermat. **37**, 475, 551 (1930).

- MOREL, L.: Les parathyroïdes dans l'ostéogénèse. C. r. Soc. Biol. Paris **67**, 780 (1909).
 — Les parathyroïdes dans l'ostéogénèse. II. note. C. r. Soc. Biol. Paris **68**, 163 (1910).
 — Les parathyroïdes. Paris: A. Hermann et fils 1912.
- MOURIQUAND, LEULIER, LEDALLEAU et WEILL: Spasmophilie typique avec hypercalcémie. Soc. méd. Hôp. Lyon, 11. Febr. 1930. Ref. Nourrisson **19**, 138 (1931).
- MOUTIER, L. et S. CAMUS: Recherches sur le traitement de l'ulcère de l'estomac par l'hormone parathyroïdienne. Arch. des Mal. Appar. digest. **1929**, No 10.
- MUGGIA, A.: Spasmo dell'esofago e tetania nel lattante. Lattante **1**, 378 (1930).
- NÄGELSBACH, E.: Ein tödlich verlaufener Fall von allgemeiner Ostitis fibrosa mit innersekretorischen Störungen. Fortschr. Röntgenstr. **31**, 82 (1923/24).
 — u. WESTHUES: Über einen tödlich verlaufenen Fall von Ostitis fibrosa. Med. Ges. Freiburg, Sitzg 18. Juli 1922. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1922**, 1599.
- NEUWEILER: Epithelkörperchen und Genitalfunktion. Zbl. Gynäk. **57**, 456 (1933).
- NICHOLAS, J. S. and W. W. SWINGLE: An experimental and morphological study of the parathyroid glands of the cat. Amer. J. Anat. **34**, 469 (1925).
- NOTHMANN, M.: Nebenschilddrüsenhormon und Kalkstoffwechsel. Klin. Wschr. **1929 I**, 1068.
- OPPEL, W. A.: Einige Bemerkungen über die Hyperfunktion der Epithelkörperchen. Endokrinol. **6**, 11 (1930).
- OSCHERELJEW: Hypofunktion der Nebenschilddrüsen und Ulcera ventriculi und duodeni. Acta med. (russ.) **16**, 42 (1928). Ref. Endokrinol **2**, 141 (1928).
- OTT, I. and J. C. SCOTT: The effect of mammalian pituitary on tetany after parathyroidectomy and upon the pupil. N. Y. med. J. **88**, 1180 (1908).
- OVERTON, E.: Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. III. Mitt. Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven. Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).
- PAPPENHEIMER, A. M.: The antirachitic action of cod liver oil and irradiated ergosterol in parathyroidectomized rats. J. of exper. Med. **52**, 805 (1930).
- PARHON, C.-I. et M. CAHANE: Sur la teneur en calcium du cerveau et des reins chez les animaux ayant reçu des injections de parathormone de COLLIP. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 518 (1930).
 — H. DEREVICI et M. DEREVICI: Action de la saignée et d'une injection unique de parathormone de COLLIP sur la calcémie, la glycémie et la cholestérimie des animaux normaux, éthyroïdés ou hyperthyroïdés. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 437 (1930).
 — et GOLDSTEIN: Note sur les rapports du syndrome de PARKINSON avec les altérations des glandes endocrines. 20. Congr. Méd. alien. et neur. Ref. Presse méd. **1910**, 622.
 — u. KREINDLER: Chronaximétrische Untersuchungen in der Tetanie. Ein Beitrag zum physiopathologischen Mechanismus tetanischer Symptome. Endokrinol. **11**, 22 (1932).
 — et GH. WERNER: Recherches sur la teneur en phosphore du cerveau et du cervelet chez les chiens parathyroïdectomisés. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 455 (1930).
 — — Recherches sur la phosphathémie des animaux parathyroïdectomisés ou thyroparathyroïdectomisés. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 228 (1930).
- PARNAS, J. K. u. W. v. JASINSKI: Über die Verteilung von Zucker, Reststickstoff und Calcium im Blute (nach Analysen am genuinen Blute). Klin. Wschr. **1922 II**, 2029.
- PARREIRA, H. et L. CASTRO FREIRE: L'éosinophilie dans l'ostéite fibreuse généralisée. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 1592 (1926).
- PEACOCK, S. C. and L. R. DRAGSTEDT: The influence of parathyroidectomy on gastric secretion. Amer. J. Physiol. **64**, 499 (1923).
- PEIPER, A.: Untersuchungen über die neuromuskuläre Erregbarkeit im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **46**, 237 (1930).
- PELLÁTHY, ST. v. u. J. v. FERNBACH: Über die Wirkung des Parathyroideaextraktes auf das Blutbild. Endokrinol. **3**, 406 (1929).
- PEMBERTON, J. DE and K. B. GEDDIE: Hyperparathyroidism. Ann. Surg. **92**, 202 (1930).
- PENEKE: Über zwei Fälle von Ostitis fibrosa RECKLINGHAUSEN mit Epithelkörperchentumoren. Ber. 21. Tagg dtsch. path. Ges. Freiburg. Ref. Zbl. Path. **37**, 535 (1926).
- PEOLA, F. e E. INGLESI: Comportamento del calcio e del potassio nel siero di sangue nell'infezione differita. Riv. Clin. pediatr. **28**, 745 (1930).
- PERETTI, V. R.: Il ricambio del calcio e gli estratti paratiroidi in un caso di osteomalacia. Riforma med. **43**, No 45 (1927). Ref. Endokrinol. **1**, 399 (1928).

- PERITZ, G.: Einführung in die Klinik der inneren Sekretion. Berlin 1922.
- Die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Jena: Gustav Fischer 1927.
- Über die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons vom Magen-Darmkanal aus. Med. Klin. **1931 I**, 351.
- Über das Nebenschilddrüsenhormon und über die Frage seines Vorkommens in anderen Organen. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1354.
- Die Beziehungen der Neuralgie zur Dysfunktion der Nebenschilddrüse. Ther. Gegenw. **1932**, 201.
- Die Nervenkrankheiten des Kindesalters, 2. Aufl. Leipzig: Fischers med. Buchhandlung 1932.
- Die Nebenschilddrüse. Anatomie, Physiologie, Symptomatologie und Therapie. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 1, H. 4, S. 557. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
- u. S. ETTINGER: Die Nebenschilddrüse. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. Jena: Gustav Fischer 1927.
- PINELES, F.: Die Epithelkörperchen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- PIUNG-HUN RI: Experimentelle Untersuchung über die Funktion der Epithelkörperchen. I. Mitt.: Epithelkörperchen und Durchlässigkeit des Magendarmkanals für heterogenes Eiweiß. Fol. endocrin. jap. Ref. **5**, 70 (1929). Ref. Endocrinol. **6**, 380 (1930).
- POÓR, F. v. Über die Beziehungen einiger Hautkrankheiten zu der inneren Sekretion. Dermat. Wschr. **57**, 779, 826 (1913).
- QUICK, A. J. and A. HUNSBERGER: Hyperparathyroidism. The clinical picture in the far advanced stage. J. amer. med. Assoc. **96**, 745 (1931).
- REDING, R. et A. SLOSSE: Influence de la parathyroïde sur le mécanisme de l'équilibre acide-base. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1812 (1927).
- REED, C. I.: Interrelation of calcium, phosphorus and sugar in parathyroidectomized dogs. Amer. J. Physiol. **84**, 402 (1928).
- Carbohydrate metabolism in parathyroidectomized dogs. Amer. J. Physiol. **89**, 230 (1929).
- and L. SEEDS: The treatment of clinical tetany with irradiated ergosterol. Endocrinol. **17**, 136 (1933).
- REISS, M.: Beiträge zur Wirkung des Epithelkörperchenhormons. Endocrinol. **2**, 161 (1928).
- RÉMOND et MINVIELLE: Urémie et sécrétions internes. Gaz. Hôp. **94** (1921).
- ROGERS, J. and J. S. FERGUSON: The anatomy of the parathyroid glands. Amer. J. med. Sci. **81**, 811 (1906).
- ROSSIER, P. H. et P. MERCIER: L'équilibre acidebase dans la tétanie parathyroïdoprive. Verh. schweiz. naturforsch. Ges. **1932**, 426. Ref. Ber. Physiol. **72**, 483 (1933).
- ROTHE, H.: Untersuchungen über die elektrische Erregbarkeit bei frühgeborenen Kindern. Jb. Kinderheilk. **125**, 285 (1929).
- ROTHMAN, ST.: Über endokrine Störungen bei Sklerodermie. Klin. Wschr. **1925 II**, 1691.
- SACHS, I.: Besteht ein Zusammenhang zwischen Epilepsie und Tetanie? Dtsch. Z. Nervenheilk. **92**, 304 (1926).
- SAINTON, P. et J. L. MILLOT: Les lésions osseuses et parathyroïdiennes dans la maladie de RECKLINGHAUSEN. Ann. d'Anat. path. **8**, 70 (1931).
- SALVESEN, H. A.: The function of the parathyroids. J. of biol. Chem. **56**, 443 (1923).
- Studies on the physiology of the Parathyroids. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **6** (1923).
- Observations on human tetany. I. Spontaneous tetany in adults. Acta med. scand. (Stockh.) **73**, 511 (1930).
- Observations on human tetany. II. Postoperative tetany. Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 13 (1930/31).
- SCHRÖTZ, C.: Norsk Mag. Laegevidensk. **74**, 1201 (1913). Zit. nach ABDERHALDENs Lehrbuch der Physiologie. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925.
- SCHLESINGER, H. u. E. GOLD: Ostitis fibrosa cystica generalisata RECKLINGHAUSEN mit intrathyroidalem Epithelkörperchentumor. Klin. Wschr. **1933 I**, 784.

- SCHLOSSMANN, H.: Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht durch die Placenta. *Erg. Physiol.* **34**, 741 (1932).
- SCHMIDLECHNER, K.: Fall von Tetania gravidarum. *Zbl. Gynäk.* **29**, 100 (1905).
- SCHMORL: Sitzgsber. Ges. Natur- u. Heilk. Dresden, 15. Dez. **1906**, Ref. Münch. med. Wschr. **1907 I**, 494.
- SCHOLZ, H. G.: Notiz über die Wirkung des Parathyreoideahormones auf den Magnesiumgehalt des Blutes. *Arch. f. exper. Path.* **159**, 233 (1931).
- SCHULZE, W.: Versuche über den Einfluß endokriner Drüsensubstanzen auf die Morphogenie. *Arch. Entw.mechan.* **48**, H. 4 (1921).
- Weitere Untersuchungen über die Wirkung inkretorischer Drüsensubstanzen auf die Morphogenie. II. *Arch. Entw.mechan.* **52**, H. 1/2 (1923).
- SCHUMACHER, H. M.: Tetanigene Substanzen in Thymus und Harn. I. Mitt. Die tetanigene Wirkung der Nucleinsäuren. *Z. Kinderheilk.* **53**, 419 (1932).
- SCIPIADES, E.: Über Osteomalacie. (Eine innersekretorische Studie.) *Z. Geburtsh.* **81**, 156 (1919).
- SECHER, K.: Eine Untersuchung über die Ursachen der Hypertonie. *Acta med. scand.* (Stockh.) **73**, 309 (1931).
- SEEDS, L. and C. I. REED: Administration of viosterol in human parathyroid tetany. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 379 (1931).
- SEITZ, L.: Eklampsie und Parathyreoidea. *Arch. Gynäk.* **89**, 53 (1909).
- Das Verhalten des vegetativen Nervensystems in der Schwangerschaft und seine Störungen. *Mscr. Geburtsh.* **67**, 131 (1924).
- Biologie der Plazenta. II. Pathologischer Teil. *Arch. Gynäk.* **137**, 322 (1929).
- SELYE, H.: On the stimulation of new bone-formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. *Endocrinology* **16**, 547 (1932).
- SHERMAN, H. C.: Phosphorus requirement of maintenance in man. *J. of biol. Chem.* **41**, 173 (1920).
- Calcium requirement of maintenance in man. *J. of biol. Chem.* **44**, 21 (1920).
- and E. HAWLEY: Calcium and phosphorus metabolism in childhood. *J. of biol. Chem.* **53**, 375 (1922).
- SIMONINI, A.: Contributo allo studio della patogenesi nelle coree idiopatiche. *Pediatr. prat.* **5**, H. 9 (1928).
- La corea del Sydenham trattata con la paratiroidina Vassale. *Terapia* **19**, 115 (1929).
- SIMONINI, R.: Sulla patogenesi e cura della corea volgare. *La pediatr.* **1908**, No 1.
- La teoria paratiroidica della corea volgare. *Clin. med. ital.* **1910**.
- Reperto istologico delle paratiroidi in un caso di corea volgare. *Riv. Clin. pediatr.* **8**, No 4 (1910).
- SJÖSTRÖM, P. M.: Zur Frage der postoperativen Tetanie. *Chirurg* **4**, 54 (1932).
- SNAPPER, I.: Parathyroid tumor and changes of the bones. *Arch. int. Med.* **46**, 506 (1930).
- Über den Unterschied zwischen RECKLINGHAUSENSCHER und PAGETSCHER Krankheit. *Med. Klin.* **1930**, 1438.
- Maladies osseuses et parathyroides. *Ann. Méd.* **29**, 201 (1931).
- SOPHIAN: Diabetes insipidus and osteitis fibrosa polycystica. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 483 (1930).
- SPADOLINI, I.: L'apparato paratiroidico in rapporto ai meccanismi di difesa naturale dei tessuti epiteliali. *Arch. di Fisiol.* **25**, 566 (1927).
- Equilibrio elettrolitico e permeabilità cellulare. Ricerche sperimentali e considerazioni critiche sulla patogenesi di alcune forme di tetania. *Riv. Clin. pediatr.* **1930**, 131.
- SPIEGEL, E. A. u. Y. NISHIKAWA: Der zentrale Mechanismus der Tetaniekrämpfe und ihre Beziehungen zur Enthirnungsstarre. *Arb. neur. Inst. Wien* **24**, 221, (1923).
- SPIEGLER u. STERN: Die Bedeutung der Zustandsformen des Kalkes und ihre Beeinflussung durch das Parathyreoidea-Hormon. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1580.
- SSAMARIN, N. N.: Einseitige Parathyreoidektomie als operative Behandlungsmethode der ankylosierenden Polyarthrit. *Arch. klin. Chir.* **153**, 358 (1928).
- STEINER, G.: Klinik der Neurosyphilis. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 17, 1. Syphilis des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1929.
- STEWART, C. P. and G. H. PERCIVAL: Studies in calcium metabolism. II. The calcium content of corpuscles, plasma, and serum. *Biochemic. J.* **22**, 548 (1928).

- STOCKER, H.: Thyroxin und Parathormon bei postoperativer Tetanie. Eine experimentelle Studie zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen. *Dtsch. Z. Chir.* **222**, 357 (1930).
- STOLTENBERG, L.: Das Verhalten der endokrinen Organe bei Rachitis und Spasmophilie. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **90**, 729 (1929). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 639 (1930).
- STROBL, A.: Das Verhalten der eosinophilen Zellen nach Seruminjektion bei serumüberempfindlichen und exsudativen Kindern. *Msehr. Kinderheilk.* **46**, 49 (1930).
- SUCHER, A.: Über eigenartige Wirkungen von Parathyroideapräparaten. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1504.
- SÜSSMANN, H.: Experimentelle Studien mit Parathormone-COLLIP an weißen Mäusen. *Z. exper. Med.* **56**, 817 (1927).
- Über die Beziehungen der Schilddrüse zu den Epithelkörperchen. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 II**, 2161.
- SWINGLE, W. W. and J. S. NICHOLAS: The effect of chemical compounds on the production of the tetany syndrome. *Amer. J. Physiol.* **69**, 455 (1924).
- SZONDI, L.: Studien zur Theorie und Klinik der endokrinen Korrelationen. *Endokrinol.* **9**, 321 (1931).
- TAKAHASHI, T.: Über den Einfluß wiederholter Epithelkörperchen-Extraktinjektionen auf die histologischen Veränderungen der Schilddrüse. *Fol. endocrin. jap.* **5**, 71 (1929). *Ref. Endokrinol.* **6**, 380 (1930).
- TAUBENHAUS, M.: Über Parathormonbehandlung der postoperativen Tetanie und Parathormonwirkung auf Blutcalcium, Blutphosphor und Bluteiweißbild. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 626.
- TAYLOR, A. E.: On the cutaneous elimination of nitrogen, sulphur and phosphorus. *J. of biol. Chem.* **9**, 21 (1911).
- TAYLOR, N. B.: Observations upon the action of the parathyroid hormone. *Proc. Amer. physiol. Soc.* 83th ann. meeting, Cleveland 1925. *Ref. Amer. J. Physiol.* **76**, 221 (1926).
- and W. R. CAVEN: Observation upon the serum calcium after adrenalectomy. *Amer. J. Physiol.* **81**, 511 (1927).
- THANNHAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- THOMAS, E.: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit (vor und nach der Geburt). Jena: Gustav Fischer 1926.
- Innersekretorische Drüsen bei Feten und Kindern. M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, 2. Hälfte. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- TOBLER, W.: Ostitis fibrosa cystica generalisata im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **41**, 334 (1926).
- TOGAWA, T.: Studies in the metabolic changes in experimental tetany. *J. Labor. a. clin. Med.* **5**, 299 (1920).
- TRAUT: Hyperguanidinemia in tetany. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 266 (1931).
- TRON, E.: Über die Bedeutung der Nebenschilddrüsen in der Pathogenese des Greisenstares. *Russ. oftalm. Ž.* **5**, 129 (1926). *Zit. nach A. v. SZILY u. F. POOS: Innere Sekretion und Auge.* M. HIRSCH' Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, 2. Hälfte. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- TSAI, H. and FONG-YEN HSU: Studies on the pathogenesis of parathyroid tetany. I. The effect of removal of large intestine. II. The effect of ligation of the bile duct. *Chin. J. Physiol.* **3**, 183 u. 197 (1929). *Ref. Endokrinol.* **6**, 379 (1930).
- TUCK, R. C.: Parathyroid extract in chorea. *Clin. Med. a. Surg.* **37**, 100 (1930).
- TWEEDY, W. R.: Studies on the plasma calcium-raising principle of bovine parathyroid glands. I. A method of preparation and some observations on the yield, solubility, and stability of the product. *J. of biol. Chem.* **88**, 649 (1930).
- UHLENHUTH, E.: The antagonism between thymus and parathyroid glands. *J. gen. Physiol.* **1**, 23 (1919).
- Further proof of the existence of a specific tetany-producing substance in the thymus gland. *J. gen. Physiol.* **1**, 33 (1919).
- UMBER, F.: Über Kalkgicht. *Berl. klin. Wschr.* **1921 II**, 909.
- UNDERHILL, F. P. and CH. T. NELLANS: The influence of thyroparathyroidectomy upon the sugar content of the blood and the glycogen content of the liver. *J. of biol. Chem.* **48**, 557 (1921).

- URECHIA, C. J. et G. POPOVICIU: L'ergostérine irradiée dans la tétanie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 405 (1928).
- VEREBÉLY, T. v.: Beiträge zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. Virchows Arch. **187**, 80 (1907).
- VERGER, H., P. DALMAS-MARSALET et P. BROUSTET: Ostéo-fibrose kystique de RECKLINGHAUSEN et carence calcique; thérapeutique par l'ergostérine irradié et le gluconate de calcium. J. Méd. Bordeaux et Sud-Quest **106**, 673 (1929). Zit. LIÈVRE: L'ostéose parathyroïdienne.
- VESSIOLKINE, SAVITCH et VESSIOLKINA: Sur un cas de tétanie aiguë sans période latente. Izv. Petr. N. Inst. **5**, 127 (1922). Zit. nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD: Traité d'endocrinologie.
- VIALE, G. et J. KURIE: Influence de l'appareil thyro-parathyroïdien sur l'hyperthermie consécutive à l'injection d'adrenaline ou de solutions salines. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 2010 (1928).
- VINES, H. W. C.: Recent developments in parathyroid therapy. N. Y. med. J. **117**, 412 (1923).
- The parathyroid glands in relation to disease. London: Edward Arnold & Co. 1924.
- VOGT, E.: Biologie der Placenta. Kap. XIII. Über Vitamine in der Placenta und über die Beziehungen zwischen den Vitaminen und dem Placentahormon. Arch. Gynäk. Kongr.-Bd. **137**, 207 (1929).
- WADE, P. A.: Clinical and experimental studies on calcium and cholesterol in relation to the thyroid parathyroid apparatus. Amer. J. med. Sci. **177**, 790 (1929).
- WALTER: Über die Bedeutung der endokrinen Drüsen für die Ätiologie des Impetigo herpetiformis. Arch. f. Dermat. **140**, 138 (1922).
- WALTNER, K.: Über die Funktion der Nebenschilddrüse. Mschr. Kinderheilk. **40**, 317 (1928).
- WEBER, J. u. W. KRANE: Kalium-, Natrium- und Calciumgehalt des Blutes nach Einnahme von Calciumchlorid. Z. physiol. Chem. **163**, 134 (1927).
- WEISSENBACH, R. J., P. TRUCHOT, F. FRANCON et M. LAUDAT: Rhumatisme chronique fibreux, sclérodermie et concrétions calcaires sous-cutanées. Étude radiologique et biochimique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **74**, 837 (1931). Zit. nach LIÈVRE: L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Paris: Masson & Cie. 1932.
- WIELAND, E.: Über Osteodysplasia cystica congenita. Verh. 32. Verslg dtsch. Ges. Kinderheilk. Jena **1921**. Mschr. Kinderheilk. **22**, 356 (1922).
- WILDER, R. M.: Hyperparathyroidism: Tumor of the parathyroid glands associated with ostitis fibrosa. Endocrinology **13**, 231 (1929).
- WINTER and SMITH: On a possible relation between the pancreas and the parathyroids. J. of Physiol. **58**, 108 (1923/24).
- WODON, J. L.: Action de l'administration intraveineuse des sels calciques et magnésiens sur l'excitabilité neuro-musculaire périphérique chez le mammifère. C. r. Soc. Biol. Paris **106**, 462 (1931).
- YAMAOKA, H.: Extirpation of the parathyroid gland in the domestic fowl. Second report and Third report. Acta Scholae med. Kioto **8**, 209, 241 (1925/26).
- YOSHIMOTO, M.: The action of the blood serum of animals in tetania parathyreopriva on motor nerve and striated muscle. Quart. J. exper. Physiol. **13**, 41 (1922).
- ZAJEWLOSCHIN, M. N.: Adenoma der Glandula parathyreoides. Frankf. Z. Path. **40**, 132 (1930).
- ZIBORDI, F.: Nuovo reperto istologico delle paratiroidi in un caso di corea volgare. Boll. Soc. med.-chir. Modena **1919**. Modena: L. Dondi 1919.
- ZIMMERMANN, L. M.: Über die Beziehungen des E.K.hormons zum Kalkgehalt des Blutes und zur Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung der Gelbsucht. Klin. Wschr. **1927 I**, 726.
- ZONDEK, H. u. G. KOEHLER: Correlationen der Hormonorgane untereinander. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, 1. Hälfte. Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- u. H. UCKO: Die Zweiphasenwirkung der Hormone. Klin. Wschr. **1925 I**, 6.

Einleitung.

Das tote Material eines Hauses, ein jeder Ziegel wird von allen unter ihm liegenden Ziegeln getragen und trägt seinerseits alle über ihm stehenden. Der Bau des Hauses und sein Fortbestehen wird verständlich, wenn man sich sein Entstehen vom untersten bis zum obersten Ziegel vergegenwärtigt. Ein jeder Querschnitt des Hauses setzt nur Vorhergegangenes, unter ihm Liegendes voraus und ist selbst Voraussetzung nur über ihm liegender Teile. Die Chronologie der Bautätigkeit genügt für ihr Verständnis. Nicht so bei den Lebewesen. Die großen funktionellen Einheiten des Lebendigen (wie z. B. Nervensystem, Verdauungsapparat, Herz und Gefäße), aber auch jede ihrer Zellen stehen in einer Wechselbeziehung zueinander, wo die Existenz der einzelnen Voraussetzung und zugleich Folge der Existenz der anderen ist. Das Lebewesen ist eben keine architektonische, sondern eine organische Einheit. Daraus folgt, daß die isolierte Betrachtung eines Teiles des Organismus nur durch eine gewollte und äußerst willkürliche Vernachlässigung aller anderen möglich ist. In erhöhtem Maße trifft das für das endokrine System und seine einzelnen Repräsentanten zu.

Eine Abhandlung, die sich die isolierte Darstellung von Physiologie und Pathologie *einer* endokrinen Drüse zum Ziele setzt, leidet naturgemäß an den Folgen dieser Abstraktion. Ihre Berechtigung findet sie vom heuristischen und didaktischen Standpunkte, wobei aber nie vergessen werden sollte, daß sie nur ein erster Schritt ist und daß der Analyse die Synthese zu folgen hat.

Diesen ersten Schritt zu tun, unsere Kenntnisse über die Physiologie und Pathologie der Nebenschilddrüsenfunktion, und zwar unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters kurz zusammenzufassen, haben wir uns zur Aufgabe gemacht. Wir werden uns dabei an die bei den Erwachsenen erhobenen Befunde halten müssen, da über die kindliche Nebenschilddrüsenfunktion und ihre physiopathologischen Auswirkungen nur wenig bekannt ist. Krankheiten, die hauptsächlich im Kindesalter auftreten (wie z. B. Chorea minor, Diphtherie usw.), werden wir natürlich in unseren Betrachtungen einen größeren Platz einräumen, als solchen, die beim Kinde nur ausnahmsweise zur Beobachtung kommen. Am ausführlichsten sollen die Ergebnisse der neueren Forschung diskutiert werden, denn Vergangenes findet sich in den großen Handbüchern lückenlos dargestellt.

I. Morphologie und Funktion. Anatomische und histologische Vorbemerkungen.

Die Glandulae parathyreoideae verdanken ihre erste systematische Darstellung dem schwedischen Gelehrten J. SANDSTRÖM, der sie in einer medizinischen Zeitschrift Upsalas im Jahre 1880 beschrieb. Wahrgenommen wurden diese kleinen, den Seitenlappen der Schilddrüse anliegenden Gebilde schon vom großen Pathologen VIRCHOW, aber in ihrer Bedeutung weder von ihm, noch von SANDSTRÖM, nicht einmal vom Franzosen GLEY, der sie im Jahre 1891 aus der Vergessenheit wieder in den Mittelpunkt des Interesses stellte, sondern erst von A. KOHN im Jahre 1895 erkannt. Er betonte als erster die Unabhängigkeit der Nebenschilddrüsen von den Schilddrüsen, betrachtete aber die inneren und äußeren Nebenschilddrüsen als „durchaus ungleichwertige Bildungen“ und war auch über ihre Funktion nicht im klaren.

Mit der fortschreitenden Erkennung des Laufes ihrer Entwicklung, ihrer Topographie und ihrer Bestimmung machte auch die Benennung dieser kleinen Drüsen einen Entwicklungsvorgang durch. SANDSTRÖM, der übrigens nur die aus der III. Schlundtasche sich entwickelnden Nebenschilddrüsen kannte, nennt sie infolge ihrer Lagebeziehung *Glandulae parathyreoideae*, GLEY, der sie zuerst gleichfalls für versprengte Teile des Schilddrüsengewebes hielt, stellt sie als „*glandules thyroïdes*“ den „*glandes thyroïdes*“ zur Seite. GROSCHEFF nennt sie (wohl eingedenk ihrer Ontogenese) *Parathymus*, aber nur die aus der III. Schlundtasche stammenden, jene aus der IV. nennt er schon „*Parathyreoïdea*“ JACOBY nennt sie „*Nebendrüsen der Schilddrüse*“, v. EBNER „*Beischilddrüsen*“, während VERDUN, der sie in früheren Arbeiten schlechthin als „*Satelliten der Thyreoïdea*“ hinstellte, später von „*glandules branchiales*“ spricht. KOHN, der die Selbständigkeit der Drüsen klar erkannt hatte, sagte sich von diesen leicht irreführenden Namen los und wählte den histologisch begründeten und in die Anatomie der Amphibien von MAURER bereits eingeführten Namen: *Epithelkörperchen*. Der Name ist glücklicher gewählt und entsprechender als *Parathyreoïdea*, nicht nur weil er in bezug auf Lage, Struktur und Bestimmung zu nichts präjudiziert, sondern auch weil Verwechslungen mit zersprengten Teilen der Schilddrüse, die ja logischerweise als Beischilddrüsen oder Nebenschilddrüsen angesprochen werden müssen, ein Riegel vorgeschoben wird. Der Name Nebenschilddrüse hat sich aber so eingebürgert, daß gegen ihn zu kämpfen heute schon vergebens wäre.

Die Nebenschilddrüsen gehen aus den (paarigen) III. und IV. Schlundtaschen hervor, und zwar wandern beim Menschen die aus den III. Schlundtaschen entstehenden Nebenschilddrüsen mit den gleichfalls paarigen Thymusanlagen nach unten, während die aus den IV. entstehenden sich den lateralen Schilddrüsenanlagen zur Seite legen. Auf diese Weise werden aus den ursprünglich kranial gelegenen Nebenschilddrüsenanlagen der III. Schlundtaschen die *unteren*, aus den ursprünglich caudal gelegenen die *oberen* Nebenschilddrüsen. Die unteren Nebenschilddrüsen entsprechen im Tierreich den äußeren, die oberen den inneren Nebenschilddrüsen. Die Tatsache, daß die Nebenschilddrüsen der Tiere teilweise oder gänzlich in das Schilddrüsengewebe eingebettet sind, ist für Technik und Verwertbarkeit der Tierexperimente von großer Wichtigkeit und soll später noch gewürdigt werden.

Die vier typisch vorkommenden Nebenschilddrüsen des Menschen liegen an der hinteren und seitlichen Kante der Schilddrüse. Die unteren liegen in der Rinne, die sich zwischen Schilddrüse und Speiseröhre bildet, und zwar dort, wo die Äste der *Arteriae thyreoïdae* in das Schilddrüsengewebe eintreten. Zahlreiche Lageanomalien besonders der unteren Nebenschilddrüsen sind bekannt. Ihre Lagerung mehr caudalwärts, gar an der Bifurkationsstelle der Trachea, wird in Anbetracht der mit der Thymusdrüse gemeinsam durchgemachten Wanderung nach unten — die in diesem Falle nur als eine der normalen gegenüber verlängerte aufzufassen ist — nicht wundernehmen. Eine wenn auch seltene, doch immerhin großes chirurgisches Interesse beanspruchende Variation ist die, bei der die unteren Nebenschilddrüsen in das Parenchymgewebe der Schilddrüse eingeschlossen anzutreffen sind (PAOLI, zit. LIÈVRE, SCHLESINGER-GOLD).

Die Nebenschilddrüsen sind von einer rundlichen, ovalen, oft auch bohnenförmigen Form, beim Erwachsenen ungefähr 6 mm lang, 4 mm breit und 2 mm dick (MOREL) und 0,02—0,05 g schwer, wobei Form, Größe und Gewicht bei den einzelnen auch physiologisch einer beträchtlichen Variation unterliegen. Die unteren Nebenschilddrüsen sind den oberen an Größe und Gewicht meist überlegen. Die Nebenschilddrüsen sind also 4 an der Zahl, doch die Ausnahmen von dieser Regel sind zahlreich genug. Einzelne Autoren (YANASE, d'HARVIER, MARAÑÓN u. a.) konnten nur in ungefähr 65% der Fälle 4 Nebenschilddrüsen

auffinden, die übrigen ungefähr 35% verteilten sich auf Fälle mit 3 bzw. 2 Nebenschilddrüsen, ja in vereinzelt Fällen gab es nur eine einzige Nebenschilddrüse. Der Verdacht, daß ein großer Teil der Obduzierten nur dadurch in die 35% der Fälle mit unterzähligen Nebenschilddrüsen eingereiht wurde, weil ein oder zwei Drüsen trotz sorgsamer Untersuchung der Entdeckung entgangen waren, ist nicht von der Hand zu weisen, da ja kein negativer Befund positive Beweiskraft besitzt. Die Tatsache, daß verschiedene verdiente Forscher bei ihrem immerhin ansehnlichen Material von je 90—180 Kadavern die gleiche prozentuelle Verteilung zwischen vollzähligen und unterzähligen Nebenschilddrüsenfällen beobachten konnten, spräche wohl für die Richtigkeit ihrer Feststellungen, wenn ihnen nicht die Statistik von PEPERE gegenüberstünde, der bei seinen auf Hunderte gehenden Sektionen Zahlen unter 4 nur in 1% der Fälle konstatieren konnte! Überzählige Nebenschilddrüsen gehören auch nach PEPERE nicht zu den Seltenheiten, in Ausnahmefällen kamen bis zu 8 (ERDHEIM) und 9 (PEPERE) Nebenschilddrüsen bei einem Individuum zur Beobachtung. Die von der Norm abweichende Zahl und Lage der Nebenschilddrüsen ist selbstverständlich für das therapeutische und experimentelle chirurgische Eingreifen von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

In der Nebenschilddrüse des Erwachsenen können bei *histologischer Untersuchung* die wasserhellen, die rosaroten und die oxyphilen (WELSH) Zellen unterschieden werden. Letztere werden nach VASSALE-GENERALI auch chromophile Zellen genannt. Die ersten beiden Zellarten, denen auch die an der Peripherie palisadenförmig geordneten zylindrischen Zellen KOHNS beizuzählen sind, werden als „Hauptzellen“ den oxyphilen gegenübergestellt, denen sie an Zahl und vielleicht auch an Bedeutung für die Hormonproduktion überlegen sind. Im Gegensatz zu dieser Auffassung von ERDHEIM, HABERFELD u. a. sprechen PEPERE, FORSYTH, ENGELS u. a. den oxyphilen Zellen eine größere Rolle in der Hormonproduktion zu, während BERGSTRAND, KÖNIGSTEIN und v. VEREBÉLY einen eklektischen Standpunkt vertreten, indem sie wasserhelle, rosarote und oxyphile Zellen für verschiedene Sekretionsstadien einer und derselben Zellart halten. Nach DANISCH nehmen Haupt- und oxyphile Zellen an dem zweiphasigen Vorgang der Verknöcherung mit verteilten Rollen zu, üben also eine grundverschiedene Funktion aus. Da über die funktionelle Rolle der einzelnen Zellarten so wenig bekannt ist, wird ein Rückschluß von Menge und Zustand dieser Zellen auf den Funktionszustand der Drüsen in einem gegebenen Fall durch Obduktion und histologische Verarbeitung der Drüsen nicht zu erwarten sein. Aus diesem Grunde erübrigt es sich an dieser Stelle in die morphologische Schilderung der Nebenschilddrüsenorgane näher einzugehen. Derselbe Streit und Unsicherheit besteht hinsichtlich Zweck und Bedeutung des in und zwischen den Zellen befindlichen Kolloids, Glucogens, Hyalins und der Lipoiden, wobei nur verwunderlich ist, daß die mit der klinischen parallel laufenden histologischen Untersuchungen, auf die wir noch zurückkommen werden (S. 431), in den letzten 10—20 Jahren zur Klärung dieser Fragen beinahe gar nichts beigetragen haben.

Die *jugendliche Nebenschilddrüse* weicht von der der Erwachsenen in vielen Eigenschaften ab. Größe und Gewicht nehmen am physiologischen Wachstumsvorgang, wenn auch in verhältnismäßig geringerem Maße, teil. Die kleinere Wachstumstendenz der Nebenschilddrüse ist aber nicht durch ein Zurückbleiben

der Nebenschilddrüse hinter anderen Organen bedingt, sondern vielmehr durch seinen Entwicklungsvorsprung bereits beim Neugeborenen. ROGERS-FERGUSON heben ihre relative Größe bei Säuglingen hervor. Das Gewicht der Nebenschilddrüse verdoppelt sich in der Zeit von der Geburt bis zum Erwachsenenalter. Wenn wir dem den Gewichtsanstieg des ganzen Menschen auf das ungefähr 24fache seines Geburtsgewichtes gegenüberstellen, so folgt daraus entweder die große Wichtigkeit der Nebenschilddrüsenfunktion schon für das Kindesalter oder die Unwichtigkeit derselben für den Erwachsenen. Das Zurechtbestehen der ersten Alternative ist schon durch die Folgen der Parathyreoidektomie im Kindesalter zur Genüge bewiesen, sie wird nur erhärtet durch den Umstand, daß die zweite Alternative, die Unwichtigkeit der Nebenschilddrüsenfunktion beim Erwachsenen durch die fatalen Folgen der Parathyreoidektomie auch beim Erwachsenen widerlegt werden kann. Die Bedeutung der Nebenschilddrüse für das Kindesalter sei durch folgende Zusammenstellung veranschaulicht, die das Geburtsgewicht verschiedener endokriner Drüsen verzeichnet. Um den Vergleich zu erleichtern, haben wir das ungefähre Geburtsgewicht eines jeden Organs in seinem Verhältnis zum entsprechenden Erwachsenenorgangewicht ausgedrückt. Das Gewicht des Erwachsenenorgans ist überall gleich 100 gesetzt: Schilddrüse 4, Hypophyse 20, Nebenniere 50, *Nebenschilddrüse* 50, Thymus 150.

Die Farbe der Nebenschilddrüse ist im Kindesalter durchscheinend und orangefarbig und wird mit zunehmendem Alter mehr rötlichbraun (DANISCH); die Ursache der Farbenveränderung ist vielleicht die wachsende Fetteinlagerung in die Nebenschilddrüse.

Die kindliche Nebenschilddrüse ist von kompaktem Bau. Schon SANDSTRÖM hat in der Struktur der Nebenschilddrüse nach Menge und Verteilung des Bindegewebes drei Varianten beschrieben: die Nebenschilddrüse von kompaktem, von reticulärem und von lobulärem Typ. Der kompakte Typ besteht aus dicht gedrängten Zellmassen, von einer Bindegewebskapsel umgeben, welche aber zwischen die Zellmassen nur hier und da trennende Stränge schiebt. Beim reticulären Typ findet man schon mehr Bindegewebe im Innern der Drüsen, welche dadurch in mehr-minder große Parenchyminseln geteilt werden. Der lobuläre Typ endlich ist durch die überaus reichlich vorhandenen Bindegewebsbalken in ganz kleine Inseln zerklüftet, wodurch die Struktur der Drüse weitgehend der einer exokrinen Drüse ähnelt. Obwohl die drei Typen auch bei den Erwachsenen zu finden sind, so gilt trotzdem die Regel, daß der kompakte Bau eher für das Kindesalter charakteristisch ist und mit zunehmendem Alter in die mehr bindegewebsreichen Formen (reticulärer und lobulärer Typ) übergeht.

Auch der *Zellbestand* ist im Kindesalter von dem des Erwachsenen verschieden. Beim Fetus begegnet man ausschließlich Hauptzellen, die oxyphilen Zellen stellen sich erst später, nach HARVIER schon beim Säugling, nach WELSH, ERDHEIM und GETZOWA erst um das 7.—10. Lebensjahr ein. Ihre Zahl nimmt nach PEPERE mit zunehmendem Alter auf Kosten der Hauptzellen zu. Ob diese Auffassung mit dem gleichfalls von PEPERE vertretenen Standpunkt, wonach die oxyphilen Zellen Träger der Hormonbereitung sind, in Einklang zu bringen ist, wird später noch erörtert (S. 372).

Fett kommt in der fetalen Nebenschilddrüse überhaupt nicht vor. Nach ERDHEIM und E. ENGEL erscheint es schon beim Säugling, im 4. Lebens-

monat nach ERDHEIM, schon etwas früher nach E. ENGEL, nach PEPERE nur nach dem 3. Jahr. Seine Menge wird mit zunehmendem Alter größer: während es im frühen Kindesalter nur als winzige punktförmige Ablagerungen in den Zellen zu beobachten ist, nimmt es beim Erwachsenen einen halb so großen Raum wie der Kern ein und läßt beim Greis den Kern an Größe hinter sich. Käme das Fett hauptsächlich in den oxyphilen Zellen eingelagert vor, so würde seine Zunahme mit dem Altern eine Selbstverständlichkeit sein, denn die oxyphilen Zellen nehmen, wie wir eben erwähnt haben, mit dem Altern selber zu. Es ist demnach bemerkenswert, daß das meiste Fett in den Hauptzellen anzutreffen ist (ERDHEIM, MARAÑON), während die oxyphilen Zellen nur verschwindend wenig Fett enthalten. Nach den Untersuchungen von ARNDT gehört das in den Zellen angesammelte Fett zu den Lipoiden. ARNDT wie auch DANISCH fassen die Fette als Produkte einer normalen Stoffwechselfätigkeit auf und nicht wie MÜLLER und SCHREIBER als Manifestation von degenerativen Veränderungen. Der Fettgehalt der *Zellen* hängt vom Alter ab und ist von dem allgemeinen Ernährungszustand in hohem Maße unabhängig (ERDHEIM). Das *interstitielle* Fettgewebe, das vom 5. Lebensjahre auftritt (ERDHEIM), ist in der Nebenschilddrüse in einer äußerst wechselnden Menge vorhanden, nach ERDHEIM, ARNDT, DANISCH, HERXHEIMER dem Ernährungszustand des Menschen entsprechend, von seinem Alter jedoch weniger abhängig (ERDHEIM) oder gar unabhängig. Demgegenüber stellt GOSSMANN in neueren Untersuchungen fest, daß eine Übereinstimmung des Fettgehaltes des Menschen und seiner Nebenschilddrüse nur in 50% der Fälle besteht, also nicht öfter, als dies bei zufälligem Zusammentreffen zweier unabhängiger Größen zu erwarten ist.

Wie das intercelluläre Fett, tritt auch das *Kolloid* erst im 8.—12. Lebensjahr auf und vermehrt sich mit den Jahren (L. R. MÜLLER, WELSH, VASSALE-GENERALI, BENJAMINS). Es ist zuerst in Form feiner Körnchen in den Zellen zu finden, später tritt es aus den Zellen und fließt intercellulär zu größeren Bläschen zusammen, oft — besonders nach dem 30.—40. Jahr — findet man auch mit einer Schicht von Hauptzellen umgebene, mit Kolloid ausgefüllte Cysten im Innern oder noch öfter am Randgebiet der Nebenschilddrüse. Das Kolloid der Nebenschilddrüse ist in seiner chemischen Zusammensetzung von derjenigen der Schilddrüse verschieden (LIVINI, PEPERE, MARAÑON), enthält auch weniger Jod. BENJAMINS hält das Kolloid für ein Produkt der Zellen-degeneration, also für nebensächlich. Auf die Bedeutung des Kolloids in der Sekretionstätigkeit der Nebenschilddrüse kommen wir noch zurück.

Ein Sekretionsprodukt, das am allerfrühesten in der Nebenschilddrüse erscheint und das ganze Leben hindurch in relativ großer Quantität dort anzutreffen ist, ist das Glykogen. LUNDBORG konnte es schon in den winzigen Nebenschilddrüsen von Feten, die erst eine Länge von 15—40 mm erreicht haben, färberisch nachweisen. Nach GUIZETTI, v. VEREBÉLY, KÖNIGSTEIN, MOREL u. a. ist es hauptsächlich in den Hauptzellen eingelagert, aber, obwohl in geringeren Mengen, auch in den oxyphilen Zellen, im Zwischengewebe und in den Gefäßen anzutreffen.

Als innersekretorische Drüse ist die Nebenschilddrüse reichlich mit Nervenendigungen, Blut- und Lymphgefäßen versorgt. Die Gefäße sowohl der oberen wie der unteren Nebenschilddrüsen des Menschen stammen aus den AA. thyroideae inf. Die Annahme, daß auch die Arterien der Nachbarorgane (Oesophagus,

Pharynx) Äste in die Nebenschilddrüsen entsenden (HALSTED-EVANS), wird von LUCIEN-PARISOT-RICHARD aufs entschiedenste abgelehnt. Demgegenüber konnte DE QUERVAIN zeigen, daß, wenn man nach Unterbindung der AA. thyreoideae inf. die Gefäße von einer unterhalb der AA. brachiales und oesophageae liegenden Stelle der Brustaaorta mit Carmin-Gelatine anfüllt, die Nebenschilddrüsen zum Zeichen ihrer kollateralen Blutversorgung rot gefärbt werden. Dies dürfte bei Maßnahmen zur Blutstillung bei Operationen in der vorderen Halsgegend von Bedeutung sein.

Zusammenfassend besteht die Nebenschilddrüse der frühesten Kindheit aus dichtgedrängten Zellen, alle von der Art der wasserhellen Hauptzellen; sie ist bindegewebs-, fett- und kolloidarm und reich an Glucogen. Diese Eigenschaften verleihen ihr ein durchscheinendes Aussehen. Schon im Säuglingsalter beginnt die Bildung von Fett, die stetig zunimmt; zwischen dem 8.—12. Jahr erscheinen die oxyphilen Zellen, erhöht sich schrittweise der Gehalt an Zwischengewebe und Kolloid.

Es wäre aber verfehlt, diese Änderungen im histologischen Aufbau als Zeichen eines physiologischen Reifungsprozesses aufzufassen und daraus den Schluß zu ziehen, daß die kindliche Nebenschilddrüse noch funktionsuntüchtig sei. Dieser Schluß kann damit bekämpft werden, daß die Vermehrung des Zwischengewebes und was noch wichtiger ist, der Zellprodukte, mit dem Eintritt des Erwachsenenalters nicht ihren Abschluß findet, vielmehr bis zum Greisenalter fortschreitet. Die Erklärung LUCIENS hierfür, wonach z. B. das Kolloid im Greisenalter infolge eines verminderten Abflusses, einer Eliminationsschwäche, zunimmt, ist viel überzeugender als die Auffassung von PEPERE, der die Vermehrung des Kolloids auf eine Hypersekretion zurückführen (der oxyphilen Zellen) will. Die Annahme, daß die Nebenschilddrüse als einzige unter allen Organen ihre maximale Leistung erst im Greisenalter entfaltet, ist absurd. Mit der Prämisse fällt auch der Schluß von der Funktionsuntüchtigkeit der kindlichen Nebenschilddrüse. Schon die makroskopisch-anatomischen Verhältnisse sprachen gegen diese Annahme, das histologische Bild liefert einen weiteren Anhaltspunkt zu ihrer Entkräftung. Die entscheidenden Beweise werden natürlich von der patho-physiologischen Betrachtung geliefert.

II. Die Physiologie und Pathologie der Nebenschilddrüsenfunktion.

A. Der Weg der Untersuchung.

Über die physiologische Rolle eines motorischen Nerven können wir uns auf zweierlei Art orientieren: wir durchschneiden ihn und beobachten die auftretenden Muskellähmungen oder wir reizen ihn (z. B. elektrisch) und stellen das Gebiet fest, in welchem die Reizerscheinungen sich abspielen. Es ist demnach nicht die normale Funktion, die beobachtet wird, sondern einerseits der Funktionsausfall, andererseits die ins Pathologische gesteigerte Funktion. Die Physiologie der Nebenschilddrüse wird gleicherweise auf diesen beiden Wegen geprüft: erstens durch die Beobachtung der Folgen der Ausfallserscheinungen, der Hypo- bzw. Afunktion; zweitens durch die Beobachtung der Folgen der Hyperfunktion. Der Weg zur Ergründung der Physiologie der Nebenschilddrüse fällt somit mit demjenigen, der zur Ergründung ihrer Pathologie eingeschlagen werden muß, auf einer langen Strecke zusammen und so kann sich dieser Abschnitt mit

Physiologie und Pathologie zugleich befassen. A-, Hypo- und Hyperfunktion können auf natürlichem Wege (durch Krankheiten) entstehen oder aber künstlich (experimentell) hervorgerufen werden. Zur Ergründung der Nebenschilddrüsenphysiologie bedient man sich beider Wege, doch beide sind mit Hindernissen besetzt und schwer gangbar. Die Hindernisse sind teilweise *allgemeiner* Natur, also solche, die der Sammlung physiologischer Kenntnisse, bei welcher endokrine Drüsen immer im Wege stehen, teils *spezieller* Natur, also solche, die durch die speziellen Verhältnisse der Nebenschilddrüse gegeben sind.

1. Schwierigkeiten allgemeiner Natur.

Sie werden verständlich, wenn man sich die eben geschilderte Arbeitsmethode der Physiologie und das in der Einleitung über den Organismus als einheitliches Ganzes Gesagte vergegenwärtigt. In den Ausfalls-, wie in den Hyperfunktionserscheinungen ist es immer das Krankhafte oder das experimentell Gesetzte, das zur Beobachtung gelangt, auf die physiologische Funktion kann nur aus dem gewonnenen Material *geschlossen* werden. Aber die mannigfachen Beziehungen der endokrinen Drüsen zueinander, zu den Vitaminen, zum Nervensystem, zum Mineralstoffwechsel (um nur die wichtigsten und augenfälligsten Beeinflussungen zu erwähnen) machen die isolierte Betrachtung auch der Hypo- oder Hyperfunktion eines Organes zu einem Ding der Unmöglichkeit. Es ist eben immer nur das Wechselspiel dieser verschiedenen Systeme, das erfaßt werden kann, und nie das einzelne Glied. Die Hypo- oder Hypersekretion einer endokrinen Drüse kann durch Veränderungen anderer Organe oder Organsysteme kompensiert, ja überkompensiert werden, so daß die eigentlichen Folgen gar nicht in Erscheinung treten. Die ihr entgegengesetzten Folgen der eventuell eingetretenen Überkompensierung werden dann fälschlich der betreffenden Drüse zur Last gelegt. Aber nicht nur die Folgen einer Hypo- oder Hypersekretion entziehen sich der sicheren Deutung, sondern auch die Beurteilung der Frage, ob in einem gegebenen Fall überhaupt eine Hypo- bzw. Hypersekretion besteht oder nicht, stößt oft auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Die Besprechung dieser Frage führt uns auf das Gebiet der Schwierigkeiten spezieller Natur, also solcher, die speziell den Untersuchungen an der Nebenschilddrüse anhaften.

2. Schwierigkeiten spezieller Natur.

a) Schwierigkeiten bei der Untersuchung pathologisch gegebener Veränderungen der Nebenschilddrüsenfunktion. Bei einigen Krankheiten konnten nach dem Tode oder nach operativer Entfernung makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Nebenschilddrüse aufgedeckt werden. Um aus den klinischen Krankheitssymptomen Rückschlüsse auf die physiologische Funktion der Nebenschilddrüse machen zu können, muß vor allem festgestellt werden, welchen Einfluß die entdeckten anatomischen Veränderungen auf die Funktion der Nebenschilddrüse ausübten. Wurde durch sie eine Hyperfunktion bedingt, waren also die Krankheitssymptome Zeichen einer Hyperfunktion, so mußten die Folgerungen auf die normale Funktion diametral entgegengesetzt ausfallen, als wenn die Krankheitssymptome einer Hypofunktion zuzuschreiben waren. Leider ist die Entscheidung auf die Art der Funktion auf Grund allein der anatomischen Veränderungen der Nebenschilddrüse nicht zu treffen. Makroskopische Veränderungen der Nebenschilddrüse sind dazu ebensowenig geeignet wie

mikroskopische. Ein Tumor der Nebenschilddrüse kann ebensowohl hyperfunktionierendes, als dysfunktionierendes Gewebe in sich bergen, infolge teilweiser Zerstörung des funktionstüchtigen Gewebes könnte es aber auch hypofunktionierend sein. Die histologische Untersuchung des Drüsengewebes bringt uns der Störung auch nicht näher. Wie es in den anatomischen Vorbemerkungen betont wurde, wissen wir nicht, welche Zellen (Hauptzellen, oxyphile Zellen) an der inneren Sekretionsarbeit Anteil (oder mehr Anteil) haben, ferner welche Sekretionsprodukte (Kolloid, Lipoide, Hyalin, Glucogen) das Hormon der Nebenschilddrüse mit sich führen oder mit ihm identisch sind. So ist auch aus dem mikroskopischen Befund, möge er auch pathologische Veränderungen quantitativer oder qualitativer Art in diesen oder jenen Zellen oder Sekretionsprodukten aufdecken, ein Rückschluß auf den Funktionszustand der Drüse nicht möglich. Demgemäß konnten auch die wenigen Erkrankungen, von denen heute schon sicher angenommen wird, daß sie durch Hyper- oder Hypofunktion der Nebenschilddrüse hervorgerufen werden, nicht durch die Prüfung der anatomischen Veränderungen der Nebenschilddrüse als solche verifiziert werden¹. Vielmehr geschah das mit Hilfe von Experimenten und Analogien, geliefert durch die Untersuchung experimentell gesetzter Veränderungen der Nebenschilddrüse.

b) Schwierigkeiten bei der Untersuchung experimentell erzeugter Veränderungen der Nebenschilddrüsenfunktion. Diese sind verschieden, je nachdem es sich um eine künstliche Hypo- oder Hyperfunktion handelt und sollen demnach ganz kurz gesondert betrachtet werden.

α.) Verminderte oder aufgehobene Funktion, gesetzt durch Exstirpation einer, mehrerer oder aller Nebenschilddrüsen. Die Experimente werden natürlich an Tieren vorgenommen, und zwar eignen sich hierzu Hunde und Katzen am besten. Die gewöhnlicheren und billigeren Versuchstiere: Kaninchen, Ratten und Meer-schweinchen eignen sich weniger infolge der minder zugänglichen Lage und der vielen akzessorischen Nebenschilddrüsen, die beide die Totalexstirpation oft vereiteln würden. Auch sind sie gegen Nebenschilddrüsenfunktionsveränderungen viel weniger empfindlich, als der Mensch und die oben erwähnten Tiere. Aber auch Menschen wurden besonders früher oft zu „Probekaninchen“ und lieferten ungewollt wichtige Beiträge zur Kenntnis der Nebenschilddrüsenfunktion, wenn bei einer Strumektomie die Nebenschilddrüse mitentfernt wurde, sei es — wie früher — aus mangelnder Kenntnis ihrer Existenz oder ihrer Wichtigkeit, sei es infolge wenig entwickelter oder schlechter Operationstechnik.

Die Schwierigkeiten ergeben sich hier größtenteils aus den anatomischen Verhältnissen. Soll die Nebenschilddrüsenfunktion gänzlich aufgehoben werden,

¹ Das gilt besonders von der Hyperfunktion, denn eine Hypofunktion kann z. B. bei sehr ausgedehnten, das Parenchym destruierenden Blutungen in die Nebenschilddrüsen mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden. Aber auch ausgedehnte Blutungen können ohne Wirkung auf die Funktion bleiben, wie dies durch die Beobachtungen von GROSSER-BETKE, BLISS, HARTWICH und DANISCH gesichert erscheint. Bei Kindern, die ohne jedwede vorhergegangene tetanische Manifestation gestorben sind, waren Blutungen in den Nebenschilddrüsen ein nicht gar zu seltener Nebenbefund. Es bleibt allerdings die Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit, daß diese Kinder latent tetanisch waren, wie ja auch bei Hunden die Entfernung von drei Nebenschilddrüsen zeitlebens symptomlos getragen werden kann, wenn nicht gewisse auslösende Momente (Gravidität, toxische Schädigungen) die Tetanie manifest werden lassen.

so werden alle vier Nebenschilddrüsen exstirpiert. Es ist jedoch zu bedenken, daß oft überzählige Nebenschilddrüsen vorhanden sind (z. B. bei Katzen nach NICHOLAS-SWINGLE in 35%), ist dies aber nicht der Fall, so muß immer noch mit der Anwesenheit gesprengten Nebenschilddrüsen Gewebes in den Nachbarorganen gerechnet werden (HARVIER, MOREL). Nach der vermeintlichen Total-exstirpation könnten diese Teile hypertrophisieren und die Funktion der exstirpierten Drüsen übernehmen und mehr oder weniger vollständig versehen. Aber auch umgekehrt: Man meint durch Exstirpation von 1—3 Nebenschilddrüsen eine Hypofunktion hervorgerufen zu haben, obwohl es — infolge unterzähliger Nebenschilddrüsenanlage — schon zu einer gänzlichen Aufhebung der Nebenschilddrüsenfunktion gekommen ist. Es ist demnach äußerst wichtig, daß am Ende der Experimente die Versuchstiere getötet und die Hals- und obere Brustgegend genau — verdächtige Stellen auch in mikroskopischen Reihenschnitten — auf Nebenschilddrüsen Gewebe durchforscht werden. Wenn wir im weiteren Verlauf unserer Betrachtungen die Ergebnisse vieler Autoren und die aus ihnen gezogenen Schlußfolgerungen uns zu eigen machen, so geschieht das weniger deshalb, als ob diese Arbeitsregel von ihnen jedesmal eingehalten worden wäre, als vielmehr aus dem Grunde, weil die Zahl der Fälle, wo mit solchem zersprengten Nebenschilddrüsen Gewebe bzw. verminderter Nebenschilddrüsenanzahl gerechnet werden muß, verhältnismäßig doch zu klein ist, um bei einer größeren Zahl von Untersuchungen ausschlaggebend zu sein. Andererseits müssen auch die exstirpierten Drüsen histologisch als solche verifiziert werden, sonst könnten leicht Folgerungen aus einem Zustand gezogen werden, der für eine A- oder Hypofunktion gehalten wird, obwohl er es nicht ist. Diesbezüglich können die Untersuchungen von ROGERS-FERGUSON Anspruch auf Interesse erheben. Sie untersuchten eine Reihe von Gebilden, die Menschen, Hunden und Pferden als Nebenschilddrüsen entfernt wurden und konnten feststellen, daß es sich von 278 Fällen nur 91mal wirklich um Nebenschilddrüsen handelte. Die anderen 187 Gebilde entpuppten sich 117mal als Schilddrüsenteilchen, 45mal als Lymphdrüsen, 17mal als Thymusgewebe, 8mal als Fett usw. MADLENER fand unter 16 als Nebenschilddrüsen angesehenen Gewebstücken nur 5 Epithelkörper, dagegen 6 akzessorische Schilddrüsen, 3 Lymphdrüsen und einmal nur Fettgewebe. Noch entmutigender wirken die Daten von BORCHERS, der unter 11 für Nebenschilddrüsen gehaltenen Drüsen 8 akzessorische Strumen, 1 Fettträubchen, 1 Lymphdrüse und nur eine einzige Nebenschilddrüse fand. Unter solchen Umständen verlieren Untersuchungen, bei welchen die histologische Nachprüfung versäumt wurde, viel von ihrer Beweiskraft.

Die Erkenntnis der Nebenschilddrüsenfunktion wurde vor nicht allzulanger Zeit durch weitere zwei Momente erschwert. Diese waren erstens die gleichzeitige Entfernung von Schilddrüse und Nebenschilddrüse, statt einer Parathyreoidektomie also eine Thyreoparathyreoidektomie, und zweitens der stürmische Verlauf der Folgen auch der isolierten Parathyreoidektomie. Daß sich die Strumektomie zu einer Thyreoparathyreoidektomie gestaltete zu einer Zeit, wo von den Nebenschilddrüsen noch nichts bekannt war, hatte ihr Gutes, denn durch sie wurde die Aufmerksamkeit auf die Tetanie gelenkt (GLEY), die letzten Endes zur Entdeckung der Nebenschilddrüse und ihrer lebenswichtigen Funktion geführt hat. Aber auch spätere und auch noch ganz rezente Arbeiten nehmen zu ihren Beobachtungen eine Thyreoparathyreoidektomie zum Ausgangspunkt.

Wurde einleitend darauf hingewiesen, daß die Erkennung der isolierten Nebenschilddrüsenfunktion infolge ihrer vielfachen Wechselbeziehungen auch unter den günstigsten Versuchsbedingungen recht schwer ist, so ist das in erhöhtem Maße der Fall bei der Mitentfernung der Schilddrüse, welcher Eingriff selbst mit tiefgreifenden Veränderungen im ganzen Organismus einhergeht. Damit erwüchse uns die Aufgabe, aus zwei bekannten Größen (normale Lebensfunktion vor, veränderte nach Ektomie) *zwei* Unbekannte (Funktion der Schilddrüse *und* der Nebenschilddrüse) zu errechnen, wo doch selbst die Mathematik aus einem Gleichnis nur einen Unbekannten zu bestimmen vermag. Am ehesten sind noch die unmittelbar der Thyreoparathyreoidektomie nachfolgenden Symptome als durch den Nebenschilddrüsenausfall verursacht anzusehen, denn diese treten schnell in Erscheinung, während die Folgen der Schilddrüsenentfernung sich erst allmählich entwickeln.

Der stürmische Verlauf der Parathyreoidektomie, der in wenigen Stunden bis Tagen zum Tode führt, erlaubte eine genaue Analyse der Ausfallerscheinungen, der Stoffwechselforgänge usw. nicht. Heute können wir dank der BLUMSchen Schutzkost, den wirksamen Nebenschilddrüsenextrakten und den S. 393 geschilderten Maßnahmen auch den zeitlichen Ablauf der Krankheit nach Belieben steuern und so ist dieses Hindernis der Nebenschilddrüsenuntersuchung aus dem Wege geräumt worden.

β) Erhöhte Funktion, gesetzt durch Nebenschilddrüsentransplantation oder Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon. Eine Überschwemmung des Organismus mit Nebenschilddrüsenhormon auf experimentellem Wege zu erreichen wäre theoretisch auch auf der Weise möglich, daß man dem Versuchsobjekt überzählige Nebenschilddrüsen implantiert. Bei der Umsetzung in die Praxis ergeben sich jedoch große Schwierigkeiten. Der Organismus trachtet seinen Status quo unter allen Umständen aufrechtzuerhalten. Eine Transplantation gelingt auch dann nur selten (ERDHEIM), wenn sie eine abnormal verminderte Nebenschilddrüsenfunktion in die normale zu überführen hat, und ihr Gelingen ist in einem Falle, wo sie die bestehende normale Funktionslage umzustoßen droht, noch viel unwahrscheinlicher (s. die Tierversuche von HALSTED, CAMUS u. a.), da sie nicht nur örtliche, sondern auch hormonale Widerstände zu überwinden hat. Der Versuch wurde von LEWIS und LEWIS-GERSCHMAN gemacht. Die Nebenschilddrüsentransplantation, die bei thyreoparathyreoidektomierten Hunden vorgenommen, zur Aufhebung der Tetanie und Erhöhung des Blutkalkspiegels führte, blieb bei normalen Hunden ohne Einfluß auf den (normalen) Blutkalkspiegel. Es wäre aber verfehlt daraus auf die gänzliche Unbeeinflussbarkeit des normalen Kalkspiegels durch Nebenschilddrüsenhormon zu schließen, denn dieser Auffassung widersprechen die zahlreichen, mit Injizierung von Nebenschilddrüsenextrakt gewonnenen Ergebnisse.

Vielmehr ist auch in diesem Falle daran zu denken, daß die implantierte Nebenschilddrüse verkümmerte und die Hormonproduktion überhaupt nicht aufnahm. Leider unterblieb die nachträgliche Kontrolle des Implantats, die darüber die Entscheidung hätte treffen sollen. Auch in dieser Beziehung einwandfrei scheinen die Untersuchungen von KUROKAWA zu sein, der nach mehreren Monaten die den Ratten implantierten und auch ihre eigenen Nebenschilddrüsen histologisch unverändert vorfand. Auf seine Ergebnisse kommen wir noch später zu sprechen. — CATTELL hält sogar die Isotransplantation für

aussichtslos und setzt sein Vertrauen nur in Autotransplantationen. Weitere Versuche in dieser Richtung sind zur experimentellen Klärung der Hyperfunktionserscheinungen wünschenswert, denn eine durch Transplantation erzeugte Hyperfunktion ist mit ihrer ununterbrochenen Kontinuität der mit Extraktinjektionen stoßweise erzeugten weit überlegen.

Bisher ist aber die einzig gangbare Art zur Erzeugung von Nebenschilddrüsenmehrarbeit an die Verwendung von Nebenschilddrüsenextrakte gebunden. Aber auch da erhebt sich ein Bedenken ob das verwendete Extrakt auch verläßlich ist und enthält, was es verspricht. Zu einer Unwirksamkeit von Nebenschilddrüsenextrakten kann es kommen: erstens, wenn das Ausgangsmaterial, zweitens, wenn die Herstellungsart schlecht ist. Das Ausgangsmaterial kann schlecht sein infolge Verwendung fälschlich für Nebenschilddrüsen gehaltenen Lymphdrüsen, Fettklumpchen usw. Diese Möglichkeit ist in Anbetracht der von ROGERS-FERGUSON, BORCHERS, MADLENER gemachten Statistik (S. 375) nicht von der Hand zu weisen. — Die Methodik der Herstellung zu behandeln fällt aus dem Rahmen dieser Abhandlung. Bei den älteren Verfahren wurde im Laufe der Extraktgewinnung das Hormon oft unwirksam gemacht oder von den Nebenprodukten nicht genügend befreit.

Seitdem man im Calciumspiegel des Blutes (Serums) ein Testobjekt für die Beurteilung der Wirksamkeit von Nebenschilddrüsenextrakten erkannt hat, ist die Herstellung derselben weit fortgeschritten und die Unverläßlichkeit der nach den neuen Prinzipien (COLLIP u. a.) gewonnenen Nebenschilddrüsenextrakte kaum mehr zu befürchten. Sie wurde nur erwähnt mit Rücksicht auf die älteren Untersuchungsergebnisse, die noch mit nicht standardisierten Nebenschilddrüsenextrakten gewonnen wurden und bei deren Wertung Vorsicht geboten ist.

B. Die Nebenschilddrüsenfunktion im fetalen Leben.

THOMAS stellt in seiner Monographie über die „Innere Sekretion in der erstens Lebenszeit (vor und nach der Geburt)“ unter physiologischen Verhältnissen die Tätigkeit der Epithelkörperchen des Fetus in Abrede, da erstens die Aufgaben der Epithelkörperchen erst einige Zeit nach der Geburt beginnen, weshalb sich auch ihre Insuffizienz erst nach dem 3. Monate in Form der Tetanie bemerkbar macht; zweitens, weil auch keine Anzeichen für eine Tätigkeit der Epithelkörperchen vorhanden sind. Gegen die Eigenfunktion der fetalen Nebenschilddrüse sprächen nach THOMAS auch die Folgen der partiellen Parathyreoidektomie bei Schwangeren. Entfernt man einem Tier 2—3 Nebenschilddrüsen, so bekommt es im Laufe der Gravidität, wo sich also infolge Fehlens der Eigenfunktion der fetalen Nebenschilddrüse erhöhte Anforderungen an jene der Mutter gestellt werden, Tetanie, die sich bei jeder neueren Schwangerschaft wieder einstellt (VASSALE). Wird die partielle Parathyreoidektomie bei schwangeren Tieren ausgeführt, z. B. Hunden (VASSALE), Ratten (ADLER-THALER), so tritt Tetanie auf, während die nicht schwangeren Kontrolltiere davon verschont bleiben¹. Manchmal verschiebt sich aber auch bei den schwangeren Tieren der Auftritt der Tetanie auf die Zeit der Geburt oder gar der Lactation. Es ist bekannt, daß auch bei Frauen, die sonst keine Zeichen oder nur Zeichen

¹ Die Ausstoßung der Frucht rettet zuweilen die bedrohte Mutter.

einer latenten Tetanie aufweisen, wiederholt in der Folge einer Schwangerschaft Tetanie (Graviditäts-, Maternitätstetanie) auftritt. Es liegt nahe, diese Erscheinungen mit den erhöhten Anforderungen in Zusammenhang zu bringen, welche dem mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft erwachsen¹. Ist dem aber so, müssen die Ansprüche des fetalen Organismus an Nebenschilddrüsenhormon zu Lasten der mütterlichen Parathyreoideae gedeckt werden, so folgt daraus, daß die fetalen Nebenschilddrüsen noch keine oder wenigstens keine genügende Hormonmenge produzieren. Bestätigt sich das Ergebnis der Untersuchungen von HOFFMANN (zit. nach SCHLOSSMANN) dem es aus dem Blute der Mutter das Nebenschilddrüsenhormon zu isolieren gelang (?), nicht aber aus dem der Feten, so müßte dem Fetus allerdings jedwede Nebenschilddrüsenfunktion abgesprochen werden. Kreist aber in dem Blute des Fetus, wie dies HOFFMANN behauptet, kein Nebenschilddrüsenhormon, so folgt daraus, daß auch das mütterliche Nebenschilddrüsenhormon nicht in den fetalen Kreislauf gelangt. Die Placenta muß dann für das Nebenschilddrüsenhormon der Mutter undurchlässig sein. Die Arbeit, die das Nebenschilddrüsenhormon im Interesse des Fetus zu verrichten hat, muß dann extrafetal verrichtet werden. Besteht die Arbeit des Nebenschilddrüsenhormons in der Entgiftung schädlicher Stoffwechselprodukte, so ist es nicht das mütterliche Hormon, welches diese im fetalen Organismus aufsucht, sondern die Stoffwechselprodukte müssen es sein, die durch die Placenta in den mütterlichen Organismus treten, um dort unschädlich gemacht zu werden. Die schädlichen Stoffwechselprodukte verlassen also den Fetus und so kommt es, daß auch bei der Nebenschilddrüseninsuffizienz der Mutter, wo also die Entgiftung nicht zustande kommt, noch gesunde Nachkommen zur Welt kommen (VASSALE). Dieser Auffassung widersprechen die Versuche von ISELIN. Die Nachkommen parathyreoidektomierter Ratten zeigen eine erhöhte elektrische Erregbarkeit und gehen nach der Parathyreoidektomie schon nach einigen Stunden unter dem Bilde einer stürmischen Tetanie zugrunde. Es hat den Anschein, als ob gesunde Mütter ihren Nachkommen einen gewissen Stock an Nebenschilddrüsenhormon als Mitgift für das extrauterine Leben mitgeben würden. Es wäre interessant nachzugehen, ob das Stillen mit der Milch eines nicht ektomierten Muttertieres das Auftreten der Tetanie verhindern oder wenigstens ihren Verlauf nicht mindern könnte. — Hat das Nebenschilddrüsenhormon, wie verschiedene Autoren annehmen, nur Toxine zu neutralisieren, die im Magen-Darmkanal bei der Verdauung entstehen, so erwachsen dem mütterlichen Hormon beim Fetus, der seine Nahrung von der Mutter erhält, keine Aufgaben. Schon schwerer verständlich ist allerdings, wie das mütterliche Hormon, wenn es nicht durch die Placenta treten kann, in die Regulierung des Calciumstoffwechsels des Fetus eingreift, da doch der Blutkalkspiegel der Frucht höher liegt als der der Mutter (VOGT, ABUREL-ORNSTEIN).

Die Undurchlässigkeit der Placenta ist auch durch die Versuche von HOSKINSYNDER wahrscheinlich gemacht. Sie injizierten in die Feten von trächtigen Hunden Para-Thor-Mone, eröffneten nach 17—22 Stunden den Uterus und nahmen Serumkalkbestimmungen bei der Mutter und bei sämtlichen Feten vor. Es stellte sich heraus, daß der Serumkalkgehalt von Feten, denen Parat-

¹ Es soll aber nicht verschwiegen bleiben, daß auch eine jede Menstruation bei latent tetanischen Frauen tetanieauslösend wirken kann (MEINERT, LUNDBORG).

hormon nicht injiziert wurde, denjenigen der Mutter um 1 mg-%, derjenigen, die eine Parathormoninjektion erhielten, um mehr als 3 mg-% übertraf. Das Parathormon macht also in seiner Auswirkung vor der placentaren Grenze halt. Allerdings beweist dieses Experiment die Undurchlässigkeit der Placenta für das Nebenschilddrüsenhormon nur in der Richtung von Frucht zur Mutter und nicht umgekehrt.

Im Gegensatz zu THOMAS vertritt KRAUS den Standpunkt, daß die Inkretdrüsen unter *pathologischen Umständen* auch beim Fetus tätig sein können. Wir gehen noch einen Schritt weiter. Während vollständige Thyreoaplasie einen verhältnismäßig gar nicht so seltenen Befund darstellt, ist kein einwandfreier Fall von einer vollständigen Parathyreoaplasie bekannt. Allem Anschein nach ist das vollständige Fehlen des Parathyreoideagewebes der Frucht ein Letalfaktor. Ist dem aber so, so muß angenommen werden, daß unter physiologischen Umständen der Nebenschilddrüsentätigkeit auch beim Fetus eine lebenswichtige Rolle zukommt.

C. Nebenschilddrüsenfunktion und Stoffwechsel.

1. Allgemeines.

Die Nebenschilddrüse übt ihren Einfluß in erster Linie auf den Stoffwechsel der Mineralien, des Wassers, des Eiweißes aus und steht in reger Korrelation mit dem Vitaminhaushalt, während ihre Beziehungen zum Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel mehr indirekter Natur sind. Der Umstand, daß ihr Einfluß sich eben auf jene Stoffwechselgebiete erstreckt, welche in der Apposition die Hauptrolle spielen, macht die große Bedeutung der Nebenschilddrüse für die Zeiten, wo Appositionsarbeit geleistet wird, verständlich. Diese aber sind: das Kindesalter und die Gravidität, bei welcher die Appositionsarbeit für den Aufbau der Leibesfrucht in Anspruch genommen wird. Daher wird die Nebenschilddrüsentätigkeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eben in diesen Perioden des Lebens versagen (Tetanie) und auch in der breiten Sphäre des Kindesalters jenen Zeitraum bevorzugen, in welchem das Wachstum am intensivsten ist: das Säuglingsalter. Ist das erste Trimenon von den Hypofunktionserscheinungen der Nebenschilddrüse meist verschont, so ist das vielleicht auf die Aushilfe zurückzuführen, die das Kind der Mutter verdankt, deren Milch zur Verhütung der Tetanie nicht nur viel Kalk, sondern, wenn auch in bescheidenen Mengen, auch Nebenschilddrüsenhormon enthält. Letzteres ist durch die Untersuchungen von BLUM wahrscheinlich gemacht. Nach totaler Parathyreoidektomie konnte z. B. eine Katze mit einem Kalkspiegel von 12,1 mg-% durch 300 ccm Milch mit Brotzusatz wochenlang tetaniefrei gehalten werden. Wurde die Menge der verabreichten Milch wesentlich herabgesetzt, so konnte der Auftritt von Tetanie und das bedeutende Absinken des Kalkspiegels auch durch eine Kalkzugabe in Form von Calcium lacticum in Mengen, die den Kalkgehalt der entzogenen Milch um ein Vielfaches übertrafen, nicht verhindert werden (BLUM-BINSWANGER). Die Beobachtung SALVESEN'S, wonach die Fällung des Kalks aus der Milch die Schutzkraft derselben vernichtet, erklärt BLUM nicht durch das Fehlen des Kalks, sondern durch die Annahme, daß mit dem Kalk auch die Schutzstoffe (das Hormon) mitgerissen werden. Die Beweisführung wäre nur geschlossen, wenn mit diesem, angeblich mit Hormon beladenem

gefällten Kalk in Mengen, die den obigen Calcium lacticum-Gaben (bzw. dem Calciumgehalt der entzogenen Milch) entsprechen, Tetanie und Blutkalksenkung hätte verhindert werden können. Dieser Versuch steht noch aus. Das durch Labzusatz abgeschiedene Casein reißt nach BLUM die Schutzstoffe mit. Wird das Casein mit Wasser tüchtig ausgewaschen, so geht der Schutzstoff in die Waschflüssigkeit über und für das Casein verloren. Verfütterung von Molke und ausgewaschenem Casein vermag nämlich dieselbe Schutzkraft wie die native Milch nicht mehr auszuüben.

Die Versuche BLUMs dürfen nicht so gedeutet werden, als ob Kalkfütterung die tetanischen Erscheinungen zu verhindern auch allein nicht fähig wäre, denn hierfür geben, wie wir noch sehen werden, die Untersuchungen eben von SALVESEN, dann von W. EDMUNDS, LUCKHARDT-GOLDBERG, DRAGSTEDT-SUDAN unumstößliche Belege. Nur sind die Kalkmengen, die in der BLUMschen Schutzkost enthalten sind, unter der von diesen Autoren als nötig gefundenen Menge.

Die größere Empfindlichkeit des jugendlichen Organismus für die teilweise oder gänzliche Entfernung der Nebenschilddrüse ist bekannt. Die Behauptung MOUSSUS, wonach das Alter auf den Ablauf der Anfälle ohne Belang ist, ist seit langem widerlegt. GLEY konnte zeigen, daß junge Hunde um 20 Stunden früher an den Folgen der Parathyreoidektomie erkrankten, als erwachsene. Die ähnlichen, an Ratten gewonnenen Ergebnisse von CRISTIANI, da auch dieser Autor die Schilddrüse mitentfernt hat, besitzen aus unserem Gesichtspunkt keine Beweiskraft, wohl aber die einwandfreien Untersuchungen von BLUM, der jugendliche Ratten gegen die Folgen des Funktionsausfalls der Nebenschilddrüse weitaus empfindlicher fand als erwachsene. Bei jungen Kaninchen führt schon die Exstirpation von zwei Nebenschilddrüsen oft zum Tode. Ältere Kaninchen bleiben auch nach Entfernung aller vier Nebenschilddrüsen am Leben (BIEDL). Erwachsene Schafe sind für die Tetanie gar nicht empfindlich. 5—7 Wochen alte gehen nach Thyreoparathyreoidektomie an ihr zugrunde (SIMPSON-SUTHERLAND). Von 13 jungen Ratten sah ISELIN 7 sterben, 5 schon im Laufe des zweiten Tages nach Parathyreoidektomie, während die erwachsenen von ERDHEIM den Eingriff mindestens um 54 Tage überlebten.

PINELES konnte feststellen, daß die Entfernung dreier Nebenschilddrüsen bei jungen Katzen und Hunden zum Tode führt, während die erwachsenen Tiere keine oder nur vorübergehende Ausfallerscheinungen aufweisen. Ähnlich wirkt auch die Ligatur der oberen Schilddrüsenarterien bei 2 Monate alten bzw. erwachsenen Hunden (MARINE). Der Umstand, daß bei ganz jungen, noch an der Brust ernährten Hunden das Krankheitsbild nach Parathyreoidektomie sich erst später als bei Erwachsenen entwickelt (PINELES), spricht nicht gegen die größere Empfindlichkeit des jungen Organismus. Für die Verzögerung im Ausbruch der Tetanie trägt meines Erachtens die Schutzkraft der Milch (BLUM, S. 400) und das aus dem intrauterinen Leben mitgebrachte große Depot an Calcium die Schuld. Auf Grund obiger Beobachtung scheint PINELES die Möglichkeit, die Kindertetanie als Folge der Nebenschilddrüseninsuffizienz aufzufassen, gegeben.

Zur Verhinderung der nach Thyreoparathyreoidektomie auftretenden Tetanie ist bei jungen Hunden eine verhältnismäßig viel größere Menge von Calcium-

lactat nötig, als bei alten (täglich 6—12 g gegen 1,8—4,4 g pro Kilogramm Körpergewicht [DRAGSTEDT-SUDAN]).

Worin ist die Ursache dieses Unterschiedes zwischen jungem und erwachsenem Organismus gegenüber den Folgen der Nebenschilddrüseninsuffizienz zu suchen? Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß dieser durch die Abweichungen des kindlichen Stoffwechsels von dem des Erwachsenen, durch die größere Intensität seiner Bautätigkeit begründet ist. Näheres läßt sich hierüber heute, wo die Physiologie der kindlichen Nebenschilddrüse noch so wenig durchforscht ist, nicht sagen. So viel steht fest, daß die Nebenschilddrüsen im Aufbau eher im negativen Sinne mitwirken, ihre Funktion besteht unter anderem in der Neutralisierung der bei erhöhter Assimilation entstehenden giftigen Stoffwechselprodukte.

2. Mineralstoffwechsel.

Die Auffassung, wonach das häufigere Vorkommen von Ausfallerscheinungen der Nebenschilddrüse im Kindesalter in dem durch die erhöhte Inanspruchnahme begründeten Versagen der Nebenschilddrüsenfunktion ihren Grund hat, erhält, wenn man die Rolle der Nebenschilddrüse im Mineralstoffwechsel verfolgt, eine weitere Bestätigung.

Der Mineralienbedarf des wachsenden Organismus bleibt pro Kilogramm Körpergewicht hinter demjenigen des Erwachsenen zurück. Die einzige Ausnahme hiervon bildet der Kalk. Die Mineralzufuhr eines Säuglings von 5 kg bei Verabreichung von 800 ccm Frauenmilch und eines 70 kg schweren Erwachsenen bei einer Durchschnittskost wurde von HEUBNER bzw. THANNHAUSER wie folgt bestimmt (nach THANNHAUSER).

Wenn auch zugegeben werden muß, daß die Zufuhr an Mineralien den Bedarf um ein Vielfaches übersteigt, so darf doch mit einer gewissen Parallelität von Aufnahme und Bedarf gerechnet werden. Somit ist schon mit obigen Zahlen der im Gegensatz zu allen anderen Ionen erhöhte Bedarf an Ca für den Säugling dem Erwachsenen gegenüber sehr wahrscheinlich gemacht. Dies um so mehr, als der Kalk der Frauenmilch besser resorbiert wird als der Kalk der Kuhmilch (HELMREICH) und wohl auch der anderen Nahrungsmittel der Erwachsenen. Für Erwachsene schätzt SHERMAN den normalen Kalkbedarf auf 0,45—0,68 g, für Kinder auf ungefähr 1 g pro die. Nach SHERMAN-HAWLEY wächst der Kalkgehalt des Organismus vom 3. bis zum 13. Lebensjahr täglich und pro Kilogramm Körpergewicht um 0,01 g! Der Bedarf des Fetus (also der graviden Mutter!) ist noch darüber hinaus geradezu enorm.

	Säugling	Erwachsener
Na	25	100
K	80	85
Ca	50	20
Mg	7	10
Cl	80	150
HPO ₄	(70)	(85)

Der Einfluß der Nebenschilddrüse auf den *Kalkhaushalt* wurde schon von McCALLUM-VÖGTLIN erkannt. Bei Menschen und Tieren deren Nebenschilddrüsen entfernt wurden, sinkt der Kalkgehalt des Blutes um ein Beträchtliches (bis zu 50—60% des Ausgangswertes, beim Menschen also von 9—11 mg-% auf 5—6 mg-%). Wiederholte Nebenschilddrüsenextrakt-Injektionen heben den Kalkspiegel des Blutes sowohl parathyreoidektomierter, als auch normaler Tiere und Menschen (COLLIP, MORITZ, ZIMMERMANN, HOSKINS-

SYNDER, LISSER-SHEPARDSON). Junge Tiere scheinen auf Nebenschilddrüsen-extraktzufuhr besser zu reagieren als alte (COLLIP). Wir sahen, daß die Wirkung der Ektomie im Kindesalter weit ernster war als bei Erwachsenen. Die Ursache für den schnelleren Eintritt und stürmischeren Verlauf der Tetanie bei Jugendlichen etwa in einem größeren Sturz des Kalkspiegels zu suchen, wäre verfehlt, denn dieser bewegt sich beim Erwachsenen und beim Kinde in gleicher Größenordnung. Auch nach Nebenschilddrüseninjektionen ist ein Unterschied im Verhalten des Kalkspiegels in den beiden Lebensperioden, wie dies auch durch eigene, nicht veröffentlichte Untersuchungen an Kindern festgestellt werden konnte, nicht zu beobachten. Eine gewisse — geringfügige — Abhängigkeit des Blutkalkspiegels vom Lebensalter konnte für den Menschen LEICHER feststellen, und zwar in Form einer stetigen, langsamen Abnahme des Blutkalkspiegels im Laufe des Lebens. Der Kalkgehalt des Serums bewegt sich in den ersten 20 Lebensjahren um 11,6 mg-%, von 20—35 Jahren um 11,5 mg-%, von 35—45 um 11,4 und sinkt nach dem 55. Jahre auf den Durchschnittswert von 10,8 mg-% herab. Ähnlich berichtet auch KYLIN.

Die Wirkung einer einmaligen Nebenschilddrüsenextrakt-Injektion war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. CSÉPAI hält für die *Parathormonempfindlichkeit* eines Organismus die Veränderung für charakteristisch, welche in der 24. Stunde nach Injektion von einer COLLIP-Einheit pro Kilogramm Körpergewicht im Calciumspiegel des Serums eintritt. Die 24. Stunde wurde aus praktischen Gründen zum Untersuchungstermin gewählt, denn auch nach Ansicht von CSÉPAI ist der Gipfel der Serumkalkserhöhung um die 16. Stunde zu erwarten. Dieser Termin wurde von BERENCZY gewählt, der die Steigerung des Serumkalkes 16 Stunden nach einer subcutanen Injektion von einer Einheit Para-Thor-Mone pro Kilogramm Körpergewicht „parathyreogene Reaktion“ nennt. CANTAROW-CAVEN-GORDON fanden bei Erwachsenen nach 15 Einheiten COLLIP-Hormon (also nur ungefähr $\frac{1}{5}$ Einheit pro Kilogramm Körpergewicht!) eine merkbare Erhöhung nur in den ersten 6—9 Stunden, mit Rückkehr auf den Ausgangswert bereits nach 15 Stunden. NOTHMANN sah auf Wirkung von 5—10 ccm Paratotal bei Menschen und Versuchstieren (Hund, Katze, Kaninchen) das Maximum der Kalksteigerung in $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde erreicht, in 3 bis 5 Stunden war die Reaktion schon abgeklungen.

Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons auf die Blutkalkkurve hängt nicht nur von der Menge des injizierten Hormons ab, sondern auch von der Höhe des Blutkalkspiegels zur Zeit der Injektion. BOMSKOV spritzte Kaninchen 10 ccm einer 10%igen Ca-Gluconat-Lösung ein. Bereits 15 Minuten nach erfolgter Injektion sind sehr hohe Blutkalkwerte erreicht. Das zu diesem Zeitpunkt injizierte Parathormon (20 Einheiten subcutan) hatte statt einer weiteren Erhöhung eine sturzhaftige Senkung des Kalkspiegels zur Folge. Unabhängig von BOMSKOV gelangt BISCHOFF zu dem gleichen Resultat. Die Hypercalcämie wurde in den Hunderversuchen BISCHOFFs statt mit einer Kalkinjektion durch Vigantolüberdosierung erreicht; auch in diesen Fällen trat nach der Injektion des Nebenschilddrüsenhormons eine deutliche Hypocalcämie ein. *Niedriger Blutkalkspiegel hebt sich, erhöhter senkt sich auf Wirkung von Nebenschilddrüsenhormon*: Dies ist das Ergebnis der Untersuchungen von BOMSKOV und von BISCHOFF, auf Grund dessen diese Autoren einen regulativen Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons auf den Blutkalk annehmen. Auch der Knochenkalk

wird durch das Nebenschilddrüsenhormon in regulativer Weise beeinflusst. Während bei gesunden Tieren die Parathormonzufuhr eine Kalkverarmung der Knochen bewirkt, sah BISCHOFF bei rachitisch gemachten Hunden auf Parathormon eine zunehmende Verkalkung der rachitischen Knochen (Röntgenkontrolle). Auf welche Weise dieser regulative Einfluß zustande kommt, darüber ist wenig bekannt.

Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons auf den Blutkalk hängt aber natürlich nicht nur vom momentanen Blutkalkniveau, sondern auch von der Höhe der injizierten Hormonmenge ab. BOMSKOV fand die Regel, wonach das Nebenschilddrüsenhormon hohe Blutkalkwerte in niedrigere (normale) überführt, bei exzessiven Dosen durchbrochen, denn nach sehr hohen Parathormondosen hebt sich der künstlich (durch Kalkinjektionen) erhöhte Blutkalkspiegel noch höher. Injiziert man einem Kaninchen 10 ccm Calciumgluconat und dann auf der Höhe der calcämischen Kurve noch Parathormon, so kommt es, wie gesagt, auf 10—20 Einheiten zu einer beträchtlichen Blutkalksenkung, auf 40 Einheiten ist diese schon geringer, auf 60 Einheiten leidet die calcämische Kurve keine Unterbrechung, auf 80 Einheiten sieht man sogar eine weitere, durch die Kalkzufuhr nicht begründete Erhöhung des Blutkalkes. Zur Erklärung dieses Phänomens nimmt BOMSKOV an, daß der Blutkalkspiegel von der Hormonkonzentration des Blutes abhängig ist, einer jeden Hormonkonzentration des Blutes entspricht ein ganz bestimmter Blutkalkspiegel. Der Blutkalk wird sich demnach auf das Niveau einstellen, welches dem durch die Hormoninjektion erhöhten Blutparathormonspiegel entspricht. Ist der Blutkalkwert am Gipfelpunkt der calcämischen Kurve höher als es dem durch die Hormoninjektion gesteigerten Parathormonspiegel entspricht, so kommt es zu einem Sturz des Blutkalkes. Ist er aber niedriger, und dies wird bei der Injektion exzessiv großer Hormonmengen der Fall sein, so muß es noch zu einer weiteren Erhöhung des Blutkalkspiegels kommen.

Die aus diesen Versuchen gewonnenen Erfahrungen können nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden. Das Kaninchen ist, wie auch andere pflanzenfressende Tiere, gegen die Folgen der Parathyreoidektomie viel weniger empfindlich als die Omni- und Carnivoren (COLLIP). Für die gänzlich verschiedenen Verhältnisse spricht auch der Umstand, daß die dem Kaninchen verabreichten 80 Einheiten mit Rücksicht auf die Gewichtsverhältnisse beim Menschen der horrenden Menge von ungefähr 5000 Einheiten also der 50fachen der üblichen Höchstmenge entsprächen (vgl. auch SPIEGLER-STERN)! Auch die Annahme einer strengen Parallelität von Blutparathormonspiegel und Blutkalkspiegel, den Ausgangspunkt der BOMSKOVschen Hypothese, können wir uns nicht zu eigen machen. BODANSKI-JAFFE, die Hunde längere Zeit hindurch mit Parathormoninjektionen behandelten, fanden den Blutkalkspiegel nur zu Beginn der Experimente erhöht, später stellte sich wieder der normale Kalkwert ein; bei einem Hunde, dem mit der Nahrung nur wenig Kalk zugeführt wurde, sank der Serumkalk sogar auf 7,8 mg-%. Verfasser schließen daraus, daß normale Serumkalkwerte nicht gegen einen chronischen Hyperparathyreoidismus sprechen. Auch BARR-BULGER, die das klinische Syndrom des Hyperparathyreoidismus zum Gegenstand ihrer Untersuchungen machten, sind der Meinung, daß Hyperparathyreoidismus ohne erhöhten Blutkalk vorkommen kann. Es sind auch Fälle von Ostitis fibrosa cystica generalisata

bekannt, bei welchen — obwohl der hyperparathyreogene Ursprung dieser Krankheit heute schon als bewiesen gelten darf — eine Blutkalkerrhöhung vermißt wurde (ASK-UPMARK, LIÈVRE, WILDER). Der Blutkalk betrug in ihren Fällen der Reihe nach 10, 11,2—11,4 und 10,5—10,8 mg-%. Wir verweilten längere Zeit bei diesem Thema, weil wir mit Rücksicht auf später noch Auszuführendes (S. 422) mit allem Nachdruck feststellen wollen, daß *die Höhe des Blutkalkspiegels einen sicheren Rückschluß auf die Menge des im Blute kreisenden Nebenschilddrüsenhormons nicht erlaubt*.

Der Nahrungskalk wird aus dem Darmkanal resorbiert und durch die Blutbahn den Knochen und anderen Geweben zugeführt. Andererseits kann der Kalk der Knochen und Gewebe durch die Zwischenstation Blut durch den Darm, die Niere und die Haut ausgeschieden werden (die Niere kommt hauptsächlich unter pathologischen Verhältnissen, die Haut auch dann kaum in Betracht). Der Weg des Kalkes geht sowohl bei der Assimilation wie bei der Ausscheidung durch die Blutbahn und so wird ein erhöhter Blutkalkspiegel sowohl bei erhöhter Assimilation als auch bei erhöhter Elimination möglich sein. Das Blut ist das Transitlager des Kalkes, in welcher der beiden Richtungen immer auch sein Weg geht. Bei vermehrter Parathormonausschüttung kommt es zu einer Kalkausschwemmung aus den Knochen (GREENWALD-GROSS), der aus den Knochen vertriebene Kalk wird teils ausgeschieden, teils in anderen Geweben deponiert. Die hauptsächlichsten Depots sind die Nieren, die Lunge und die Magenschleimhaut (HUEPER), auch Leber, Milz, Herz, Pankreas (LEARNER), welche Organe sich förmlich mit Kalk beladen. Nach PARHON-CAHANE läßt sich dagegen eine sichere Veränderung des Kalkgehalts der Organe nach Parathormonzufuhr nicht nachweisen. REISS lehnt auf Grund mehr theoretischer Erwägungen die Annahme der Herkunft des im Blut kreisenden Mehrkalkes aus den Knochen ab. Dem widerspricht aber auch die klinische Beobachtung der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit, bei der eine pathologisch gesteigerte Nebenschilddrüsenfunktion besteht und dabei Entkalkung der Knochen, Calcifikation der Nieren, Muskeln, Gefäße, Unterhautzellengewebe beobachtet werden kann (MANDL, ASK-UPMARK, LIÈVRE). An der erhöhten Gesamtkalkausscheidung nach hohen und wiederholten Parathormongaben nehmen im Verhältnis zu ihrer normalen Kalkausscheidungstätigkeit die Nieren einen hohen Anteil. Auch das Verhältnis der Kalkausscheidung $\frac{\text{Stuhl}}{\text{Urin}}$ verschiebt sich zu ihren Gunsten. Diese am normalen Hunde gewonnenen Ergebnisse von GREENWALD-GROSS konnten BREHME-GYÖRGY an zwei hierauf untersuchten Säuglingen (einer von ihnen war rachitisch-tetanisch) nur zum Teil bestätigen. Wohl hebt sich auch bei diesen der Nierenanteil, doch weist die Gesamtausscheidung keine Zunahme auf. Der Grund hierfür darf aber nicht in einer anders gearteten Reaktion des Säuglingsorganismus gesucht werden, sondern — nach Ansicht selbst der Verfasser — in betreffs Dosis und Dauer ungenügender Hormonzufuhr. Die Ausscheidung des Kalkes bzw. seine Deponierung in den oben angeführten Organen hält anscheinend mit der Ausscheidung aus den Knochen nicht Schritt und so kommt es zu einer Erhöhung des Blutkalkspiegels. Daran sind aber nach BERGONZINI nicht die Ausscheidungsorgane schuld, sondern das Parathormon, das den Kalk im Blut zurückhält, seine Ausscheidung aktiv verhindert. Während die 1 g Ca-Oxalat entsprechende Kalklösung bei einem Hunde nach 24 Stunden

eine Erhöhung des Urinkalks von 40 mg-% auf 95 mg-% bewirkte, trat bei einem anderen, wo der Kalkinjektion eine Injektion von 100 COLLIP-Einheiten Parathormon folgte, nur eine Erhöhung des Urinkalkes von 35 auf 58 mg-% ein. Aus den Urinkalkwerten der folgenden 9 Tage glaubt BERGONZINI annehmen zu dürfen, daß es sich nicht nur um eine Verzögerung der Kalkausscheidung handelt. Da aber in diesem Falle, nach den Urinkalkwerten zu schließen, noch tagelang eine erhöhte Ausscheidung bestand und überdies die anderen Ausscheidungswege auf ihre Beteiligung in der Gesamtausscheidung gar nicht geprüft wurden, so ist seine Beweisführung nicht befriedigend. Wir denken in erster Reihe an den Stuhl, dessen Kalkgehalt nach Parathormoninjektionen (hohe Dosen) in den Tierexperimenten von GREENWALD-GROSS gleichfalls erhöht gefunden wurde. Demgegenüber verdienen wieder die Untersuchungen von ADAMCSIK-BEZNÁK erwähnt zu werden. Sie fanden die Kalkausscheidung durch die Milch nach Parathormonzufuhr vermindert und bestreiten die Angabe von MACY-OUTHOUSE-LONG-BROWN-HUNSCHER-HOUBLER, wonach der Kalkgehalt der Milch sich parallel mit dem Blutkalkspiegel verändert, einem erhöhten Blutkalkspiegel also ein erhöhter Kalkgehalt der Milch am Fuße folgt. Die Untersuchungen von ADAMCSIK-BEZNÁK sprächen demnach wie diejenigen von BERGONZINI für die blutkalkretinierende Wirkung des Nebenschilddrüsenextraktes. Es darf aber nicht vergessen werden, daß die Brustdrüse nicht dazu berufen ist — den Exkretionsorganen gleich —, Überflüssiges aus dem Organismus zu entfernen, sondern eine passende Nahrung für das Kind zu bieten und zwar auch dann, wenn es eventuell den Interessen des mütterlichen Organismus zuwiderläuft. Somit kann ihr Verhalten nicht mit diesen in gleiche Reihe gestellt werden. Die Unabhängigkeit der Milchdrüsen von den Ausscheidungsorganen und von den Anforderungen des mütterlichen Organismus wird auch durch die Untersuchungen von B. HERZ bewiesen, denn Kalk- und Phosphorgehalt der Milch bleiben auch bei einer Verminderung der Kalkzufuhr relativ konstant.

Nach Wegfall der Parathyreoideafunktion auf anatomischer (Exstirpation) oder pathologischer (Blutungen, destruierende Geschwülste) Grundlage kommt es zu einer Blutkalkabnahme, die mitunter 50—60% des Ausgangswertes erreichen kann. Wie diese zustande kommt, ist unbekannt, denn es konnte weder eine erhöhte Apposition, noch eine vermehrte Ausscheidung (wie KISHI sie fand) festgestellt werden. Im Gegenteil, eine große Anzahl der Forscher berichtet über eine Kalkabnahme sowohl der Gewebe als des Harns (McCALLUM-VÖGTLIN, McCALLUM-VOGEL). GREENWALD u. a. fanden bei postoperativer Tetanie, GREENWALD-GROSS bei parathyreopriven Tieren eine erhöhte Ca-Retention (Einsparung von Ca im Urin und Faeces). Die Knochen sind an der Kalkabgabe der Gewebe nicht beteiligt, diese betrifft nur die Weichteile. Bei der mangelhaften Callusbildung nach Knochenbrüchen, bei den Schmelzhypoplasien der Zähne bei Parathyreoideausfall handelt es sich nicht um Ausschwemmung bereits eingelagerten Calciums, im Gegenteil sind sie auf eine mangelhafte Kalkeinlagerung zurückzuführen infolge ungenügenden Kalkangebots bei gesteigertem Bedarf (GYÖRGY). Könnte und würde der Kalk zur Wahrung des normalen Blutkalkniveaus herangezogen werden, so würde dieses Riesendepot, das 98—99% des Gesamtkalkes in sich schließt, lange Zeit die Ausfallserscheinungen hintanhaltend können,

die dem verminderten Blutkalkspiegel zur Last gelegt werden können, ohne dabei selbst Schaden zu nehmen. Die Weichteile dagegen mit ihren 1—2% und insbesondere das Gehirn erreichen bald eine Kalkarmut, die verhängnisvoll für das Leben sein könnte. Eine auffallende Kalkarmut speziell des Gehirns nach Parathyreoidektomie wurde von McCALLUM festgestellt. Die Hypofunktionserscheinungen seitens des Nervensystems würden diesem Umstande zuzuschreiben sein, wenn andererseits die große Schwankungsbreite der Organe und Gewebe in bezug auf ihren Kalkgehalt nicht auch unter physiologischen Verhältnissen bekannt wäre. Bei Katzen fanden HEUBNER-RONA Muskelkalkwerte (CaO) zwischen 5 und 26 mg-% und ähnlich große Abweichungen auch für das Gehirn. Das menschliche Gehirn enthält nach MAGNUS-LEVY 15 mg-% CaO, nach LEMATTE-BEAUCHAMPS nur 4—6 mg-% Ca(OH)₂. Das Alter scheint nicht von Bedeutung zu sein, denn mit zunehmendem Alter wurde sowohl ein Anstieg (NOVI, zit. nach HEUBNER), wie ein Abfall (QUEST) verzeichnet. Für die größere Empfindlichkeit Jugendlicher der Parathyreoidektomie gegenüber kann also die Menge des Gehirnkalkes nicht verantwortlich sein.

Wohin wendet sich der Kalk, der nach der Parathyreoidektomie aus dem Blut verschwindet? BILLI entfernte Hunden mit Ausnahme des obersten Teiles des Zwölffingerdarmes fast den ganzen Darm und fand, daß diese Tiere trotz der gleichfalls ausgeführten Parathyreoidektomie und der dieser sich anschließenden Tetanie keine namhafte Veränderung (Senkung) ihre Blutkalkes erfuhren. Das Ausbleiben der Hypocalcämie nach Darmexstirpation konnte so gedeutet werden, als ob nach Parathyreoidektomie bei intaktem Darm die Hypocalcämie durch vermehrte Ausscheidung zustande käme. Auf Grund gegenteiliger Beobachtungen müssen wir aber dem Standpunkte von GYÖRGY beipflichten, wonach die Verfolgung der Kalkbilanz uns — wenigstens heute noch — keinen Einblick in den Mechanismus der Blutkalkverminderung nach Parathyreoidektomie gewährt. Wir kommen noch später kurz auf die Theorien zu sprechen, die das Deletäre der Parathyreoidektomie anderen Ursachen als eben der Kalkverarmung zuschreiben, doch auch durch diese kann die Lebenswichtigkeit des Kalkes und des Ionengleichgewichtes seit den grundlegenden Untersuchungen von J. LOEB und OVERTON, und für die Parathyreoidektomie von McCALLUM-VÖGTLIN, LUCKHARDT-GOLDBERG, DRAGSTEDT-SUDAN nicht mehr in Frage gestellt werden.

Das in der Einleitung von der Wechselwirkung und gegenseitiger Beeinflussung verschiedener Teile des Organismus Gesagte gilt auch von den einzelnen Bestandteilen des Blutes. Kein Wunder, daß die Funktionsänderungen der Nebenschilddrüse, die den Kalkgehalt des Blutes in so eklatanter Weise zu beeinflussen fähig sind, auch Menge und Zustand der anderen Blutbestandteile zu modifizieren vermögen. Diese Veränderungen wären zum Teil auch dann verständlich, wenn der Einfluß der Nebenschilddrüse sich auf das Calcium beschränken würde, denn Veränderungen des Blutkalkes werden schon an sich zu Veränderungen der anderen Stoffe führen. Wir wollen uns zuerst mit dem Phosphor befassen, um so mehr, als sehr viele Autoren die durch die Nebenschilddrüse bedingten Veränderungen des Blutphosphors nicht sekundär durch das Calcium hervorgerufen betrachten, sondern eine direkte, primäre Beeinflussbarkeit des Blutphosphors durch die Nebenschilddrüse für bewiesen halten (ALBRIGHT-BAUER-ROPES-Aub u. a.).

Der Gehalt des Blutes an anorganisch gebundenem *Phosphor* ist beim Kinde größer als beim Erwachsenen, und zwar 5—5,4 mg-% beim Säugling (HESS, GYÖRGY), gegen etwa 3 mg-% des Erwachsenen (HOWLAND-KRAMER, TISDALL-HARRIS). Daß dieses Plus mit dem Verkalkungsprozeß der jugendlichen Knochen in Zusammenhang steht, ist durch jene Beobachtung von TISDALL-HARRIS nahegelegt, wonach nach Knochenbrüchen vorübergehend, für die Zeit der Callusbildung, der Serumphosphor sich bei Erwachsenen auf das für das Kindesalter charakteristische Niveau von ungefähr 5 mg-% hebt. Auch die Abnahme des Serumphosphorgehaltes von 5 auf 2 mg-% bei florid rachitischen Säuglingen (HOWLAND-KRAMER, FREUDENBERG-GYÖRGY) spricht in ähnlichem Sinne. Zeiten der Knochenbildung gehen also mit höherem Serumphosphor einher als jene, in denen die Knochenbildung sistiert. Ob nun die Knochenbildung bzw. ihr Unterbleiben physiologisch (Kindesalter, Erwachsenenalter) oder pathologisch (Callusbildung, Rachitis) ist, scheint dabei keine Rolle zu spielen. Dies ist um so auffallender, als eben die Parathyreoideauforschung auf die Unterschiede von Knochen- und Callusbildung hingewiesen hat.

Der Serumphosphor zeigt also ontogenetisch kein dem Serumcalcium entgegengesetztes Verhalten, nur ist die Abnahme des Serumkalkes mit fortschreitendem Alter weit geringer als die Abnahme des Phosphors. Auch scheint die Veränderung des Phosphorspiegels keine langsam-stetige, wie die des Kalkes, sondern eine ungefähr am Ende der Wachstumperiode plötzlich einsetzende zu sein. Das anorganische Serumphosphat zeigt auch jahreszeitliche Schwankungen. HESS-LUNDAGEN, wie auch GYÖRGY-BREHME-BRAHDY fanden eine Erhöhung der Serumphosphatwerte im Frühjahr. Ihre Daten beziehen sich auf Säuglinge und Kleinkinder. Dieser Frühjahrsgipfel ist keine Besonderheit dieser Altersklassen: Bei Erwachsenen fanden HAVARD-REAY im Januar die niedrigsten, im Sommer die höchsten Zahlen. Inwieweit diese Schwankung, wie dies von genannten Autoren vermutet wird, mit dem Wachstum und der erhöhten Ultraviolettstrahlung im Frühling (WADE H. BROWN, zit. W. HEUBNER), inwieweit mit der „hormonellen Frühjahrskrise“ zusammenhängt, läßt sich in Anbetracht der innigen Beziehung, in der sie zueinander stehen, schwer entscheiden.

Auf Wirkung von Parathormon (ob endogenen oder exogenen Ursprungs) kommt es zu einer Senkung des anorganischen Serumphosphatspiegels (COLLIP, bei Säuglingen BREHME-GYÖRGY). Der Phosphatspiegel steht also auch hier in umgekehrtem Verhältnis zum Kalkspiegel, und zwar mit beinahe mathematischer Genauigkeit, so daß das Produkt der beiden Zahlen praktisch unverändert bleibt ($Ca \times P = 40$, HOWLAND-KRAMER). Bei partiellem oder totalem Ausfall der Nebenschilddrüsenfunktion und im Tierexperiment kommt es zu einer Hyperphosphatämie (um und über 10 mg-%, als Pendant der Hypocalcämie: GREENWALD, PINCUS-PETERSEN-KRAMER, SALVESEN, PARHON-WERNER), $Ca \times P$ bleibt also auch in diesen Fällen konstant (an Hand von 354 Parallelbestimmungen von P und Ca, ALBRIGHT-BAUER-COCKRILL-ELLSWORTH). Diese Regel wird nur im fortgeschrittenen Stadium der Parathormonüberdosierung durchbrochen. Erreicht nämlich als Folge von wiederholten großen Parathormongaben der Serumkalkspiegel Werte über 14—15 mg-%, so nimmt die stetige Abnahme des Serum-P ein Ende und auch dieses beginnt zu steigen (ALBRIGHT - BAUER - ROPES - AUB, ESAU-STOLAND). Zum Verständnis dieser

Tatsache sei auf die äußerst interessante und lehrreiche, wenn auch vielfach nur Hypothesen bietende Arbeit von BREHME-GYÖRGY verwiesen. Zu gleicher Zeit kommt es zu einer Abnahme des Serumkalkes, doch bewegt sich diese in nur engen Grenzen und steht zur Veränderung des Phosphatspiegels in keinem Verhältnis.

Bei Rachitis ist $Ca \times P = 30$, bei Gesunden und bei in Ausheilung begriffener Rachitis > 40 (HOWLAND-KRAMER). Die Tetanie wird mit dieser Formel differentialdiagnostisch überhaupt nicht erfaßt. Die von GYÖRGY empfohlene Formel $\frac{Ca}{P}$ beträgt bei Gesunden etwa 2,0, bei der floriden Rachitis etwa 3,5, bei der Tetanie etwa 1,4 (GYÖRGY. Der Durchschnittswert für Tetanie wurde an Säuglingen mit idiopathischer Tetanie ermittelt). Als differentialdiagnostisches Hilfsmittel für die Erkennung einer Hypoparathyreose ist selbst der Quotient $\frac{Ca}{P}$ nur von einer beschränkten Brauchbarkeit, denn dieser Zustand geht zwar meist, doch bei weitem nicht immer mit einer merklichen Veränderung des physiologischen Mineralstoffwechsels einher.

Die Ausscheidungsverhältnisse des P verändern sich auf Wirkung der verschiedenen Funktionszustände der Nebenschilddrüsen mit denjenigen des Ca parallel und nicht wie der Blutspiegel, entgegengesetzt. Der Phosphor wird fast zur Gänze durch Darm und Nieren eliminiert, nur etwa 0,1% der Gesamtausscheidung fällt auf die Haut (TAYLOR). Nebenschilddrüsenhyperfunktion oder Extraktzufuhr führen zu einer vermehrten Ausscheidung. An der Mehrausscheidung nehmen fast ausschließlich die Nieren Teil, der Phosphatgehalt des Stuhles bleibt beinahe unverändert. Die Phosphatbilanz wird negativ. Hypofunktion der Nebenschilddrüse (oder Parathyreoidektomie) geht im Einklang mit der bereits besprochenen P-Retention mit einer verminderten Phosphatausscheidung einher (GREENWALD, GREENWALD-GROSS).

Für die Entstehung von Krankheitserscheinungen ist wohl nicht so sehr der absolute Gehalt des Plasmas an Calcium und Phosphor, als vielmehr der Gehalt — und vielleicht die Relation — ihrer einzelnen Zustandsformen von Belang.

Der Kalk ist in der Blutflüssigkeit in mindestens drei Zustandsformen enthalten. Durch die Dialyse wird ein nicht diffusibler (kolloidaler) Anteil von dem diffusiblen (krystalloiden) abgetrennt, der seinerseits wieder in zwei Fraktionen zu teilen ist, und zwar in eine ionisierte, mit positiver elektrischer Ladung, und in eine elektrisch neutrale. SPIEGLER-STERN trennen durch Ultrafiltration den ionisierten Kalk, durch Elektroultrafiltration die neutralen Kalksalze vom kolloidalen Restkalk, eine Methode, die nur von ungefährender Genauigkeit ist (KLINKE). Wie sich der Kalk quantitativ zwischen den einzelnen Zustandsformen verteilt, läßt sich überhaupt nur annähernd bestimmen, denn die dazu angewandten Methoden sind alle mit Fehlerquellen behaftet, welche größtenteils durch den Umstand verursacht sind, daß der nicht diffusible und der elektrisch neutrale Anteil im Laufe der Trennung leicht in die ionisierte Form übergehen. Die folgenden nach HEUBNER berechneten Werte sollen nur zur ungefähren Orientierung dienen. Rechnet man für die Blutflüssigkeit des gesunden Menschen mit einem Kalkgehalt von 11 mg.%, so entfallen davon auf den nicht diffusiblen kolloidalen Anteil mehr als $\frac{2}{6}$, also ungefähr 4—5 mg.%, von den für die krystalloide Form verbleibenden $\frac{4}{6}$ kommt etwas weniger als $\frac{3}{6}$, also ungefähr

5—4 mg-% auf die nicht ionisierte kristalloide Form und nur $\frac{1}{6}$, d. h. ungefähr 2 mg-% auf die ionisierte Form (auch CORTEN kommt mit elektrometrischer Untersuchung zur gleichen Zahl). Der nicht ionisierte Anteil befindet sich wahrscheinlich in komplexen Bindungen, der nicht diffusibel wohl an Eiweiß gebunden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß an dem Zustandekommen dieser Bindung das Nebenschilddrüsenhormon mitwirkt (so auch HEUBNER), CAMERON-MOORHOUSE hält sogar eine chemische Beteiligung für möglich! HASTINGS-MURRAY-SENDROY sind in der Bewertung ihrer „in vitro“-Untersuchungen sehr vorsichtig, lassen die Türe zu einer solchen Auffassung offen, ohne sich zu ihr zu bekennen. Andere sind wiederum der Meinung, daß der primäre Angriffspunkt des Nebenschilddrüsenhormons der ionisierte Anteil ist (GYÖRGY).

Sehr interessant sind die Beobachtungen von SPIEGLER-STERN, die an Menschen gemacht worden sind. Sie untersuchten den Anteil der drei Zustandsformen am Gesamtkalk (mit ihrer oben angegebenen Trennungsmethode der einzelnen Anteile) bei Gesunden vor und nach Injektion von 100 Einheiten Parathormon, dann bei einer Patientin vor, im Laufe und nach Beendigung einer Parathormonkur. Parallel mit den Kalkbestimmungen wurde meist auch die galvanische Erregbarkeit ermittelt. Es stellte sich heraus, daß für das Auftreten von tetanischen Erscheinungen, wie auch für die Erhöhung der galvanischen Erregbarkeit die Menge des kolloidalen Anteils ausschlaggebend ist, und zwar in der

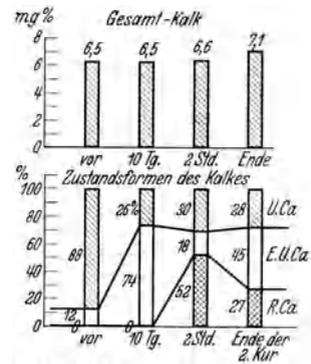


Abb. 1. (Nach SPIEGLER-STERN.)

Weise, daß eine Abnahme des kolloidalen Kalkes die galvanische Erregbarkeit und die Krampfbereitschaft erhöht, seine Zunahme sie erniedrigt, wobei der Gesamtkalk gar nicht oder nur unwesentlich verändert zu sein braucht. Zur Kompensation des Ausfalles des kolloidalen Kalkes erhöht sich der ultrafiltrable Kalkanteil (der am mobilsten ist und dessen Ergänzung aus den Depots am einfachsten vor sich gehen kann) ganz beträchtlich. Im tetanischen Anfall kann der kolloidale Anteil ganz verschwinden, auch der elektroultrafiltrable neutrale Salzanteil senkt sich stark (auf 12% des Gesamtkalkes), während der ultrafiltrable (Ionen-) Anteil die enorme Höhe von 88% des Gesamtkalkes erreicht. Dies entspricht trotz des erniedrigten Gesamtkalkes von 6,5 mg-% noch immer dem auch absolut sehr hohen Wert von 5,7 mg-%. 10 Tage nach Beginn der Behandlung mit täglich 50 Einheiten Parathormon subcutan war bei gleich hohem Gesamtkalkspiegel noch immer kein kolloidal gebundener Kalk im Blute zu finden, der elektroultrafiltrable Kalk stieg jedoch auf 74%, bei einem gleichzeitigen Sinken des ultrafiltrablen Anteils auf 26%! In diesem Stadium trat 2 Stunden nach Injektion von 100 Einheiten Parathormon der kolloidale Kalk wieder zum Vorschein und zwar schnellte er auf Kosten des Salzkalkes bei gleichbleibendem Gesamtkalkspiegel von 0 auf 52% empor, während der ultrafiltrable Kalk praktisch unverändert blieb (28%)! Die Verhältnisse sind, ergänzt mit denen nach Beendigung der Kur, in Abb. 1 (entnommen der Arbeit von SPIEGLER-STERN) übersichtlich wiedergegeben. Maßgebend und bestimmend für das Auftreten und Verschwinden der Nebenschilddrüseninsuffizienz-Erscheinungen wäre demnach eine Verminderung bzw.

Erhöhung nicht des ionalen, sondern des kolloidalen Anteils des Gesamtkalkes, die sich auch bei unvermindertem Gesamtkalk auswirken würde.

Gegen die Untersuchungen von SPIEGLER-STERN lassen sich zwei Einwendungen erheben. Erstens ist auch ihre Methodik zur Bestimmung der einzelnen Zustandsformen des Blutkalkes nicht geeignet. Ionisierter Kalk kann nicht mit dem ultrafiltrablen, Salzkalk nicht mit dem elektroultrafiltrablen Kalk gleichgesetzt werden. Das wäre aber unseres Erachtens bedeutungslos, denn höchstens würde sich der Mechanismus der hypoparathyreoiden Übererregbarkeit statt mit den Begriffen des ionalen, neutralen und kolloidalen Kalkes mit den handgreiflicheren des ultrafiltrablen, elektroultrafiltrablen und Restanteils erklären lassen. Schon schlimmer ist, daß auch diese Anteile mit der angegebenen Methodik nicht genau genug erfaßt werden können. Die zweite Einwendung bezieht sich auf den Widerspruch im Verhalten der Gesunden und der Tetaniekranken auf Hormonzufuhr. An Hand ihrer Beobachtungen bei einer infolge Strumektomie an hypoparathyreoider Tetanie leidenden Kranken nehmen Verfasser eine restkalkvermehrnde Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons an, die in erster Reihe zu Schaden des ionisierten Kalkanteiles erfolgt. Demgegenüber stehen ihre 3 normalen Fälle, bei welchen auf Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons einmal eine Vermehrung, einmal eine Verminderung, das drittemal praktisch keine Veränderung des Restkalkanteils eintritt. Dabei — und das fällt noch schwerer ins Gewicht — ist in den Normalfällen die Zunahme des kolloidalen Kalkes mit einer Erhöhung, ihre Abnahme mit einer Verminderung der galvanischen Erregbarkeit verbunden, während andererseits dieselbe Abnahme des kolloidalen Kalkes auch für die Tetanie mit ihrer erhöhten Nervenerregbarkeit verantwortlich sein soll. Die Normalfälle bestätigen also die in einem einzigen Falle bei der Tetanie gewonnene Erfahrung keineswegs.

Die Wichtigkeit der Abnahme des Restkalkes für die Entstehung der Tetanie betont auch BEZNÁK, der den Restkalk durch Schütteln mit Knochenpulver aus dem Serum entfernte. Mit den Folgen der Parathyreoidhormoninjektionen auf die Zustandsformen des Restkalks befaßt sich auch CANTAROW. Die Erhöhung des nicht diffusiblen Anteils nach Parathormoninjektion und sein Verschwinden bei Parathormonmangel sprechen unseres Erachtens dafür, daß das Parathormon für das Zustandekommen der kolloidalen Bindung des Kalkes notwendig, bzw. an ihm sogar chemisch beteiligt ist, wie dies von HEUBNER, CAMERON-MOORHOUSE, HASTINGS-MURRAY-SENDROY, BOGOMOLEZ (zit. JUDINA) angenommen bzw. für möglich gehalten wird.

Im Zusammenhang mit der hier entwickelten Hypothese ergibt sich eine Reihe von Fragen, deren experimentelle Erforschung durch SPIEGLER-STERN hoffentlich schon in Angriff genommen wurde. Erhebt sich nach intravenöser Injektion von *ionisierten* Kalksalzen bei Tetaniekranken der *kolloidale* Anteil des Blutkalkes? Denn Kalksalze bringen bekanntlich den Anfall zum Stillstand. Es wäre auch von großem Interesse, zu wissen, wie sich die anderen tetanieverhütenden oder coupierenden Maßnahmen nach Parathyreoidektomie auf die Zustandsformen des Blutkalkes auswirken. Ist der kolloidale Anteil bei RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit auch prozentuell wesentlich erhöht? Die bejahende Beantwortung schon dieser Fragen würde zur Stützung der Hypothese wesentlich beitragen. Bis dahin fallen die mit einer biologischen Methode angestellten

schönen Versuche von TRENDELENBURG-GOEBEL, die für die Abnahme gerade des ionisierten Kalkes im Serum der tetanischen Katze sprechen, schwer gegen die Hypothese von SPIEGLER ins Gewicht. Auch MORITZ, FREUDENBERG-GYÖRGY und GYÖRGY vertreten den Standpunkt, wonach die Abnahme der Ca-Ionenkonzentration von Belang ist. Demgegenüber steht die Beobachtung von CRUICKSHANK, wonach der diffusible Kalk in der parathyreopriven Tetanie vom normalen 60—70% auf 94% des Gesamtkalkes steigt.

Bezüglich der Phosphorfraktionen konnte BOMSKOV in ausgedehnten Untersuchungen die Verschiebung der Phosphorfraktionen in Kaninchen- und Hundeblood mit zunehmendem Alter feststellen, und zwar einen Abfall der Gesamphosphata u. a. auch des anorganischen Phosphats und eine steigende Tendenz des säureunlöslichen Phosphats. Ob und in welchem Maße und auf welchem Gebiete diese Unterschiedlichkeiten in der Zusammensetzung des kindlichen Blutphosphatpiegels von jenem des Erwachsenen in der Nebenschilddrüsenpathologie eine Rolle spielen, ist vorderhand noch eine offene Frage und kann hier nicht einer Prüfung unterzogen werden.

Von gewissem Interesse ist mit Rücksicht auf die Parathormonwirkung die Verteilung des Kalkes zwischen Blutkörperchen und Plasma. Das Gesamtblut enthält nach JANSEN ungefähr 7,5 mg Ca auf 100 ccm, nach KRAMER-TISDALL zwischen 5 und 7 mg-%, nach BÄR zwischen 5,6—7,1 mg-%. KRAMER-TISDALL kommen von der Bestimmung des Plasma- und des Gesamtblutkalkes rechnerisch zu dem Resultate, daß die Blutkörperchen kein Calcium enthalten. Auch STEWART-PERCIVAL vertreten die Ansicht, daß die Blutkörperchen keinen oder nur verschwindend wenig Kalk enthalten und daß gegenteilige Befunde durch nicht vollständig entfernte Plasmareste zustande kommen dürften (ähnlich schon HOWLAND-MARRIOTT, MARRIOTT-HOWLAND und LAMERS). PARNAS-JASINSKI ermittelten einen Kalkgehalt der Blutkörperchen von ungefähr 7,5 bis 8% des Kalkgehaltes, den sie im Plasma gefunden haben, also ungefähr 1 mg-% (ähnlich auch CRUICKSHANK). Bei Neugeborenen der ersten 12 Lebens-tage enthalten die Blutkörperchen nach JONES durchschnittlich 5 mg-%. Zieht man noch den hohen Plasmakalkgehalt (12,3 mg-%, JONES) und die hohe Zahl der roten Blutkörperchen der Neugeborenen in Betracht, so wird man gewahr, mit welcher großen Reserve das Kind ins Leben tritt; in Anbetracht der Kalk- und Phosphatarmut der Frauenmilch sicherlich eine Tatsache von Bedeutung. Bei einer kalkarmen Fütterung parathyreoidektomierter Hunde sinkt zuerst der Kalk der Blutkörperchen und erst später der Serumkalk (Hundeversuche von BÄR). Die tetanischen Hunde CRUICKSHANK^s verloren 54,4% ihres Blutkörperchenkalkgehaltes, während der gleichzeitige Verlust an Plasmakalk nur 35,2% betrug. Demnach würden die Blutkörperchen sozusagen das „Handdepot“ der Serumkalkregulierung bilden, das Knochenpot wird erst nach ihrem Erschöpfen in Anspruch genommen werden.

Untersucht man den Gehalt des Blutes an *Kalium*, *Natrium*, *Magnesium* usw. vor und — zu geeigneten Zeitpunkten — nach Injektion eines Nebenschilddrüsenextraktes, oder aber vor und nach einer totalen Parathyreoidektomie, so wird ein Einfluß der Nebenschilddrüsentätigkeit auf den Umsatz auch dieser Mineralien nicht zu leugnen sein. Die engen Wechselbeziehungen der einzelnen Ionen, erwachsen aus dem Bestreben des Organismus, sein Ionengleichgewicht auch unter endogen oder exogen veränderten Bedingungen aufrechtzuerhalten,

machen das leicht verständlich. Der LOEBSche Quotient, die RONA-TAKAHASHI-sche Formel und ihre von GYÖRGY aufgestellten Modifikationen sind eben alle dem wissenschaftlichen Streben entspringen, die unter den Ionen bestehenden Wechselbeziehungen in für Theorie und Praxis brauchbare Gleichungen zu bringen. Aus dem erweiterten LOEBSchen Quotienten, $\frac{\text{K, Phosphate, OH, HCO}_3}{\text{Ca, Mg, H, Hyperosmose}}$, folgt zwangsläufig, daß Veränderungen des Blutkalkes, falls das Ionengewicht hergestellt werden soll und kann, Veränderungen anderer Glieder des Quotienten nach sich ziehen muß. So wäre die Wirkung des Parathormons auf K und Mg auch mittelbar durch die Kalkveränderung entstanden zu denken. Tatsächlich vermehrt sich im Blute das Kalium sowohl nach intravenöser Kalk-, als nach subcutaner Parathormonzufuhr: Die Erhöhung des Kaliumspiegel ist gering (BERENCZY). Widersprechende Daten enthalten die Arbeiten von WEBER-KRANE und CONDORELLI. Erstere konnten nach Kalkzufuhr keine nennenswerte Änderung des Blutkaliumspiegels feststellen, nach letzterem soll die Zufuhr von Nebenschilddrüsenextrakt sogar eine Senkung desselben bewirken. Mit CONDORELLIs Beobachtungen im Einklang fanden TISDALL-KRAMER-HOWLAND bei Säuglingstetanie eine wenn auch recht mäßige Vermehrung des Blutkaliums. Die Ergebnisse von BERENCZY wurden wiederum von GUASSARDO bekräftigt, der nach Parathyreoidin das Kalium erhöht fand. Die einander widersprechenden Daten der verlässlichen Forscher sind wohl dem Umstande zuzuschreiben, daß die Ergebnisse schon mit Rücksicht auf die Zweiphasenwirkung des Nebenschilddrüsenextraktes (HOFF-HOMANN) verschieden ausfallen müssen, je nachdem man den Zeitpunkt der Blutentnahme früher oder später wählt. Die Zweiphasen- (wohl auch Mehrphasen-) Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons konnte übrigens nicht genug genau erforscht werden, da die Untersuchungen auf P, Ca, Mg, Ph usw. eine Blutmenge erfordern, deren wiederholte Entnahme bei Reihenuntersuchungen nicht wohl möglich ist. Die Wirkung von Parathyreoidhormonzufuhr bzw. -ausfall auf das Blutmagnesium läßt sich schwer beurteilen, weil große Schwankungen des Blutmagnesiumgehaltes noch physiologisch sein können (s. W. HEUBNER). SCHOLZ beschreibt eine vorübergehende Erhöhung des Mg-Spiegels nach Parathormoninjektion, auch nach Dosen, die in bezug auf Blutkalk noch unterschwellig waren.

3. Eiweißstoffwechsel.

Es wurde schon erwähnt, daß von den Säugetieren die fleischfressenden viel empfindlicher gegen die Parathyreidektomie sind als die pflanzenfressenden. — Füttert man parathyreidektomierte Tiere, den mustergültigen Versuchen von BLUM folgend, mit fleischloser Kost, so erliegen diese Tiere später den Folgen des Eingriffes als solche, die mit Fleisch gefüttert wurden. Ein Teil der Tiere bleibt sogar (eventuell nach Überstehen eines tetanischen Anfalles kurz nach dem Eingriff) dauernd gesund, wird aber durch einen Übergang zur Fleischkost schnell dem Tode zugeführt. In gleichem Sinne berichten schon MARINE, wie auch PATON-FINDLAY. Die Fütterung von faulem Fleisch wirkt besonders schnell tetaniaauslösend (LUCKHARDT-ROSENBLUM, DRAGSTEDT-PHILLIPS-SUDAN).

Treten diese schweren Erscheinungen bei Fleischfütterung von Tieren, die ihres Nebenschilddrüsenapparates *nicht* verlustig geworden sind, in anderer

Hinsicht aber von den ektomierten Tieren sich in nichts unterscheiden, *nicht* auf, so ist das ein Beweis dafür, daß es eben die Nebenschilddrüsen sind, die diese bösen Folgen der Fleischkost verhüten. Die Nebenschilddrüse greift also in den Eiweißstoffwechsel in einer sehr wirksamen Weise ein. Wo der Angriffspunkt, wie die Art der Schutzkraft des Nebenschilddrüsenhormons, dies alles ist noch nicht ausgetragen. Daß der Eiweißstoffwechsel in seinem Ablauf vom Nebenschilddrüsenhormon tatsächlich beeinflußt wird, erhellt auch daraus, daß bei Parathormonvergiftung (durch oft wiederholte Injektionen von nicht einmal großen Mengen eines Nebenschilddrüsenextraktes, COLLIP) eine enorme Erhöhung der Rest-N-Werte der Versuchstiere festgestellt werden konnte. Bei Kaninchen blieben in den Versuchen von HAJÓS-MAZGON die täglich wiederholten Parathormoninjektionen ohne nennenswerten Einfluß auf den Reststickstoff. Bei Urämikern wiederum konnten RÉMOND-MINVIELLE durch Nebenschilddrüseninjektion eine Abnahme des Rest-N erzielen.

Die prompt tetanigene Wirkung des faulen Fleisches läßt sich am einfachsten durch die Resorption von toxischen Eiweißprodukten erklären. Dafür spricht auch, daß eine Obstipation, bei welcher das längere Verweilen der Speisen im Darm die Resorption größerer Mengen von bakteriellen Zersetzungsprodukten ermöglicht, gleichfalls zum Manifestwerden einer bisher latenten Tetanie führt (DRAGSTEDT-PHILLIPS-SUDAN). Durch erleichterte Resorption kann auch die gleiche Wirkung der Chemikalien erklärt werden, die die Darmschleimhaut schädigen. SPADOLINI fand übrigens bei parathyreoidektomierten Tieren spontane Veränderungen der Darmschleimhaut und führt den ganzen Symptomenkomplex auf die Wirkung der durch die erkrankte Darmschleimhaut tretenden toxischen Produkte zurück. Dagegen wird der Ausbruch der parathyreoopriven Tetanie verhütet durch all jene Maßnahmen, die die Entstehung bzw. Resorption der toxischen Abbauprodukte zu verhindern oder aber ihre rasche Eliminierung aus dem Organismus herbeizuführen geeignet sind. Das Entstehen von Fäulnisprodukten wird verhindert, indem man den Fäulnisbakterien die Lebensbedingungen nimmt. Zu diesem Zwecke fütterten DRAGSTEDT-PHILLIPS-SUDAN, DRAGSTEDT-PEACOCK parathyreoidektomierte Tiere mit einer äußerst kohlehydratreichen Diät, bestehend aus Weißbrot, Milch und großen Mengen von Lactose. Es kam zu Gärungsstühlen mit entsprechender Darmflora, und wohl infolge der Hemmung der Tätigkeit der proteolytischen Darmbakterien blieb die Tetanie aus. Verhindert man den Eintritt von Fäulnisprozessen im Darm nicht, so läßt sich noch immer die Tetanie verhüten, in dem man die Resorption der entstehenden Fäulnisprodukte verhindert. Dies kann auf zweierlei Art geschehen. Man kann sie schnell aus dem Darmkanal entfernen, was durch Abführmittel zu erreichen ist. Man verwendet hierzu am besten Seifenklistiere, denn reizende Mittel können infolge Reizung der Darmschleimhaut und dadurch erleichterte Resorption der Fäulnisprodukte einerseits, erleichterte Ausscheidung von Calcium (LUCKHARDT-COMPERE) andererseits, bei latenter Tetanie den Krampfanfall auslösen! (MARINE, LUCKHARDT-COMPERE, SPADOLINI). Man kann sie auch ohne für ihre schnelle Passage zu sorgen an adsorptionsfähige Substanzen binden, die vom Darmkanal nicht resorbiert werden. DRAGSTEDT-SUDAN verwenden hierzu Kaolin in täglichen Mengen von 50—200 g, dessen Heileffekt aber von LARSON-ELKOURIE auf Grund ihrer Nachuntersuchungen angezweifelt wird. — Läßt man es unter Weglassung obiger Maßnahmen zu

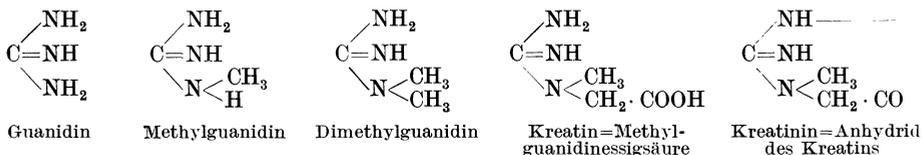
einer Entstehung und Resorption der unbekanntem toxischen Produkte kommen, so kann das Tier noch gerettet werden, falls man für die rasche Ausschwemmung der schädlichen Abbauprodukte sorgt. Diesem Zwecke dient die Erhöhung der Diurese mit großen Mengen von intravenös eingeführter RINGERScher Lösung, und zwar auch dann, wenn sie kein Ca enthält (LUCKHARDT-ROSENBLOOM), mithin der Einwand, es handle sich um eine verkappte Kalkzufuhr, nicht mehr zu Recht besteht. Der Erfolg blieb auch dann nicht aus, wenn die thyreoparathyreopriven Hunde an einer hauptsächlich aus Fleisch bestehenden Diät gehalten wurden.

Die Suche nach dem „Giftstoff“, der für den Ausbruch der Tetanie bei den ihrer Nebenschilddrüse beraubten Tieren verantwortlich zu machen wäre, und dessen schädliche Wirkung bei den Gesunden eben durch das Nebenschilddrüsenhormon vereitelt wird, führte bisher zu keinem befriedigenden Resultate. Die meisten Anhänger hatte noch die Annahme, es handle sich um die Guanidinbasen, Methyl- und Dimethylguanidin (NOEL PATON, NOEL PATON-FINDLAY, BIEDL, HERXHEIMER, in früheren Arbeiten FRANK, FRANK-STERN-NOTHMANN, HAMMETT, die Bedeutung für und durch den Kalkstoffwechsel anerkennend VINES, FRANK-KÜHNAU, YAMAOKA, KÜHNAU, YOSHIMOTO, TRAUT). Sie glaubt sich auf eine Reihe von Beobachtungen, in erster Linie auf den vermehrten Guanidingehalt des Blutes und des Urins parathyreopriv Tetaniker (KOCH, BURNS-SHARPE) und auf die Gleichheit der Symptome von Guanidinvergiftung und Parathyreoidinsuffizienz (PATON) stützen zu können. Schon PATON selbst erhebt aber Bedenken gegen die Verlässlichkeit der zur Guanidinbestimmung üblichen Methoden und GREENWALD konnte die Unzulänglichkeiten derselben klar demonstrieren. GREENWALD konnte zeigen, daß die Guanidinbasen im Harn ursprünglich gar nicht vorhanden sind und erst im Laufe und infolge der Untersuchung entstehen. Tatsächlich konnten weder die obigen Angaben von PATON, noch diejenigen von BURNS-SHARPE bei den Nachuntersuchungen bestätigt werden. RAIDA-LIEGMANN gelang es wiederum zu zeigen, daß nach Thyreoparathyreoidektomie beim Hunde so wenig Guanidin im Blut nachgewiesen werden kann, das nicht einmal zur Vergiftung einer kleinen Maus genügen würde. Im Gegensatz zu parathyreopriven zeigen guanidinvergiftete Tiere keine Verminderung ihres Serumkalkes im akuten Stadium (im Gegensatz zu WATANABE und teils zu BAYER, die gewissermaßen noch zu dieser Auffassung neigen, stehen heute schon die verlässlichsten Forscher, wie SALVESEN, NELKEN, COLLIP-CLARK, DRAGSTEDT-SUDAN auf diesem Standpunkt) und auch keine Defekte des Zahnbeines und der Schmelzbildung oder Trübung der Augenlinse im chronischen Stadium der Tetanie (BAYER-FORM). Die anorganischen Phosphate jedoch waren auch bei der Guanidintetanie erhöht (Kaninchen: NELKEN, WATANABE). Die Kalkmedikation, die bei der Unterdrückung des parathyreopriv-tetanischen Anfalles von so gutem Erfolge ist, läßt uns bei der Guanidintetanie in Stich (KLINGER, BAYER). Wenn die Aufgabe der Nebenschilddrüse in der Neutralisation der im Stoffwechsel entstandenen Guaninderivate bestünde, so müßte auch die experimentelle Guanidintoxikose durch Nebenschilddrüsenhormon zu heilen sein. Dem ist aber nicht so, wie die diesbezüglichen Versuche von COLLIP-CLARK, HERXHEIMER, SÜSSMANN (zu kleine Dosen!) beweisen. Auf Grund zahlreicher, hier nicht anführbarer weiterer Einzelbeobachtungen kann man wohl von einer Ähnlichkeit der Symptome

(UNDERHILL-BLATHERWICK, BURNS, WATANABE, BAYER-FORM, GYÖRGY-VOLLMER, LARSON-ELKOURIE, ELKOURIE-LARSON, BERENCSY), doch keinesfalls von einer *Identität* der beiden Krankheitsformen sprechen. Die Nebenschilddrüse ist mehr als ein Regler des Eiweißstoffwechsels und sie einfach als ein Entgiftungsorgan von toxischen Eiweißprodukten hinzustellen, wäre sicherlich verfehlt.

Es gibt auch solche Autoren, die einen eklektischen Standpunkt in dieser Frage einnehmen. So FRANK, der die Bindung des Guanidins an das Gewebe für seine Kalkarmut verantwortlich macht. Der Kalk würde seiner Ansicht nach auf eine näher nicht umschriebene Weise aus den Geweben verdrängt. CABITTO-ROSSO sind der Meinung, daß die Nebenschilddrüse unmittelbar nur den Blutguanidingehalt regelt. Das Guanidin wirkt seinerseits auf das Ionen-gleichgewicht in der Weise, daß die Vermehrung des Blutguanidins (verursacht durch die Nebenschilddrüsenhypofunktion) als eine Art von Zwischenhormon eine Verschiebung des $\frac{K}{Ca}$ -Quotienten zugunsten des Zählers nach sich zieht. Wir sehen nicht ein, inwiefern diese Hypothesen, die über Allgemeinheiten nicht hinausgehen, zum Verständnis des komplizierten Mechanismus der Nebenschilddrüsenwirkung etwas beitragen können.

Die Guanidinhypothese ist nach alledem sicherlich nicht *die* Lösung des Problems, aber ein Wegweiser für weitere Forschung und in diesem Zusammenhange verdient die nahe strukturelle Verwandtschaft von Methyl- (Dymethyl-) Guanidin und Kreatin bzw. Kreatinin besonders seitens der Kinderärzte erhöhte Aufmerksamkeit.



Die Guanidinbasen — und zu diesen gehören auch Kreatin und Kreatinin — stehen nicht nur zu den Nebenschilddrüsen in Beziehung, sondern bekannterweise auch zur Muskelarbeit. Das Phosphagen, die Phosphorsäureverbindung des Kreatins, ist, wie dies von FISKE-SUBBAROW und den EGGLETONS nachgewiesen wurde, im Muskel enthalten, wird bei der Muskeltätigkeit aufgespalten und — in Anwesenheit von Sauerstoff — in der Erholungsphase resynthetisiert. — Kreatinin ist demgegenüber, wie THANNHAUSER betont, ein echter Schlackenstoff und Endprodukt des Kreatinstoffwechsels. Die Kreatininausscheidung ist beim Menschen physiologisch, und zwar scheiden Männer mehr aus als Frauen, Erwachsene mehr als Kinder. Demgegenüber gelangt Kreatin bei Erwachsenen unter normalen Bedingungen nicht zur Ausscheidung. Bei Kindern jedoch ist auch die Kreatininausscheidung physiologisch. Aber auch die Frauen, bei denen, wie erwähnt, die Kreatininausscheidung hinter derjenigen der Männer zurückbleibt, kommt es noch leicht zu Kreatininausscheidung, sobald das Gleichgewicht des Organismus durch die Periode oder durch die Schwangerschaft gestört ist. Unter pathologischen Verhältnissen kann es auch bei Erwachsenen beider Geschlechter dazu kommen. Überblickt man die Zustände, die eine über die Norm gehende Ausscheidung von Kreatin bzw. Kreatinin aufweisen, so fällt es auf, daß bei vielen unter ihnen

eine absolute oder relative Insuffizienz der Nebenschilddrüsentätigkeit besteht oder mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Dies gilt für die Chorea minor, bei welcher Krankheit durch die Arbeiten von LENART-V. LEDERER eine Hypofunktion der Nebenschilddrüse wahrscheinlich gemacht worden ist. Dies gilt aber auch für das Kindesalter, die Schwangerschaft, das Wochenbett, die meisten Fieberzustände, einen Teil der Infektionskrankheiten. In all diesen Zuständen kommt es bekanntlich verhältnismäßig leicht zu spasmodischen Erscheinungen. Kommt es dazu, so handelt es sich wohl um Individuen, deren Nebenschilddrüsentätigkeit den gewöhnlichen Verhältnissen noch gewachsen ist, bei etwas erhöhten Anforderungen jedoch ihre *relative* Insuffizienz zum Vorschein kommt. Bei den Infektionskrankheiten von Kindern summieren sich die der Nebenschilddrüsentätigkeit gestellten Aufgaben, und so sehen wir die Krämpfe bei den Infektionskrankheiten und sonstigen Fieberzuständen von Kindern im Verhältnis zu ihrem Vorkommen bei Erwachsenen gehäuft auftreten. Auch in den Werten der Kreatin-Kreatininausscheidung spiegelt sich das Zusammentreffen der beiden die Ausscheidung erhöhenden Komponente: Infektion und Kindesalter zurück. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Nebenschilddrüseninsuffizienz und Guanidinbasenausscheidung ist wohl vorhanden. Er ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach kein unmittelbarer, sondern eben über dem veränderten Muskeltonus entstanden. Dafür spricht schon die Beobachtung von KRAUSS, der bei einem Spättetanus (ohne Fieber!) die Kreatininausscheidung wesentlich erhöht fand. Der Zusammenhang zwischen Nebenschilddrüsenfunktion und N-Ausscheidung erhellt auch daraus, daß die Gesamt-N- und auch die Guanidinbasenausscheidung nach Nebenschilddrüsenfütterung bei Hunden sich vermindert (AOKI).

Zieht man die später (S. 404 f.) noch zu erörternden mannigfachen Beziehungen von Nebenschilddrüse und Vitamin D in Betracht, so ist eine gewisse Bedeutung auch den Versuchen von LIEBESNY zuzusprechen, der die Kreatininausscheidung von Hunden mittels sehr intensiver Quarzlichtbestrahlung vermindern konnte. Dieser Befund konnte von EICHELBERGER bestätigt werden, der seine Versuche auch auf Sonnenlichtbestrahlung ausgedehnt hatte. Die Kreatininausscheidung war zur Zeit der Sonnenexposition erhöht, sank aber nachher auf die Dauer einiger Stunden unter die normalen Werte. Die Bestrahlung in den Sommermonaten hatte einen größeren Effekt auf die Ausscheidung als das Sonnenlicht im Herbst.

4. Wasserhaushalt.

Bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit (Ostitis fibrosa cystica generalisata), die bewiesenermaßen durch die Hyperfunktion der Nebenschilddrüse verursacht ist, kommt es oft zu einer Polydipsie und Polyurie. Die Polydipsie ist hierbei nicht Ursache sondern Folge der Polyurie, denn letztere setzt auch bei verminderter Flüssigkeitsaufnahme ein (AUSTIN-MATTHEWS). Ab und zu kann die Polyurie hohe Grade erreichen; NÄGELSBACH berichtet über einen Fall mit einer Urinausscheidung von 13 Liter. Nach Entfernung der erkrankten bzw. vergrößerten Nebenschilddrüse verschwinden auch Polydipsie und Polyurie (BOYD-MILGRAM-STEARNs), mitunter kann es auch zu einer bedrohlichen Oligurie kommen (McCANN). Die Polyurie ist oft — zum Teil wenigstens — renal bedingt. Bei dem Hyperparathyreoidismus, wie er sich in der RECKLING-

HAUSENSCHEN Krankheit manifestiert, ist die Niere fast immer in Mitleidenschaft gezogen. Die Kalkablagerungen selbst (s. S. 440) würden genügen, um eine pathologische Veränderung der Nierenfunktion verständlich zu machen. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere ist herabgesetzt, schon dies allein kann zu einer kompensatorischen Polyurie führen.

Wahrscheinlich spielen aber noch andere ursächliche Momente mit, da die Parathyreoidektomie die erhöhte Diurese momentan hemmt, obwohl die Nierenläsion noch weiter fortbesteht. Daß die diuretische Wirkung des Parathyreoideahormons nicht auf dem Umwege einer relativen Niereninsuffizienz zustande zu kommen braucht, wird auch dadurch bewiesen, daß sie beim idiopathischen (anginoneurotischen) Ödem schon zu Beginn der Parathyreoideamedikation einsetzt (SUCHER, CURUPI), wo also von einer Nierenschädigung durch das Parathyroidextrakt noch bestimmt nicht die Rede sein kann. Nebenschilddrüsenextrakt setzt die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe herab (CANTAROW-GORDON). Manche haben für die erhöhte Wasserausscheidung die erhöhte Kalkausscheidung verantwortlich gemacht: es würde sich um eine „Calcium-Diabetes“ handeln. HUEPER der die Wirkungen der Parathormonüberdosierung im Tierexperiment (Hunde) studierte, gibt 15 mg-% als die Serumkalkgrenze an, bei welcher eine wesentliche Erhöhung der Diurese einsetzt. Tiere, die zu diesem Zeitpunkte getötet wurden, wiesen wohl eine Hyperämie der Nieren, insbesondere der Glomeruli, doch keine Calcifikation auf.

Es wäre aber verfehlt, aus der Beobachtung HUEPERS den Schluß zu ziehen, daß die Diurese nach Nebenschilddrüsenmedikation an die Erhöhung des Blutkalkspiegels gebunden, d. h. in Anbetracht der diuretischen Eigenschaft der Kalksalze als eine Kalkwirkung aufzufassen sei. Dem widerspricht vielleicht schon der Umstand, daß die bei der Nierenwassersucht mit dem COLLIP-Hormon eingeleitete Diurese die vorübergehende Erhöhung des Serumkalkspiegels überdauert (McCANN), obwohl die Entwässerung von Ödemen, wenn einmal in Gang gesetzt, bekanntlich noch lange, nachdem die Ursache zu wirken aufgehört hat, weiter vorstatten gehen kann (wie auch das einmalige Ansaugen eines in ein Faß eingeführten Schlauches zu vollständiger Entleerung desselben führen kann). v. KORÁNYI ist der Ansicht, daß vielleicht die Erfahrung, wonach Kalkzufuhr eher restnitrogenerhöhend wirkt, während die Parathormondiurese mit einer RN-Verminderung einherzugehen pflegt, für eine unmittelbare, reine Hormonwirkung spricht.

Die Entfernung der Nebenschilddrüse führt zu einer Wasserverarmung des Organismus, die aber Folge der verminderten Nahrungsaufnahme ist und in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Funktionsausfall der Nebenschilddrüse steht (HAMMETT). Die Tetanie wird durch Parathormoninjektionen, *die gleichzeitig diuretisch wirken*, zum Stillstand gebracht. Die Beziehungen der Nebenschilddrüse zum Wasserhaushalt werden noch augenfälliger (wenn auch nicht viel klarer), wenn man bedenkt, daß die Tetanie mit Vernachlässigung der Nebenschilddrüsentherapie auch durch *rein diuretische Maßnahmen* (LUCKHARDT, DRAGSTEDT, LUCKHARDT-ROSENBLOOM) geheilt werden kann.

5. Kohlehydratstoffwechsel.

UNDERHILL berichtet mit BLATHERWICK über Hyperglykämie und Schwund des Leberglycogens nach der Parathyreoidektomie beim Hunde, in späteren

Versuchen mit NELLANS über eine Hypoglykämie. Demgegenüber fanden HASTINGS-MURRAY, SALVESEN, GREENWALD, REED den Blutzucker nach Parathyreidektomie unverändert in physiologischen Grenzen. Die endogene Zuckerregulation bleibt also bei Nebenschilddrüsenausfall unbeeinflusst, die exogene dagegen nicht. Durch Parathyreidektomie wird die Zuckertoleranz herabgesetzt (MOREL, EPPINGER-FALTA-RUDINGER, SALVESEN, REED), durch Zufuhr von Nebenschilddrüsenhormon erhöht (CAMMIDGE, FORREST).

Die Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zu den Nebenschilddrüsen sind bei weitem nicht so eng geknüpft, wie diejenigen der bisher behandelten Gebiete. Nach ISAAC-SIEGEL läßt es sich nicht sagen, welche und *ob überhaupt* eine Stellung dem Nebenschilddrüsenhormon im Regulationssystem des Kohlehydratstoffwechsels zukommt.

6. Fettstoffwechsel.

Die Beziehungen zwischen Nebenschilddrüsentätigkeit und Fettstoffwechsel liegen noch völlig im dunkeln. Ein unmittelbarer Zusammenhang scheint nicht zu bestehen. Der Fettschwund bei parathyreidektomierten Tieren ist der Verweigerung der Nahrungsaufnahme infolge vollständiger Darniederlage des Appetits und nicht einer spezifischen Beeinflussung zuzuschreiben.

7. Grundumsatz.

Die Untersuchungen von LABBÉ-STÉVENIN zeigen, daß das Nebenschilddrüsenhormon keine oder höchstens nur eine leicht herabsetzende Wirkung auf den Grundumsatz ausübt. Als Versuchstiere dienten Kaninchen. Bei Menschen dagegen fanden RICHARD-HERMANN (zit. nach LUCIEN) auf Wirkung von Parathyroidextrakt eine ausgesprochene Erhöhung des Grundumsatzes von + 33 und + 52%. BERGSTRAND fand bei einer Frau mit großem Nebenschilddrüsentumor einen erhöhten Grundumsatz (+ 41%), doch war auch die Schilddrüse vergrößert und hyperplastisch. Die an nur wenigen Individuen gewonnenen Ergebnisse erheischen noch eine Nachprüfung an größerem Material, um so mehr, als der Grundumsatz beim Ausfall der Nebenschilddrüsentätigkeit, wie dies LÖFFLER (zit. HIRSCH II. 1. S. 261) an einer Frau mit parathyreopriver Tetanie zeigen konnte, keine Abweichung vom Normalen erfährt. Gewissermaßen für die Richtigkeit des Befundes von LABBÉ-STÉVENIN sprechen die Untersuchungen von HARA, der bei 2 von 6 Hyperthyreotikern durch Verabreichung von Parathyreideatabletten nebst Hebung des Allgemeinzustandes eine Senkung des Grundumsatzes von + 37 auf + 7% bzw. von + 27 auf + 3% erzielen konnte. In 4 Fällen war die Medikation wirkungslos.

Erhöhter Grundumsatz, angestrengte Muskelarbeit wirkt dagegen bestimmt tetanigen. Hierfür zeugen außer der tetanigenen Wirkung der Geburtsperiode, die auch anders erklärt werden kann, die Beobachtungen von F. T. JUNG (s. S. 405) und HAMMETT. Wilde Ratten zeigen sich empfindlicher der Parathyreidektomie gegenüber als gezähmte (HAMMETT). So könnte auch die relative Bewegungsarmut ganz junger menschlicher Säuglinge für die Seltenheit tetanischer Manifestationen im ersten Trimenon mit verantwortlich sein.

D. Nebenschilddrüsenfunktion und Wärmehaushalt.

Bei thyreoparathyreidektomierten Tieren konnte BOLDYREFF ein Versagen der Wärmeregulation feststellen. Im heißen Bad kam es zu einer weit

über der physiologischen Grenze liegenden Erhitzung der Tiere, im kalten Bad zu einem großen Temperatursturz. Daß es sich hierbei um einen Effekt des Nebenschilddrüsenverlustes handelt, wird dadurch wahrscheinlich gemacht, daß Thyreoidektomie allein zu keiner Störung der Wärmeregulation führt (ISENSCHMID, ASHER).

Tetanische Krämpfe bewirkten bei den Versuchstieren BLUMS einen starken Temperaturanstieg. Die Krämpfe allein genügen zum Verständnis der Temperaturerhöhung nicht, denn ein Hund, der infolge einer anaphylaktischen Schädigung (intraperitoneale Seruminjektion) in einen Status epilepticus geriet, den ganzen schweren Anfall ohne Temperaturerhöhung durchmachte. BLUM schließt daraus, daß das nach der Parathyreoidektomie wirksam werdende Tetaniegift unter anderem auch das Fieberzentrum in einen Erregungszustand bringt. Nach PERTZ-ETTINGER handelt es sich „bei Störung der Wärmeregulation im tetanischen Anfall entweder um eine Lähmung des Wärmeregulationszentrums, oder es könnte infolge der starken Angiospasmen, die wie es scheint, bei der Tetanie eine große Rolle spielen, zu einer Wärmestauung kommen infolge der durch die Krämpfe vermehrten Wärmebildung“.

Führt der tetanische Krampfanfall zu einer Wärmestauung, so kann anderseits ein warmes Bad oder Insolation bei dazu disponierten (latent tetanischen) Individuen zu einem Anfall führen (BÜCKING). Auch die bei hochfieberigen Zuständen auftretenden „Gelegenheitskrämpfe“ der Kinder gehören wohl in diese Gruppe. Wird Wärme oder Kälte auch nur auf einer umschriebenen Stelle des Körpers appliziert, so kann sie dort zu Spasmen oder Parästhesien führen, was von KASHIDA (zit. nach LUCIEN) geradezu als diagnostisches Zeichen für bestehende Nebenschilddrüseninsuffizienz empfohlen wird. Durch Eintauchen in kaltes Wasser kann bei experimenteller Hundetetanie der Anfall vorübergehend zum Stillstand gebracht werden (BOLDYREFF). Die der Adrenalininjektion folgende Temperaturerhöhung unterbleibt nach Exstirpation der Nebenschilddrüse, vielleicht infolge der bestehenden Hypocalcämie (VIALE-KURIE). Sehr interessant ist die Beobachtung von BEHRENDT-FREUDENBERG, wonach am Anfang der Hyperventilationstetanie ein Kältegefühl auftritt. Dasselbe steht somit im Gegensatz zum Hitzegefühl, über welches sich die Patienten nach intravenösen Calciuminjektionen beklagen.

Über die Wirkung der *Parathormonzufuhr* oder der Hyperparathyreose auf den Wärmehaushalt ist unseres Wissens nichts bekannt. HAJÓS konnte bei einem an Asthma leidenden Patienten nach *intravenöser* Zufuhr von Nebenschilddrüsenextrakt eine Temperaturerhöhung bis 37,8° beobachten.

E. Nebenschilddrüsenfunktion, Kreislauf und Blut.

Laut den Untersuchungen von HUEPER führt die Administrierung von Nebenschilddrüsenextrakt zu einer Verlängerung der Herzsystole und Verkürzung der Diastole, ferner zu einer Vasodilatation. SECHER berichtet über eine vorübergehende Herabsetzung des Blutdruckes nach Parathormoninjektion; CANTAROW-CAVEN-GORDON (bei Lungenkranken!) über eine Zunahme der roten und weißen Blutkörperchen, des Hämoglobins und der Viscosität. Bei Wiederholung der Injektionen bis zur Erscheinung von toxischen Überdosierungssymptomen kommt es zu einer wesentlichen Erhöhung der Blutviscosität (COLLIP), wohl als Folge der Bluteindickung, die wiederum in der erhöhten

Diurese nach Parathormonzufuhr ihre Erklärung finden könnte. Neben dem Calciumspiegel soll sich auf Parathormoninjektion noch ein für die schnelle Blutgerinnung günstiger Faktor, das ist der Gehalt an Thrombokinase, erhöhen. Die diesbezüglichen Versuche von BUME-WERBER sollten noch einer Nachprüfung unterzogen werden, denn die zum Teil *in vitro* angestellten Versuche sind nicht genug überzeugend. Nach ZIMMERMANN sind Parathormoninjektionen nicht imstande die Blutgerinnung gesunder oder ikterischer Menschen zu beschleunigen.

Über die blutchemischen Veränderungen wurde schon in den vorangehenden Abschnitten berichtet.

Auch die Morphologie des Blutes erleidet Veränderungen. Nach einer einmaligen Injektion von einer Einheit Para-Thor-Mone Lilly pro Kilogramm Körpergewicht tritt nach v. PELLÁTHY-v. FERNBACH eine Leukocytose ein mit einer auch im Verhältnis zu den Lymphocyten erhöhten Zahl der myeloiden Elemente. Die eosinophilen Zellen verhielten sich schwankend (vgl. S. 424 f.). Es wurde gewöhnlich vor und 24 Stunden nach der Injektion untersucht. Schade, daß auch die außer den 5 Asthmatikern und 7 Basedowkranken untersuchten 14 Menschen nicht gesund waren. Ja, es befanden sich sogar Kranke unter ihnen, die auch in bezug auf ihr hormonales Gleichgewicht und sogar insbesondere ihrer Parathyreoideafunktion als von der Norm abweichend betrachtet werden müssen (Ulcus ventriculi, Colica mucosa), somit eben das zum Vergleich nötige gesunde Material fehlt. — Nach wiederholten Injektionen kommt es gleichfalls zu einer Leukocytose, die Zahl der polynukleären Leukocyten kann sich verdoppeln, die Lymphocyten dagegen verharren um ihren Ausgangswert (LUCIEN).

Nach Parathyreidektomie ist die Blutgerinnungszeit verlängert (DRAGSTEDT-SUDAN, BROUGHNER), was mit dem Sturz des Kalkspiegels in vollem Einklang steht. Von Interesse ist demgegenüber die Beobachtung von BLUM, dem bei der Entblutung von nach Nebenschilddrüsenexstirpation kachektisch gewordener Tiere eine schnelle Gerinnung des austretenden Blutes aufgefallen war.

Die Frage, ob das Blut Träger des Nebenschilddrüsenhormons bzw. bei Ausfall der Nebenschilddrüse des „Tetaniegiftes“ ist, wurde vielfach untersucht, ohne bisher eine allseitig anerkannte befriedigende Lösung gefunden zu haben. In musterhaften Versuchen konnte BLUM den Beweis für das Vorhandensein des Hormons im Blut (und in der Milch) liefern. Exstirpierte er Tieren die Nebenschilddrüse (ihre vollständige Entfernung wurde später durch den Sektionsbefund bestätigt), so konnte er durch Fütterung von Blut und Milch das Auftreten der tetanischen Anfälle verhindern. Ließ er diese „Schutzkost“ weg, so kam es zu tetanischen Krämpfen, Kachexie und Tod, welche aber durch neuerliche Zufütterung von Blut gesetzmäßig verhindert werden konnten. Die Tiere konnten durch die Schutzkost auch dauernd — monate- und jahrelang — tetaniefrei gehalten werden. Daß es sich hierbei um keine Kalkwirkung handeln kann, wird dadurch bewiesen, daß Kalk in jener Menge, in welcher er im verabreichten Blute vorhanden ist, zur Verhütung der Tetanie nicht ausreicht.

Wie steht es aber mit dem im Blute kreisenden „Tetaniegift“? Wird eine Extremität eines gesunden Tieres mit dem Blute eines tetanischen Tieres durchblutet, so kommt es wohl zu einer Übererregbarkeit der Extremität des gesunden Tieres (MCCALLUM), wie auch die Umkehrung des Experiments zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit beim tetanischen Tiere führt (PATON). Die Erklärung

hierfür kann aber ebensowohl in dem herabgesetzten Blutkalkgehalt, der Alkalose usw. des Tetanieblutes, als in dem Vorhandensein eines speziellen „Tetaniegiftes“ gesucht werden.

F. Nebenschilddrüsenfunktion und Säure-Basenhaushalt.

Zufuhr von Nebenschilddrüsenextrakt vermehrt die sauren Valenzen im Blut (TAYLOR, BREHME-GYÖRGY). CSÉPAY-WEISS konnten nach Zufuhr von 1 Einheit Para-Thor-Mone Lilly pro Kilogramm Körpergewicht keine so eindeutige Wirkung registrieren: nur ungefähr in der Hälfte der untersuchten 23 Fälle kam es zu einer Azidose, in der anderen Hälfte blieb die Injektion ohne Wirkung auf das p_H . Vielleicht liegt aber die Ursache hierfür darin, daß die Untersuchung aus Opportunitätsgründen immer nach 24 Stunden vorgenommen wurde, obwohl die maximale Veränderung nach dem Kalkanstieg zu schließen, zu einem viel früheren Zeitpunkt (um die 16. Stunde nach COLLIP-CLARK, schon in der 1.—2. Stunde nach SPIEGLER-STERN) zu erwarten ist und in der 24. Stunde schon abgeklungen sein mag. Auch ist zu bedenken, daß CSÉPAY-WEISS ihre Untersuchungen teils bei Individuen mit normalem p_H vorgenommen haben, der Organismus aber der Störung der normalen Gleichgewichtslage einen größeren Widerstand entgegensetzt, als dies bei bereits gestörtem Säure-Basengleichgewicht der Fall ist. Bei Krebskranken, die eine Alkalose des Blutes aufwiesen, konnten REDING-SLOSSE sogar durch *perorale* Gaben von Nebenschilddrüsenextrakt eine Änderung in der Richtung der Azidose herbeiführen. Die *Entfernung der Nebenschilddrüse* hat eine Alkalose zur Folge (FREUDENBERG-GYÖRGY, ADLERSBERG-PORGES, bestritten durch HASTINGS-MURRAY, SALVESEN, GREENWALD, ROSSIER-MERCIER), die im Krampfzustand einer Azidose Platz macht (WILSON-STEARNES-JANNEY, WILSON-STEARNES-THURLOW, TOGAWA). Dementsprechend nehmen Säure- und Ammoniakausscheidung nach Parathyreoidektomie durch die Nieren ab, solange es nicht zu Krämpfen kommt, die von einer Zunahme der Säure- und Ammoniakausscheidung begleitet sind (WILSON-STEARNES-JANNEY).

Ob die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons oder seines Mangels auf das Säure-Basengleichgewicht eine unmittelbare ist oder nicht, läßt sich nicht entscheiden. Veränderungen der Nebenschilddrüsentätigkeit gehen regelmäßig mit einer Veränderung des Gesamtblutkalks und seiner Zustandsformen (Ca-Ionisation) einher, die ihrerseits nicht ohne Einfluß auf das Säure-Basengleichgewicht bleiben. Wenn aber einerseits REDING-SLOSSE der Ansicht sind, daß die Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes nur mit Vermittlung der Blutkalkveränderung zustande kommt, andererseits FREUDENBERG-GYÖRGY die Blutkalkveränderung als Folge der alkalotischen Stoffwechselverschiebung betrachten, so sind dem die Untersuchungen von CSÉPAY-WEISS entgegenzuhalten, wonach die Veränderung des Blutkalkspiegels nach Parathormonzufuhr mit der p_H -Veränderung nicht immer parallel geht.

Die Blutalkalose wurde vielfach als Ursache des tetanischen Krampfanfalles dahingestellt. Diese Auffassung stützt sich hauptsächlich auf die Tatsache, daß eine 15—20 Minuten dauernde forcierte Atmung (Hyperventilation) bei einem Sinken der alveolären Kohlensäurenspannung ohne Zunahme des Blut- p_H zu tetanischen Symptomen (typische Karpopedalspasmen, ERB-, CHVOSTEK-,

TROUSSEAU-Phänomen) führt (COLLIP-BACKUS, GRANT-GOLDMANN). Daß die Alkalose eine wichtige Begleiterscheinung der Tetanie ist und oft ihr Auftreten mitbestimmt, erhellt schon aus dem Umstande, daß Zufuhr von Säuren die Tetaniesymptome mildert (WILSON-STEARNES-JANNEY, ADLERSBERG-PORGES), während Injektionen von Natriumcarbonat bei gesunden Tieren zu Krampfanfällen führen können (GRANT, zit. nach PERITZ-ETTINGER). Dem direkten kausalen Zusammenhang Alkalose → Tetanie widerspricht die Beobachtung von KL. GOLLWITZER-MEIER, wonach die Alkalose bei Magen- und bei Guanidintetanie nicht vor, sondern erst *nach* dem tetanischen Anfall in Erscheinung tritt. Auch gegen die Versuchsmethodik von GRANT-GOLDMANN und COLLIP-BACKUS erhebt GOLLWITZER-MEIER berechnete methodische Einwendungen. Für die Säuglingstetanie hat CSAPÓ in gewissenhaften Untersuchungen den Beweis erbracht, daß der Stoffwechsel nicht alkalotisch zu sein braucht.

G. Nebenschilddrüsenfunktion und Verdauungsapparat.

Über den Einfluß von toxischen Nahrungsabbauprodukten auf das Entstehen und Manifestwerden der Tetanie bei Nebenschilddrüseninsuffizienz haben wir im Abschnitt „Eiweißstoffwechsel“ berichtet. Hier sollen demgegenüber jene Veränderungen verzeichnet werden, die der Verdauungsapparat unter dem Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons oder seines Mangels erleidet. Die Parathyreoidektomie ist mit einer zunehmenden, bis zur völligen Verweigerung der Nahrungsaufnahme schreitenden Anorexie verbunden. Die mit Widerwillen angenommene Nahrung wird erbrochen (CARLSON-JACOBSON). Die Motilität des Magen-Darmtraktes ist schwer gestört. Es besteht eine spastische Paralyse des ganzen Darmkanals, am stärksten sind Magen (CARLSON) und Dickdarm betroffen. Das hat eine starke Verzögerung in der Weiterbeförderung des Darminhaltes zur Folge (BUSINCO), so daß noch 12—24 Stunden nach der Nahrungsaufnahme unverdaute Nahrung aus dem Magen gehoben werden kann (DRAGSTEDT). Bei einem spasmophilen Säugling fand MUGGIA neben Karpopedalspasmen einen röntgenologisch gut nachweisbaren Oesophagus- und Kardiaspasmus.

Die Permeabilität der Magen- und Darmwand ist bei Nebenschilddrüseninsuffizienz erhöht, wodurch es zu einer unphysiologischen Resorption von Darminhalt kommen kann (BUSINCO, PIUNG-HUN-RI, SPADOLINI). Stoffe, die sonst nur intravenös eingeführt zu einem Shock führen, lösen ihn auch nach peroraler Darreichung aus (BELLUCCI).

Die Sekretionsfähigkeit der Verdauungsdrüsen ist stark herabgesetzt, das trifft sowohl für Magen (verminderte freie und Gesamtacidität: KEETON) und Pankreas (STOLAND), als für die Galle (STOLAND, VESSIOLKINE-SAVITCH-VESSIOLKINA) zu. Diese Symptome bleiben jedoch aus, falls der Ausbruch der Tetanie bei den parathyreoidektomierten Tieren durch entsprechende Maßnahmen (S. 393) verhindert wird (PEACOCK-DRAGSTEDT). Sie sind also keine unmittelbare Folgen des Nebenschilddrüsenhormonausfalles und somit darf aus ihnen nicht auf die Notwendigkeit der Nebenschilddrüsenfunktion für die physiologische Magensekretion geschlossen werden.

Die Farbstoffausscheidung durch die Galle ist bei Nebenschilddrüsenausfall verzögert, zum Zeichen der gestörten Funktion kommt es zu einer Albumin-

ocholie (KIM). Blutungen (AUSTIN) und Geschwürbildung (FRIEDMANN, CARLSON-JACOBSON) im Magen und Darm stellen sich ein, oft auch Entleerung von blutig-schleimigen Stühlen. Ruft man bei Hunden durch Choledochus-Ligatur einen Ikterus hervor und führt nachher die Parathyreoidektomie aus, so ist die Schwere der Tetaniesymptome von der Spanne Zeit abhängig, die zwischen den beiden Operationen vergangen ist. Besteht der Ikterus bei der Ausführung der Parathyreoidektomie schon seit geraumer Zeit, so bleibt das Tier verhältnismäßig lange am Leben, *junge* Tiere können sogar beinahe frei von tetanischen Erscheinungen bleiben, trotzdem der Blutkalk auch bei ihnen einen tiefen Sturz aufweist. Folgt die Parathyreoidektomie dem Ikterus knapp auf der Ferse (1 Tag), so tritt die Tetanie in schwerster Form auf und führt in kurzer Zeit zum Tod (BUCHBINDER-KERN). BROUGHER führt die guten Erfolge der Ligatur bei thyreoparathyreoidectomierten Hunden auf drei Umstände zurück. Erstens ist die Ca-Abgabe durch die Galle verhindert, also vermindert (?), zweitens geht im Darm weniger Kalk der Resorption verloren, da infolge Gallenmangels die Bildung unlöslicher Kalkseifen verhindert ist, drittens übt die Galle im Blut eine depressorische Wirkung auf das Nervensystem aus. Über widersprechende Ergebnisse berichten TSAI-FONG YEN HSU und VESSIOLKINE-SAVITCH-VESSIOLKINA. TSAI-FONG YEN HSU konnten noch eine Abschwächung der Tetaniesymptome nach Choledochusunterbindung beobachten, aber ohne Verlängerung der Lebensdauer, während VESSIOLKINE, obwohl die Ektomie erst 12 Tage nach der Ligatur erfolgte und es sich gleichfalls um Hunde handelte, den Tod nach stürmischem Verlauf schon 5 Stunden nach dem Eingriff eintreten sah. Es ist schwer verständlich, warum die jungen Hunde von BUCHBINDER-KERN den Doppeleingriff leichter überstanden haben (wo doch die erhöhte Empfindlichkeit junger Tiere bekannt ist), ausgenommen es handelte sich um Säuglinge, die mit der Milch Nebenschilddrüsenhormon zu sich nehmen (BLUM). In Anbetracht der erregbarkeitherabsetzenden Wirkung der Galle spielt vielleicht im seltenen Auftreten der Tetanie bei ganz jungen menschlichen Säuglingen außer der Schutzkraft der Muttermilch noch der physiologische Ikterus bzw. die auch bei nicht ikterischen Neugeborenen bestehende Hyperbilirubinämie eine Rolle.

Die Symptome einer experimentellen oder pathologischen Hyperparathyreose sind merkwürdigerweise vielfach mit jenen nach Funktionsverminderung oder -ausfall identisch. (Bezüglich der Knochenveränderungen hat auf diese Tatsache bereits WALTNER hingewiesen und sie auch mit Rattenversuchen bestätigt.) Bei Hunden, die mit Parathyreoidhormon vergiftet wurden, treten Erbrechen, Diarrhöe, Hämatemesies und Melanea auf, bei der Sektion sind starke Erweiterung der Capillaren und kleine Blutungen im Magen-Darmtrakt (COLLIP) und schwere Schädigung der Darmschleimhaut (SPADOLINI) zu beobachten. Die Magensekretion, untersucht mit fraktionierter Ausheberung nach dem STRAUSSSchen Probefrühstück, zeigt nach Parathyreoidhormoninjektion den Untersuchungen von ALTMANN-LUKAS gemäß keine oder nur eine geringe Steigerung den Normalwerten gegenüber. Im Verlauf der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit sind gastrische Krisen, Anorexie, unstillbares Erbrechen (NÄGELSBACH, BOYD-MILGRAM-STEARNES, PEMBERTON-GEDDIE, LIÈVRE), Achylie (BERGSTRAND), herabgesetzte Magenmotilität (ASK-UPMARK), Magen-Darmpasmen und Magenblutungen (BARR-BULGER-DIXON) beschrieben worden.

H. Nebenschilddrüsenfunktion und D-Vitamin (Ultraviolettstrahlen).

Mangel an D-Vitamin führt zur Rachitis, Mangel an Nebenschilddrüsenhormon zur (parathyreopriven) Tetanie. Eine der Rachitis untergeordnete, sekundäre Folge des D-Vitaminmangels ist nach GYÖRGY die idiopathische Tetanie, „Ausgelöst durch die Verschiebung der normalen inneren Ionenkonstellation im Sinne der Ca-Entionisierung“. Parathyreoprive und idiopathische Tetanie stehen einander symptomatisch, aber auch stoffwechselchemisch und nicht zuletzt wohl auch pathogenetisch (s. S. 430 f.) derart nahe, daß eine enge Beziehung im Sinne eines Synergismus auch ihrer kausalen Heilmittel, d. i. des D-Vitamins und des Parathormons mit Recht angenommen werden könnte. Auf Grund des Antagonismus von Rachitis und Tetanie, welche letztere sich in ihrem Stoffwechsel als das „Negativ“, als das Spiegelbild von Rachitis darstellt (GYÖRGY), wäre man dagegen geneigt, auch für D-Vitamin und Parathormon einen Antagonismus anzunehmen.

Überblickt man die Literatur, so findet man in der Tat die verschiedensten Angaben, solche, die als Belege für eine gegenseitige Förderung dienen könnten, andere, welche für eine gegenseitige Hemmung sprechen, wiederum andere, die als Zeichen eines Patronageverhältnisses im Sinne von SZONDI gedeutet werden könnten. Abschließendes läßt sich heute über dieses Problem noch nicht sagen, dazu sind beide Wissenschaftszweige noch zu jung. Wir wollen demgemäß nur die wichtigsten und bezeichnendsten dieser Daten hervorheben und werden uns bemühen auf gewisse Tatsachen hinzuweisen, die unseres Erachtens für die vielfachen Widersprüche verantwortlich sind und vielleicht auch zu ihrer künftigen Auflösung beitragen können. In dieser Hinsicht verdienen hauptsächlich die wechselseitigen Beziehungen von Nebenschilddrüse und D-Vitamin zum Kalkstoffwechsel einer Analyse unterzogen zu werden.

Floride Rachitis erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Insuffizienz der Nebenschilddrüse (MARINE, PATON-FINDLAY). Dementsprechend zeugt eine Reihe von Beobachtungen an Menschen und Tieren dafür, daß die Antirachitica auch die parathyreoprive Tetanie günstig beeinflussen. Die thyreoparathyreoidtektomierten Hunde WADES erkrankten bei Lebertranverabreichung später und leichter als die Kontrolltiere, jene von BROUGHER konnten mit Lebertran, wie auch mit Viosterol, meist dauernd tetaniefrei gehalten werden. Bei thyreoparathyreoidtektomierten Ratten führt bestrahltes Ergosterol in Dosen von 4 bis 50 mg zum gleichen Ergebnis (JONES-RAPOPORT-HODES, JUNG). Über günstige Resultate der D-Vitaminbehandlung thyreoparathyreopriver Hunde berichten auch DEMOLE-CHRIST. Auch die parathyreoprive Tetanie von Menschen kann mit bestrahltem Ergosterin günstig beeinflußt werden (SEEDS-REED, REED-SEEDS, Viosterol intravenös, Ergebnis durch gleichzeitige Ca-Therapie getrübt. BROUGHER). Die Erfolglosigkeit der Lebertranfütterung, wie sie GREENWALD-GROSS, HESS-SHERMAN, PINCUS-PETERSON-KRAMER u. a., der bestrahlten Ergosterinmedikation, wie sie URECHIA-POPOVICIU erlebten, schreiben DEMOLE-CHRIST der ungenügenden und ungenauen Dosierung zu. Auch HESS-WEINSTOCK-RIVKIN konnten durch Erhöhung der Dosis des bestrahlten Ergosterol auf das 100fache der therapeutisch üblichen eine Hypercalcämie der Versuchstiere erzielen, die bei 40facher Dosis noch ausblieb, was gleichfalls für die Wichtigkeit der richtigen Dosierung spricht. Wie vorsichtig man in der Beurteilung von Erfolg und Mißerfolg der eingeleiteten Therapie bei der parathyreopriven

Tetanie zu sein hat, dafür geben die Beobachtungen von F. T. JUNG ein schönes Beispiel. In einer ersten Versuchsreihe war die Tetanie der ultraviolettbestrahlten thyreoparathyreidektomierten Ratten viel schwerer und des öfteren tödlich, als die Tetanie der gleichfalls ektomierten doch unbestrahlten Kontrolltiere. Eine zweite Versuchsreihe bewies nun, daß nicht die Quarzbestrahlung, sondern ein scheinbar bedeutungsloser Nebenumstand für den ungünstigen Ausgang verantwortlich war. Die Tiere wurden nämlich zur Durchführung der Quarzbestrahlung jedesmal aus dem Käfig genommen und das viele Hantieren war es, das die schädlichen Folgen zeitigte. Verblieben nämlich sämtliche Tiere in ihren Käfigen unter den gleichen Bedingungen, wobei die Kontrolltiere durch dicke Glasscheiben von der ultravioletten Strahlenwirkung geschützt wurden, so waren es diesmal, im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe, die Kontrolltiere, die schwerere Anfälle und höhere Mortalität aufwiesen.

Das D-Vitamin braucht zur Entfaltung seiner Heilwirkung Zeit. Beginnt man erst nach vollzogener Parathyreidektomie mit seiner Darreichung, so hängt der Erfolg davon ab, wer im Wettlauf zwischen Heilwirkung des D-Vitamins und verheerender Wirkung des „Tetaniegiftes“ den entscheidenden Vorsprung gewinnt. Dies hängt von der Art und Konstitution des Versuchstieres, von der Vollständigkeit der Ektomie einerseits, von der Dosis des D-Vitamins und vom Zeitpunkt des Beginns der Medikation andererseits, ab. Beginnt man schon vor der Operation mit der D-Vitaminfütterung, so wird der tödliche Ausgang regelmäßig zu vermeiden sein. Aber auch nach der Ektomie wird durch eine einmalige massive Dosis (150 000—200 000 RE pro Kilogramm) noch ein Hintanhalten der Tetanie auf mehrere Wochen möglich sein (DEMOLE-CHRIST). Mit kleinen Dosen findet man *nach* der Operation nur dann sein Auskommen, wenn die Tiere bis zum Eintritt der D-Vitaminwirkung, also über die ersten Tage mit Parathormoninjektionen und Kalkdarreichung durchgeholfen werden oder wenn man zur Beschleunigung der D-Vitaminwirkung dasselbe subcutan, intramuskulär oder intravenös einführt (BROUGHER, SEEDS-REED).

Die günstige Wirkung der Antirachitica bei der parathyreopriven Tetanie, die durch obige Untersuchungsergebnisse bewiesen erscheint, ist auf den ersten Blick nicht recht verständlich. Zwischen den blutchemischen Daten und biologischen Reaktionen von Rachitis und Tetanie besteht ein beinahe diametraler Gegensatz. Dies trifft nicht nur für die idiopathische (s. GYÖRGY), sondern auch für die parathyreoprive Tetanie zu. Wie kommt es nun, daß sie dennoch mit denselben Mitteln günstig beeinflußt werden können? Wie kommt es, daß zwei in ihrer Wirkung so unterschiedliche Stoffe, wie Parathormon und D-Vitamin dieselbe Krankheit zu heilen imstande sind?

Um dies verstehen zu können, müssen wir uns die Wirkung des Parathormons auf den Kalkstoffwechsel noch einmal vergegenwärtigen und mit derjenigen des Vitamin D vergleichen. Das Parathormon mobilisiert den Kalk der Knochen, dieser gelangt aus den Knochen vorerst in die Blutbahn und führt hier natürlich zu einer Erhöhung des Blutkalkspiegels. Der aus den Knochen vertriebene Kalk verbleibt nicht in der Blutbahn, erstens, weil das Blut sein früheres Gleichgewicht, seinen physiologischen Ionengehalt herzustellen bestrebt ist und so schon selbst zur Elimination des Pluskalkes drängt; zweitens, weil auch das Parathormon am Weitertransport mitarbeitet. Die Eliminierung des Blutkalküberflusses geschieht größtenteils durch Darm und Nieren, ein kleiner Teil wird aber

nicht aus dem Organismus vertrieben, sondern in die Weichteile eingelagert. Auf Wirkung des Parathormons kommt es demnach in erster Linie zu einer Kalkverarmung des Organismus, aber außerdem noch zu einer Umlagerung des Kalkes aus den Knochen in die Weichteile. — Das D-Vitamin bewirkt dagegen eine erhöhte Resorption aus dem Darm und führt auf diese Weise gleichfalls zu einem erhöhten Blutkalkgehalt¹. Das Blut sucht einen Status quo auch diesmal herzustellen, die Ausscheidung steht ihm aber nicht zu Gebote, denn der Kalk wird durch das D-Vitamin in die andere Richtung, d. i. in die Gewebe, gedrängt, es kommt zu einer Beladung hauptsächlich der Knochen und in einem geringeren Grade der Weichteile mit Kalk (HOFF-HOMANN, HARRIS). Die Überdosierung von bestrahltem Ergosterin ist dagegen mit einer Entkalkung der Knochen verbunden (KREITMAIR-HINTZELMANN). Schematisch könnte man die Wanderung des Kalkes nach Nebenschilddrüsenhormon- bzw. Vitaminzufuhr folgendermaßen darstellen:

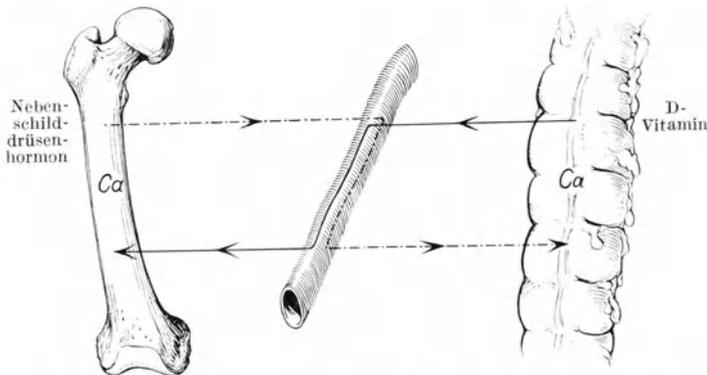


Abb. 2. Der Weg des Kalkes auf Wirkung von Nebenschilddrüsenhormon (— · — · —) und D-Vitamin (—) Schematik.

Parathormon und D-Vitamin verhalten sich also in ihrer Wirkung auf den Kalkstoffwechsel im großen und ganzen antagonistisch. Die Verkehrsstraße Darm — Knochen wird von dem Calcium nach Parathormon- und D-Vitaminzufuhr in einander entgegengesetzten Richtungen zurückgelegt. Auf der Zwischenstation „Blut“ wird aber in beiden Fällen haltgemacht: Beide Substanzen führen zu einer Erhöhung des Blutkalkspiegels. Die Blutkalkserhöhung bewirkt aber ihrerseits die Besserung eventuell Sistierung der tetanischen Anfälle, wie dies von LUCKHARDT-GOLDBERG, DRAGSTEDT-SUDAN und ASHER in Tierversuchen mit Calciumlactatgaben sichergestellt wurde. Dabei ist es vollkommen gleichgültig, auf welche Weise die Hebung des Blutkalkspiegels erfolgt: ob durch Parathormon-, ob durch D-Vitaminzufuhr, und so kommt es, daß diese sonst antagonistisch wirkenden Stoffe in dieser Beziehung sich gleichartig verhalten. Vielleicht kommt der antitetanischen Wirkung noch der Umstand zugute, daß sich D-Vitamin und Nebenschilddrüsenhormon noch in einer zweiten Beziehung ähnlich verhalten: in hohen, über den therapeutischen liegenden Dosen führen beide zu Kalkablagerungen in den Weichteilen (HOFF-HOMANN, BAUMGARTNER-KING-PAGE). Die Zunahme des Gehirnkalkes wird wohl, wenn auch nur indirekt, zur Abnahme der tetanischen Krampfbereitschaft das ihrige beitragen. Nach

¹ Für Dosen, die über der therapeutischen Grenze liegen, gelten andere Gesetzmäßigkeiten (HOTTINGER).

LIÈVRE kommt nach beiden Substanzen der gleiche Effekt zustande, weil er einfach die physikalische Folge der Blutkalkerrhöhung ist.

Die Fütterung von Vitamin D ist aber nicht nur bei Hypofunktionserscheinungen, sondern auch bei Hyperfunktion von guter Wirkung; die guten Erfolge bei Ostitis fibrosa cystica general. zeugen dafür, wenn sie auch regelmäßig nur vorübergehend sind (RÉGNIER, MANDL, LIÈVRE, VERGER-DELMAS-MARSALET-BROUSTET, JONES, WILDER). Der Erfolg der D-Vitaminmedikation findet diesmal in der antagonistischen Wirkung von Nebenschilddrüsenhormon und Vitamin D auf den Knochenkalk seine Erklärung. Lehrreich sind auch in dieser Beziehung die Experimente von HOFF-HOMANN. Ratten wurden in 4 Gruppen eingereiht. Die 1. erhielt nur große Dosen (täglich 20 mg) bestrahlten Ergosterins, die 2. nur große Dosen (täglich 20 Einheiten) von Parathormon, die 3. beides zugleich in den gleichen Dosen, wie oben, während die 4. Gruppe lediglich zur Kontrolle diente. Nach 9 Tagen wurden die Tiere getötet und unter anderem der Grad der Knochenverkalkung an einer hinteren Extremität röntgenologisch festgestellt. Die stärkste Verkalkung wiesen die D-Vitamintiere auf. Bei den Parathormontieren war in der Verkalkung kein sicherer Unterschied gegenüber den normalen Kontrolltieren zu erkennen. Das Röntgenbild der Tiere, die neben D-Vitamin noch Parathormon erhielten, wies einen Grad der Verkalkung auf, der weit hinter dem jener Tiere zurückblieb, die nur Vitamin D erhielten. Die entgegengesetzte Bewegung des Calcium zwischen Knochen \rightleftharpoons Blutbahn und Blutbahn \rightleftharpoons Ausscheidungsorgane nach D-Vitamin und Parathormon ist vielleicht auch der Grund dafür, daß die blutkalkerrhöhende Wirkung dieser beiden Mittel bei gleichzeitiger Darreichung sich nicht summiert. Nach den Untersuchungen von BISCHOFF und HOFF-HOMANN wird der mit Hilfe von Vitamin D erhöhte Blutkalkspiegel durch Parathormon sogar herabgesetzt.

Die diametral entgegengesetzte Weise, auf welcher die Blutkalkerrhöhung auf Wirkung von Nebenschilddrüsenextrakt und D-Vitamin zustande kommt, macht es auch verständlich, warum das Parathyreoidextrakt zur Unterstützung der Heilung von Knochenfrakturen gänzlich ungeeignet ist, während das D-Vitamin hierzu mit Vorteil verwendet werden kann. Das Parathormon ist eher von einer ungünstigen Wirkung, indem es geeignet ist, auch das bereits fest eingelagerte Calcium aus den Knochen zu vertreiben (LEHMANN-COLE, FINE-BROWN).

Der gleiche Effekt von Vitamin D und Parathormon auf Blutkalk und Weichteile ließ auch die Vermutung aufkommen, daß das D-Vitamin seine Wirkung vielleicht mit Vermittlung der Nebenschilddrüse ausübt, etwa in der Weise, daß das D-Vitamin eine erhöhte Tätigkeit der Nebenschilddrüse anregt. Dafür sprächen auch die bereits erwähnten Untersuchungen von GREENWALD-GROSS, URECHIA-POPOVICIU u. a., wonach die Hypocalcämie bei parathyreopriver Tetanie durch das D-Vitamin nicht beeinflußt werden kann (S. 404). Nach all dem, was wir über den Wirkungsmechanismus dieser beiden Substanzen gesagt haben, bedarf die Unhaltbarkeit dieser Auffassung keiner weiteren Beweise. Neuere Untersuchungen zeigten auch, daß die Erfolglosigkeit eine Folge der zu niedrig bemessenen D-Vitamindosen war, denn bei richtiger Dosierung bleibt die günstige Wirkung auf Ca-Spiegel und tetanische Krämpfe bei parathyreoidektomierten Menschen und Tieren nicht aus (DEMOLE-CHRIST, GATES-GRANT, BROUGHER, JONES - RAPOPORT - HODES, SALVESEN, PAPPENHEIMER, WADE,

SEEDS-REED), obwohl bei diesen das D-Vitamin zur Entfaltung seiner Wirkung sich der Vermittlung der Nebenschilddrüse nicht bedienen konnte.

Das D-Vitamin (die Ultraviolettstrahlen) oder ihr Mangel üben aber ihren Einfluß nicht nur auf den Wirkungsbereich der Nebenschilddrüse aus, sondern auch auf die Nebenschilddrüse selbst. Läßt man Versuchstiere eine Vitamin D-arme Diät halten, so tritt eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse auf (JONES, MARINE, LUCE, STOLTENBERG, NONIDEZ-GOODALE, HIGGINS-SHEARD, WALTNER). Nicht als ob das D-Vitamin einen hemmenden Einfluß auf die Entwicklung der Nebenschilddrüse ausüben würde, nach dessen Wegfall die Wachstumstendenz der Nebenschilddrüse sich frei betätigen könnte. Die Experimente von HIGGINS-FOSTER-SHEARD und GATES-GRANT sprechen eher für das Gegenteil. HIGGINS-FOSTER-SHEARD hielten Hühner unter Glas, das für Ultraviolettstrahlen undurchlässig war. Unter diesen Umständen war die normale Entwicklung der Nebenschilddrüse nur dann gesichert, wenn die Tiere täglich wenigstens 10 Minuten einer intensiven Quarzlichtbestrahlung ausgesetzt wurden. Wurde die Bestrahlung nach dem 2. Lebensmonat fortgelassen, so traten bei den bis dahin sich betreffs ihrer Nebenschilddrüse normal entwickelnden Tieren im 3.—5. Monat mitunter schwere degenerative Erscheinungen der Nebenschilddrüse auf. GATES-GRANT beobachteten nach Ultraviolettbestrahlung eine Hyperplasie und Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen von Kaninchen. Das Entstehen der Hyperplasie ist vielmehr als ein Kompensationsmechanismus aufzufassen, der berufen ist, den Blutkalkspiegel nach Ausfall eines seiner physiologischen Förderer (des Vitamin D) auf dem physiologischen Niveau zu erhalten.

Wie reimt sich aber die Tatsache, daß ohne D-Vitamin die Nebenschilddrüsen der Küken von HIGGINS und Mitarbeiter verkümmerten, mit jener anderen, wonach eben dieser Mangel an D-Vitamin die Nebenschilddrüsen verschiedenster Tiere hyperplastisch macht? Wir treffen also auch hier die Ambivalenz wieder, die wir für die gegenseitigen Beziehungen von Nebenschilddrüse und D-Vitamin schon bisher für charakteristisch fanden. D-Vitaminmangel, oder, wenn wir die Ergebnisse von der positiven Seite betrachten, auch D-Vitaminzufuhr kann auf die Nebenschilddrüse von zweifacher Wirkung sein. In Alters- oder Rasseverschiedenheiten der untersuchten Tiere findet diese Ambivalenz ihre Erklärung bestimmt nicht, man könnte noch eher an Verschiedenheiten in der Dosierung des D-Vitamins und die damit zusammenhängende fördernde bzw. toxisch-hemmende Wirkung denken.

J. Nebenschilddrüsenfunktion und Nervensystem.

Eine adäquate Nebenschilddrüsenfunktion, die übrigens schon durch 2—3 Nebenschilddrüsen gewährleistet ist, ist für die normale Erregbarkeit großer Gebiete des Nervensystems von überragender Bedeutung. Sie ist jedoch nicht unersetzlich, denn auch nach totaler Parathyreoidektomie kann durch geeignete Maßnahmen (s. S. 393) die Nervenerregbarkeit zumindest der höheren Zentren im Laufe einiger Wochen in normale Bahnen geleitet werden. Trägt man aber keine Sorge hierfür, so ist die Parathyreoidektomie von einer Steigerung der Erregbarkeit in verschiedensten Teilen des Nervensystems begleitet. Außer der latenten erhöhten Erregbarkeit der sensiblen, sensorischen und motorischen

Nerven sind als Zeichen einer erhöhten Erregbarkeit die manifesten, das äußerliche Bild nach Parathyreoidektomie beherrschenden Symptome zu werten, wie das Muskelzittern, die fibrillären Zuckungen und die klonischen Krämpfe einerseits, der erhöhte Muskeltonus und die tonischen Krämpfe anderseits.

Am wenigsten ausgesprochen und am wenigsten eindeutig sind die *Symptome am vegetativen Nervensystem*. Als Symptom einer erhöhten Ansprechbarkeit des sympathischen Nervensystems käme das Ergebnis der Versuche von HOSKINS-WHEELON in Betracht, wonach die Blutdrucksteigerung nach Adrenalin-, Nicotin- und Pituitrininjektion bei ihrer Epithelkörperchen beraubten Hunden viel höher ausfällt als bei normalen. In bezug auf das Adrenalin, wenigstens für die idiopathische Tetanie des Menschen blieb auch dieses Ergebnis nicht ohne Widerspruch (CSÉPAI).

Das Material, das sich auf die *sensible* und *sensorielle Übererregbarkeit* bezieht, ist in Ermangelung eines objektiven, suggestiv nicht beeinflussbaren Untersuchungsverfahrens nicht diskussionsreif.

Die erhöhte *galvanische Erregbarkeit* manifestiert sich in der Abnahme der zum Hervorrufen der Muskelzuckung nötigen Stromstärke bei Reizung des peripheren Nerven, und zwar sowohl bei der Schließung wie bei der Öffnung der Kathode und der Anode. Oft kommt es zu einem KS-Tetanus. Einen äußerst interessanten und lehrreichen Beweis der an sich sonst latenten peripheren Erregbarkeit lieferten M. SCHIFF und dann CARLSON-JACOBSON. Sie führen die bei der Tetanie des öfteren beobachteten Tachypnoeanfälle auf Zuckungen des Zwerchfells zurück, die ihre Ursache in der Reizung der in einem erhöhten Erregbarkeitszustande befindlichen Nn. phrenici durch den sonst unwirksamen Aktionsstrom der Herzrevolution haben.

Daß die Erregbarkeitssteigerung tatsächlich peripher von der motorischen Ganglienzelle ihren Sitz hat, wird durch die Untersuchungen von BIEDL und von MCCALLUM bewiesen, die die Erregbarkeit auch nach Durchschneidung des peripheren Nerven unverändert erhöht fanden — natürlich nur solange es nicht zum gänzlichen Erlöschen der Erregbarkeit als Folge der Degeneration kam. Der Blutaustauschversuch von MCCALLUM, der als weiterer Beweis herangezogen werden kann, ist S. 400 beschrieben. Für die periphere Entstehung der Übererregbarkeit sprechen auch die Versuche von BEHRENDT-FREUDENBERG. Sie erzeugten beim Menschen nach vorheriger Abschürung eines Armes Tetanie durch Hyperventilation, wobei in dem von der Zirkulation ausgeschalteten Arm es nicht einmal zu einer Steigerung der Nervenirregbarkeit kam. Dagegen konnte die Ausschaltung der Nervenstämme durch Novokainisierung das Entstehen der Nervenübererregbarkeit nicht verhindern. Die feinere Lokalisation in dem Nervenendapparat gelang PATON-FINDLAY-WATSON. Durch gekreuzte Zirkulation wurde das Blut eines gesunden Hundes in das Bein eines tetanischen, und umgekehrt, geführt. Beim gesunden Hund trat eine erhöhte Erregbarkeit nicht nur am Nervus tibialis posticus, sondern auch am Ischiadicusstamm auf, obwohl letzterer nur vom eigenen, gesunden Blut gespült war, und umgekehrt nahm die Erregbarkeit des von gesundem Blute umspülten tetanischen Beines sowohl am Nervus tibialis posticus als am Ischiadicusstamm ab, obwohl letzterer noch vom tetanischen Blut gespült war. Die Muskeleirregbarkeit ist aber manchmal selbst nach Kurarisierung noch etwas erhöht, als Zeichen einer gesteigerten Erregbarkeit auch der peripher vom neuralen Teile gelegenen neuro-muskulären

Zwischensubstanz (rezeptiven Substanz). Nach MCCALLUM und BEHRENDT-FREUDENBERG ist die Erregbarkeit der Muskel selbst nicht erhöht, der Angriffspunkt liegt in der rezeptiven Substanz.

Auf der Steigerung der *mechanischen Erregbarkeit* beruhen die Phänomene von TROUSSEAU, CHVOSTEK und WEISS. Das TROUSSEAU-Phänomen kommt durch die mechanische Druckwirkung auf die im Sulcus medialis verlaufenden Nervenstämme zustande (POOL, H. SCHÄFFER, v. FRANKL-HOCHWART) und nicht durch die für das Auftreten von spasmophilen Erscheinungen so bedeutungsvoller Anämisierung, obwohl es nach KAHN-FALTA bei Nebenschilddrüseninsuffizienz nach der TROUSSEAU'schen Abschnürung zu einer ausgesprochenen Blutleere des Unterarmes und insbesondere der Phalangen kommt. Wenig Beachtung wird gewöhnlich dem WEISS'schen Zeichen in der Diagnostik der spasmophilen Zustände geschenkt, obwohl es nach unseren Beobachtungen bei Kindern in der Diagnostik der Spasmophilie gut zu brauchen ist. Es besteht in der nach Beklopfen des äußeren Winkels der Orbita auftretenden Zuckung der orbikulären Muskeln.

Das Muskelzittern, die fibrillären Zuckungen und klonischen Krämpfe Tetanischer sind auf autochthone Reize der Vorderhornanglienzellen des Rückenmarks zurückzuführen. Die Richtigkeit dieser Lokalisation wird beim tetanischen Tier experimentell sichergestellt: 1. durch das Aufhören der Zuckungen und Krämpfe nach Durchschneidung der peripher führenden Nerven; 2. durch ihr Bestehenbleiben und Auftreten a) an dem nach Rückenmarkdurchtrennung ansonsten gelähmten Hinterkörper und b) an dem Hinterbein von Tieren, deren hintere Spinalwurzeln durchschnitten wurden (BIEDL), PATON-FINDLAY-WATSON) 1. schließt die weiter peripher, 2a die weiter zentral gelegene Ursache, 2b die Rolle des afferenten Neurons aus.

BIEDL wirft die Frage auf, „ob eine besondere Erregung der Zentralapparate angenommen werden muß oder ob nicht schon die normalen zentralen Impulse bei der in der Peripherie bestehenden Übererregbarkeit eine exzessive Tätigkeit der Erfolgsorgane auslösen können“, verneint sie aber, weil „zwischen dem Grad der Übererregbarkeit in der Peripherie und den manifesten Krämpfen kein Parallelismus besteht“.

Erhöhter Muskeltonus und tonische Krämpfe schwinden am Hinterbein nach Durchtrennung des Rückenmarks im dorsalen Segment, ein Beweis dafür, daß für ihr Entstehen weiter kranialwärts liegende Nervenzentren verantwortlich sind (BIEDL, PATON-FINDLAY-WATSON). Die Dezerebration oder die Durchtrennung des Hirnstammes vor den Vierhügeln führt bei parathyreoopriven Tieren zu einer Steigerung der tetanischen Krämpfe. Desgleichen wirken willkürliche Bewegungen. Die Großhirnrinde übt also einen hemmenden Einfluß auf die tonischen Krämpfe aus. BIEDL sieht auf Grund dieser Experimente in dem Reizzustand des Kleinhirns oder der Stammganglien die Ursache der tonischen Krämpfe und der Muskelstarre. Auch NOEL PATON mißt dem Kleinhirn große Bedeutung zu. Dagegen konnten SPIEGEL-NISHIKAWA weder nach Abtragung des Kleinhirns noch nach Durchtrennung des Mittelhirns hinter dem Nucleus ruber Änderungen im Charakter der tonischen Krämpfe beobachten und schließen daraus, daß für die Entstehung derselben nur Zentren in Frage kommen, die zwischen Rückenmark und Nucleus ruber liegen.

Nervenendapparat, Ganglienzellen, höhere Zentren des Gehirns zeigen also bei dem totalen Nebenschilddrüsenausfall gleicherweise Veränderungen ihrer Erregbarkeit. Bei der Hypofunktion wird natürlich nur ein Teil dieser Symptome zu beobachten sein oder es kommt nur zu einer Erhöhung der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit („prätetanoider Zustand“ von BEHRENDT-FREUDENBERG), die, wenn nicht eigens darauf untersucht wird, gar nicht in Erscheinung tritt.

Aber auch die Großhirnrinde kann bei der Nebenschilddrüseninsuffizienz in Mitleidenschaft gezogen werden. BLUM konnte bei total parathyreoidektomierten und durch Schutzkost am Leben erhaltenen, wie auch bei partiell parathyreoidektomierten Tieren etwa in 19% Symptome beobachten, die wohl als Folgen einer psychischen Störung gedeutet werden dürfen. Eine Hündin, bei der MOREL eine Parathyreoidextirpation vornahm, gebärdete sich in den 11 Tagen, die sie noch übrig hatte, wie besessen, es war gänzlich unmöglich, sich ihr auch nur zu nähern, kaum daß man sie durch das Gitter des Käfigs mit Futter versehen konnte. Auch beim Menschen können die motorischen Symptome der Tetanie von psychischen Erregungszuständen begleitet sein (FÜNFELD).

Die histologischen Untersuchungen zeigen unter anderem Veränderungen der Vorderhornganglienzellen, wie sie nach anderen Krampfzuständen nicht zu beobachten sind (MÖLLGAARD). Im großen und ganzen sind aber die Veränderungen nicht so beschaffen, daß aus ihnen die Diagnose der verminderten Nebenschilddrüsenfunktion nachträglich zu stellen wäre.

Die neuromuskulären Symptome der Nebenschilddrüsenhyperfunktion sind vielfach denjenigen der Hypofunktion entgegengesetzt. Bei hyperfunktionierenden Nebenschilddrüsentumoren, wie sie für die Ost. fibr. cyst. gen. charakteristisch sind, kommt es zu einer auffallenden Hypotonie der Muskeln (COMPÈRE, HUNTER, BARR-BULGER-DIXON, LIÈVRE), zu einer verminderten Nervenregbarkeit dem faradischen Strom gegenüber (BARR-BULGER-DIXON, BARR-BULGER, PEMBERTON-GEDDIE), zu einer Verminderung der Chronaxie sowohl der Nerven wie der Muskeln auf ungefähr die Hälfte der Normalwerte. Die Verhältnisse zwischen den einzelnen Gruppen sind normal (Fall von SAINTON-MILLOT, untersucht durch BOURGUIGNON-SAINTON). Die erhöhte Chronaxie Tetaniekranker vermindert sich auf Wirkung von Parathormon (PARHON-KREINDLER).

K. Nebenschilddrüsenfunktion und andere Drüsen mit innerer Sekretion. Interhormonelle Beziehungen.

1. Allgemeines.

Die tiefgreifenden Veränderungen die die Nebenschilddrüsen in Blut und Nervensystem hervorrufen, machen es schon im voraus wahrscheinlich, daß ihre Tätigkeit nicht ohne Einfluß auf die anderen innersekretorischen Drüsen bleiben wird. Das Bestreben des Organismus, sein physiologisches Gleichgewicht zu wahren, bringt es mit sich, daß Hyper- oder Hypofunktion der Nebenschilddrüsen auch andere Inkretdrüsen zu einer gleichgerichteten oder entgegengesetzten Funktionsänderung anspornen wird. Natürlich werden primäre Veränderungen der anderen Inkretdrüsen aus gleichem Grunde auf die Funktion der Nebenschilddrüsen zurückwirken. Wir werden im weiteren Verlauf unserer

Betrachtungen die Wechselwirkung der Nebenschilddrüse mit den anderen Inkretdrüsen eines nach dem anderen betrachten und um Übersicht in die recht verwickelten Beziehungen zu bringen uns oft der Begriffe von Antagonismus und Synergismus bedienen. Der Antagonismus oder Synergismus bezieht sich meist nur auf eine Teilfunktion der betreffenden endokrinen Drüsen, und so können zwei Drüsen in einer Beziehung antagonistisch, in der anderen synergistisch wirken. Die Begriffe Antagonismus-Synergismus können aber den Verhältnissen — und darauf soll hier nachdrücklichst hingewiesen werden — schon deshalb nicht ganz gerecht werden, weil einer jeden Drüse mit innerer Sekretion *alle anderen* gegenüberstehen und auch zur Kompensation ihrer mannigfaltigen Funktionen das ganze übrige Inkretsystem mit mehr minder großer Beteiligung herangezogen wird.

Dem Organismus stehen zur Kompensation einer unphysiologischen Nebenschilddrüsenhormonausschüttung verschiedene Mechanismen zur Verfügung. Welcher von ihnen in dem einen oder anderen Falle gewählt wird, hängt teils von der Größe und Richtung der Funktionsveränderung, teils von der Konstitution und dem jeweiligen inneren Milieu des betreffenden Individuums ab. Dieser Umstand trägt die Verantwortung für den Widerspruch, der zwischen den Untersuchungsergebnissen gleich verlässlicher Autoren oft zu finden ist.

Die Auswirkungen einer Funktionsänderung der Nebenschilddrüse auf die übrigen Glieder des Inkretsystems sind, wenn man von experimentell hervorgerufenen extremen Fällen absieht, im großen und ganzen nicht tiefgreifend. Bei einem an parathyreopriver Tetanie leidenden Kranken konnten LISSER-SHEPARDSON trotz völligem Ausfall der Nebenschilddrüse weder klinische, noch nach dem nach 1 Jahre eintretenden Tode pathologisch-anatomische Zeichen irgendwelcher Störungen der anderen endokrinen Drüsen finden. BIEDL betont, daß die Stellung der Epithelkörperchen im endokrinen System mehr theoretisch konstruiert als irgendwie experimentell bewiesen ist. Das im Jahre 1922 gesprochene Wort ist auch noch heute wahr.

2. Schilddrüse.

Der Funktionsausfall einer der Drüsen hat die Hypertrophie der anderen zur Folge. Nach Entfernung der Schilddrüse kommt es bei Tieren zu einer Hypertrophie der Nebenschilddrüse (VIGNIER, GLEY, MOUSSU, ROUXEAU, B. M. ALLEN, SCHULZE, BIEDL), und zwar in erster Reihe der äußeren (BIEDL), bei gleichzeitiger Entfernung auch dieser, der inneren Nebenschilddrüse (HABERFELD-SCHILDER). Bei Menschen mit Athyreose sind die Befunde schon weniger eindeutig. — Nach Parathyreoidektomie ist es wiederum die Schilddrüse, die hypertrophisiert (W. EDMUNDS, LUSENA, VASSALE-GENERALI, NERI). Auf Grund dieser anatomischen Befunde und auch anderer aus der Physiologie beider Drüsen supponieren VASSALE-GENERALI, RUDINGER, sowie PERITZ einen Antagonismus beider Drüsen, während BIEDL und BAUER die gleichen Befunde mehr als Zeichen eines Synergismus auffassen und SZONDI für das Bestehen einer gegenseitigen Ergänzungsrelation eintritt. Erstere nehmen an, daß die Aufgabe der Nebenschilddrüse unter anderem in der Neutralisierung von giftigen Stoffwechselprodukten besteht, die durch die Tätigkeit der Schilddrüse entstehen. Experimentell stützt sich diese Annahme darauf, daß thyreoparathyreoid-ektomierte Tiere länger am Leben bleiben als nur parathyreoid-ektomierte

(LUSENA, VAN CALCAR), da im ersten Falle „mit dem entgiftenden auch das giftbereitende Organ entfernt worden ist“. Als weitere Stütze dieser Auffassung werden die mit Pferdeepithelkörperchen gewonnenen Erfahrungen von MOUSSU-CHARRIN angeführt: Ihre Verabreichung führte bei einem Myxödemkranken zu einer Verschlechterung seines Zustandes, während ein Basedowkranker eine weitgehende Besserung seiner hyperthyreotischen Symptome zeigte. Die gleiche Erfahrung machte auch ROSENBERG (zit. PERITZ-ETTINGER) und auch HARA konnte bei 2 von 6 Hyperthyreotikern durch Verabreichung von Parathyreoidetabletten eine Besserung des Allgemeinzustandes erreichen, wobei aber an das Vorkommen von spontanen Remissionen im Verlauf des Basedows nicht vergessen werden sollte. Bei der Patientin von BERGSTRAND dagegen, die an den Folgen eines Parathyreoidatumors erkrankte und starb, war auch die Schilddrüse vergrößert und zeigte auch histologisch Zeichen einer Hyperplasie. Für einen Antagonismus sprechen in gewissem Sinne auch die Untersuchungen von TAKAHASHI, der bei weißen Ratten nach täglichen Injektionen eines Nebenschilddrüsenextraktes nach 7—21 Tagen bei der histologischen Untersuchung ein hypofunktionierendes bzw. degeneriertes Schilddrüsen-gewebe zu sehen bekam. Weniger überzeugend sind die Untersuchungen von SÜSSMAN, welche er gleichfalls in den Dienst der Antagonismushypothese stellt. Er injizierte Hunden 20 E Parathormone Lilly allein, dann gleichzeitig mit der Fütterung von 1 g Schilddrüsensubstanz, dann nach Schilddrüsenvor-fütterung und zuletzt nach Vor- und gleichzeitiger Schilddrüsenfütterung und fand die Erhöhung des Serumkalkspiegels in der angegebenen Reihenfolge immer niedriger. So berichtet auch STOCKER über eine Hemmung der Parathormon-Hypercalcämie durch gleichzeitige Thyreoidgaben. Da aber das Schilddrüsen-hormon nicht ohne Einfluß auf den Blutkalk ist, so kann aus diesen Versuchen im besten Falle nur auf einen partiellen, auf den Kalkstoffwechsel bezogenen Antagonismus von Schilddrüse und Nebenschilddrüse geschlossen werden. Den an Hunden gewonnenen Ergebnissen widersprechen jedoch die an Menschen ausgeführten Untersuchungen von CSÉPAI-PELLÁTHY, wonach die Parathormon-empfindlichkeit (das ist der Unterschied in der Höhe des Serumkalkspiegels vor und nach 24 Stunden einer Injektion von 1 Einheit Parathormone Lilly pro Kilogramm Körpergewicht) von Hyperthyreotikern und Basedowkranken gegenüber jener von Gesunden wesentlich erhöht ist. Zu gleichem Ergebnis führte bei einem Gesunden die der Untersuchung vorangehende Einnahme von Thyroxin. Aus ihren Untersuchungen ziehen CSÉPAI-PELLÁTHY den Schluß, daß das Thyroxin die Empfindlichkeit des Organismus dem Nebenschilddrüsen-hormon gegenüber erhöht. Er erhält seine Bestätigung durch McCULLAGH, STOCKER und KUNDE-OSLUND-KERN. McCULLAGH berichtet über eine günstige Wirkung von Schilddrüsenextrakt in der Tetaniebehandlung, die unseres Erach-tens als eine Potenzierung der Wirkung des vorhandenen, an sich ungenügenden Nebenschilddrüsen-gewebes aufgefaßt werden kann. So konnte auch STOCKER die Tetaniesymptome mit Thyroxin behandelter thyreoparathyreoidektomierter Hunde durch *relativ kleine* Parathormonmengen coupieren. KUNDE-OSLUND-KERN gelang es, durch Schilddrüsenhormon allein die fatalen Folgen der Thyreo-parathyreoidektomie zu verhüten. Die von MOREL gemachte Einwendung, wonach das verabreichte Schilddrüsenhormon seine Wirkung dem beigemengten Nebenschilddrüsenhormon verdankt, besteht heute bei der Reinheit der

verwendeten, zum Teil synthetisch hergestellten Präparate schon nicht mehr zu Recht, zumal auch bei den früher verwendeten Präparaten, wie dies rechnerisch festgestellt werden konnte (PINELES), die infolge ungenauer Entfernung des in das Schilddrüsengewebe eingeschlossenen Nebenschilddrüsengewebes zurückgebliebene Nebenschilddrüsensubstanz zur Entfaltung einer namhaften Wirkung viel zu gering war.

3. Thymus.

Zwischen den Ausfallerscheinungen nach Thymektomie und Parathyreoid-ektomie besteht eine gewisse Ähnlichkeit. Wird die Thymektomie bei ganz jungen Tieren ausgeführt (zur Untersuchung eignen sich junge, noch saugende Hunde am besten), so entstehen Anomalien der Zahnung sowie Veränderungen der Knochen, die zart, klein, weich, kalkarm und biegsam oder brüchig werden, und des Nervensystems, das eine erhöhte Erregbarkeit aufweist, die sich mitunter in tonisch-klonischen Krämpfen manifestieren kann (SCIPIADES, BASCH, RANZI-TANDLER, KLOSE-VOGT, MATTI). Es wurde daraus auf einen Synergismus beider Drüsen geschlossen und auch behauptet, daß nach Thyreoparathyreoid-ektomie der bereits in Involution begriffene Thymus histologisch und funktionell wieder auflebt. BIEDL wie auch LUCIEN-PARISOT-RICHARD mahnen bei der Beurteilung der Folgen der Thymektomie zur größten Vorsicht. Es gibt akzessorische Nebenschilddrüsen, die um und selbst in dem Thymus gelagert sind, ja das Vorhandensein intrathymischen Nebenschilddrüsengewebes soll nach PEPERE für Tiere wie auch für Menschen die Regel sein. BIEDL führt als warnendes Beispiel den Fall von ROSSI an, „der bei einem Schafe nach totaler Thyreoparathyreoid-ektomie nur eine thyreoprive Kachexie ohne Tetanie eintreten sah, durch eine spätere Thymektomie dagegen eine spastische Tetanie von chronischem Verlauf auslösen konnte. Bei der Obduktion fand sich noch ein akzessorisches EK am nicht entfernten Thymusreste.“ Vielleicht beruhen die Befunde einer erhöhten Knochenweiche oder Brüchigkeit nach Thymusexstirpation auch auf der Mitentfernung von Nebenschilddrüsengewebe, denn die Thymektomie zog in den Versuchen von FISCHL, PARK-McCLURE, HART-NORDMANN keine Knochenveränderungen von Belang nach sich. Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß die galvanische Übererregbarkeit sich bei den thymektomierten Tieren im Gegensatz zu den parathyreopriven erst nach einer Latenzzeit von 2—3 Wochen einstellt.

Wäre der Thymus in der Tat zu einer vikariierenden Übernahme der Nebenschilddrüsentätigkeit bei Hypo- oder Apathyreose fähig, so müßte der parathyreoprive Symptomenkomplex am leichtesten bei Kindern und jungen Tieren ausfallen, bei denen die volle Funktionstüchtigkeit des Thymus durch Involutionerscheinungen noch nicht geschädigt ist, wo doch bekanntlich gerade das Gegenteil zutrifft. Wenn überhaupt ein Zusammenhang zwischen der größeren Empfindlichkeit von Jugendlichen gegenüber der verminderten Nebenschilddrüsenfunktion und dem Thymus besteht, so wären noch eher die Versuche von UHLENHUTH zu seiner Begründung heranzuziehen. Auf Grund von Erfahrungen, die an Salamanderlarven gewonnenen wurden, schreibt er dem Thymusextrakt (und nicht seinem Mangel!) eine toxische tetanigene Wirkung zu. Die Toxine werden durch das Nebenschilddrüsenhormon neutralisiert. Bei Nebenschilddrüsenhypofunktion käme es bei Jugendlichen mit Rücksicht auf die tetanigene Wirkung des Thymus zu einem schnelleren und intensiveren

Erscheinen der tetanischen Symptome. Für den UHLENHUTSchen Antagonismus sprechen auch die Untersuchungen von LIESEGANG, der den Kalkgehalt der Knochen junger Tiere nach Thymektomie wesentlich herabgesetzt fand, ähnlich wie dies bei der Hyperfunktion der Nebenschilddrüse zu beobachten ist.

Neuerlich erhielt die Antagonismushypothese eine kräftige Stütze durch die Untersuchungen von NITSCHKE, dem es gelang, aus dem Thymus ein Extrakt herzustellen, das bei subcutaner Injektion beim Kaninchen zu einer bedeutenden Blutkalksenkung und außerdem noch zu Symptomen der Tetanie führt. Gleichartig wirkende Extrakte konnte er nicht nur aus Milz und Lymphknoten, sondern, was vielleicht noch bedeutungsvoller ist, auch aus dem Urin spasmophiler Säuglinge herstellen. Auf Grund seiner Experimente spricht NITSCHKE der Überfunktion des lymphatischen Systems (Thymus, Milz, Lymphknoten) für die Spasmophilie eine ätiologische Bedeutung zu. Die experimentelle Grundlage seiner Hypothese blieb nicht ohne Widerspruch (SCHUMACHER), auch die Versuche von BROUGHER, wonach Splenektomie einen Abfall, Fütterung von getrockneter Milz eine Erhöhung des Serumkalks bewirken, sprechen gegen sie; ein endgültiges Urteil über die sehr interessanten Ergebnisse zu fällen ist heute noch nicht möglich.

4. Keimdrüsen.

Wir haben bereits Gelegenheit gehabt einiges über die Rolle zu sagen, die die Meilensteine des sexuellen Lebens der Frau: Pubertät, Menstruation, Gravidität, Lactation und Klimakterium für das Auftreten von Nebenschilddrüseninsuffizienzerscheinungen haben (S. 377).

Während manifeste Erscheinungen einer Nebenschilddrüseninsuffizienz bei Schwangeren verhältnismäßig selten auftreten, wird die Tetaniebereitschaft bei ihnen nur selten vermißt. KEHRER fand bei einem Drittel der Fälle ein positives Facialisphänomen, SEITZ konnte bei $\frac{4}{5}$ der Schwangeren eine elektrische Übererregbarkeit feststellen. MAZZOCO-MORON, BOGERT-PLOSS ermittelten bei Schwangeren eine leichte Hypocalcämie. All diese Daten deuten auf eine Hypofunktion der Nebenschilddrüse hin. Diese Hypofunktion ist aber nur relativ, durch die Hyperfunktion der Ovarien und die dadurch hervorgerufene Stoffwechsellage bedingt, denn die Nebenschilddrüse selbst arbeitet mit Volldampf an der Hintanhaltung der verhängnisvollen Erscheinungen, die einer Insuffizienz, auch wenn sie durch relative Hypofunktion auftritt, am Fuße folgen. Dafür zeugen die Vergrößerung der Nebenschilddrüse, die bei Schwangeren de norma anzutreffen ist, die reichlichere Blutversorgung und auch die Vermehrung der nach PEPERE für die Hormonbereitung in erster Reihe in Betracht kommenden oxyphilen Zellen (W. HAAS [zit. nach ZONDEK-KOEHLER], SEITZ). Nur wenn die erhöhte Tätigkeit zur Kompensierung nicht ausreicht oder wenn es infolge der übermäßigen Inanspruchnahme zu einer Erschöpfung der Nebenschilddrüse kommt, wird aus der regelmäßig vorhandenen latenten Tetanie der Schwangeren eine manifeste.

Die bei tödlichen Schwangerschaftseklampsien in den Nebenschilddrüsen gefundenen Veränderungen, wie ausgedehnte Blutungen, Sklerosierungen (ZANFROGNINI, ERDHEIM, PEPERE, HABERFELD) sind durch Erschöpfung nach angestrenzter Hyperfunktion entstanden und infolge des sich anschließenden Zusammenbruchs der Hormonproduktion — zum Teil wenigstens — Ursache und nicht Folge der Krampfanfälle.

Eine Wechselseitigkeit der Beeinflussung besteht bei Nebenschilddrüse und Ovarien scheinbar nicht. Zufuhr von Nebenschilddrüsenextrakt ist ohne Einfluß auf Oestrus, Fortpflanzung, Früchte der Ratten, auch bei der Sektion können keine Veränderungen der Keimdrüsen gefunden werden (NEUWEILER). Beim Menschen wird in einigen Fällen von Hyperparathyreoidismus ein Zusammenhang mit der Menstruation erwähnt, sei es in der Weise, daß die Menstruation im Verlauf der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit schon frühzeitig ausbleibt, sei es, daß als Vorläufer der Krankheit die Regeln ausbleiben (HUNTER, BARR-BULGER-DIXON, LIÈVRE).

Die Beziehungen der Nebenschilddrüsen zu den männlichen Keimdrüsen sind noch völlig ungeklärt. Die Thyreoparathyreoidektomie junger männlicher Tiere (Ratten!) läßt das Wachstum der Hoden und Nebenhoden unbeeinträchtigt (HAMMETT).

5. Nebennieren.

Die Beziehungen zu Mark und Rinde müssen natürlich auseinandergehalten und isoliert betrachtet werden. Dem steht im Weg, daß bei der technisch einfachsten Ausschaltung der Nebennieren durch Ektomie oder Venenabbindung Rinde und Mark zugleich ausgeschaltet werden.

a) **Mark.** Von den Beziehungen der Nebenschilddrüse zu den anderen Inkretdrüsen ist es jene zum Nebennierenmark, die — mit Vorbehalt der in der Einleitung dieses Abschnittes (S. 411) gemachten Einwendungen — am meisten dem Begriffe des Antagonismus entspricht. Parathyreoidektomie führt ebenso wie Adrenalinzufuhr zu einer Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker (EPPINGER-FALTA-RUDINGER) und zu einer Übererregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen (FALTA-KAHN). Die tetanischen Krämpfe thyreoparathyreoidektomierter Hunde können ebensowohl durch Exstirpation der Nebennieren (Mark und Rinde, GULEKE) als durch Parathormonzufuhr zum — wenn auch zeitlich oft nur begrenzten — Stillstand gebracht werden. Oft löst Adrenalin die Krämpfe prompt erneut aus (GULEKE). Durch Hyperventilation und nachfolgende Adrenalininjektion kann ein regelrechter tetanischer Anfall ausgelöst werden (DUZÁR-HENSCH). Zweiseitige Nebennierenexstirpation führt bei Katzen und Hunden zu einer Erhöhung des Serumkalkes (TAYLOR-CAVEN).

Dem Antagonismus widersprechen die Untersuchungsergebnisse von MAJUS-STERNBERG und KYLIN, gegen welche aber methodische Bedenken erhoben werden können. Als Resultat von Ektomien und Implantationen haben MAJUS-STERNBERG zwei Hunde gewonnen: Hund A mit nur 2 Nebenschilddrüsen und 3 Nebennieren, Hund B mit 6 Nebenschilddrüsen und nur 1 Nebenniere. Es zeigte sich, daß die Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate bei Hund A nur vorübergehend, bei Hund B auf längere Dauer und in stärkerem Maße gestört wurde. Dieser Versuch, deren Ergebnis demjenigen von EPPINGER-FALTA-RUDINGER (s. oben) widerspricht, müßte wiederholt und mit dem Sektionsbefund ergänzt werden, um über das Schicksal der implantierten und zurückgelassenen Drüsen ins reine zu kommen. KYLIN stellte die Adrenalinreaktion bei mit Parathyreoidtabletten behandelten Menschen des vagotonen Typs fest und beobachtete eine Umkehr der Reaktion vom vagotonen in den sympathicotonen Typ. Die Nebenschilddrüsen würden demnach den Organismus für das Adrenalin geradezu

empfindlich machen! CSÉPAI-FERNBACH bemängelt die perorale Darreichung des Nebenschilddrüsenextraktes und die subcutane des Adrenalins. Gegen die Parathyroideatabletten hätten wir nichts auszusetzen, falls man sich von ihrer Wirksamkeit überzeuge. Nebenschilddrüsenhormon kann auch per os wirksam sein (PERITZ) und auch im Falle KYLINs spricht die Erhöhung des Blutkalkspiegels für die Wirksamkeit des peroral gereichten Hormons. Die subcutane Injektion des Adrenalins halten mit CSÉPAI auch wir für eine wenig verlässliche Methodik. CSÉPAI-FERNBACH wiederholten die Versuche von KYLIN mit einer *einmaligen* Injektion von Parathormone Lilly und mit der CSÉPAISCHEN Methode der intravenösen Adrenalinempfindlichkeitsuntersuchung. Sie konnten die Ergebnisse von KYLIN nicht bestätigen, aber auch keinen Beweis für den Antagonismus liefern. Sie fanden, daß das Nebenschilddrüsenhormon ohne Einwirkung auf den Verlauf der Adrenalinblutdruckkurve ist. Auch bei zahlreichen Fällen von Tetanie beobachtete CSÉPAI im Gegensatz zu der von FALTA-RUDINGER und HOSKINS-WHEELON nach Adrenalinzufuhr beschriebenen enormen Blutdruckerhöhung keine belangreiche Abweichungen von der Norm. BIEDL tritt mit aller Entschiedenheit gegen die Annahme eines Antagonismus auf. Auf Grund neuerer Versuche nimmt BOMSKOV eine Förderung der Adrenalinsekretion durch das Nebenschilddrüsenhormon an und ist sogar der Ansicht, daß die blutkalksenkende Nebenwirkung des Nebenschilddrüsenhormons, die gleichfalls von BOMSKOV geklärt wurde, nicht unmittelbar, sondern durch die Erhöhung der Adrenalinsekretion zustande kommt.

b) Rinde. Über die Beziehungen der Nebennierenrinde zu den Nebenschilddrüsen ist soviel wie nichts bekannt. Es wäre erwünscht, im Besitze des Cortigens diesbezügliche Untersuchungen in größerem Umfange vorzunehmen.

6. Pankreas.

Mit der Antagonismushypothese zwischen Nebenschilddrüsenhormon und Adrenalin würde eine synergistische Einstellung von Nebenschilddrüse und Inselapparat schon a priori gut im Einklang stehen. In der Tat wird durch Parathyroidektomie die Zuckertoleranz herabgesetzt (MOREL, EPPINGER-FALTA-RUDINGER, MARINE, SALVESEN, REED), durch Parathormonzufuhr wird die Insulinwirkung verstärkt (CAMMIDGE), Nebenschilddrüsenextrakt vermindert den Blutzucker beim normalen Tier (PARHON-H. DEREVICI-M. DEREVICI), gleichzeitig mit Insulin gegeben traten schon auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der sonst dazu nötigen Insulinmenge hypoglykämische Krämpfe auf (WINTER-SMITH). Bei Diabetikern verstärkt es die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin (FORREST), während bei diabetischen Hunden schon partielle Parathyroidektomie (Entfernung von 1—2 Drüsen und der Schilddrüse) zur Provozierung der Tetanie genügt (FRIEDMANN-GOTTESMANN). Eine direkte Beeinflussung des Inselgewebes durch Parathyroidektomie oder Verfütterung von Ochsenepithelkörperchen liegt nicht vor (KOJIMA).

7. Hypophyse.

Über die wechselseitige Beziehung von Nebenschilddrüse und Hypophyse sind nur Negative verzeichnet. Die parathyreoprive Tetanie kann weder durch vermehrte noch durch verminderte Hypophysentätigkeit beeinflusst werden (Hypophysenexstirpation: CASELLI). Die an einigen Katzen gewonnenen

Ergebnisse von OTT-SCOTT, wonach die Tetanie nach Parathyreoidektomie durch Hypophysenextrakt in 2 Stunden beseitigt werden kann, erfuhr unseres Wissens keine Bestätigung. Nach IZUMI (zit. PERITZ) tritt nach Entfernung der Epithelkörperchen Vergrößerung der Hypophyse auf. ERDHEIM fand bei der Obduktion eines Akromegalikers drei auffallend große Nebenschilddrüsen. — Wasserentzug bei Diabetes insipidus löste in einem Falle BIEDLs schwerste Tetanie aus. Auch über das gleichzeitige Vorkommen von Diabetes insipidus und Ostitis fibrosa cystica gen. (Hyperparathyreose!) liegen einige Berichte vor (HEARD-SCHUHMACHER-GORDON, SOPHIAN).

Wie sich die verschiedenen Hormone der Hypophyse korrelativ zur Nebenschilddrüsenfunktion einzeln auswirken, wurde unseres Wissens noch nicht zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht.

III. Das Nebenschilddrüsenhormon und sein Vorkommen im Organismus.

Der klassische Fundort des Nebenschilddrüsenhormons ist natürlich die Nebenschilddrüse selbst. Auf die Methoden seiner Gewinnung brauchen wir hier nicht näher einzugehen und verweisen nur auf die Arbeiten von COLLIP, COLLIP und Mitarbeiter, HJORT-ROBISON-TENDICK, TWEEDY.

Das Nebenschilddrüsenhormon ist eine ziemlich stabile Substanz, deren chemische Zusammensetzung zur Zeit noch unbekannt ist. Wahrscheinlich ist es ein Proteinderivat, eine proteinähnliche Substanz oder wenigstens fest an Protein gebunden. Für die erstere Annahme spricht u. a. der Umstand, daß die Wirksamkeit der Präparate durch proteolytische Fermente zerstört wird (COLLIP). Zur Standardisierung des Nebenschilddrüsenextraktes wird seine Wirkung auf den Blutkalkgehalt des Hundes nutzbar gemacht. Als Einheit des Nebenschilddrüsenhormons wird der hundertste Teil jener Extraktmenge angesehen, welcher, unter die Haut gespritzt, den Blutkalk von 20 kg schweren gesunden Hunden in 15 Stunden um durchschnittlich 5 mg-% zu heben imstande ist. Der blutkalk erhöhende Effekt tritt bei den dazu geeigneten Tieren und beim Menschen sowohl nach subcutaner als auch nach intramuskulärer und intravenöser Zufuhr ein. Peroral und rectal wurden die Präparate mit wechselndem Geschick verabreicht, neben ausgesprochenen Versagern sind auch nicht zu verkennende Erfolge verzeichnet worden (SPIEGLER-STERN, HERZFELD-FRIEDER, CURUPI, SUCHER). PERITZ sieht die Ursache der Versager darin, daß die betreffenden Präparate nicht aufgeschlossen waren. Nach ihm kann man nur dann auf eine Wirksamkeit bei peroraler Darreichung rechnen, wenn die Trockensubstanz der Drüse zuerst mit Säure aufgespalten und erst dann weiter gereinigt wird. Die Wirkung auf den Kalkspiegel würde dann bei peroraler Darreichung und bei intramuskulärer Injektion sowohl quantitativ als auch zeitlich genau dieselbe sein.

Sehr beachtenswert sind die neuesten Untersuchungen von PERITZ, wonach in den Nebenschilddrüsen außer dem blutkalk erhöhenden noch ein blutkalk senkendes Hormon enthalten ist. Die kalksteigernde Fraktion beseitigt die parathyreooprive Tetanie und wirkt gefäßerweiternd. Diese ihre Eigenschaft kann sowohl an der Schwimmhaut des Frosches, als am Nagelfalz des Menschen beobachtet werden, wo sie neben der Erweiterung auch zu einer Vermehrung der

Capillaren führt. Die kalksenkende Fraktion besitzt diese Eigenschaft nicht, sie gibt dagegen die PAULYSche Diazoreaktion, obwohl sie sonst mit dem Histamin nichts gemein zu haben scheint. Es könnte sein, daß die zeitliche Verschiebung im Auftreten der maximalen Wirkung beider Substanzen für gewisse Erscheinungen verantwortlich ist, die bisher der „Zweiphasenwirkung“ zur Last gelegt worden sind. Wie sich diese Entdeckung, falls sie Bestätigung findet, in der Physiologie und Pathologie der Nebenschilddrüse und in der Therapie der Hypo- und Hyperparathyreosen und der verwandten Krankheitszustände auswirken wird, ist heute noch nicht zu übersehen. Zum Verständnis der meist zweiphasigen Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons (HOFF-HOMANN) oder der einander entgegengesetzten Wirkung kleiner und großer Dosen braucht sie nicht herangezogen zu werden. Beide Erscheinungen sind von anderen Hormonen (Insulin, Adrenalin) her wohl bekannt, von Hormonen, an deren Einheitlichkeit heute nicht mehr gezweifelt werden kann (ZONDEK-UCKO).

PERTZ, der sich um die Klärung der Nebenschilddrüsenphysiologie und -pathologie besonders verdient gemacht hat, konnte auch aus der *Placenta* eine Substanz isolieren, die sowohl auf den Kalkspiegel, wie auf die Gefäße die gleiche Wirkung ausübte wie das Nebenschilddrüsenhormon und sich auch therapeutisch bei der Tetanie und bei einigen spasmophilen Zuständen (insbesondere Neuralgien) glänzend bewährt hat. Auch diese Substanz konnte in eine kalksteigernde und eine kalksenkende Fraktion zerlegt werden. Die Herstellungsart des Placentaextraktes ist leider nicht näher beschrieben. Jüngstens wiederholten BOMSKOV-BREMM die Versuche von PERTZ mit dem nach seinen Vorschriften dargestellten Präparat „Paratotal“ und fanden dasselbe vollkommen unwirksam. Mit dem Verfahren jedoch, wie es für die Parathormongewinnung aus Nebenschilddrüsen von COLLIP angewendet wurde, konnten auch sie ein wirksames Extrakt aus menschlichen Placenten darstellen. — Ob und welche Rolle diesem placentaren „Nebenschilddrüsenhormon“ in der Regulation des Stoffwechsels der Feten zukommt, kann heute noch nicht entschieden werden.

LARSON-FISHER haben aus dem *Thymus* von Kälbern mit der für die Parathormongewinnung ausgearbeiteten Methodik ein Extrakt hergestellt, das den tetanischen Krampfanfall bei Hunden, wenn auch vorübergehend, günstig beeinflusste. Ähnliche, wenn auch weniger wirksame Extrakte konnten auch aus der Hypophyse und aus den Muskeln der Tiere gewonnen werden. Um Parathormon kann es sich hierbei um so weniger handeln, als die Extrakte das Blutcalcium vollständig unbeeinflusst lassen.

Über das Vorhandensein des Nebenschilddrüsenhormons im kreisenden Blut und in der Milch haben wir an Hand der Untersuchungen von BLUM schon S. 400 in positivem Sinne berichtet.

IV. Methoden zur Beurteilung des Funktionszustandes der Nebenschilddrüsen.

Vorbemerkungen.

Die weit fortgeschrittene chirurgische Technik, die die gefahrlose Ausführung der (partiellen) Parathyreoidektomie und die Entdeckung des wirksamen Nebenschilddrüsenpräparates, das die Hormonmedikation ermöglicht, rückte die

ätiologische Behandlung der dysparathyreotischen¹ Zustände in den Bereich der Möglichkeit. Es handelte sich nur mehr darum, eine Methode zu finden, die über den Funktionszustand der Nebenschilddrüse mit möglichster Sicherheit Aufschluß gibt. In extremen Fällen, wie bei der parathyreopriven Tetanie oder bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata (RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit) stößt die Diagnose aus den mannigfachen und dennoch eindeutigen Symptomen in der Regel auf keine Schwierigkeit. Es wird aber Fälle von Tetanie und von Erkrankungen des Knochensystems geben, bei denen auf das Ausmaß der Beteiligung der Nebenschilddrüsen aus den physikalischen und röntgenologischen Symptomen nicht mit Sicherheit wird geschlossen werden können. Und doch müssen wir in Anbetracht der nicht wieder gutzumachenden Folgen z. B. einer Nebenschilddrüsenexstirpation bei vermeintlicher RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit auf die größtmögliche Sicherheit der Diagnose Anspruch erheben. Als Beispiele für die diagnostischen Schwierigkeiten führt COMPÈRE 2 Fälle an. Bei einem entpuppte sich die palpierbare Resistenz bei der Operation als ein nodöses Thyreoideaadenom, bei dem anderen war ein großes Nebenschilddrüsenadenom der palpatorischen Untersuchung entgangen. ASK-UPMARK macht darauf aufmerksam, daß *bisweilen* ein Nebenschilddrüsentumor röntgenologisch durch eine Eindellung im Tracheallumen oder durch Lageveränderungen der Trachea sich bemerkbar machen kann. HITZROT-COMROË beschreiben einen Fall von RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit, wo sogar die operative Freilegung der Nebenschilddrüsen nicht die Sicherheit einer Nebenschilddrüsenhyperfunktion gab, da keine Vergrößerung der einen oder anderen Nebenschilddrüse vorlag. Die sozusagen aufs Geratewohl vorgenommene Entfernung einer Nebenschilddrüse blieb ohne Erfolg und nur die infolge der unsicheren Diagnose wirklich gewagte Exstirpation weiterer 2 Nebenschilddrüsen führte zur Besserung der schweren Knochensymptome, obwohl nicht einmal die histologische Untersuchung eine Hyperplasie entdecken konnte. Es gibt aber außerdem noch eine Reihe von Krankheitszuständen (wie wir noch sehen werden, insbesondere solche des Nervensystems und die sog. anaphylaktischen Erkrankungen), die enge Beziehungen zur Nebenschilddrüsenfunktion haben und durch therapeutische Veränderung derselben günstig beeinflußt werden. *Wie läßt sich in diesen Fällen die Diagnose der Nebenschilddrüsendysfunktion, der Dysparathyreose stellen?*

Die diagnostischen Mittel, die ausschließlich zu der Feststellung einer *verminderten* Funktion geeignet und von der Normofunktion die Hyperfunktion zu differenzieren nicht imstande sind, lassen wir in den weiteren Ausführungen außer acht.

BOCK empfiehlt für die Feststellung der Hypofunktion oder das Fehlen einer Inkretdrüse die Verfolgung des capillarmikroskopischen Bildes nach Injektion des betreffenden Organextraktes. 5—7 Minuten nach der Injektion soll eine Verengung des arteriellen Schenkels, mitunter auch des venösen Schenkels und des Schaltstückes auftreten. Bei der Insuffizienz der Nebenschilddrüse tritt nach den auf unserer Klinik ausgeführten unveröffentlichten Untersuchungen von v. LEDERER dieses Phänomen *nicht* auf. Bei der Spasmodie, deren mannigfache Erscheinungsformen nach PERTZ auf einem durch verminderte Epithelkörperchentätigkeit bedingten Angiospasmus beruhen, sah PERTZ auf Injektion

¹ Dysparathyreose und Dysfunktion sind im weiteren im Sinne einer veränderten Funktion schlechthin gebraucht. Der Begriff der Dysparathyreose ist also als Sammelbegriff für A-, Hypo- und Hyperparathyreose gedacht.

von 30 COLLIP-Einheiten schon nach 10 Minuten eine bessere Durchblutung erscheinen und ein Sich-Strecken der vorher infolge des Spasmus zum Teil gar nicht sichtbaren oder fadenförmig dünnen arteriellen Teile bei gleichzeitigem Abfluß des Blutes aus dem prall gefüllten und geschlängelten venösen Teil. Diese Erscheinungen in den Capillaren, die als Folge der Lösung der Spasmen im präcapillaren arteriellen und postcapillaren venösen Blutgefäßen zu deuten sind, nehmen in der ersten Stunde nach der Injektion immer zu, so daß am Ende die schwer angioneurotischen und archicapillären Formen sich vorübergehend in ganz normale capillarmikroskopische Bilder umwandeln.

Es sollen nur jene Methoden in Betracht gezogen und einer kritischen Prüfung unterzogen werden, die die Abweichungen von der Normofunktion in *beiden* Richtungen sowohl als die Normofunktion selbst festzustellen erlauben. Als solche kämen A. die elektrische Erregbarkeit, gemessen an der Chronaxie; B. die Höhe des Blutkalkspiegels (endogene Blutkalkregulation, statische Methode); C. die Veränderung des Blutkalkspiegels auf Wirkung von Nebenschilddrüsenextrakt (exogene Blutkalkregulation, dynamische Methode), und D. die Veränderung der Bluteosinophilenzahl auf Wirkung von Nebenschilddrüsenextrakt, d. i. die Parathormoneosinophilie in Betracht.

A. Chronaxie.

Bei Gesunden ist die Parathormonwirkung auf die Chronaxie nicht eindeutig, es kann bei einzelnen Muskeln zur Erhöhung, bei anderen zur Erniedrigung derselben kommen (MARINESCO-PARHON-KREINDLER). Bei der Tetanie, sowohl bei der parathyreopriven und Überlüftungstetanie als auch bei der Spasmo-philie kommt es zu einer Verlängerung der Chronaxiewerte bei gleichzeitiger Verminderung der Rheobase (BOURGUIGNON, BOURGUIGNON-TURPIN-GUILLAUMIN, GYÖRGY-STEIN, PEIPER). Dagegen ist bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata, die auf einer Hyperfunktion der Nebenschilddrüse beruht (s. S. 439), die Chronaxie von Muskeln und Nerven stark erniedrigt (BOURGUIGNON-SAINTON). Die Exstirpation des Nebenschilddrüsentumors erhöht die Chronaxie dieser Kranken; Parathormoninjektionen vermindern die erhöhte Chronaxie Tetaniker, in erster Linie jene der Muskeln, in geringerem Maße jene der Nerven (PARHON-KREINDLER).

Neugeborene haben außerordentlich hohe Chronaxiewerte, die im ersten Halbjahre rapid, dann langsamer fallend um den 8.—9. Monat die für das spätere Leben charakteristischen fixen Werte erreichen (BOURGUIGNON). Bei Frühgeburten liegen die Werte noch höher und auch die Erreichung der Normalwerte nimmt mehr Zeit in Anspruch (ROTHE). Kalk bewirkt das Absinken der Chronaxie (WODON), sein Mangel ihre Verlängerung. Verschiebt sich der p_H in der Richtung der Azidose, so tritt eine Verkürzung der Chronaxie ein, bei Alkalose wird sie verlängert. Es zeigt sich also, daß Zustände, die den Auftritt der Tetanie begünstigen (Alkalose, Kalkmangel, Säuglingsalter), mit einer erhöhten Chronaxie einhergehen, während bei den entgegengesetzten Zuständen die Chronaxie niedrig gefunden wird. Alkalose und Kalkmangel sind meistens Begleiterscheinungen der Nebenschilddrüsenhypofunktion, doch nicht immer. Die Chronaxie ist für die Beurteilung des Funktionszustandes der Nebenschilddrüsen ein verlässlicherer Indicator als der Blutkalk, denn nach den Untersuchungen von PARHON-KREINDLER scheint der Einfluß des Nebenschilddrüsenhormons (und wohl auch seines Mangels) auf die Chronaxie ein unmittelbarer oder wenigstens zeitlich früher eintretender zu sein als auf den Blutkalk.

BOURGUIGNON-SAINTON halten sie für den treuesten Test der Hyperparathyreose: „La chronaxie paraît donc constituer un test fidèle de l'hyperparathyroïdie et mérite d'être recherchée à côté de la calcémie, qui, jusqu'ici, constituait le seul test de cet état. Il restera à préciser les rapports entre la calcémie et la chronaxie, rapports qui paraissent certains, mais qui ne paraissent pas suffisants pour expliquer l'action des parathyroïdes sur la chronaxie, les variations de la chronaxie paraissant plus constantes, que celles de la calcémie.“

Die Chronaxie eignet sich somit zur Feststellung sowohl des Hypo- als des Hyperfunktionszustandes der Nebenschilddrüsen. Die vielversprechende Methode wird sich jedoch solange nicht einbürgern können, bis nicht für die Verbilligung der Ersetzungskosten der Apparatur und für die Vereinfachung ihrer technischen Handhabung Sorge getragen wird.

B. Endogene Blutkalkregulation.

Wir hatten im Abschnitt „Mineralstoffwechsel“ mehrfach Gelegenheit auf die engen Beziehungen von Nebenschilddrüsenfunktion und Blutkalk hinzuweisen. Wir sahen, daß die Parathyreoidektomie in der Regel von einem wahren Sturz des Blutkalkspiegels begleitet wird, die Hyperfunktion der Nebenschilddrüse dagegen mit einem gewaltigen Anstieg des Blutkalkspiegels einhergeht. Es lag nahe, den jeweiligen Stand des Blutkalkspiegels als Indicator für die Größe der Hormonproduktion der Nebenschilddrüse anzusehen. Es gibt jedoch eine Reihe von Beobachtungen, die diesem Vorgehen widerspricht. Normale Kalkwerte sprechen nicht gegen einen Hyperparathyreoidismus, sei er auf pathologischer (BARR-BULGER, ASK-UPMARK, LIÈVRE, WILDER) oder auf experimenteller Grundlage (BODANSKY-JAFFE) entstanden (vgl. auch S. 384). Die Tetanie kann schon lange geheilt und nicht einmal Zeichen einer latenten Tetanie vorhanden sein, ohne daß der Blutkalkspiegel sich aus seinem tiefen Stand erheben würde (GYÖRGY, DRAGSTEDT, SJÖSTRÖM, SALVESEN, TAUBENHAUS). Andererseits kann Tetanie bei unverändertem Blutkalkspiegel bestehen. MOURIQUAND-LEULIER-LEDALLEAU-WEIL berichten über einen Fall, wo trotz manifest spasmophiler Symptome der Blutkalk sogar erhöht war (15—16,5 mg-%!). Veränderungen in der Schwere der tetanischen Manifestationen gehen mit den Veränderungen des Blutkalkspiegels durchaus nicht immer parallel oder proportionell (BLUM, BLUM-BINSWANGER, SALVESEN). Vielleicht würde die eine oder andere Zustandsform isoliert betrachtet ein verlässlicherer Indicator der Nebenschilddrüsentätigkeit sein (vgl. S. 388f.).

C. Exogene Blutkalkregulation.

Zur Beurteilung des Funktionszustandes der Nebenschilddrüse wird sich also die einfache Blutkalkbestimmung nicht eignen. Aber auch das Verfahren, das die Empfindlichkeit des menschlichen Organismus dem Nebenschilddrüsenhormon gegenüber (kurz: die Parathormonempfindlichkeit) an den *Schwankungen* des Blutkalkspiegels nach Parathyreoidhormoninjektionen mißt, ist nicht besser daran. Diese Untersuchung geschieht in der Weise, daß man dem Untersuchten pro Kilogramm Körpergewicht 1 COLLIP-Einheit Nebenschilddrüsenhormon unter die Haut spritzt und unmittelbar vor und 16 (BERENCSY) bzw. 24 (CSÉPAI) Stunden nach der Injektion den Kalkgehalt des Blutserums bestimmt. Der Unterschied der beiden Werte stellt die parathyreogene Reaktion (BERENCSY) bzw. die Parathormonempfindlichkeit (CSÉPAI) des betreffenden Organismus dar.

Sollen diese, für andere Zwecke recht brauchbare Untersuchungsmethoden unserer Zielsetzung entsprechen, d. h. verlässliche Indicatoren der Funktionslage der Nebenschilddrüse sein, so müssen sie vor allem den Forderungen genügen, welche an eine jede Hormonempfindlichkeitsuntersuchung zu stellen sind:

1. Die Menge des in die Blutbahn eingeführten Hormons muß so gewählt werden, daß sie, ohne dem Organismus zu schaden, dennoch schon meßbare Veränderungen in ihm hervorruft. Die Dosis darf also weder zu groß, noch zu klein bemessen sein.

2. Auf Wirkung des eingeführten Hormons erleiden mehrere Faktoren eine quantitative Veränderung. Die Wahl der Untersuchungsmethode ist nur dann eine glückliche, wenn von allen Faktoren, die eine Veränderung erleiden, derjenige zum Gegenstand der Untersuchung gewählt wird, der auf Wirkung des Hormons eine möglichst große Verschiebung aufweist und wenn

3. die Methodik zur Bestimmung dieser Verschiebung einfach und für das Individuum weder schädlich noch besonders unangenehm ist.

Diesen Forderungen entspricht die Kalkmethode nicht in allen Punkten. Zweifellos entspricht sie dem ersten Punkte, denn die Hormondosis ist gewiß unschädlich (auch Dosen von 100 Einheiten und mehr werden anstandslos vertragen!). Nicht unter allen Umständen entspricht sie schon dem zweiten Punkte, wenigstens nicht bei Kindern, wo LENART in 32 Fällen das Verhalten des Calciumspiegels nach 24 Stunden nach einer Parathormoninjektion auch bei Gesunden schwankend und keineswegs eindeutig verändert fand (unveröffentlichte Untersuchungen). Ganz entschieden genügt sie aber dem dritten Punkte nicht, besonders bei der Untersuchung von Kindern. Zur Serumkalkbestimmung sind ungefähr 5 ccm Blut nötig, bei Kleinkindern und Säuglingen stößt es mangels entsprechender Venen gar nicht selten auf große Schwierigkeiten, diese Blutmenge zweimal nacheinander zu entnehmen. Wenn man aber, wie das oft geschieht, um den Kurvenverlauf genauer verfolgen zu können, sich mit zwei Untersuchungen nicht begnügen will und Serienuntersuchungen für zweckmäßig hält, so müssen gegen die zu diesem Zwecke notwendigen mehreren Venaepunktionen auch bei Erwachsenen Bedenken erhoben werden und die Durchführung der Untersuchung wird gewiß in vielen Fällen an der Weigerung des zu untersuchenden Individuums scheitern.

Neben diesen technischen ist aber noch ein schwerwiegendes Bedenken gegen diese Methode zu erheben. Die Wirkung der Parathormoninjektion auf den Blutkalk ist nämlich nicht nur von der Höhe des eingeführten Parathormons, sondern auch vom Ausgangswert des Blutkalkspiegels abhängig, indem sie bei niederem Blutkalkspiegel anders ausfällt als bei hohem (BOMSKOV, BISCHOFF, vgl. S. 383). Wäre der Ausgangswert des Blutkalkspiegels der Nebenschilddrüsenhormonproduktion in allen Fällen durchwegs proportional, so hätte das weiter nichts zu bedeuten. Da aber beide oft voneinander unabhängig variieren können (S. 384), so wird es sich nie mit Sicherheit feststellen lassen, wieviel von der nach der Hormoninjektion eintretenden Blutkalkveränderung dem Hormon und wieviel dem initialen Blutkalkstand zur Last zu legen ist. Eine Gleichung mit zwei Unbekannten läßt sich eben auch in der Mathematik nicht lösen.

D. Parathormon-Eosinophilie.

Es schien also geboten, zur Untersuchung der Parathormonempfindlichkeit nach einem Bestandteil des Blutes zu suchen, welcher erstens auf die bei der Ca-Untersuchung schon bewährte Hormondosis, zweitens mit einer der Ca-Schwankung zumindest entsprechend großen, aber mit Rücksicht auf das Kindesalter womöglich noch größeren Schwankung reagiert und dabei drittens einfach, schmerzlos und zuverlässig zu untersuchen ist. Auf Grund theoretischer Erwägungen glaubte LENART diesen Bestandteil in den eosinophilen Zellen des Blutes gefunden zu haben. Die Vermutung wurde durch Experimente bestätigt. Es lag auf der Hand, bei Vertretung der Ca-Untersuchungen im Blute an die eosinophilen Zellen des Blutes zu denken. Zusammenhänge zwischen Kalkspiegel und eosinophilen Zellen manifestieren sich auf Schritt und Tritt. Bei etlichen Krankheitszuständen, bei denen hohe Eosinophilwerte schon seit langem bekannt waren, deckten neuere Untersuchungen niedrige Ca-Werte auf. Bei anderen wiederum, wo auf den niedrigen Kalkspiegel schon lange vor der exakten Messung die in ihre Therapie eingeführte Kalkdosierung hingewiesen hatte, findet man hohe Eosinophilwerte im Blute. Es genügt wohl der Hinweis auf die exsudative Diathese, Serumkrankheit, Asthma bronchiale und Tetanie.

Wäre der Zusammenhang in diesen Fällen ein ursächlicher, würde die Eosinophilenzahl als eine mathematische Funktion den Veränderungen des Kalkspiegels folgen, so wäre diese Methode den Kalkmethoden in puncto Verlässlichkeit nicht überlegen. Der Fehler der „Gleichung mit zwei Unbekannten“ würde ihr als einer Abart der Kalkmethoden gleichfalls anhaften. Zur Klärung dieser Frage verfolgten LENART-REIS den Verlauf der Eosinophilenzahl nach intravenösen Injektionen von Calcium Sandoz bzw. 10%iger CaCl-Lösung. Der eintretenden Hypercalcämie entsprechend würde man bei causalem Zusammenhang eine Hypeosinophilie erwartet haben. Die Kurven verliefen keineswegs eindeutig, neigten sogar eher einer Hypereosinophilie zu. Daß andererseits Hypeosinophilie nicht immer mit hohen Kalkwerten einhergeht, erhellt aus dem Umstande, daß Kranke mit Typhus abdominalis in der aneosinophilen Periode hypocalcämisch werden.

Auf den durch das Calcium entdeckten, aber nicht durch dieses verursachten Zusammenhang von Parathormon und eosinophilen Zellen beruht die weiter unten besprochene Methode zur Bestimmung der Parathyreoideahormonempfindlichkeit. Dieser Methode, die also die Parathormonempfindlichkeit im Gegensatz zu anderen Methoden an der Eosinophilie mißt, wurde — der leichteren Unterscheidung wie auch der Kürze halber — der Name *Parathormon-Eosinophilie* (LENART) gegeben¹.

Die Untersuchung geschieht in der Weise, daß man dem zu Untersuchenden die seinem Alter bzw. Körpergewicht entsprechende Menge an Parathormone unter die Haut spritzt. Säuglinge erhalten unbeachtet ihres Gewichtes einheitlich 10 Einheiten, Kinder bis zu 15 bis 16 Jahren 1 Einheit pro Kilogramm Körpergewicht, wobei 25 Einheiten nicht überschritten werden, Erwachsene einheitlich 30 Einheiten. Die Eosinophilenzahl und Leukocytenzahl

¹ FLEISCHER überprüfte unsere mit der Parathormon-Eosinophilie gewonnenen Ergebnisse in einer Arbeit, deren Inhalt mir erst nach Abschluß dieser Arbeit zur Kenntnis gelangte. Seine Einwendungen erscheinen mir nicht stichhaltig zu sein. Unsere Antwort (LENART-LEDERER) ist bis zur Drucklegung dieser Zeilen wohl schon erschienen [Arch. Kinderheilk. 101 (1934)]. Es ist mir nicht mehr möglich, die Argumente FLEISCHERS und meine Gegenargumente in diese Arbeit einzufügen, sie sollten daher im Original nachgelesen werden.

wird vor und 5 Stunden nach der Injektion ermittelt (*ein* Tropfen Blut aus der Fingerbeere genügt!), die erste Untersuchung wird bei nüchternem Magen vorgenommen, unmittelbar nachher bekommt der Patient sein Frühstück, darf aber bis zur zweiten Untersuchung nichts anderes zu sich nehmen. Bei Säuglingen wird die Untersuchung frühmorgens am 2. und eventuell auch noch am 3. Tage zu wiederholen sein. Bei Kindern und Erwachsenen wurden im Anfang gleichfalls mehrere Untersuchungen gemacht, doch eben diese erwiesen, daß schon die ersten zwei Untersuchungen für unsere Zwecke genügen. (Mit Ausnahme von Säuglingen ist die Reaktion in 24 Stunden schon beendet.) Die Bestimmung der Eosinophilenzahl geschieht mit Hilfe der DUNGERSchen Kammerzählmethode in der FUCHS-ROSENTHALSchen Kammer. (Einzelheiten sind in den Papieren von LENART und Mitarbeiter nachzulesen. Im Laufe der Zeit hat die Methode den Bedürfnissen entsprechend gewisse Wandlungen durchgemacht. Im folgenden halten wir uns an die modifizierte, vereinfachte Methode.) Es wird das prozentuelle Verhältnis der Eosinophilen zur Gesamtleukocytenzahl ermittelt, der Unterschied des Null- und Fünfstundenwertes in Prozenten des Ausgangswertes ausgedrückt und falls der Fünfstundenwert der niedrigere war, mit negativem, falls er der höhere war, mit positivem Vorzeichen versehen. Als Beispiele siehe die in Tabelle 2 angeführten Fälle.

Bei Gesunden tritt auf Standarddosis den Untersuchungen von LENART-REIS gemäß eine negative Schwankung auf, die — 30% übersteigt. LENART-LEDERER haben nun verschiedene Krankheiten auf ihre Parathormon-Eosinophilie untersucht. Es fanden sich unter ihnen solche, deren Parathormon-Eosinophilie ein von dem der Gesunden abweichendes Verhalten zeigte. Es gab solche Erkrankungen, die eine über + 30% steigende Schwankung aufwiesen und — vorläufig — eine, bei welcher die Kranken zum Teil keine Schwankung aufwiesen, zum Teil Schwankungen, die sich in den Grenzen von $\pm 20\%$ hielten. LENART-LEDERER unterzogen sich nun der Aufgabe, den Grund dieses verschiedenartigen Verhaltens aufzuklären. Sie erhöhten die Parathormondosis bei Gesunden auf nicht einmal das Doppelte der Standarddosis (bei Erwachsenen auf ungefähr 50 Einheiten), worauf sich die bei der Standarddosis negative Schwankung in eine positive verwandelte. Verringerten sie die Parathormondosis bei Gesunden (es handelte sich um Erwachsene oder große Kinder) auf ungefähr 5—10 Einheiten, so kam es überhaupt zu keinem Ausschlag der Parathormon-Eosinophilie oder er hielt sich in den Grenzen $\pm 20\%$.

Große Dosen führen also zu einem positiven, + 30% übersteigenden, mittlere Dosen zu einem negativen, unter — 30% liegenden Ausschlag, kleine Dosen zu einem minimalen Ausschlag, der sich meist um 0, allenfalls zwischen + 20% und — 20% hält. Große und kleine Dosen des exogenen (mit der Injektion zugeführten) Nebenschilddrüsenhormons sind aber nur relative Begriffe, bezogen auf die Menge des endogenen (im Blute kreisenden) Nebenschilddrüsenhormons, die ihrerseits von dem Funktionszustand der Nebenschilddrüse abhängig ist. Bei jenen Zuständen also, bei denen die *Standarddosis* keine Schwankung der Eosinophilenzahl nach sich zieht, ist sie im Verhältnis zu dem endogen zirkulierenden Nebenschilddrüsenhormon zu klein: ein Zeichen erhöhter Nebenschilddrüsenfunktion. In der Tat kann man bei solchen Menschen durch Erhöhung der eingespritzten Hormonmenge ein Negativwerden der Parathormon-Eosinophilie, ja, durch exzessiv hohe Dosen sogar eine positive Schwankung erreichen. Bei Kranken dagegen, die schon auf die Standarddosis mit einer positiven Schwankung über + 30% antworten, ist das ein Zeichen verminderter Nebenschilddrüsenfunktion, denn nur so ist es zu verstehen, daß bei diesen Kranken im Verhältnis zu ihrem Blutparathormonspiegel bereits die Standarddosis die Rolle einer hohen Dosis spielt. Diese Auffassung erhält ihre Bestätigung dadurch,

daß diese Kranken auf 5—10 Einheiten Parathormon, die bei Gesunden keine Schwankung ihrer Eosinophilenzahl bewirkt, noch mit einer negativen Schwankung ihrer Eosinophilen reagieren. Im Verhältnis zu der (verminderten) Aktivität ihrer Nebenschilddrüse spielt schon diese kleine Dosis jene Rolle, welcher bei den Gesunden, mit ihrer höheren endogenen Hormonausschüttung, die Standarddosis entspricht. Die Verhältnisse lassen sich auf Grund der Untersuchungen von LENART-LEDERER in Tabelle 1 veranschaulichen.

Auf Grund dieser Untersuchungen läßt sich also der Funktionszustand eines jeden Menschen mit der einmaligen Injektion der Standarddosis bestimmen: *positive Schwankung spricht für Hypo-, negative für Normo-, keine Schwankung für Hyperfunktion.* Das Gebiet zwischen + 20% und + 30%, bzw. — 20% und — 30% soll als eine Übergangszone aufgefaßt werden. Werte, die in diesem Grenzgebiet liegen, dürfen, um Irrtümern aus dem Wege zu gehen, diagnostisch nicht verwertet werden.

Tabelle 1.

	Schwankungen wenn Dosis			
	klein	Standard	hoch	exzessiv
Hypofunktion .	—	+	+	+
Normofunktion	0	—	+	+
Hyperfunktion .	0	0	—	+

Die These gilt nur mit einer gewissen Einschränkung. Mit Hilfe der Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung kann lediglich die Dysfunktion schlechthin festgestellt werden, darüber, ob diese eine absolute oder relative sei, hervorgerufen z. B. durch die gleichgerichtete Störung synergistisch, oder die entgegengesetzte Störung antagonistisch wirkender Inkretdrüsen, kann die Methode nichts aussagen. So sind es besonders hormonelle Störungen des Organismus, gleichviel ob sie auf physiologischer oder pathologischer Grundlage (Pubertät, Klimakterium, endokrine Erkrankungen) entstanden sind, die die Versuchsergebnisse trüben können. Um die Bedeutung dieser atypischen Reaktionen an einem Beispiel zu erläutern, sei an die relative Leukopenie und Lymphocytose bei Typhus abdominalis erinnert. Ein zufällig zur selben Zeit bestehender Absceß kompensiert oder überkompensiert diese Veränderungen des Blutbildes und erschwert die Stellung der Diagnose, ohne daß solche Fälle den Wert und die Brauchbarkeit dieses diagnostischen Zeichens schmälern würde. — Auch die bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren gefundenen Schwankungen sollten infolge der auch unter physiologischen Umständen hohen Labilität des Eosinophilenhaushaltes dieser Altersklasse nur mit größter Vorsicht bewertet werden. Die Sicherheit und Verwertbarkeit der Methode ließe sich in dieser Altersklasse vielleicht steigern, wenn man die Standarddosen unter 2 Jahren höher wählen würde. Damit wäre erreicht, daß die störenden unspezifischen Schwankungen, die ihre Entstehung der eben erwähnten Labilität des Eosinophilenhaushaltes verdanken, unterdrückt und somit nicht mehr zur Geltung kommen würden.

Es könnte noch der Einwand erhoben werden, daß die negative und positive Parathormon-Eosinophilie mit der normalen bzw. herabgeminderten Nebenschilddrüsenfunktion nichts zu tun hat, sondern nur von der Zahl der Eosinophilen bei Beginn der Untersuchung abhängig ist. Ist diese Zahl klein, so bewirkt die Parathormoninjektion eine Vermehrung der Eosinophilen. War sie aber schon zu Beginn hoch, so reagiert der Organismus nicht mit einer weiteren Erhöhung, sondern regulativ mit einer Verminderung der Eosinophilenzahl. Da die meisten

Krankheiten mit einer Eosinopenie einhergehen, so wäre — könnte man behaupten — der positive Verlauf der Parathormon-Eosinophilie bei Kranken, der negative bei Gesunden mit ihrer relativ höheren Eosinophilenzahl auch auf diese Weise zu erklären. Daß dem nicht so ist, erhellt aus den aus vielen Fällen herausgegriffenen Beispielen in Tabelle 2.

Nr. 1 ist gesund, 2 leidet nur an Helminthiase, 3 und 4 sind Choreakrank: Trotz der überaus verschiedenen Ausgangswerte verhalten sich Gesunde bzw. Kranke in der Schwankung gleich. 5a und b ist ein und derselbe Choreakranke

Tabelle 2.

Fall Nr.	1		2		3		4		5a		5b	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
I 0-Stunden-, II 5-Stundenwert												
Absolute Eosinophilenzahl	51	39	316	163	39	55	431	541	101	232	178	114
Gesamt- leukocytenzahl	10800	14000	7200	7300	8600	8900	11200	9900	6200	7500	11000	12600
Verhältniszahl von Eosinophilen zu Gesamt- leukocyten in %	1,4	0,8	13,7	6,9	1,4	1,9	12	17	5,1	9,7	5,1	2,8
Schwankung in %	— 43		— 50		+ 36		+ 42		+ 90		— 45	

vor und nach der Behandlung. Trotz gleicher Ausgangswerte positive Schwankung vor, negative nach der Heilung. *Die Wirkung der Parathormon-Eosinophilie ist demnach von den Ausgangswerten unabhängig.*

Es wäre zu wünschen, daß die Ergebnisse von LENART-LEDERER bei Individuen, die über jeden Zweifel erhaben dysparathyreotisch sind, überprüft und erhärtet werden, wozu sich Verfassern keine Gelegenheit bot.

V. Die dysparathyreotischen Zustände.

Vorbemerkungen.

In diesem Abschnitt soll über jene Krankheiten und Zustände berichtet werden, bei denen eine Dysparathyreose sichergestellt ist oder mit mehr minder großer Wahrscheinlichkeit angenommen oder auch nur vermutet werden kann.

Verläßliche wissenschaftliche Grundlage erhalten unsere Kenntnisse über die physiologischen und pathologischen Auswirkungen einer innersekretorischen Drüse nur mit der Entdeckung und Herstellung ihres standardisierbaren und haltbaren Extraktes, noch besser, mit der Isolierung ihres Hormons. Für die Nebenschilddrüse liegt dieser Zeitpunkt noch unweit zurück. Das letzte Dezenium wurde eben zu dieser Entdeckungsarbeit in Anspruch genommen und zu der dieser sich anschließenden Erforschung der physiologischen und pathologischen Zusammenhänge der Nebenschilddrüsenfunktion. Die Lösung kann dieser Arbeit nur nachfolgen und bleibt in größerem Umfange wohl der nächstfolgenden Zeitperiode vorbehalten, so daß wir uns heute zumeist noch im Stadium der Vermutungen und des langsamen Vorwärtstastens befinden. Mit eben diesen Detailfragen und vornehmlich mit der Rolle der Nebenschilddrüsen in der Entstehung

einzelner Krankheiten hat sich dieser Abschnitt zu befassen. Die Ergebnisse, über die hier berichtet wird, müssen demnach mit jenem Vorbehalt bewertet werden, den der derzeitige Stand dieses jungen Wissenschaftszweiges gebietet. Auf Allseitigkeit der Darstellung wird absichtlich verzichtet; alles, was in der Symptomatologie, Diagnostik und Therapie der betreffenden krankhaften Zustände ohne Beziehung zu den Nebenschilddrüsen steht, bzw. im pathophysiologischen Teil bereits behandelt wurde, bleibt unerwähnt.

A. Die hypoparathyreotischen Zustände.

1. Allgemeines.

Die hypoparathyreotischen Zustände entspringen nach PERITZ einer spasmophilen Konstitution, und zwar enthält dieser Sammelbegriff in seiner Deutung außer der Spasmophilie der Kinder (Tetanie, Laryngospasmus, Eklampsie) die verschiedenen Formen der Erwachsenentetanie (idiopathische Tetanie, Tetanie bei Magen-Darmkrankheiten, bei akuten Infektionskrankheiten, bei Intoxikationen, bei Schwangeren, Gebärenden und Säugenden und bei Kropfoperationen), dann die Atmungstetanie und die Spasmophilie der Heranwachsenden und Erwachsenen (zu welcher genuine Epilepsie, Migräne, Asthma nervosum bronchiale, verschiedene Formen der Neuralgie, die Angina pectoris vasomotoria, der Ulcus ventriculi — oder wenigstens die Disposition zu der Entstehung dieser Krankheiten gehören) mit inbegriffen. Das Gemeinsame dieser Zustände wäre eine ererbte Hypofunktion der Nebenschilddrüsen, die je nachdem der Locus minoris resistentiae, als welcher die gleichfalls ererbte Prädilektion gewisser Organe zu Angiospasmen oder ihre spärliche Capillarbesetzung zu gelten hat, in diesem oder jenem Organe sich befindet, zu der einen oder anderen der oben angeführten Krankheiten führt.

Als führendes Symptom der Spasmophilie gilt nach PERITZ die elektrische Übererregbarkeit der peripheren Nerven eventuell mit Auftritt der AOeZ bei einer subnormalen Stromstärke vor der gleichfalls subnormalen ASZ, was bei normalen Menschen nie zu beobachten ist. Ein anderer, bei Kleinkindern höchst selten auffindbares, nach der Präpubertät aber selten vermißtes Symptom ist die Steigerung der Arterienwandspannung, die sich in dem federkielartigen Hervorspringen der Art. radialis am Unterarm fühlbar und tastbar macht. Sie rührt vom Angiospasmus her, beruht auf einer Tonussteigerung und hat mit der Arterienwandverkalkung nichts zu tun, denn sie verschwindet im warmen Bad und — als Zeichen ihres Zusammenhanges mit der Nebenschilddrüsenhypofunktion — nach Injektionen von Nebenschilddrüsenextrakt. Die Arterienwandspannung ist auch einer objektiven Messung zugänglich (DE VRIES, STÖW-SAND, zit. nach PERITZ). Positives CHVOSTEKsches Zeichen und ASCHNERsches Phänomen (aber kein Trousseau, dieser gehört schon dem *Krankheitsbilde* Tetanie an), capillarmikroskopische Veränderungen (s. S. 421), ein eigenartiger Habitus (grazile, schlanke Gliedmaßen, asthenischer Thorax, atonische Muskeln, blasse Gesichtsfarbe, livide, kalte Hände und Füße, in mehr ausgesprochenen Fällen eine dicke, hervorspringende Oberlippe oder gar ein rüsselförmiger Mund, wulstige Nase) ergänzen das Bild. Trotz der Angiospasmen weisen die meisten Spasmophilen einen niedrigen Blutdruck auf (infolge Erweiterung der Bauchgefäße?). Der spasmophile Typus weist auch nach PERITZ viel Ähnlichkeit mit dem vagotonen

Typ von EPPINGER-HESS und mit dem Status thymico-lymphaticus auf. Es soll in diesem Zusammenhange an die Befunde von NITSCHKE erinnert werden, der dem thymolymphatischen System eine große Bedeutung in der Entstehung der Tetanie zuspricht. In bezug auf Einzelheiten der spasmophilen Konstitution sei auf die Arbeiten von PERITZ verwiesen. Hier sollte nur darauf hingewiesen werden, wie anscheinend so gänzlich verschiedene Krankheiten, wie Migräne, Ulcus ventriculi et duodeni, Asthma bronchiale und noch andere mehr schon durch gewisse äußere Merkmale sich in eine höhere Einheit einordnen lassen.

Die angiospastische Genese von Migräne, Epilepsie, Ulcus ventriculi usw. wurde ja schon vielfach behauptet und bestritten, neu ist nur die einheitliche Auffassung, die diese als geschlossene Gruppe mit der Hypofunktion der Nebenschilddrüse in Zusammenhang bringt. Es mußte dazu der Beweis erbracht werden erstens daß die Hypofunktion *primär* zu einem Angiospasmus und zweitens daß der Angiospasmus — wenigstens bei der Epilepsie, Tetanie und Asthma — zu Muskelkrämpfen führt. Für These 2 konnte der Beweis, wenn auch indirekt, so doch mit ziemlicher Sicherheit geführt werden. Angiospasmen führen zu einem Sauerstoffmangel, Anoxämie führt — offenbar durch den Sauerstoffmangel der Gewebe, den sie zur Folge hat — zu einer Steigerung der elektrischen Erregbarkeit (MORRIS, zit. nach PERITZ). Auch Angiospasmen führen zu einem Sauerstoffmangel der Gewebe. Adrenalininjektion, also Vasokonstriktion, beschleunigt den Eintritt der Hyperventilationstetanie (DUZÁR-FRITZ). Die Tonussteigerung des Herzmuskels beim funktionellen Herzkrampf wird durch eine Vasokonstriktion oder Angiospasmus der Coronararterien hervorgerufen und schwindet nach Eingabe von herzfäßweiternden Mitteln wie Coffein und Euphyllin. „Ein hypertotonischer Muskel verbraucht also keinen Sauerstoff, ein Muskel, dem kein Sauerstoff geboten wird, gerät in einen hypertotonischen Zustand“ (PERITZ). Die Kontraktion des Muskels verläuft anoxybiotisch, Sauerstoff wird nur in der Erholungsphase verbraucht.

Auf Grund der Beweisführung, die hier nur fragmentarisch, in ihren wichtigsten Punkten wiedergegeben werden konnte, kann die These 2, wonach der Angiospasmus zu Muskelkrämpfen führt, als zutreffend angenommen werden.

In diesem Zusammenhange darf mit Rücksicht auf die bekannte Tatsache, daß Fleischkost den Ausbruch der Tetanie begünstigt, die Beobachtung von GÄNSSLEN Anspruch auf Interesse erheben. GÄNSSLEN fand, daß lang dauernde Fleischkost Kniekungen, Schlängelungen und Aneurysmen der Capillaren zur Folge hat, die dem Blutstrom in der Peripherie erhebliche Hindernisse entgegenstellen. Besteht aber die Hypothese von PERITZ über die Rolle der Gefäßspasmen und der konsekutiven schlechten Blutversorgung in der Genese der Tetanie zu Recht, so dürfte eine wichtige Komponente der tetanigen Wirkung der Fleischnahrung eben in ihrer gefäßschädigenden Wirkung zu suchen sein.

Auch die These 1 könnte ohne weiteres angenommen werden, insofern sie, ohne auf das Wort „primär“ Gewicht zu legen, einfach so formuliert wäre, daß „Hypofunktion der Nebenschilddrüse zu einem Angiospasmus führe“. Wir wissen, daß bei der Hypofunktion die Erregbarkeit in sozusagen allen Teilen des Nervensystems erhöht ist, auch im vegetativen Nervensystem. Daß auch die Vasomotoren hier mit einbegriffen sind, nimmt weiter nicht wunder, besonders wenn man auch die Blutdruckerniedrigung nach Parathormoninjektionen (SECHER) in Betracht zieht. Die Frage ist nur, wieso es aus dieser erhöhten Erregbarkeit gerade bei den Vasomotoren zu einem angiospastischen Krampf kommt,

und zwar *primär*, bevor noch andere Muskelgebiete in den Krampfzustand eingezogen worden sind, da doch für diese nach PERITZ schon jener die Ursache abzugeben hat? Wäre z. B. der Kalkmangel für die Vasokonstriktion verantwortlich (und diese Möglichkeit wird durch PERITZ auch erwogen), so könnte ja eben dieser Kalkmangel für die übrigen Krämpfe verantwortlich gemacht werden. Es bestünde somit die Notwendigkeit, erst die Vasokonstriktion für die motorischen Krämpfe verantwortlich zu machen, nicht. Wir legen uns die PERITZsche Auffassung so aus, daß der Reiz, der zur Vasokonstriktion führt, auch an anderen Stellen des Nervensystems wirksam ist, also gar nicht primär in den Vasomotoren, sondern gleichzeitig überall angreift. Wo aber der Vasomotorenkrampf infolge des bestehenden Locus minoris resistentiae, d. h. der auch schon sonst mangelhaften Blutversorgung zu einer stärkeren Ischämie führt, wird diese, vereint mit dem am Nerven selbst wirksamen Reiz, die Schwelle der Latenz übertreten und zu manifesten Symptomen (Krämpfen) führen. Stellt man sich auf den Standpunkt der Vasokonstriktionslehre, so wird der gute Erfolg der intravenösen Injektion von großen Mengen RINGERScher Lösung bei parathyreoidektomierten Hunden (LUCKHARDT, LUCKHARDT-ROSENBLUM, DRAGSTEDT) nicht nur durch ihre toxinausschwemmende Wirkung verständlich, sondern auch dadurch, daß man sie als eine Art Wasserstoßtherapie auffaßt, wie sie bei Angiospasmen der Nierengefäße bei Nierenkrankheiten seit VOLHARD mit Erfolg angewendet wird. — Aber nicht nur die Vasokonstriktion, auch andere Momente können krampfauslösend wirken, wenn eine Hypofunktion der Nebenschilddrüse den Boden dazu schon vorbereitet hat! Dies gilt wahrscheinlich insbesondere für die verschiedenen Formen der Tetanie, bei welcher so viele und so weit auseinanderliegende Teile des Nervensystems angegriffen sind, daß die Annahme derart zerstreut liegender Loci minoris resistentiae nicht plausibel erscheint.

Neben der Grundursache (Causa principalis) kommt also noch die Gelegenheitsursache (Causa occasionalis) für das Zustandekommen der spasmophilen Symptome in Betracht. Die Causa principalis ist nichts anderes als die Hypofunktion der Nebenschilddrüse in der breiten Skala von minimaler Hypofunktion bis zur vollständigen Parathyreoprivie, die Causae occasionales können mannigfaltig sein. Außer der mangelhaften Capillarversorgung, die nur für die lokalisierten Spasmophiliearten in Betracht kommen, gibt es noch eine Reihe von Gelegenheitsursachen für die verschiedenen Formen der Tetanie: so die Stoffwechselveränderungen beim Fieber, bei der Hyperventilationsalkalose, bei Magen-Darmstörungen, in der Schwangerschaft u. a. m.

Wir wollen nun einen nach dem anderen jene Zustände besprechen, die mit Recht oder Unrecht in die Gruppe der hypoparathyreotischen Zustände eingereiht wurden. Eine Ausnahme machen wir nur mit der Epilepsie, der in Anbetracht der durch LENART-LEDERER mit der Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung erhobenen Befunde eine gesonderte Behandlung zuteil wird.

2. Tetanie.

Die klinischen Symptome, die blut- und stoffwechselchemischen Veränderungen sind bei der parathyreopriven und der idiopathischen Tetanie von einer Analogie, die geradezu dazu verleitet auch für die letztere eine hypoparathyreotische Ätiologie anzunehmen. Trotz der weitgehenden Übereinstimmung der Symptome und Reaktionsweisen ist die hypoparathyreotische Genese der idiopathischen Tetanie heute noch nicht ausgemacht. Wir beschränken uns auf

die Erörterung der Für und Wieder dieser komplizierten Frage, ohne die blut- und stoffwechselchemischen Vorgänge nochmals aufzurollen.

Es lassen sich drei Postulate aufstellen, die erfüllt sein müssen, bevor man die idiopathische Tetanie als durch Nebenschilddrüseninsuffizienz entstanden anerkennen kann. Diese sind:

1. *Pathologisch-anatomische Veränderungen* von einer Ausdehnung bzw. Beschaffenheit, die durch Abnahme des funktionstüchtigen Gewebes bzw. der tüchtigen Gewebefunktion die Hormonausschüttung auf ein unphysiologisches Maß herabzusetzen geeignet sind.

2. Eine Übereinstimmung oder zumindest eine weitgehende Analogie der *klinischen Symptome*, des Blut- und Stoffwechselchemismus der Tetanie mit jenen einer experimentell gesetzten oder chirurgischen, also einwandfrei sicheren Hypofunktion.

3. Es muß eine Gegenseitigkeit in der *therapeutischen Beeinflußbarkeit* von idiopathischer und parathyreopriver Tetanie bestehen. Mittel, die die parathyreoprive Tetanie günstig beeinflussen, müssen auch vom Wert in der Behandlung der idiopathischen Tetanie sein und umgekehrt.

Zu 1. Auf die Schwierigkeiten, die bei der Beurteilung der Funktion auf Grund anatomischer und histologischer Befunde im Weg stehen, haben wir schon S. 373f. hinzuweisen die Gelegenheit gehabt.

Der erste, der bei Kindern, die an Tetanie litten, Blutungen oder ihre Residuen in einem oder mehreren der Nebenschilddrüsen festgestellt hatte, war ERDHEIM. Zu gleicher Zeit vertrat auch JEANDELIZE den Standpunkt, wonach die Säuglingstetanie auf eine Insuffizienz der Nebenschilddrüsen zurückzuführen ist. Unter 104 Kindern, die zu Lebzeiten Zeichen einer galvanischen Übererregbarkeit aufwiesen, fand YANASE 71mal Hämorrhagien in den Nebenschilddrüsen, wogegen bei Kindern, die frei von diesen Zeichen waren, in keinem Falle eine Veränderung der Nebenschilddrüsen vorlag. Unter 20 Fällen von Tetanie fand AUERBACH 17mal, HARVIER unter 21 7mal Blutungen in den Nebenschilddrüsen. Im gleichen Sinne berichtet schon GROSSER. Demgegenüber stehen Beobachtungen, nach denen Blutungen, die an Ausdehnung nicht hinter den obigen zurückbleiben, auch bei der Sektion von Kindern, die mit Tetanie anscheinend nie was zu tun gehabt haben, in großer Zahl vorkommen (GROSSER-BETKE, HARTWICH, DANISCH).

Für die Entstehung solcher Blutungen kommt hauptsächlich die Geburt in Betracht, die stärkste Beeinträchtigung der Nebenschilddrüsenfunktion durch die Extravasate wird demnach auf das Säuglingsalter fallen. Es konnte demnach bei den später für gesund erklärten Kindern im Säuglingsalter (eventuell auch noch später) eine latente Tetanie, eine elektrische Übererregbarkeit als Parallele der Hämorrhagien bestanden haben. Mit der Zeit kommen die Blutungen zur Resorption oder Organisation und je nachdem können die Zeichen der Spasmophilie verschwinden oder persistieren. Aber auch wenn als Folge der Blutungen einzelne Teile der Nebenschilddrüsen die Hormonproduktion nicht wieder aufnehmen, kann daraus noch nicht auf eine ungenügende Funktion der restlichen Teile geschlossen werden, denn diese können — wenn dies zur Aufrechterhaltung der physiologischen Verhältnisse überhaupt nötig wäre — die Funktion jener auf sich nehmen.

Es ist interessant, auf welcher ganz verschiedener Weise die einzelnen Autoren — je nach ihrer Einstellung — die obigen Befunde werten. LUCIEN-PARISOT-RICHARD mit ihrer endokrinologischen Einstellung glauben in ihnen Beweise genug für die hypofunktionelle Ätiologie der idiopathischen Tetanie gefunden zu haben. BÜTTNER meint sie schroff ablehnen zu müssen. Für ihn, der als Chirurg auf streng pathologisch-anatomischer Grundlage steht, darf eine Funktionsänderung ohne sichtbare anatomische Veränderungen nicht angenommen werden. GYÖRGY und PERITZ stehen auf dem vermittelnden Standpunkt, wonach funktionelle Störungen nicht unbedingt mit sichtbaren morphologischen Veränderungen einherzugehen brauchen und sind der Ansicht, daß die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Nebenschilddrüsenforschung gewiß nicht für, aber auch nicht gegen die Rolle der Nebenschilddrüsen in der Tetanieentstehung sprechen. — Auch unseres Erachtens steht es fest, daß die oben angeführten Daten nicht eindeutig genug sind, um aus ihnen die anatomische Grundlage für die hypoparathyreotische Ätiologie der idiopathischen Tetanie zu schaffen.

Zu 2. Wir verweisen auf den physio-pathologischen Abschnitt unserer Arbeit, aus welcher das Bild der parathyreopriven Tetanie gezeichnet werden kann und auf die lehrreichen und mustergültigen Monographien von GYÖRGY, die die erschöpfende Darstellung der idiopathischen Tetanie enthalten. Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung der hier und dort angeführten Symptome. (Mit dem Unterschied, daß bei der idiopathischen Säuglingstetanie die Hyperphosphatämie oft nur eine relative ist. Der Unterschied ist kein wesentlicher, wenn der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$, auf den es ankommt, auch dann noch vermindert ist).

Von diesem Punkte ausgehend ließe sich die parathyreogene Hypothese nicht anfechten: Dieses Postulat wird von der idiopathischen Tetanie restlos erfüllt.

Zu 3. Die idiopathische Säuglingstetanie kann am wirksamsten durch D-Vitamin, die parathyreoprive Tetanie durch Hormonersatz bekämpft werden. Auch hier können wir auf den physio-pathologischen Abschnitt hinweisen, wo auch die Ergebnisse der „gekreuzten Therapie“ verzeichnet worden sind. Läßt man die bezüglichen Arbeiten (vgl. auch die Zusammenstellung von GYÖRGY in Erg. inn. Med. Bd. 36, S. 897 u. 965) Revue passieren, so kommt man zum Schluß, daß sowohl das Parathyreoidhormon bei der idiopathischen Tetanie, als das D-Vitamin (Lebertran, Ultraviolettstrahlen, bestrahltes Ergosterin) bei der parathyreopriven Tetanie von guter Wirkung ist, wenn auch gar nicht selten Versager vorkommen. Besonders die Arbeiten der letzten Jahre brachten hier Erfolge, seitdem nämlich einerseits wirksame Hormonpräparate im Handel sind und andererseits hohe Dosen von Vitamin D angewendet werden. Im Gegensatz zu CANTAROW anerkennt auch GYÖRGY in seiner jüngst erschienenen kurzen Zusammenfassung der Krankheiten der endokrinen Drüsen die günstige Beeinflussbarkeit der parathyreopriven Tetanie durch D-Vitamin, die er früher bezweifelt hat. In der günstigen Wirkung des Parathyreoidhormons in der Behandlung der idiopathischen Säuglings- und Erwachsenen-tetanie sieht er jedoch keinen zwingenden Beweis für die Wesensgleichheit von parathyreopriver und infantiler Tetanie und bringt den Einwand, „daß die gleichen blutchemischen Veränderungen, die das COLLIP-Hormon bei der parathyreopriven und infantilen Tetanie hervorruft, auch bei nichttetanischen Kindern, d. h. bei sicher normaler Epithelkörperchenfunktion beobachtet werden können. Dementsprechend deutet auch

die Rückkehr des Blutchemismus zur Norm bei der infantilen Tetanie nicht unbedingt auf eine vorhergehende Funktionsstörung der Epithelkörperchen hin. Eine Entscheidung in der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung der Epithelkörperchen für die infantile Tetanie läßt sich somit auf diese Weise nicht erbringen.“ Wir sind der Meinung, daß dieses *allzu skeptische Verhalten gerade der infantilen Tetanie gegenüber übertrieben ist*, zumal selbst nach GYÖRGY Postulat 2 restlos erfüllt ist, der Widerspruch zu 1. durch seinen vermittelnden Standpunkt aufgelöst werden kann und neuere Untersuchungen auch 3 bestätigen.

Betrachtet man die Antworten, die wir auf die drei Postulate erhalten haben, unter dem Gesichtspunkte der Causae principalis und occasionalis, wird man keine vollständige Wesensgleichheit der parathyreopriven und idiopathischen Tetanie erwarten können. Beide Tetanieformen entstehen durch das Zusammentreffen der Grundursache mit der Gelegenheitsursache: der Nebenschilddrüsenhypofunktion mit dem auslösenden Faktor. Letztere kann bei der parathyreopriven Tetanie infolge der enorm hohen Durchschlagskraft der Causa principalis, die hier bis zur Parathyreoprivie gesteigert ist, ein qualitativ geeigneter, aber quantitativ noch physiologischer Reiz werden. Bei der infantilen Tetanie kann die Hypofunktion von kleinerer Größenordnung, eventuell nur relativ sein, hervorgerufen durch eine innersekretorische Konstellation, eine Veränderung der Gleichgewichtslage, die in ihrer Auswirkung der eigentlichen (absoluten) Nebenschilddrüsenhypofunktion gleichzusetzen ist („besondere endokrine Konstellation“ der Rachitis II. [GYÖRGY]? hormonelle Frühjahrskrise?). In diesem Falle muß die auslösende Ursache die gewaltigere sein, um die Spasmophilie zur Manifestation zu verhelfen. Mit dieser Auffassung läßt sich auch erklären, daß ad 1. die anatomischen Nebenschilddrüsenveränderungen bei einer und derselben Krankheit so verschieden in ihrer Beschaffenheit und Ausdehnung gefunden wurden. Die verminderte Hormonproduktion bildet eben nur die eine Seite der Münze, die Causa principalis, die andere ist die Causa occasionalis. Je geringer der Funktionsausfall war, desto größer mußte die auslösende Ursache gewesen sein. Die Geringfügigkeit der anatomischen Veränderungen allein kann das Unterbleiben der tetanischen Manifestationen nicht verbürgen. ad 3. Das Parathyreoidhormon wirkt kausal auf die Causa principalis aller Tetaniearten, das D-Vitamin wirkt kausal nur auf die Causa occasionalis der infantilen Tetanie: auf die Rachitis — auf andere Gelegenheitsursachen höchstens nur symptomatisch. Das D-Vitamin wird also bei der parathyreopriven Tetanie manchmal schon versagen. Schon schwerer verständlich ist es, wieso Versager mit dem Parathyreoidhormon, wirksames Präparat und wirksame Dosis vorausgesetzt, bei der infantilen Tetanie vorkommen können, wo doch das Nebenschilddrüsenhormon die Causa principalis angreift. Vielleicht sind die meisten Versager auf den Umstand zurückzuführen, daß man bei der infantilen Tetanie vom Nebenschilddrüsenhormon eine dem D-Vitamin ähnliche Dauerwirkung erwartete. Während aber das D-Vitamin ein für allemal mit der Causa occasionalis aufräumt, dient die Nebenschilddrüsenhormonzufuhr in betreff der Causa principalis Substitutionszwecken und ist von nur vorübergehender Wirkung.

Leider bewegt sich dieser Erklärungsmodus auf rein hypothetischem Boden. Die Hyperventilationstetanie, die bei anscheinend vollkommen gesunden Personen ausgelöst werden kann (BEHRENDT-FREUDENBERG), spricht sehr gegen die unbedingt erforderliche Mitbeteiligung der Nebenschilddrüseninsuffizienz im Entstehungsmechanismus der Tetanie. Gegen die einheitliche parathyreoidale Genese spricht sich auch BOLTEN aus. Die vergleichende Untersuchung von der Parathormon-Eosinophilie und Chronaxie mit der Leichtigkeit, mit welcher die Hyperventilationstetanie erzeugt werden bzw. mit welcher hohen Dosen von Parathyreoidhormon sie unterdrückt werden kann, könnte zur Klärung dieser Frage vieles beitragen.

Somit kann heute die Frage, ob und in welchem Maße die Nebenschilddrüsen an der Entstehung der infantilen Tetanie beteiligt sind, nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Das gleiche gilt von der Tetanie beim Fieber, von der Schwangerschaftstetanie und von der idiopathischen Erwachsenentetanie.

3. Chorea minor.

Für die hormonellen Zusammenhänge der Chorea minor, bzw. für den Zusammenhang mit der idiopathischen und parathyreopriven Tetanie ist anzuführen, daß: 1. Das Maximum der Choreaerkrankungen fällt, wie bekannt, auf die Monate Januar bis März, auf die Zeit also der „hormonalen Frühjahrskrise“, die auch für das Auftreten der gleichfalls durch Nebenschilddrüsenhypofunktion bedingten Tetanie von eminenter Wichtigkeit ist. 2. Für den ätiologischen Zusammenhang von Chorea und Tetanie spricht vielleicht auch die Altersverteilung der beiden Krankheiten. Wie bekannt, ist die idiopathische Tetanie eine Krankheit der ersten Lebensjahre, die nach dem 3. Jahre kaum zur Beobachtung kommt, während die Chorea minor gerade erst nach dem 3. Lebensjahre aufzutauchen beginnt. Es hat den Anschein, als ob die Chorea die Tetanie ablöste, als ob die Hypofunktion der Nebenschilddrüse vor dem 3. Jahre in Form der Tetanie, nach dem 3. Jahre in Form der Chorea minor sich manifestieren würde. Die Reihenfolge kann mitunter auch ein umgekehrter sein. Ein Patient RÜDIGERS (zit. nach LEICHTENTRITT) erkrankte erstmal — angeblich nach Schreck — an Chorea, die danach regelmäßig im Dezember rezidierte (Beginn der „hormonalen Frühjahrskrise“), an ihre Stelle trat später Tetanie. 3. Das Vorkommen der Chorea hört zur Zeit der Pubertät praktisch auf, zur Zeit also der großen hormonellen Umwandlungen: ein weiterer Beweis für die hormonellen Zusammenhänge in der Entstehung der Chorea. Meldet sie sich einmal später, so geschieht das wieder nur anlässlich einer großen hormonellen Revolution des Organismus: zur Zeit der Schwangerschaft. Zur selben Zeit kommt aber nach langer Pause auch die andere parathyreoidbedingte Erkrankung, die Tetanie wieder zum Vorschein. 4. Bei Mädchen tritt die Chorea bedeutend öfter auf als bei Knaben.

Die pädiatrische Schule von Modena mit VASSALE und R. SIMONINI an der Spitze bemüht sich seit langem, den Beweis für die hypoparathyreoiden Genese der Chorea minor zu liefern. Sie stützen ihre Hypothese mit pathologisch-anatomischen, stoffwechsel- und blutchemischen Befunden und therapeutischen Erfolgen. R. SIMONINI und ZIBORDI beschreiben je 1 Fall von rezidivierender Chorea, bei welchen infolge von Komplikationen der Tod eintrat. Die Autopsie entdeckte schwere histologische Veränderungen der Nebenschilddrüsen, wie Blutungen und Entzündungserscheinungen, Schwund des Kolloids, Abnahme der chromophilen Zellen und des Glucogengehaltes. Im Falle von ZIBORDI konnten überhaupt nur 2 Nebenschilddrüsen aufgefunden werden. R. SIMONINI sah nach partieller Parathyreoidektomie bei seinen Versuchstieren oft nicht intendierte, inkoordinierte Bewegungen auftreten, Symptome, die stark an Chorea minor erinnerten. FANTON fand eine Erhöhung des Guanidin- und Methylguanidingehaltes im Urin Choreakranker, wie wir sie auch bei Nebenschilddrüseninsuffizienz zu finden gewohnt sind. Guanidin wirkt toxisch und führt unter anderem zu choreiformen Bewegungsstörungen (FUCHS). A. SIMONINI führt 21 Choreafälle auf, die jeden 2. Tag, insgesamt 10—12mal mit Paratiroidin-Injektionen behandelt und der Heilung zugeführt wurden; die Dosis ist leider nicht mitgeteilt. Die Heilung beanspruchte auch so 30—40 Tage, wodurch die Versuche nur wenig überzeugend wirken, da Chorea minor in dieser Spanne Zeit bekanntlich auch ohne jedwede Therapie heilen kann. TUCK gelang es, 8 Mädchen im Alter von 8—16 Jahren durch Injektionen von

Nebenschilddrüsenhormon kombiniert mit Arsenotherapie von Chorea minor zu heilen. Näheres bezüglich Heilungsdauer und Hormondosis ist aus dem kurzen Referat nicht ersichtlich, das Original war uns leider nicht zugänglich. BIEDL konnte „bei einem jungen Mädchen durch fortgesetzte Zufuhr von Parathyreoideaextrakt eine überaus deutliche Besserung erzielen“. Es soll nicht verschwiegen werden, daß auch durch andere Hormone gleich gute Resultate verzeichnet worden sind (für Thymus HANEBOG, für Adrenalin DUZÁR).

Die Parathormon-Eosinophilie zeigt bei Chorea minor nach den Untersuchungen von LENART-LEDERER einen positiven Schwankungstyp, was — auf Grund von bereits Mitgeteiltem — für eine Erniedrigung des Blutparathormonspiegels bei Choreakranken spricht. Die Erniedrigung hat in Anbetracht der oben angeführten Daten eine wahre (absolute) Hypofunktion der Nebenschilddrüse zur Ursache und nicht nur eine relative, durch gleichgerichtete Verschiebung des hormonellen Gleichgewichtes entstandene — wofür die Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung allein keine Gewähr leisten würde. Die positive Schwankung wird schon im Laufe der Behandlung von einem negativen abgelöst, zu einem Zeitpunkt, wo die Krankheitserscheinungen noch nicht abgeklungen sind. LENART-LEDERER erklären diese Tatsache damit, daß die wirksame Therapie wahrscheinlich eine normale hormonale Gleichgewichtslage schafft, die für die Ausheilung günstig, aber natürlich nicht imstande ist, die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirnes schlagartig gutzumachen. Nur in dem Maße wie die Restitution in den Gehirnzellen erfolgt, können auch die choreatischen Bewegungen allmählich zur Ruhe kommen. Zwei Fälle von Hemichorea wiesen von Anfang an einen negativen Verlauf der Parathormon-Eosinophilie auf, für ihre Ätiologie kommt somit eine veränderte Nebenschilddrüsenfunktion nicht in Betracht. Die Autoren meinen, daß die halbseitige Chorea nicht nur mit der hormonellen Theorie nicht zu erklären ist, sondern auch mit derjenigen nicht, die die Chorea minor auf Toxinschädigung zurückführt, denn es ist nicht ersichtlich, wie und warum das krankmachende Agens nur eine Gehirnhälfte angreift. Sie glauben in der Entstehung der Hemichorea einmal groben Herdläsionen (verursacht durch Encephalitis, cerebrale Kinderlähmung usw.), das andere Mal der Hysterie eine Rolle zusprechen zu dürfen. Einen Fall mit choreatisch-athetotischen Bewegungen konnten Verfasser auf Grund seiner negativen Parathormon-Eosinophilie gleichfalls als nicht zur Chorea minor-Gruppe gehörig erkennen. Dieser Fall wurde, obwohl im Blute Wassermann negativ, antiluisch behandelt und entpuppte sich ex juvantibus als wahrscheinlich luischen Ursprungs. Chorea imitatoria haben Verfasser keine beobachtet, sie glauben aber auf Grund der bei hysterischen Kranken mit anderen Manifestationen gefundenen negativen Schwankung annehmen zu dürfen, daß mit der Parathormon-Eosinophilie auch die auf hysterischer Grundlage entstandene Chorea imitatoria von der echten SYDENHAMSCHEN Chorea zu differenzieren möglich sein wird.

Für die hypoparathyreoide Ätiologie wäre noch anzuführen, daß die Gehirnpartien, die bei Chorea minor histologische Veränderungen aufweisen (Klein-, Mittel-, Zwischen- und Vorderhirn) dieselben sind, die auch nach Parathyreoidektomie zu beobachten sind. Wie verschieden auch die Bewegungen bei Chorea und nach Parathyreoidektomie ausfallen, beide zeigen Erscheinungen einer erhöhten Erregbarkeit des extrapyramidal-motorischen Systems. —

HABERFELD berichtet über den seltenen Befund von frischen Blutungen in einer der Nebenschilddrüsen eines Nichtjünglichen und dieser betrifft eine frische Chorea minor bei einem Greise!

4. Diphtherie.

LENART-LEDERER untersuchten die Parathormon-Eosinophilie diphtheriekranker Kinder am 7. bis 10. Tage ihrer Erkrankung und fanden in der 5. Stunde nach Beginn der Untersuchung eine bedeutende Vermehrung der eosinophilen Zellen, mit anderen Worten, einen positiven Verlauf der Schwankung über + 30%. Die Ergebnisse sprechen für eine Hypofunktion der Nebenschilddrüse im Verlaufe der Diphtherie. Es darf angenommen werden, daß die Hypofunktion infolge Schädigung des Nebenschilddrüsenorgans durch das Diphtherietoxin auftritt. Daß die positive Schwankung nicht Folge der Seruminjektion sein kann, dafür führen LENART-LEDERER an: ein mit Serum gespritztes gesundes Kind, das negative Schwankung zeigte und ein diphtheriekrankes Kind, das mit Serum nicht behandelt wurde und trotzdem positiv reagierte. Es wäre erwünscht, die Zahl dieser Kontrollfälle zu vermehren. Für die Toxinschädigung sprechen die Versuche von BOJEW. Er injizierte Hunden Diphtherietoxin unter die Haut und konnte u. a. Lähmungserscheinungen, Spasmen, klonische Krämpfe beobachten. Was aber wichtiger erscheint: die Autopsie, die nach dem nach 2 bis 3 Wochen eintretenden Tode vorgenommen wurde, deckte starke degenerative Veränderungen der Nebenschilddrüsen auf. Ceteris paribus kann auch die von PEOLA-INGLESI beschriebene leichte Hypocalcämie bei den leichten Diphtheriefällen, bedeutende Hypocalcämie bei den schweren toxischen und paralytischen für die Hypofunktionshypothese verwertet werden. Wie bekannt, übt ja das Diphtherietoxin auch auf andere Inkretdrüsen eine toxische Wirkung aus (Nebenniere—Kreislauf). Welche Rolle der Nebenschilddrüsenbeschädigung im Entstehen der postdiphtherischen Lähmungserscheinungen zukommt, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

5. Andere, vermeintlich hypoparathyreotische Zustände.

Magen- und Darmgeschwür entstehen nach PERITZ auf Grundlage der spasmophilen Konstitution. Denen, die an diesen Krankheiten leiden, sind nach seiner Beobachtung die Symptome der spasmophilen Konstitution eigen. Die Nebenschilddrüseninsuffizienz, die diesem Konstitutionstyp zugrunde liegt, führt zu Gefäßspasmen im „Locus minoris resistentiae“ dieser Individuen, welcher infolge erblicher Anlage bei ihnen eben im Magen oder in der Darmwand liegt. Ob Gefäßspasmen, welcher Ursache immer, im Entstehen der Ulcera ventriculi und duodeni überhaupt eine Rolle spielen, ist heute noch nicht ausgemacht. Von unserem Standpunkt ist hauptsächlich die Frage von Interesse, ob bei dem Magen- und Darmgeschwür eine Hypofunktion der Nebenschilddrüsen besteht oder nicht. Wie diese sich im Entstehen der Geschwüre dann auswirkt, ist eine Frage für sich, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Nach Thyreoparathyreoidektomie stellen sich bei Versuchstieren Blutungen und Geschwürsbildung im Magen und Darm ein (FRIEDMANN), die Sekretionstätigkeit vom Magen ist stark herabgesetzt, freie Salzsäure und Gesamtacidität nehmen ab und nicht zu (KEERTON). Bei Tetaniekranken fand ALKAN eine im Verhältnis zu der gemischten Bevölkerung auffallend hohe Zahl Ulcuskranker (unter 148 Tetaniefällen 66 Ulcuskranker). Unter 220 Fällen mit Magenspasmen (mit und ohne Ulcus) war in 23% ein Facialispänomen zu beobachten. OSCHERELJEW konnte dagegen bei 30 Ulcuskranken weder in der galvanischen und mechanischen Erregbarkeit noch im Kalkspiegel solche Veränderungen finden, welche die Annahme einer Nebenschilddrüsenhypofunktion berechtigt erscheinen lassen würden.

In der Therapie sah ALKAN von Kalksalzen, Vigantol, Blumscher Schutzkost und Parathormon, sämtlich Maßnahmen, die eine eventuell bestehende Hypofunktion der Nebenschilddrüse zu bekämpfen geeignet sind, gute Erfolge in 54%, Versager in 14%, gute Heilerfolge mit Rezidiven in 32%. Da die Versuche nur einige Jahre zurückliegen, bei Magen- und Darmgeschwüren dagegen langjährige beschwerdefreie Remissionen sozusagen die Regel sind, würden wir zögern, aus seinen Versuchen auf eine Nebenschilddrüsenhypofunktion zu schließen. Auch MOUTIER-CAMUS verwenden Nebenschilddrüseninjektionen in der Behandlung der Magengeschwüre und mit gutem Erfolg, ohne diese Therapie als kausal zu betrachten. Wenn andere (CADE-BARRAL) mit Insulin + Dextrose einen Erfolg verzeichnen können, so darf vielleicht auf die vielfach synergistische Einstellung von Nebenschilddrüsenhormon und Insulin hingewiesen werden. ZAJEWLOSCHIN beschreibt einen Fall von Ulcus duodeni, wo ein 8 g schweres, ausschließlich aus Hauptzellen bestehendes Adenom der rechten unteren Nebenschilddrüse bestand.

Bei der großen, oft auch über Gebühr gewürdigten Bedeutung, die der Hypocalcämie als führendem Symptom des hypoparathyreoiden Zustandes beigemessen wurde, ist es nicht verwunderlich, daß für alle Erkrankungen, die mit einem erniedrigten Blutkalkspiegel einhergehen, die hypoparathyreoiden Genese in Erwägung gezogen wurde.

So für die **Rachitis**, bei welcher neben der allerdings nur leichten Hypocalcämie auch die Knochen- und Zahnveränderungen, die stark an jene nach Parathyreidektomie erinnern (ERDHEIM, FLEISCHMANN, ISELIN), besonders aber ihre enge Beziehungen zur (idiopathischen) Säuglingstetanie dazu den Anlaß gaben. Die Veränderungen, die HARVIER in den Nebenschilddrüsen rachitischer Individuen fand, sind nicht eindeutig, und so kann aus ihnen weder auf eine Hypo- noch auf eine Hyperfunktion geschlossen werden. Die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bei Rachitis (PAPPENHEIMER-MINOR, ERDHEIM) hat schon ERDHEIM für eine Arbeitshypertrophie gehalten, entstanden zur Hebung des verminderten Blutkalkspiegels. Über die Ursache dieses kompensatorischen Vorganges haben wir schon im pathophysiologischen Teil berichtet (S. 404 f.) und auch die Rolle der D-Avitaminose in der Ätiologie der Rachitis gestreift. Solange Art und Weise des Zusammenhanges zwischen parathyreopriven und idiopathischer (Säuglings-) Tetanie nicht restlos geklärt worden sind, halten wir Debatten über die Beziehungen der parathyreopriven Tetanie zu der mit der Säuglingstetanie nahe verwandten Rachitis für müßig.

Der **HERTER-HEUBNERsche intestinale Infantilisimus**, dessen Beziehungen zur Rachitis bekannt sind, scheint, wie jene, Beziehungen auch zur Nebenschilddrüsenfunktion zu haben. Der Serumphosphorgehalt sinkt tief hinab, das Serumcalcium nimmt gleichfalls, jedoch

weniger ausgesprochen, ab, der Quotient $\frac{Ca}{P} > 2$, wie dies auch bei der Rachitis der Fall zu sein pflegt. Das Auftreten von tetanischen Manifestationen bei Coeliakie ist keine Seltenheit. HOLMES-STARR beschreiben einen Herter-ähnlichen Zustand bei Erwachsenen, den sie zu beobachten 5mal die Gelegenheit hatten. Er ist durch hochgradige Abmagerung, Anämie, Diarrhöe mit schlechter Fettresorption charakterisiert. Für hypoparathyreoiden Zusammenhänge sprechen niedriger Blutkalkspiegel, Parästhesien und Tetanie einerseits, der Eintritt einer wesentlichen Besserung erst nach Parathyreoidmedikation andererseits.

Auch die **allergischen Erkrankungen** (Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotoria, QUINCKESches Ödem, Urticaria usw.) gehen meist mit einer Hypocalcämie einher (HOFFSTÄEDT). Meerschweinchen, denen vor der Seruminjektion Parathyreoidextrakt gespritzt wurde, zeigen eine herabgesetzte Shockempfindlichkeit (HAJÓS). Neben diesem experimentellen Erfolg gibt es eine lange Reihe von Beobachtungen am Krankenbett, die für die günstige Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons bei allergischen Erkrankungen sprechen. (Um nur einige Autoren zu erwähnen: bei Asthma bronchiale und rhinitis vasomotoria HAJÓS, beim angioneurotischen Ödem CURUPI, HAJÓS, SUCHER, bei der Colica mucosa HASKELL-CANTAROW.) — Die Frage, ob die Nebenschilddrüsenmedikation als Substitutionstherapie aufzufassen ist, ob also die allergischen Erkrankungen durch eine Nebenschilddrüseninsuffizienz zumindest mitbedingt sind oder nicht, ist noch nicht spruchreif. Die Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons in der Verhütung des Shocks ist keine spezifische, denn Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt oder Ektomie der Schilddrüse bewirken dasselbe. DE WAELE nimmt an, daß Sympathicotomie die Shockbereitschaft erhöht, Vagotonie sie vermindert. Es ist möglich, daß das Nebenschilddrüsenhormon einfach durch ihre blut-

kalk erhöhende Wirkung von Nutzen ist, denn die orale oder parenterale Verabreichung von Kalksalzen wirkt meist genau so günstig. Nach HAJÓS ist die Wirkung des Hormons eine bessere, den Grund hierfür sieht er darin, daß die Erhöhung des Blutkalkspiegels durch das Calcium schnell vorübergehend, flüchtig ist, im Vergleich zur länger anhaltenden Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons. Einen prinzipiellen Unterschied in der Wirkung beider scheint also auch er nicht anzuerkennen.

PERITZ reiht auf Grund der bereits erwähnten Indizien (S. 428) auch *Migräne* und *Neuralgie* unter jene Erkrankungen ein, die auf der Grundlage der spasmophilen Konstitution entstehen und demzufolge durch die Nebenschilddrüsenmedikation günstig zu beeinflussen sind.

Aus der Wirksamkeit der Therapie allein gelingt also die Beweisführung der hypoparathyreoiden Ätiologie nicht. In der Symptomatologie der allergischen Erkrankungen fand PERITZ bereits manches, was Beziehungen zur Nebenschilddrüseninsuffizienz zeigt und worüber wir in der Einleitung zu den „hypoparathyreoiden Zuständen“ zu berichten schon die Gelegenheit hatten. Die pathologisch-anatomische Verifizierung in Form von makro- und mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen der Nebenschilddrüsen, die eine Hypofunktion auch nur wahrscheinlich machen würden, konnte allerdings noch nicht erbracht werden. Auf die großen Schwierigkeiten, die einer solchen im Wege stehen, haben wir bereits im Abschnitt II. A/2a hingewiesen.

Bedürfte es noch eines Beweises, daß Zustände, die mit einer Hypocalcämie einhergehen und bei denen die Nebenschilddrüsenhormonmedikation mitunter von Erfolg begleitet ist, nicht unbedingt hypoparathyreoiden Ursprungs sein müssen, so könnten dafür die Untersuchungen von LENART-LEDERER bei der **exsudativen Diathese** herangezogen werden. Die Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung zeigt bei exsudativen Säuglingen in der sechsten Stunde eine Abnahme der Eosinophilenzahl, die mehr als 30% beträgt, die also gegen eine Hypofunktion der Nebenschilddrüsen spricht. Ein Unterschied gesunden Säuglingen (wie auch Kindern und Erwachsenen) gegenüber besteht darin, daß die Rückkehr der Eosinophilenzahl auf den Ausgangswert meist 48 Stunden oder noch mehr in Anspruch nimmt, oft schaltet sich auch eine positive Nachschwankung ein. Dies zeugt für eine größere Labilität des Eosinophilenhaushaltes exsudativer Säuglinge, die mittels Pferdeseruminjektionen auch von STROBL festgestellt wurde, deren Zusammenhang aber mit einer Nebenschilddrüsendysfunktion auf Grund unserer bis dato gesammelten Erfahrungen nicht angenommen werden darf.

Hämorrhagische Erkrankungen. Eine lange Reihe von Einzelbeobachtungen hebt die blutstillende Wirkung des Nebenschilddrüsenhormons hervor. Nach den Beobachtungen von BAKÁCS brachte das in Intervallen von 24 Stunden 3—4mal gespritzte Nebenschilddrüsenhormon (1 ccm Extr. Parathyreoideae Richter) die Blutung in 28 von 40 Fällen vollständig zum Stillstand, in 8 Fällen bewirkte es Besserung und versagte nur 4mal. Die umfassende Statistik von GORDON-CANTAROW berichtet über 347 Blutungen ganz verschiedenen Ursprungs (Tuberkulose, Gelbsucht, Menorrhagien, Magenblutung, Nasenblutung, Nachblutung aus Wunden usw.), in 304 Fällen war die Parathyreoidmedikation (10—15 Einheiten anderthalbtäglich, 1—3mal) von Erfolg. Bei puerperalen Blutungen und hämorrhagischer Diathese sind die Ergebnisse ungünstig. Die Nebenschilddrüsentherapie ist bei Blutungen der Kalktherapie deshalb überlegen (BUME-LIU), weil das Hormon neben der Erhöhung des Blutkalkspiegels auch eine Vermehrung der Thrombokinase bewirkt (BUME-WERBER). Ob diese oder jene der Krankheiten mit Blutungsbereitschaft auf eine Nebenschilddrüseninsuffizienz zurückzuführen ist oder nicht, läßt sich aus den vorliegenden Daten nicht feststellen. Die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges besteht keineswegs. Dies gilt auch von der SCHÖNLEIN-HENOCHSchen *Purpura*, die infolge ihrer „anaphylaktoiden“ (FRANK), „allergisch-anaphylaktischen“ (KÄMMERER) Natur noch am ehesten kausale Beziehungen zu einer verminderten Nebenschilddrüsenfunktion haben könnte.

Trophoneurotische Veränderungen von **Haut, Haar und Nägel** kommen im Zusammenhang mit der Tetanie wohl vor, doch sind sie keinesfalls von einer Häufigkeit, die, verglichen mit ihrem Vorkommen bei anderen innersekretorischen Störungen, der Nebenschilddrüse in ihrer Entstehung den anderen Inkretdrüsen gegenüber eine Ausnahmestellung sichern könnte (s. die Zusammenstellung von BINGOLD-DELBANCO).

Noch eher gilt dies von der *Impetigo herpetiformis*, welche auffallend oft bei Menschen mit tetanischen Symptomen beobachtet wurde. WALTER führt sie auf Ausfallserscheinungen

seitens der Hypophyse und der Nebenschilddrüse zurück. DANISCH beschreibt einen Fall, wo sie nach einer Thyreoidektomie in Erscheinung trat und wo die histologische Untersuchung (Stufenschnitte) das Fehlen dreier und eine dermaßen fortgeschrittene Nekrose der vierten Nebenschilddrüse feststellen konnte, die jede Funktion ausschloß.

Star. An den *Augen* von Tieren (und Menschen), welche einer (Thyreo-) Parathyreoidektomie unterzogen wurden, entwickelt sich allmählich eine Trübung der Linsen (für Ratten ERDHEIM, HIROSHI, für Hunde WALLER und EDMUNDS). Umgekehrt konnte SCHÖTZ bei starblinden Kälbern Schädigungen der Nebenschilddrüsen feststellen. SCHÖNBORN beobachtete unter 41 Tetaniekranken 4 mal einen Schichtstar, 1 mal eine diffuse Linsentrübung. Bei an Star erkrankten Menschen fanden HESSE-PHLEPS beim Schichtstar, FISCHER-TRIEBENSTERN beim Altersstar in 80—90% Zeichen einer latenten Tetanie. Natürlich beruhen nicht alle Kataraktformen oder -fälle auf einer Nebenschilddrüseninsuffizienz, demnach spricht die Beobachtung von TRON, der bei 20 Altersstarkranken keine Abnahme des Blutkalkspiegels feststellen konnte, noch nicht gegen die innere Beziehung der Hypoparathyreose zum jugendlichen Star. Der Mechanismus der Starentstehung bei Hypoparathyreose (Parathyreoidektomie) ist noch nicht geklärt.

B. Die hyperparathyreotischen Zustände.

1. Ostitis fibrosa cystica generalisata (nebst Bemerkungen über Ostitis fibrosa cystica localisata und Osteomalacie).

Eine einmalige große Dosis von Parathormon wird von Menschen und Tieren in der Regel anstandslos vertragen. Ist die Dosis eine überaus hohe, so gehen die Tiere in 12—24 Stunden unter Zeichen von starker Dyspnoë, Erbrechen und Abführen (die am Ende blutig werden), Hämaturie und Kollaps zugrunde. Durch längere Zeit wiederholte, obwohl wesentlich kleinere Dosen führen bei Tieren zu einem schweren Symptomenkomplex, das klinisch recht verschwommen ist (Schläfrigkeit, Apathie, später Bewußtlosigkeit, Erbrechen, Nierenstörung) und mit dem Tode des Versuchstieres endet. Ähnliche Symptome wurden auch bei einem Kinde beobachtet, dem aus Versehen 5 Tage lang täglich statt 20, 100 COLLIP-Einheiten injiziert wurden (LOWENBURG-GINSBURG). Bestimmt man während des Lebens den Blutkalkgehalt, so stößt man auf exzessiv hohe Werte; die Erhöhung kann bisweilen 100% betragen. Bei der Sektion zeigen sich Veränderungen der Knochen sowohl als der Weichteile. JAFFE-BODANSKY-BLAIR und J. MARX gelang es durch tägliche Injektion von Parathormon weitgehende Veränderungen im Knochensystem von Meerschweinchen und Hunden zu provozieren. Bei Meerschweinchen konnten unbedenklich 20—30 Einheiten pro Tag injiziert werden, denn diese Tiere sind, was den Blutkalkspiegel und fatale Überdosierungserscheinungen anbelangt, gegen das Parathyreoidextrakt nur wenig empfindlich, während die Knochensymptome sich auf Wirkung so hoher Dosen rasch, schon in 2—3 Wochen einstellen. Bei Hunden konnte die Dosis von 2 Einheiten langsam (in 6 Monaten!) auf 20 Einheiten gesteigert werden, ohne das Überdosierungserscheinungen, die bei brüskerem Vorgehen die Regel zu sein scheinen, aufgetreten wären. Es kam zu lacunärer Resorption des Knochens und fibrösen Ersatz des Knochenmarkes, zur Bildung von Cysten und osteoidem Gewebe.

Das klinische Bild der ENGEL-RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit, der Ostitis fibrosa cystica generalisata des Menschen zeigt mit dem oben skizzierten eine weitgehende Analogie. Der Blutkalkspiegel ist de norma bedeutend erhöht (13—18 mg-%) und kann sogar Werte über 20 mg-% annehmen (SNAPPER, LIÈVRE). Die Knochensymptome sind: diffuser Entkalkungsprozeß, braune

Tumoren und Cystenbildung, Verbiegungen, Verkürzungen, Spontanfrakturen, heftigste Schmerzen. Auf der Röntgenplatte zeigt sich starke Rarifikation der Bälkchenstruktur, stellenweise Auftreibung der Knochen mit Bildung cystischer Hohlräume (ENGEL-SCHALL). Im Gegensatz zur Entkalkung der Knochen zeigen die verschiedensten Organe, wie Herz und Gefäße, Lungen, Magen, Milz, Leber, und insbesondere die Nieren Kalkeinlagerungen in ihrem Gewebe (HOFFHEINZ, PENEKE, PARREIRA-DE CASTRO FREIRE, FONTANA, ASK-UPMARK, BERGSTRAND). Im Leben machen sich diese Kalkmetastasen mit Ausnahme jener der Nieren meist nicht bemerkbar und werden entweder durch zufällige Röntgenaufnahmen (Lungen!) oder — und meistens nur — am Sektionstisch entdeckt. Von den Inkretdrüsen können Hypophyse, Schilddrüse und selbst die Nebenschilddrüsen gleichfalls Kalksteine enthalten. Die Steinbildung in den Nieren erstreckt sich auch auf die Nierenbecken, wodurch es zu regelrechten Nierensteinkoliken kommen kann (LIÈVRE). Auch in Abwesenheit einer Nephrolithiasis treten oft Albuminurie und Cylindrurie, eventuell Polydipsie und Polyurie auf, der Urin ist milchig getrübt (Ausschwemmung von Calcium). Ausbleiben der Menses vor oder im Anschluß an das klinische Erscheinen einer Ostitis fibrosa cystica generalisata gehört nicht zu den Seltenheiten (LIÈVRE, HUNTER). Es besteht verminderte Nervenregbarkeit und Hypotonie der Muskeln. Letztere hat ihre gute Seite, denn die biegsamen Knochen leiden so weniger unter der Ziehkraft der Muskeln (QUICK-HUNSBERGER). Die Symptome seitens des Verdauungstraktes wurden schon im patho-physiologischen Teil besprochen. Die Identität der Symptome von experimentell gesetzter Hyperparathyreose und Ostitis fibrosa cystica generalisata macht die parathyreoidale Genese für die letztere sehr wahrscheinlich. Diese Wahrscheinlichkeit wird zur Gewißheit durch den Umstand, daß in der überwiegenden Mehrzahl der generalisierten Ostitis fibrosa Fälle wenigstens eine Nebenschilddrüse wesentlich vergrößert und in ein Adenom umgewandelt ist, dessen Exstirpation das schwere Leiden der Heilung zuführt. Auch wenn einmal kein Nebenschilddrüsenengeschwulst bei dieser Krankheit zu finden ist, führt die partielle Parathyreoidektomie zu einer Zurückbildung aller klinischen und stoffwechselchemischen Symptome — sofern diese überhaupt reversibel sind.

Es kann somit kein Zweifel bezüglich des hyperparathyreotischen Ursprunges der Ostitis fibrosa cystica generalisata bestehen. Somit wäre sie geeignet als Prüfstein der Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung von LENART zu dienen. Würde bei ihr die Eosinophilenschwankung in den Grenzen zwischen $\pm 20\%$ bleiben, so wäre dies eine Stütze für die LENARTSche Hypothese und mittelbar für die hyperparathyreotische Genese der genuinen Epilepsie bilden. Infolge der Seltenheit der Ostitis fibrosa cystica generalisata bot sich keine Gelegenheit, die Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung in der kurzen Zeit seit ihrer Einführung bei dieser Krankheit auszuführen.

Das Vorkommen der Ostitis fibrosa cystica generalisata ist nach der Ansicht von LIÈVRE weder alters- noch geschlechtsbedingt. Wir halten es für notwendig, darauf hinzuweisen, daß von den 18 durch LIÈVRE aufgezählten klinisch und ex juvantibus sicheren Ostitis fibrosa cystica generalisata-Kranken 15 Erwachsene waren und auch der Beginn ihrer Krankheitssymptome auf das Erwachsenenalter fiel. In einem Falle ist in der kurzen Mitteilung (DISQUE) über Alter und Krankheitsbeginn nichts enthalten. Nur bei zwei kann auf Grund noch sehr verschwommener Symptome der Krankheitsbeginn auf das 16. (BOYD-

MILGRAM-STEARNs) bzw. 13. Jahr (PEMBERTON-GEDDIE) verlegt werden. Die charakteristischen Symptome, die auf die richtige Diagnose führten, kamen erst später. Immerhin standen auch diese Kinder jenseits bzw. an der Grenze der Pubertät (so auch die Kranke von DUKEN). Ohne die Zurückhaltung, die einem verbietet aus so spärlichen Daten Schlüsse zu ziehen, wäre man verleitet den Satz aufzustellen, daß die erste Kindheit von der hyperparathyreotischen Ostitis fibrosa cystica generalisata meist verschont bleibt. Dies stünde im Einklang damit, daß dieses Lebensalter dagegen für die hypoparathyreotischen Zustände eine im Vergleich zu höheren Altersklassen größere Affinität zeigt.

Die Fälle von HABERER, und TOBLER bei denen der Beginn der Krankheit auf das 3.—4. Lebensjahr zurückgeführt wird, können nicht als Beweise gegen diese Auffassung angeführt werden. Es handelt sich wohl in beiden Fällen um eine generalisierte Erkrankung des Knochensystems bei der sich cystische Tumoren mit gelblich-bräunlichem sterilem Inhalt entwickelten, auch das Knochenmark fibrös umgebildet war und Riesenzellen enthielt. Es mag sich in diesen Fällen um eine Knochenerkrankung in der ursprünglichen RECKLINGHAUSENSchen Fassung gehandelt haben, aber nicht um eine „Ostéose parathyroïdienne“ (LIÈVRE). Die parathyreoidale Genese wird von den beiden Autoren nicht in Erwägung gezogen und so fehlen auch die blut- und stoffwechselchemischen Untersuchungen, in erster Reihe des Kalkes, die geeignet gewesen wäre hierüber Aufschluß zu geben. Ein Adenom der Nebenschilddrüse wurde nicht beobachtet, was aber weiter nicht wundert, wenn man bedenkt, daß ein solches der Entdeckung in vivo auch dann meist entgeht, wenn eigens darauf untersucht wird! Was aber unseres Erachtens den Autoren nicht entgangen wäre, das sind die Kalkablagerungen in den verschiedenen Organen, die in der Lunge am Röntgenbild, in den Nieren durch Schmerzen und bei der Urinuntersuchung sich hätten zeigen müssen. Waren sie nicht zu finden, so spricht das gewissermaßen schon in positivem Sinne gegen die hyperparathyreotische Genese der beiden Krankheitsfälle. Daß es eine Ostitis fibrosa cystica generalisata-ähnliche Erkrankung im Kindesalter gibt, die aber nicht auf eine Nebenschilddrüsenhyperfunktion zurückzuführen ist, dafür zeugt der jüngst publizierte vielseitig untersuchte Fall von ABELOFF-SOBEL-BERNHARD. Es handelte sich um einen 8 Jahre alten Knaben, dessen Krankheitsbeginn auf die früheste Kindheit zurückreicht und bei welchem die klinische und röntgenologische Untersuchung eine weitgehende Übereinstimmung mit den Symptomen der Ostitis fibrosa cystica generalisata zeigte. Dagegen fehlten die Zeichen einer Hyperparathyreose: der Blutkalkspiegel war normal, der Nierenanteil der Kalkausscheidung war absolut und auch in seinem Verhältnis zum Darmanteil den physiologischen Verhältnissen entsprechend. Wahrscheinlich sind auch die Beobachtungen von HABERER und TOBLER dieser Gruppe zuzureihen und nicht geeignet, die Annahme eines Verschontbleibens des frühen Kindesalters von der hyperparathyreotischen Ostitis fibrosa cystica generalisata umzustoßen. Ob nicht die nächsten Jahre infolge der erhöhten Aufmerksamkeit, die heute bereits auf diese Erkrankungen und auf ihre möglichen Zusammenhänge mit der Nebenschilddrüse gelenkt ist, eine Wandlung in obiger Auffassung bringen werden, bleibt dahingestellt.

Die Vergrößerung der Nebenschilddrüsen bei Skeleterkrankungen mit Erweichungen der Knochen wurde schon lange erkannt (ASKANAZY, ERDHEIM).

Man war aber 2 Jahrzehnte lang der Meinung, daß es sich um eine kompensatorische (Arbeits-) Hypertrophie, also um einen sekundären Vorgang handelt. Nicht die Nebenschilddrüsenhyperfunktion sollte die Ursache der Ostitis fibrosa cystica generalisata sein, sondern die bereits bestehende Ostitis die Nebenschilddrüsen zur Hyperplasie und Hyperfunktion anregen. Diese Auffassung konnte sich auf eine Reihe von Experimenten stützen, die alle zeigten, daß Zustände, bei denen eine Kalkarmut herrscht, eine Hypertrophie und Hyperplasie der Nebenschilddrüsen nach sich ziehen. So geschah es bei den Hühnern von MARINE, und der Ratten von LUCE, die kalkarm ernährt wurden, so bei Hunden, bei denen die Kalkverarmung durch eine partielle Parathyreoidektomie hervorgerufen wurde und die darauf mit einer Vergrößerung ihrer verbleibenden Nebenschilddrüsen antworteten (HALSTED, PEPERE). Nun besteht auch bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata eine Kalkverarmung im Organismus (die der Knochen), und so glaubte man die Nebenschilddrüsenvergrößerung als eine Arbeitshypertrophie erklären zu dürfen. Zwischen Ostitis fibrosa cystica generalisata und den oben angeführten Experimenten von MARINE, LUCE, PEPERE und HALSTED besteht aber ein fundamentaler Unterschied: erstere geht mit einem erhöhten, letztere gehen mit einem erniedrigten Blutkalkspiegel einher und anscheinend ist eben dieser tiefe Blutkalkspiegel Voraussetzung für die Entstehung der Arbeitshypertrophie. Sprechen also diese Experimente nicht für die Entstehung der Nebenschilddrüsenvergrößerung als Folgezustand der Ostitis fibrosa, so sprechen die pathologisch-anatomischen Befunde und die Erfolge der Parathyreoidektomie in der Heilung dieses Krankheitsbildes ganz entschieden gegen sie. Die Parathyreoidektomie wurde bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata zuerst in Wien von MANDL im Jahre 1926, von GOLD in 1927 und seither auf der ganzen Welt mit durchschlagendem Erfolg ausgeführt. Würde die Nebenschilddrüsenvergrößerung einfach eine Arbeitshypertrophie sein, also entstanden, um die Folgen der bereits bestehenden Ostitis fibrosa cystica generalisata gutzumachen, dann müßte erstens die Hypertrophie sich auf sämtliche Nebenschilddrüsen ohne Ausnahme erstrecken und zweitens der Zustand der Kranken sich nach der Nebenschilddrüsenexstirpation nur noch verschlechtern. Dagegen findet man erstens in der Regel nur eine oder ganz ausnahmsweise zwei Drüsen vergrößert und sieht man zweitens die Krankheitssymptome nach der Exstirpation dieser vergrößerten Nebenschilddrüsen zurückgehen. Causa cessante cessat effectus und so liefert der therapeutische Erfolg der Operation einen weiteren Beweis dafür, daß die Nebenschilddrüsenvergrößerung nicht Folge sondern Ursache der Ostitis fibrosa ist oder, mit anderen Worten, daß die Ostitis fibrosa cystica generalisata ihr Entstehen einer Nebenschilddrüsenhyperfunktion verdankt.

Der Fall von HABERER gehört vielleicht — wie LIÈVRE es annimmt — der Gruppe der *Ostitis fibrosa cystica localisata* an. Diese befällt im Gegensatz zur generalisierten Form mit Vorliebe gerade das jugendliche Alter, so daß MIKULICZ für sie die Benennung „Osteodystrophia juvenilis cystica“ prägte. Lokalisierte und generalisierte Form sind gleicherweise durch Knochenzysten und braune Tumoren gekennzeichnet, doch treten diese Veränderungen bei der lokalisierten Ostitis fibrosa nur an einem Knochen auf und nur ausnahmsweise am Treffpunkt mehrerer benachbarter Knochen (z. B. 4. und 5. Brustwirbelkörper, linker Querfortsatz des 5. Brustwirbels und linke 5. Rippe der Kranken von

GOLD-SCHLESINGER oder beim Fall von ROUX-BERGER [zit. nach LIÈVRE] rechtes Hüftbein und proximaler Teil des gleichseitigen Oberschenkelbeines). Auch der klinische Verlauf und die therapeutische Beeinflussbarkeit der beiden Krankheiten ist eine grundverschiedene und ebenso die Pathogenese, wie darauf nach vielen gegenteiligen Behauptungen besonders von MANDL, BARR-BULGER, GOLD-SCHLESINGER und LIÈVRE hingewiesen wurde. Auf Grund ihres Materials ist die Ostitis fibrosa localisata keine Hyperparathyreose und somit ist auch ihr Vorkommen im Kindesalter nicht geeignet die Annahme umzustoßen, wonach das Kindesalter von hyperparathyreotischen Osteopathien verschont bleibt.

BÜTTNER führt eine eigene Beobachtung an, die nach seiner Ansicht für die pathogenetische Einheit von lokalisierter und generalisierter Form zu sprechen scheint. Es handelte sich um einen 61jährigen Mann, bei dem eine Oberschenkelfraktur eine pagetartige Knochenveränderung dieser einzigen Stelle aufdeckte. Obwohl der Calciumstoffwechsel aus äußeren Gründen nicht untersucht werden konnte, weisen die kurz nachher spontan abgehenden Blasensteine und die zeitweise Entleerung von durch Ausscheidung von Kalksalzen milchig-trüb erscheinendem Urin auf den parathyreogenen Ursprung der Erkrankung hin. Abgesehen davon, daß diese Symptome nur auf eine Störung des Kalkstoffwechsels hinweisen und über deren Ursprung nichts aussagen (Störungen des Kalkstoffwechsels können ja auch durch andere Ursachen bedingt sein), wäre noch die andere Erklärung möglich, daß es sich diesmal um eine frühzeitig, zu einem Zeitpunkt entdeckte Ostitis fibrosa cystica generalisata handelte, wo noch andere Skeletteile in den metaplastisch-malacischen Prozeß nicht einbezogen wurden. Die meisten Kranken, die an Ostitis fibrosa cystica generalisata leiden, können den Krankheitsbeginn nicht genau angeben, der Beginn ist eben ein schleichender. Vielleicht war es ein — man wäre verleitet zu sagen — glücklicher Zufall, daß die Fraktur die Krankheit diesmal schon früh anzeigte. Der Fall ist zur Zeit noch ein lokalisierter (BÜTTNER hat ihn „erst jetzt beobachtet“), ob er es auch noch in 1 bis 2 Jahren sein wird? So manche Krankheitszeichen erscheinen im Lichte einer katamnestic erhobenen Krankengeschichte ganz anders, als sie zur Zeit ihrer Beobachtung erschienen sind.

Es sind noch einige Knochenkrankungen bekannt, die klinisch und röntgenologisch eine mehr-minder große Ähnlichkeit mit der Ostitis fibrosa cystica generalisata aufweisen, so die Osteomalacie, die Ostitis deformans (PAGETSche Erkrankung), Knochenmetastasen maligner Tumoren usw. Während aber die Ostitis fibrosa cystica generalisata mit Ausnahme von wenigen Beobachtungen meist mit einem erhöhten Kalkspiegel und, was noch wichtiger, gesetzesmäßig mit einer erhöhten Kalkausscheidung besonders durch die Nieren einhergeht (negative Kalkbilanz) und therapeutisch durch die Exstirpation einer oder mehrerer, meistens vergrößert und adenomatös umgewandelt vorgefundener Nebenschilddrüsen günstig beeinflußt werden kann, ist bei den obigen Erkrankungen weder das eine (mit Ausnahme der Tumormetastasen, bei welchen der Blutkalkspiegel erhöht sein kann), noch das andere der Fall. Bei der Osteomalacie ist der Serumkalk normal oder (in schweren Fällen) vermindert, eine Besserung ist von einem Anstieg des Serumkalkes begleitet (MILES-FENG CHI TUNG, HUGHES-SHRIVASTAVA-SAHAI). Nach HOTTINGER kann bei Osteomalacie auch eine Hypercalcämie bestehen. Diese Beobachtung stünde in gutem Einklang mit jenen von ERDHEIM, SCHMORL,

STRADA, MOREL, TODYO, SCHLAGENHAUFER, wonach die Osteomalacie mit einer Vergrößerung der Nebenschilddrüsen einhergeht. Auch JOHAN beobachtete bei Osteomalacie eine Zunahme des Nebenschilddrüsenvolums, hält sie aber nicht für eine Hyperplasie, sondern für ein Adenom. Die Nebenschilddrüsenvergrößerung bei Osteomalacie kann in der Tat auch ohne Annahme einer primären Vergrößerung mit absolut vermehrter Hormonproduktion restlos erklärt werden. Sie verdankt nämlich ihre Entstehung dem Umstand, den wir für die Entstehung der Parathyreoidtumoren bei Ostitis fibrosa cystica generalisata ablehnen müßten, das ist einer Arbeitshypertrophie, die sich in der Nebenschilddrüse nur sekundär, als Rückwirkung des gestörten Kalkstoffwechsels einstellt. Das dem so ist, beweist unter anderem die Wirkungslosigkeit der von SCHLAGENHAUFER empfohlenen Nebenschilddrüsenexstirpation auf Knochenprozeß und Allgemeinzustand.

Der von PERETTI mitgeteilte günstige therapeutische Einfluß der Nebenschilddrüsenmedikation in einem Fall von Osteomalacie spricht gleichfalls für das Bestehen einer relativen Nebenschilddrüseninsuffizienz und so auch das häufige gleichzeitige Auftreten von Osteomalacie und Tetanie, das von einer ganzen Reihe von Autoren beschrieben wurde (Literatur s. BIEDL). Die Osteomalacie gehört demnach trotz bestehender Nebenschilddrüsenvergrößerung bestimmt nicht zu den hyperparathyreotischen Zuständen, sondern noch eher zu den hypoparathyreotischen. Dasselbe gilt von der Rachitis und ihren Knochenveränderungen.

Andere Osteopathien, wie Ostitis deformans und Osteoporose scheinen frei von Zusammenhängen mit der Nebenschilddrüsenfunktion zu sein. Gegen-teilige Beobachtungen beruhen wohl auf Irrtümer in der Diagnose oder Verwirrungen in der Terminologie.

2. Andere, vermeintlich hyperparathyreotische Zustände.

a) **Polyarthritis ankylotica.** Aus Begleitsymptomen der Polyarthritis ankylotica und der guten Wirkung einer partiellen Parathyreidektomie schließt OPPEL auf die hyperparathyreotide Genese dieser Krankheit. Er stützt sich hierbei in erster Reihe auf die Hypercalcämie und verminderte elektrische Erregbarkeit, die er in seinen 44 Fällen feststellen konnte. Überblickt man aber die blutchemischen Daten seiner Fälle, so stellt es sich heraus, daß die Blutkalkserhöhung eine recht unbedeutende war: in 40 Fällen liegt sie zwischen 9—13 mg-%! Nach der Operation trat eine Senkung des Blutkalkspiegels ein, die sich aber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um 1 mg-% und nur selten um 2—3 mg-% bewegte, wo wir doch nach der Parathyreidektomie bei Ostitis fibrosa cystica generalisata wahre Stürze des Blutkalkspiegels mit sich anschließender Tetanie zu beobachten gewohnt sind. Die durch OPPEL entfernten, gar nicht vergrößerten Nebenschilddrüsen weisen keine anatomisch-histologischen Veränderungen ihres Gewebes auf, so daß auch von diesem Gesichtspunkte die Annahme einer Hyperfunktion nicht begründet erscheint. Aus dem Umstande, daß die Entfernung von zwei Nebenschilddrüsen bei der ankylosierenden Polyarthritis zu keinen tetanischen Manifestationen führt, die Entfernung von nur einer Nebenschilddrüse bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata dagegen meist eine (oft bedrohliche) Tetanie auslöst, schließt OPPEL darauf, daß die letztere näher zur hypoparathyreotischen Tetanie steht als erstere, mit anderen Worten, daß die Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen bei der ankylosierenden Polyarthritis höheren Grades sein muß, als bei der generalisierten Ostitis fibrosa. Es darf aber nicht vergessen werden, daß die Überwindung der Exstirpation zweier Nebenschilddrüsen ohne Tetanieausbruch gar nicht für eine Hyperfunktion spricht, da diese Operation auch bei Normofunktion der Nebenschilddrüsen anstandslos vertragen wird (Tierexperimente). Entfernung einer Nebenschilddrüse läßt den Blutkalkspiegel beim Mensch unbeeinflusst oder setzt ihn nur unwesentlich herab (JUNG-CHINASSI).

Wenn bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata die Tetanie schon nach Entfernung nur einer Nebenschilddrüse auftritt, so ist die Ursache hierfür anderswo zu suchen. Es handelt sich da um eine vergrößerte und über alle Zweifel erhabene hyperfunktionierende Nebenschilddrüse, deren Ausfall einen großen und jähen Wechsel in der Hormonausschüttung verursacht. Es ist höchst wahrscheinlich, daß angesichts der überwältigend hohen Hormonproduktion dieser einen Nebenschilddrüse die übrigen in eine Art Inaktivitätszustand geraten sind, aus welchem sie die Hormonproduktion wieder aufzunehmen nur allmählich instande sind. Daß es für die Manifestation der Tetanie weniger auf den für die Tetanie günstigen Zustand, als auf eine in dieser Richtung und von genügender Größe verlaufenden Zustandsänderung ankommt, wird durch die Experimente von BIELSCHOWSKY-MANDOWSKY nahegelegt und erhellt schon aus dem Umstande, daß viele Kranke dauernd einen Blutkalkwert unter der „Tetaniegrenze“ von 7 mg-% aufweisen und trotzdem tetaniefrei bleiben können, während ein plötzlicher Sturz von der normalen in diese Blutkalksphäre regelmäßig einen Anfall auslösen wird. Die tetanigene Rolle der *brüskten* Zustandsänderung — die sie durch Änderungen der Diät hervorgerufen haben — betonen auch HESS-WEINSTOCK-GROSS.

Neben der unbedeutenden Blutkalkhöhung besteht bei der Polyarthrits ankylostica Hyperphosphatämie (erhöhter anorganischer P) und Alkalose (WASSJUTOTSCHKIN), die gleichfalls aus dem Rahmen des klinischen und experimentellen Hyperparathyreosebildes fallen. Eben die Verschiedenheit der Blut-p_H sollte nach OPPEL für den verschiedenen Ausfall der Symptome bei Ostitis fibrosa cystica generalisata und Polyarthrits ankylostica trotz gleicher Noxe (Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen) bestimmend sein. Hyperparathyreose + Azidose würde generalisierte Ostitis fibrosa, Hyperparathyreose + Alkalose ankylosierende Polyarthrits bedingen. Während aber die Ostitis fibrosa cystica generalisata allein auf Basis der Hyperparathyreose entsteht, wäre die Ankylosierung die Reaktionsart eines hyperparathyreotischen Individuums auf eine bereits anderswie entstandene Gelenkentzündung. Beweise hierfür werden von OPPEL nicht erbracht. Es sprechen nicht nur die bereits weiter oben angeführten Argumente gegen die hyperparathyreoiden Genese der Polyarthrits ankylostica, auch die therapeutische Entfernung der Nebenschilddrüsen (SSAMARIN) entbehrt jener Eindeutigkeit der Erfolge, die bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata so überzeugend wirkt.

Auch LERICHE nimmt auf Grund der Hypercalcämie die Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen als Ursache der chronischen Polyarthritiden an, obwohl er bei 13 Fällen nur 3mal eine Hypercalcämie beobachten konnte. Es wurde bereits mehrfach betont, daß das Bestehen oder Fehlen der Hypercalcämie kein sicheres Indizium für die erhöhte Nebenschilddrüsenfunktion abgibt. Die Arbeiten von LERICHE und Mitarbeiter enthalten keine Angaben, mit denen wir uns nach alledem, was im Zusammenhang mit der OPPELSchen Hypothese gesagt wurde, auseinandersetzen hätten. Wir können dem Standpunkt von LÉVRE beipflichten, der der in manchen Fällen von ankylosierender Polyarthrits sich bewährenden einseitigen Parathyreoidektomie angesichts der Schwere und fast vollständigen Unbeeinflussbarkeit dieses Leidens die Berechtigung nicht absprechen möchte und nur davor warnt, daß aus dem Erfolg dieses empirisch vielleicht fundierten Eingriffes ein ungerechtfertigter, physiologisch und pathologisch-anatomisch nicht genügend unterstützter Rückschluß auf die hyperparathyreoiden Genese gezogen wird.

b) Sklerodermie. Unter den *Hautkrankheiten* ist es nur die Sklerodermie, deren Zusammenhang mit der Nebenschilddrüsenhyperfunktion in Erwägung gezogen zu werden verdient. LERICHE-JUNG nahmen bei 7 Sklerodermiekranken eine partielle Parathyreoidektomie vor und berichten über eine günstige Wirkung. Es liegen einige Beobachtungen über gleichzeitiges Auftreten von Sklerodermie und Calcinosis und (oder) ankylosierender Polyarthrits bei einem und demselben Individuum vor (SCHMIDT, UMBER, THANNHAUSER, WEISSENBACH-TRUCHOT-FRANÇON-LAUDAT). MILLIAN-PÉRIN-HOROWITZ fanden in einem solchen Falle ein Adenom einer Nebenschilddrüse vor. Es bestand aber zugleich ein Struma und das Auftreten der sklerodermischen Hautveränderungen folgte zeitlich der Entfernung eines Ovarialpsammoms nach. Bei diesem Sachverhalt wäre die ursächliche Verbindung des Syndroms allein mit dem Nebenschilddrüsentumor etwas gewagt, um so mehr, als verschiedene Autoren die Sklerodermie auf Sekretionsstörungen seitens der Thyreoidea (v. POOR, ROTHMAN u. a.), des Pankreas (SELLET) oder der Keimdrüsen zurückführen. Das gemeinsame Auftreten der Sklerodermie mit der Polyarthrits ankylostica fällt nach alledem was wir über die Genese der letzteren gehört haben, auch nicht zugunsten einer Hyperparathyreose ins Gewicht.

Daran kann der Umstand, daß KRAUS in einem Falle von Sklerodermie autoptisch die Veränderung zweier Nebenschilddrüsen vorfand, nichts ändern, um so weniger, als die chronisch interstitielle Entzündung der Drüsen eher eine Hypofunktion vermuten ließe. — Würde von den vielen Hypothesen die angiotrophoneurotische die Oberhand gewinnen, auch dann ließe sich unter Berufung auf die Arbeiten von PERITZ am ehesten noch eine Beziehung zur Hypofunktion der Nebenschilddrüsen konstruieren. Über einen Fall mit Tetanie + Sklerodermie berichtet DEPISCH.

c) **Paradentose.** CITRON fand bei der Paradentose (sog. Pyorrhoea alveolaris) einen gegenüber dem Normalen stark verminderten $\frac{Ca}{P}$ -Quotienten (1—1,2—1,4—1,7 statt 1,6—2) und schließt daraus auf einen Hyperparathyreoidismus! Auf welche Weise eine Hyperfunktion der Nebenschilddrüse zu einer Alveolarpyorrhoe führen könnte, läßt sich schwer sagen, denn eine auch noch so weit entfernte Analogie läßt sich dazu bei den mit Parathyreoidhormon vergifteten Tieren nicht finden. Auch anderen Inkretdrüsen wird eine ursächliche Rolle im Entstehen der Paradentose zugesprochen, während viele Stomatologen nur örtliche (mechanische) Ursachen anzuerkennen geneigt sind. Soweit ich diese Frage als Nichtfachmann überblicken kann, dürfte die hyperparathyreoiden Genese nicht zu Recht bestehen und den Verhältnissen ehestens noch die eklektische Auffassung von BÓNIS u. a. mehr gerecht werden. BÓNIS läßt zwei Faktoren in der Entstehung der Paradentose gelten: den *mechanischen*, zustande gekommen durch das nächtliche Zusammenpressen und Knirschen der Zähne, die aber nur dann zu einer Paradentose führt, wenn der *konstitutionelle* Faktor gleichfalls gegeben ist. Die Pubertäts- und die Schwangerschaftsparadentosen weisen darauf hin, daß der konstitutionelle Faktor in der hormonellen Sphäre zu suchen ist, doch läßt sich Näheres heute noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Das Herausfallen der Zähne ist übrigens bei der Hyperparathyreose, wenn sie in Form der Ostitis fibrosa cystica generalisata auftritt, eine sehr oft beobachtete Erscheinung, die auf die Entkalkung der Alveolen und Resorption der Knochenränder zurückzuführen ist. Die Zähne selbst nehmen am allgemeinen Entkalkungsprozeß nicht teil.

d) **Otosklerose.** Die Morbiditätsverhältnisse machen innersekretorische Beziehungen der Otosklerose wahrscheinlich. Von den 186 Fällen LEICHERS fallen die ersten Zeichen der Erkrankung in mehr als 50% (103 Fälle) auf die ersten Jahre der sexuellen Reifepériode zwischen 15 und 25 Jahren und nicht einer vor Eintritt der Pubertät. Nicht weniger als 71% waren weiblichen Geschlechts. Gravität, Puerperium und Klimakterium üben auf den otosklerotischen Prozeß eine ungünstige Wirkung aus. In der Folge der verschiedenen Inkretdrüsen, die für das Auftreten der Otosklerose in Betracht gezogen wurden, kam auch auf die Nebenschilddrüsenfunktion die Reihe.

C. HIRSCH nimmt einen engeren Zusammenhang zwischen Ostitis fibrosa und Otosklerose an und berichtet über einen eigenen Fall mit Symptomen beider Erkrankungen. Da es sich um eine lokalisierte Form der Ostitis fibrosa handelt, so kann aus diesem Fall trotz erhöhten Blutkalkspiegels (14 mg-%) kein Schluß auf die hyperparathyreoiden Genese der Otosklerose gezogen werden.

Da in der Mehrzahl der Fälle eher eine Verminderung des Blutkalkes besteht (in 80% nach LEICHER, doch sind die Werte nie so niedrig wie bei Tetanie), so müßte auch die hypoparathyreotische Genese erwogen werden. Über das Vorkommen von latenter Tetanie bei Otosklerose berichten FREY-ORZECOWSKI; FREY-KRISER schlugen eine Röntgenbehandlung mit abwechselnder Bestrahlung von Nebenschilddrüsen und otosklerotischem Herd vor. Nennenswerte Erfolge konnten weder mit dieser Behandlungsmethode, noch mit Ultraviolettbestrahlungen des Körpers (antitetanigene Wirkung!) erzielt werden. Um Schlüsse ex iuvantibus ziehen zu dürfen, müßte auch bei günstigem Resultat vorerst entschieden werden, ob die Röntgenstrahlen in der angewandten Dosis einen fördernden oder einen hemmenden Einfluß auf die Nebenschilddrüsenfunktion ausüben. Da Behandlung mit Organextrakten aus Ovarien, Nebennieren, Schilddrüse usw. mitunter auch mit unspezifischen Arzneimitteln von einer vorübergehenden günstigen Wirkung begleitet werden kann, ist ein voreiliger Schluß auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Nebenschilddrüsenfunktion und Otosklerose abzulehnen.

C. Genuine Epilepsie.

Wie in der Einleitung zu den hypoparathyreotischen Zuständen bereits erwähnt, reiht PERITZ die Epilepsie unter jene Krankheiten ein, die auf Grund-

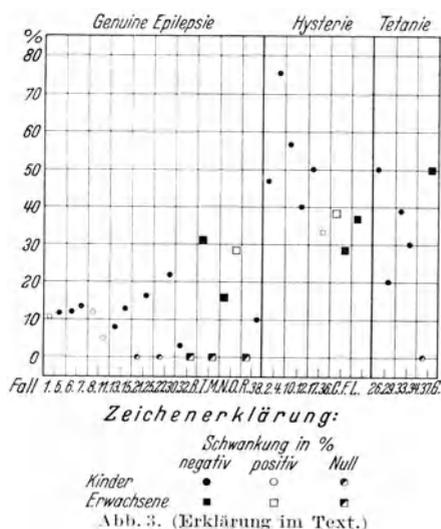
lage der spasmophilen Konstitution entstehen. Den Locus minoris resistentiae legt er bei der Epilepsie demgemäß ins Gehirn. Sämtliche Symptome der spasmophilen Konstitution findet PERITZ bei den genuinen Epileptikern wieder, so den Angiospasmus, die elektrische Übererregbarkeit, die veränderten Capillare, die kalten Hände und Füße, usw. Für die Verwandtschaft mit der Tetanie spräche auch, daß es FÖRSTER gelang, bei genuinen Epileptikern in ungefähr 40% der Fälle durch Hyperventilation einen typischen epileptischen Anfall auszulösen. Tiefgreifende Veränderungen der Nebenschilddrüsen, wie Blutungen, nekrotische Herde, hyaline und fettige Degeneration sind bei Epileptikern von ERDHEIM, SCHMORL, Fehlen dreier Nebenschilddrüsen nebst Hyperplasie des verbleibenden von CLAUDE-SCHMIERGELD verzeichnet worden. Auch diese legen eine verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen nahe. Die unsicheren therapeutischen Erfolge mit Nebenschilddrüsenhormonmedikation (VASSALE, JELLIFFE [rectale Applikation], KNOX [zit.], GROVE-VINES) bzw. mit Nebenschilddrüsen-Transplantation (von Ziegen, BRODSKY) sind jedoch zur Unterstützung dieser Hypothese nicht geeignet (LUCIEN-PARISOT-RICHARD).

Angeregt durch diese Feststellungen und durch die eigenen Untersuchungen, die bei einer anderen, mit gestörter Muskelfunktion einhergehenden Erkrankung, der Chorea minor, ein von der Norm abweichendes Verhalten der Parathormon-Eosinophilie entdeckt hatten, schritten LENART-LEDERER zur Untersuchung der

Parathormon-Eosinophilie bei genuiner Epilepsie und kamen dabei zu einem merkwürdigen Resultat. Ihre Ergebnisse sind in Abb. 3, linke Seite, zusammengefaßt. Auf der Ordinate ist die Schwankung in Prozenten ohne Rücksicht auf ihr Vorzeichen verzeichnet, positive Schwankung ist mit einem weißen, negative mit einem schwarzen Kreis bzw. Viereck eingetragen. Es zeigt sich, daß die genuine Epilepsie mit einer Parathormon-Eosinophilie einhergeht, die sich im Rahmen zwischen $\pm 20\%$ hält; kurz gesagt, keine Schwankung des Eosinophilenwertes aufweist. Von den 3 Fällen, die die epileptische Grenze überschreiten, sind 2 noch in der „neutralen Übergangszone“ anzutreffen (S. 426), auch der dritte befindet sich noch knapp oberhalb dieser Grenze. Dabei betreffen die beiden um 30% befindlichen Werte zwei junge Menschen, die im Pubertätsalter standen, welches, wie schon erwähnt, den Ausfall der Parathormon-Eosinophilie stark beeinträchtigen und die Ergebnisse trüben kann.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist aus zweifachem Grunde bedeutungsvoll.

Erstens spricht es dafür, daß die genuine Epilepsie nicht mit einer Hypofunktion der Nebenschilddrüsen einhergeht. Wir müssen im Gegenteil bei genuinen Epileptikern auf Grund des S. 425 Gesagten einen hohen Parathormonspiegel, mithin eine Parathyreoidhyperfunktion bzw. eine (eventuell sogar bei



bestehender Hypofunktion der Nebenschilddrüsen von anderen Inkretdrüsen hervorgebracht) mit der Hyperfunktion gleichsinnige Verschiebung des hormonalen Gleichgewichtes annehmen. Dieses Ergebnis widerspricht nicht nur der Auffassung von PERITZ, der in der Entstehung der Epilepsie der absoluten *Hypofunktion* der Nebenschilddrüse eine führende Rolle zuspricht, sondern es scheint auf den ersten Blick auch zu den bisher bekannten Bedingungen der Entstehung von Krampfanfällen im Gegensatz zu stehen. Wir wissen, daß das Hormon der Nebenschilddrüse unter physiologischen Bedingungen den Calciumspiegel des Blutes hebt. Der Gedanke liegt nahe, daß die Parathormonhyperfunktion, der ständig gehobene Parathormonspiegel, mit einem ständig hohen Blutcalcium verbunden ist. Das hohe Blutcalcium würde wiederum die Nervenirregbarkeit, den Muskeltonus und die Krampfbereitschaft herabsetzen. Wie aber bereits S. 383 f. betont wurde, ist der Zusammenhang zwischen Nebenschilddrüsenfunktion, Blutkalk und Krampfbereitschaft nicht so einfach. Auch ist zu bedenken, daß normaler oder hoher Blutkalk wahrscheinlich nur dann eine antispasmodische Bedeutung hat, wenn er als Zeichen oder Folge der Kalksättigung der Gewebe auftritt, und es würde sich lohnen dieser Frage pathologisch-anatomisch nachzugehen. Es wäre denkbar, daß bei der Epilepsie aus irgendeinem Grunde die Knochen keinen Kalk hergeben wie dies sonst bei Nebenschilddrüsenhyperfunktion der Fall zu sein pflegt und das Nebenschilddrüsenhormon den zur Erhaltung bzw. Erhöhung des Blutkalkspiegels nötigen Kalk aus den Geweben bezieht, wodurch es zu einer Kalkverarmung der Gewebe und konsekutiver Krampfbereitschaft kommt. Denn daß das Blut bei Epilepsie *nicht kalkarm* ist, wie dies bei Nebenschilddrüsenhypofunktion zu erwarten wäre, steht fest. I. SACHS hat bei Epileptikern keine Hypocalcämie, während des Anfalles sogar Hypercalcämie festgestellt. M. P. WEIL (zit. nach LIÈVRE) weist nachdrücklichst darauf hin, daß die Höhe des Blutkalkes kein verlässlicher Indicator des Kalkgehaltes der Gewebe ist. Auch PERITZ selbst betont, daß Herabsetzung des Blutkalkgehaltes bei Epileptikern nicht zu finden ist, dagegen es unter Umständen zur erheblichen Vermehrung desselben kommen kann und daß „eine Herabsetzung des Kalkgehaltes in den Geweben vorhanden sein kann, ohne daß eine solche im Blute wahrzunehmen ist“. Nur meint er, daß die Ursache hierfür in der verminderten Aufnahmefähigkeit der Gewebe infolge Parathyreoidhormonmangel liegt, während LENART eine vermehrte Abgabe des Gewebeskalkes infolge Parathormonüberschuß in Betracht zieht. Die ausgesprochene Hypercalcämie im Anfall, wie sie I. SACHS und auch REUSS gefunden haben, spricht eher für die Auffassung von LENART. Daß Parathormonmangel und Parathormonüberschuß auf manchem Gebiete gleichsinnige Veränderungen hervorrufen können, dafür haben wir u. a. im Abschnitt Nebenschilddrüse und Verdauungstrakt den Beweis geliefert. Das Nacheinandervorkommen von Tetanie und Epilepsie ist nicht verwunderlich, wenn man in diesen Fällen eine Dysfunktion der Nebenschilddrüse schlechthin annimmt, die zu einer unregelmäßigen Folge von Hyper- und Hypofunktionsperioden führt bzw. zeitweise stockende Nebenschilddrüsenhormonausschüttung gefolgt von plötzlicher Ausschwemmung des Hormons bei sonst intakter Funktion postuliert. Allerdings bewegt man sich hier ganz auf hypothetischem Boden. Die pathologisch-anatomischen Befunde an Nebenschilddrüsen von Epileptikern von ERDHEIM, SCHMORL u. a. (Blutungen, Sklerosierungen, fettige und hyaline Degeneration,

vermehrte Kolloidproduktion) sind nach LUCIEN-PARISOT-RICHARD zu polymorph um in Zusammenhang mit der Pathogenese der Epilepsie gebracht zu werden. Die Ähnlichkeiten, die im Stoffwechsel bei Epilepsie und parathyreopriver Tetanie zu finden sind (BISGAARD-NORVIG, zit. nach LUCIEN) können größtenteils auf die Muskelkrämpfe zurückgeführt werden, die gleiche Effekte zeitigt, was immer für ihre Genese verantwortlich ist. Mit den guten Erfolgen der Nebenschilddrüsenhormonbehandlung, über welche PERITZ in seinem Handbuch berichtet, weiß allerdings die LENART-LEDERERSche Hypothese nichts anzufangen. Die an ganz kleinem Material gewonnenen Ergebnisse von BRODSKIJ, 3 Besserungen, 1 Dauerheilung, sind schon weniger ermutigend. Allerdings könnte das Ausbleiben eines überzeugenden Heilerfolges in diesen Fällen damit motiviert werden, daß zur Transplantation die Nebenschilddrüsen von Ziegen verwendet wurden, deren Haftenbleiben und Funktionsaufnahme sehr problematisch ist. MADSEN konnte nach Parathyreoidextrakt-Calciumtherapie in 3 von 5 Fällen eine Abnahme in der Zahl der Anfälle und eine Besserung des psychischen Zustandes erreichen, warnt jedoch vor der Deutung seiner Befunde zugunsten einer Nebenschilddrüseninsuffizienzgenese der genuinen Epilepsie.

Künftigen therapeutischen Versuchen sollte vielleicht die Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung vorangeschickt werden. Sie scheint sich, wie wir weiter unten sehen werden, für die Differentialdiagnose zwischen Epilepsie und anderen oft täuschend ähnlichen und oft mit ihr verwechselten Krankheitsformen gut zu eignen. Die Ursache der einander oft widersprechenden Ergebnisse in betreff des Erfolges einer und derselben Behandlungsart der „genuinen“ Epilepsie könnte dann vielleicht gar nicht so selten in der (leicht verzeihlichen, denn schwer zu stellenden) fehlerhaften Diagnose gefunden werden.

Zweitens liegt die Bedeutung der Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung auf diagnostischem Gebiete. Epileptiforme Krampffzustände, die nicht Ausdruck einer genuinen Epilepsie sind, sondern einer organischen Gehirnveränderung oder der Hysterie ihr Entstehen verdanken, zeigen meist eine negative, zuweilen eine positive Schwankung über 30%, verlaufen aber nie ohne Schwankung (zwischen $\pm 20\%$), wie dies für die genuine Epilepsie der Fall ist. Die Parathormon-Eosinophiliewerte hysterischer Kranken s. Abb. 3, rechte Seite (S. 447). Der Unterschied in der Gruppierung von Hysterie und genuiner Epilepsie oberhalb $\pm 30\%$ und innerhalb $\pm 20\%$ spricht für sich selbst.

Außer der Hysterie wurden noch einige Fälle solcher Krankheiten zur Untersuchung herangezogen, deren diagnostische Abgrenzung von der genuinen Epilepsie die meisten Schwierigkeiten macht (symptomatischer [organischer] Epilepsie, JACKSON-Typ, sonstige epileptiforme Zustände, wie Pyknolepsie, Wegbleiben, Gelegenheitskrämpfe). Um die Untersuchungen auch von einer anderen Seite zu ergänzen, wurden in geringer Zahl auch solche organisch bedingte Krankheiten des Gehirns mit herangezogen, welche ohne Krämpfe verliefen. Die Versuchsergebnisse können an dieser Stelle nicht ausführlich wiedergegeben werden und so geben wir hier nur eine kurze Übersicht unserer Ergebnisse (s. Tabelle 3).

Gruppe I der Tabelle umfaßt alle jene Fälle, deren Parathormon-Eosinophilie eine Schwankung von 0 bis $\pm 20\%$ beträgt, Gruppe II diejenigen von $+ 20\%$ bis $+ 30\%$ und $- 20$ bis $- 30\%$, Gruppe III diejenigen über $+ 30\%$ und unter $- 30\%$. In der Tabelle sind die Fälle ohne Berücksichtigung des positiven und negativen Vorzeichens zusammengefaßt.

Tabelle 3.

	I. Gruppe	II. Gruppe	III. Gruppe
Genuine Epilepsie	16	3	1
Hysterie	—	1	8
Tetanie	1	1	4
JACKSON-Typ	2	1	1
Sonstige epileptiforme Zustände	1	3	2
Symptomatische Epilepsie	3	—	3
Sonstige Gehirnkrankheiten ohne Krämpfe	1	—	3

Bevor wir auf die Erörterung der Versuchsergebnisse eingehen, sei noch einiges über die Krampfbereitschaft Epileptischer gesagt. Nach PERITZ ist der epileptische Krampf durch 3 Faktoren bedingt, welche sind: 1. die spasmophile Konstitution, als deren letzte Ursache PERITZ die Hypofunktion der Nebenschilddrüse annimmt; 2. eine auf heredodegenerativer Grundlage bestehende Minderwertigkeit der Capillaren gewisser Hirnpartien als Locus minoris resistentiae; 3. das akzidentelle krampfauslösende Moment. Wenn wir uns in Anbetracht des Ausfalles der Parathormon-Eosinophilie nicht mit PERITZ zu einer Hypofunktion der Nebenschilddrüse bekennen und vorläufig schlechthin nur von einer Dysendokrinie sprechen, ferner das akzidentelle auslösende Moment, welches schon zum Krampf und nicht zur Krampfbereitschaft gehört, außer acht lassen, so sind als die Faktoren der Krampfbereitschaft erstens eine Dysendokrinie (Causa principalis), zweitens anatomische Veränderungen gewisser Hirnpartien (Causa occasionalis) zu betrachten. Je größer die letzteren sind, desto kleinere Abweichungen der endokrinen Funktion vom Normalen genügen schon, um jemanden zum „Krampfbereiten“ zu stempeln: es bedarf nur mehr einer akzidentellen krampfauslösenden Ursache, um aus dem Krampfbereiten einen aktuell Krämpfenden zu machen. Je höher der Grad der Dysendokrinie, desto kleinerer Veränderungen des Gehirns bedarf es zur Krampfbereitschaft. Bedeutende hormonelle Veränderungen mit (eventuell verschwindend) kleine anatomischen Veränderungen sind unseres Erachtens für die genuine Epilepsie bezeichnend, — bedeutende anatomische Veränderungen ohne Dysendokrinie sind das Gebiet der mannigfaltigen Formen symptomatischer (organischer) Epilepsie. Zwischen diesen beiden extremen Formen wird es natürlich eine ganze Reihe von Zwischenstufen geben, welche, je nachdem die hormonellen bzw. anatomischen Veränderungen überwiegen, der genuinen bzw. symptomatischen Epilepsie zugeteilt werden sollen.

Wenn wir anlehnd an diese Erörterungen die untersuchten Fälle sichten, so lassen sich für die Diagnose, Therapie und Prognose gewisse Schlüsse ziehen. Die JACKSON-Epilepsie ist, wie bekannt, keine Krankheit für sich. Krämpfe vom JACKSON-Typ können sowohl bei genuiner Epilepsie als auch als Folge anatomischer Veränderungen des Gehirns, d. h. bei symptomatischer Epilepsie, auftreten. Nach unserer Ansicht kann zur Klärung der genuinen oder symptomatischen Herkunft die Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung mit herangezogen werden. Je kleiner die Schwankung der Parathormon-Eosinophilie ist, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer genuinen Epilepsie als Ursache der JACKSONschen Krämpfe. Und umgekehrt sprechen hohe Zahlen mehr für eine Läsion des Großhirns als Krankheitsursache. In einem der untersuchten JACKSON-Fälle (er gehört der Gruppe I an) wurde vor Jahren eine Trepanation vorgenommen, wobei keine pathologischen Veränderungen der suspekten Gehirn-

partien gefunden werden konnten. Bei der einige Jahre später vorgenommenen zweiten Operation konnten wohl an der Stelle der ersten Verwachsungen der Dura angetroffen werden, doch weder diese zweite Operation, noch die später vorgenommenen Röntgenbestrahlungen brachten Heilung oder auch Besserung. Heute hätten wir auf Grund der Parathormon-Eosinophilie dieses Falles (+ 16%) bereits von der ersten Operation abgeraten und somit der Frau unnütze Qualen und sekundäre Duraverwachsungen erspart.

Bei den 5 unter „sonstige epileptiforme Zustände“ zusammengefaßten Fällen (2 Pyknolepsien, 1 Wutanfall, 2 Gelegenheitskrämpfen) läßt sich eine Entscheidung über die Zu- bzw. Nichtzugehörigkeit zur genuinen Epilepsie auf Grund der bisher verwendeten diagnostischen Mittel nicht treffen. Es bleibt der katamnestic Erhebungen dieser (und einer Reihe weiterer) Fälle vorbehalten, festzustellen, wie es mit der Richtigkeit der Scheidung in genuin epileptische, Übergangs- und nicht genuin epileptische Zone steht, die auf Grund der Parathormon-Eosinophilie-Untersuchung vorgenommen wurde. Bewahrheitet sich unsere Auffassung, so wird das wohl für die Prognose wie auch für die Therapie von Bedeutung sein. Gehäufte kleine Anfälle bei einem Kinde der Gruppe I müssen dann prognostisch als Vorläufer einer genuinen Epilepsie bewertet werden. Zur Milderung der Anfälle wird aber mit Rücksicht auf die aufgedeckte Hormondysfunktion, denn diese ist ja die sich im flachen Verlauf der Parathormon-Eosinophilie manifestiert, die Probe einer hormonellen therapeutischen Beeinflussung zu machen sein.

Das gleiche läßt sich von der symptomatischen Epilepsie sagen. In diese Gruppe wurden die 5 Fälle eingereiht, bei denen neben epileptischen Krämpfen anatomische Veränderungen des Gehirns mit mehrminder großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen waren. Wenn sich von diesen Fällen 3 in der für die genuine Epilepsie charakteristisch gefundenen Gruppe I befinden, so kann es dafür drei Gründe geben: 1. Es handelt sich um eine genuine Epilepsie, wobei die anatomische Gehirnveränderung gar nicht existiert. Viele Krankheiten (Knochen- und Gelenktuberkulose, Hernien, sogar Tabes dorsalis usw.) und unter ihnen auch die epileptischen Kramp fzustände werden von den Patienten oft auf Traumata zurückgeführt, die mit der Krankheit eigentlich nichts zu tun haben; 2. ist die Möglichkeit gegeben, daß genuine Epilepsie und Gehirnveränderungen (postencephalische, luische usw.) nebeneinander bestehen; 3. kann es sich um eine Mischform handeln. Wie eingangs erwähnt, kann die epileptische Krampfbereitschaft durch das Zusammentreffen von Dysendokrinie und pathologisch-anatomischen Veränderungen des Gehirns bedingt sein. Von diesen beiden Komponenten fiel dann in vorliegenden Fällen die Hauptrolle der Parathormon-Eosinophilie entsprechend der Dysendokrinie zu. Diesen Ausführungen gemäß könnte dann z. B. von den untersuchten 2 Fällen von Syphilis und Epilepsie derjenige der I. Gruppe als syphilitische Epilepsie, derjenige der III. Gruppe als Neurosyphilis mit epileptiformen Krämpfen (im Sinne G. STEINERS) aufgefaßt werden. Zuletzt sei noch erwähnt, daß zur Kontrolle auch nicht krämpfende Gehirnranke untersucht wurden. Vier gaben den erwarteten Verlauf, ein Mädchen von 14 Jahren mit Taboparalyse aber gehört der Gruppe I an. Wohl steht dieses Verhalten mit den großen hormonellen Umwälzungen der Pubertät in Zusammenhang, die, wie erwähnt (S. 426), auch in den hormonellen Funktionsprüfungen störend zum Ausdruck kommen werden.

VIII. Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes.

Von

W. RAAB-Wien.

Mit 16 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	453
1. Lokalisation zentraler Vasomotorenapparate	471
2. Faktoren, welche auf zentralem Wege den Blutdruck beeinflussen	472
a) Vasomotorische Reflexmechanismen	472
b) Chemische und mechanische zentrale Erregungsfaktoren	474
c) Erregbarkeitsverhältnisse der Vasomotorenzentren	479
3. Wirkungsweise der Vasomotorenzentren	484
4. Morphologische Grundlagen der zentrogenen Hochdruckformen	489
a) Hochdruck bei Hirnhämorrhagien und Hirndruck	489
b) Hochdruck bei entzündlichen Veränderungen der Zentrengegend	489
c) Hochdruck infolge toxischer (?) Zentrenläsionen	491
d) Hochdruck infolge anatomisch bedingter cerebromedullärer Zirkulationsstörungen	492
e) Hochdruck infolge funktionell bedingter cerebromedullärer Zirkulations- und Gasaustauschstörungen	497
f) Läsionen der pressoreceptorischen Aorten- und Carotidenfelder und Hochdruck	499
g) Zentrogener Hochdruck und Nieren	500
h) Zentrogener Hochdruck und peripheres Gefäßsystem	503
i) Hochdruck infolge endokriner Einflüsse auf die Gefäße der Vasomotorenzentren	504
5. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage der zentrogenen Hochdruckformen	506
a) Blutgase und Hochdruck	506
b) Über die Zentren ablaufende Kreislaufreflexe und Hochdruck	514
c) Zentrogener Hochdruck und Atmung	518
d) Zentrogener Hochdruck und zentrale Stoffwechselregulation	518
e) Hirnzirkulation und zentrogener Hochdruck	519
f) Zentrogener Hochdruck und Liquor cerebrospinalis	522
g) Hormonale Effekte bei zentrogenem Hochdruck	524
6. Klinische Abgrenzung der verschiedenen Hochdruckformen	526
a) Hochdruck bei Poliomyelitis, Hirnblutung, Trauma und CO-Vergiftung	526
b) Hochdruck bei CUSHINGScher und GERSBÖCKScher Krankheit	527
c) Stauungshochdruck	527
d) Hochdruck bei Saturnismus	528
e) Hochdruck bei Schwangerschaftsnephropathien	528
f) Hochdruck bei akuter und chronischer Glomerulonephritis	529
g) Essentielle Hypertonie	533
h) Hochdruck bei genuiner Schrumpfniere und zentro-nephrogene Mischformen	536
7. Ätiologie	541
a) Endogene Ursachen	541
b) Exogene Ursachen	542

c) Die Bedeutung von Cholesterin und aktiviertem Ergosterin für Arteriosklerose und Hochdruck	543
d) Ernährungsweise der Völker und Häufigkeit von Arteriosklerose und Hochdruck	545
8. Prognose	549
9. Therapie	552

Literatur.

- AALSMEER: Schriftliche Mitteilung.
- ADLERSBERG u. PORGES: Fettnahrung und Kohlehydrattoleranz. *Med. Klin.* **49**, 1775 (1931).
- ALLBUTT: (1) *Diseases of the arteries*, Vol. 1, p. 155. 1915.
— (2) *Zit. bei CASTEX*, S. 72.
- AMBERG: Hypertension in the young. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 335 (1929).
- ANITSCHKOW: Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose. *Erg. inn. Med.* **28**, 1 (1925).
— *Zbl. Path.* **36**, Erg.-H., 149 (1925).
- ANREP and SEGALL: Central and reflex regulation of the heart rate. *J. of Physiol.* **61**, 215 (1926).
— and STARLING: Central and reflex regulation of the circulation. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **97**, 463 (1925).
- ANSELMINO u. HOFFMANN: Nachweis der antidiuretischen Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons und einer blutdrucksteigernden Substanz im Blute bei Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 31, 1438.
— — Die Übereinstimmung in den klinischen Symptomen der Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren mit der Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons. *Arch. Gynäk.* **147**, 597 (1931).
— — Vermehrung des Hypophysenhinterlappenhormons im Blut und Art und Schwere der klinischen Erscheinungen bei der Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. *Arch. Gynäk.* **147**, 621 (1931).
— — Über die Entstehung der Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren durch Überfunktion des Hypophysenhinterlappens. *Arch. Gynäk.* **147**, 652 (1931).
- APPELROT: Hypervitaminosis D and blood pressure in dogs. *Amer. J. Physiol.* **105**, 294 (1933).
- ARAKI: Über die Bildung von Milchsäure und Glucose im Organismus bei Sauerstoffmangel. *Hoppe-Seylers Z.* **15**, 335, 546 (1891).
— Über die chemischen Änderungen der Lebensprozesse infolge von Sauerstoffmangel. *Hoppe-Seylers Z.* **19**, 422 (1894).
- ARRAK: Über die Blutdruckschwankungen bei Nierenkrankheiten und ihre Ursachen. *Z. klin. Med.* **96**, 453 (1923).
- ASCHNER, BERNHARD: Über das „Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum“ im Zwischenhirn. *Berl. klin. Wschr.* **28**, 772 (1916).
- ASCHNER, BERTA: Beziehungen der Fettsucht zu arteriellem Hochdruck, Diabetes mellitus und Cholelithiasis. *Z. klin. Med.* **116**, 669.
- ASCHOFF: (1) *Zit. bei HERXHEIMER und SCHULZ*.
— (2) Atherosklerose. *Med. Klin.* **1930**, Beih. 1.
- AYMAN: (1) Normal blood pressure in essential hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 121 (1930).
— (2) An evaluation of therapeutic results in essential hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 246 (1930).
- BAINBRIDGE: The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J. of Physiol.* **50**, 65 (1915/16); **54**, 192 (1920/21).
- BALARD et PETTIT: De l'action hypotensive durable de la seignée dans l'éclampsie gravidique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **81**.
- BANSI: Zur Hypertoniefrage. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 9, 409.
- BAQU, BROUHA et HEYMANS: Reflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne chez le chat sympathectomisé. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 152 (1932).
- BARÁTH: Blutdruckstudien an alternden Menschen. *Z. exper. Med.* **54**, 58 (1927).
— Die Blutdruckregulation der Hypertoniekranken nach körperlicher Belastung. *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 31, 1476.

- BARÁTH: Untersuchungen über die klimakterischen Blutdruckstörungen. *Klin. Wschr.* **1928**, Nr 14, 643.
- BARCROFT: Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. *Erg. Physiol.* **25**, 818 (1926).
- BARTEL: Zit. bei DURIG.
- BARTELS: Zit. bei SACHS: Schrumpfniere und Hochdruck.
- BATELLI: Le rétablissement des fonctions du coeur et du système nerveux central après l'anémie totale. *J. Physiol. et Path. gén.* **2**, 443 (1900).
- BAUER u. NEUBURGER: Die Blutdruckreaktion auf körperliche Arbeit bei abnormem Blutdruck. *Z. klin. Med.* **120**, 628 (1932).
- BAUR: Grundumsatz und Blutdruck. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1927**.
- BAYLISS: The physiology of depressor nerve. *J. of Physiol.* **14**, 303 (1893); **23**, Suppl., 14 (1899).
- BECHTEREW u. MISLAWSKI: Zur Frage über die die Speichelsekretion anregenden Rindenefelder. *Neur. Zbl.* **8**, 190 (1889).
- BEIGLBOCK: Trauma und Hochdruck. *Wien. klin. Wschr.* **1934**.
- BELL and CLAWSON: *Arch. of Path.* **5**, 990 (1928).
- BENEKE: Die Atherosklerose der Carotis communis und ihre Bedeutung für das Verständnis der Blutsäulenform. *Frankf. Z. Path.* **28**, 407 (1922).
- BENNI: Ein Beitrag zur Prognose der Hypertonien. *Acta med. scand.* (Stockh.) **60**, 4.
- BERBERICH u. HOTTA: Zit. bei WESTPHAL u. HERRMANN.
- BERBLINGER: Zit. bei BOHN: *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1932**.
- BERG: Über den Blutdruck in und nach Seebädern und Sonnenbädern. *Z. klin. Med.* **120**, 654 (1932).
- BERGMANN, v.: Blutdruckkrankheit. *Neue deutsche Klinik*, S. 11. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1928.
- BERNHARDT: Diskussion zu MÜLLER und RIEDER. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **103** (1933).
- BERTELSSEN: Schriftliche Mitteilung.
- BETHE: Die Theorie der Zentrenfunktion. *Erg. Physiol.* **5**, 250 (1906).
- BEUMER u. LEHMANN: Über die Cholesterinbildung im Tierkörper. *Z. exper. Med.* **37**, 274 (1923).
- BIEDL: Vorläufige Mitteilung über die physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes. *Wien. klin. Wschr.* **1896**, 157.
- BING: Blutuntersuchungen an Nervenkranken. *Berl. klin. Wschr.* **36**, 1181 (1906).
- BIRCHER: Der Einfluß der fruktovegetabilen und vorwiegend rohen Ernährungsweise auf die Viskosität des Blutes, auf dessen Hämoglobingehalt und auf den Blutdruck. *Schweiz. med. Wschr.* **1928**, Nr 40, 987.
- BISCHOFF: The influence of diet on renal and blood vessel changes. *J. Nutrit.* **5**, 431 (1932).
- BISCONS et MERCIER: Modifications du pouls et de la pression artérielle observés chez le soldat au combat. *Arch. mal. Coeur* **10**, 336 (1917).
- BITTORF: Zur Entstehung der Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung bei Aortensklerosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1910**, Nr 46, 2143.
- BOCK: Vergleichende Untersuchungen über die Krankheitsgruppe der vasoneurotischen Diathese usw. *Z. exper. Med.* **72**, 561 (1930).
- BODECHTEL: Zit. bei HILLER.
- BÖHM: Über Wiederbelebungen nach Vergiftungen und Asphyxie. *Arch. f. exper. Path.* **8**, 68 (1878).
- BOHN: Untersuchungen zum Mechanismus des blassen Hochdruckes. *Z. klin. Med.* **119**, 100 (1931).
- Die Bedeutung vasoaktiver Stoffe im Blute für den Hochdruck. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1932**, 136.
- Über den chemischen, nicht nervösen Mechanismus des blassen Hochdruckes. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1933**, 218.
- BÖHNE: Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns und ihre Entstehung. *Beitr. path. Anat.* **86**, 566 (1931).
- BONIN v.: Zur Rassenbiologie Chinas. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 40, 1869.
- BORCHARDT: Gibt es eine genuine Hypertonie? *Virchows Arch.* **259**, 549 (1926).
- BORDLEY and BAKER: A consideration of arteriosclerosis of the cerebral vessels and the pathogenesis of hypertension. *Bull. Hopkins Hosp.* **39**, 229 (1926).
- BOUCKAERT and HEYMANS: Carotid sinus reflexes. Influence of central blood pressure and blood supply on respiratory and vasomotor centers. *J. of Physiol.* **79**, 49 (1933).

- BOUILLAND: Zit. bei CASTEX.
- BRAILSFORD, ROBERTSON: Zit. bei ELIAS.
- BRANDAN: Rev. Círc. méd. Córdoba 1921. Zit. bei CASTEX.
- BRANDT u. KATZ: Über den hohen Venendruck des Hypertonikers. Z. exper. Med. 77, 247 (1931).
- BRAUN: Experimentelle Untersuchungen über Blutdruck und Niere. Wien. klin. Wschr. 1933, 8.
- u. SAMET: Blutdruck und Niere. Wien. klin. Wschr. 1933, Nr 48, 1471.
- BRENNIEL: Zit. bei KAUFFMANN (3).
- BREUER, R.: Klinische Beobachtung von Herzkranken. Wien. klin. Wschr. 1911, Nr 20, 728; Nr 21, 768.
- BRÖCKER u. KEMPMANN: Grundumsatzbestimmungen bei Hypertonien. Münch. med. Wschr. 1930, Nr 1, 8.
- BROOKS and CARROLL: A clinical study of the effect of sleep and rest on bloodpressure. Arch. int. Med. 15, 8 (1912).
- BROWN: Epinephrine on medullary centers. J. of Pharmacol. 8, 195 (1916).
- BRUNS u. GENNER: Der Einfluß des Depressors auf die Herzarbeit und Aortenelastizität. Dtsch. med. Wschr. 37, 1696 (1910).
- BRUSTEIN: Zit. bei SALUS.
- BÜHLER: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1916, 32.
- BURTON OPITZ u. EDWARDS: Über die durch Hirndruck verursachte Steigerung des Blutdrucks. Wien. med. Wschr. 14, 505 (1916).
- BUSSE: Zit. bei BOCK. Z. exper. Med. 72, 561 (1930).
- CADBURY: The blood pressure of Cantonese students. China med. J. 37, 823 (1923).
- CANNON: (1) The effects of progressive sympathectomy on blood pressure. Amer. J. Physiol. 97, 592 (1931).
- (2) Bodily changes in hunger, fear, pain and rage. Philadelphia: Lippincott 1929.
- CASTELLOTTI: Mal. del cuore e dei vasi. Maggio 1923.
- CASTEX: La hipertension arterial. Buenos Aires: Andreetta 1929.
- u. GREENWAY: Über die Amöbiasis des Menschen. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 30 (1926).
- y SCHEINGART: La alimentación en la Argentina. Bol. Acad. Med. Buenos Aires 1930, 218.
- CASTRO, DE: Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne de l'homme et des mammifères et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glosso-pharyngien. Trav. Labor. Recherch. Biol. Univ. Madrid 24, (1926); 25, 331 (1927/28).
- CEELEN: (1) Zur Ätiologie der Herzhypertrophie bei Nierenerkrankungen. Berl. klin. Wschr. 4, 92 (1917).
- (2) Die Pathologie der Arteriosklerose. Dtsch. med. Wschr. 46, 1913 (1929).
- CHALATOW: Anisotrope Verfettung. Jena: Gustav Fischer 1922.
- CHAMBERLAIN: A study of the systolic blood pressure and the pulse rate of healthy adult males in the Philippines. Philippine J. Sci. 6, 467 (1911).
- CHIARI: Über das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteriitis chronica deformans. Verh. dtsh. path. Ges. 9, 326 (1905).
- CHRISTIAN: Illinois med. J. 40, 462 (1921).
- CLAUDE et LAMACHE: Relations entre la pression artérielle et la tension céphalorachidienne. C. r. Soc. Biol. Paris 96, 325 (1927).
- COBB: The cerebral circulation. Amer. J. med. Sci. 178, 528 (1929).
- COBET: (1) Kohlensäurespannung und Wasserstoffzahl des Arterienblutes in ihren Beziehungen zum Kreislauf, insbesondere zum Blutdruck. Biochem. Z. 137, 67 (1923).
- (2) Über den Milchsäuregehalt des Gehirnes bei verschiedenen Formen von Atemnot. Arch. f. exper. Path. 145, 140 (1929).
- (3) Blutdrucksteigerung und Dyspnoe; Ionenkonzentration des Arterienblutes und Blutdruck. Dtsch. Arch. klin. Med. 143, 253 (1924).
- COLLIER, DENSHAM and WELLS: The influence of respiratory movements on the cutaneous circulation. Quart. J. exper. Physiol. 18, 291 (1927).
- CONCEPCIÓN and BULATAO: Blood pressure of the Filipinos. Philippine J. Sci. 11, 135 (1916).

- COOMBS: The physiological maximum of blood pressure in the cat. *Amer. J. Physiol.* **71**, 131 (1924).
- CORBINT: Effetti della iperventilazione polmonare sulla pressione sanguigna. *Riforma med.* **1932**, No 31.
- CORI, CORI and BUCHWALD: The mechanism of epinephrine action. *Amer. J. Physiol.* **93**, 273 (1930); *J. of biol. Chem.* **86**, 375 (1930).
- CRUCHET and LAMBERT: Influence des variations de la pression atmosphérique sur la pression artérielle et le mal des aviateurs. *Arch. Mal. Coeur* **20**, 182 (1927).
- CRUICKSHANK: Physiological standards in North China. *China med. J.* **37**, 1 (1923).
- CURSCHMANN: Über die Wirkung des Schmerzes auf den Blutdruck. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 1276.
- CUSHING: (1) Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull. Hopkins Hosp.* **12**, 290 (1901).
 — Physiologische und anatomische Beobachtungen über den Einfluß von Hirnkompensation auf den intrakraniellen Kreislauf und über einige hiermit verwandte Erscheinungen. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **9**, 773 (1902).
 — Some experiments and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Amer. J. med. Sci.* **124**, 317 (1902); **125**, 1017 (1903).
 — (2) The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary Basophilism). *Bull. Hopkins Hosp.* **50**, 137 (1932).
 — „Dyspituitarism“: Twenty years later. *Arch. int. Med.* **51**, 487 (1933).
 — (3) Basophilic activation of the neurohypophysis and its bearing on certain diseases characterized by hypertension. *Proc. Soc. Biol. a. Med.* **30**, 1424, 1933.
- CUTLER: Relations of arteriosclerosis of the cerebral vessels to hypertension. *Arch. of Path.* **5**, 365 (1928).
- DALE and EVANS: Effects on the circulation of changes in the CO₂-content of the blood. *J. of Physiol.* **56**, 125 (1922).
 — and RICHARDS: Depressor action of adrenaline. *J. of Physiol.* **63**, 201 (1927).
- DALLY: (1) High blood pressure, 1927. p. 106. *Zit. bei CASTEX*, S. 322.
 — (2) *Zit. bei CASTEX*.
- DANIELS: *Zit. bei ROFFO*. *Z. Krebsforsch.* **38**, 369 (1933).
- DANILEWSKY: Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Gehirns. *Arch. Physiol.* **11**, 128 (1875).
- DEAVER and ECKELS: *New England J. Med.* **203**, 760 (1930).
- DEICKE: Beobachtungen an Kaninchen mit künstlicher Cholesterinzufuhr. *Krankheitsforsch.* **3**, 399 (1926).
 — u. HÜLSE: (1) Adrenalinversuche bei Hypertonien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 360 (1924).
 — (2) Adrenalinversuche bei Hypertonien. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 38, 1724.
- DIEUAIDE: Schriftliche Mitteilung.
- DIETRICH: (1) Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **37**, 192 (1925).
 — (2) *Zit. bei DURIG*.
- DIXON u. HELLER: Experimentelle Hypertonie durch Erhöhung des intrakraniellen Druckes. *Arch. f. exper. Path.* **166**, 265 (1932).
- DOMINGUEZ: Experimental atherosclerosis and blood pressure in the rabbit. *J. of exper. Med.* **46**, 463 (1927).
- DONNISON: Blood pressure in the African native. *Lancet* **1929 I**, 6.
- DOUGLAS and HALDANE: The regulation of normal breathing. *J. of Physiol.* **38**, 420 (1909).
- DOXIADIS: (1) Hypertonie und Hypotonie im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **53**, 366 (1932).
 — (2) Über die Einwirkungen des bestrahlten Ergosterins auf den Kreislauf. *Z. Kinderheilk.* **55**, 137 (1933).
- DRESEL: Experimentelles über peripheres und zentrales vegetatives Nervensystem. *Z. exper. Med.* **37**, 373 (1923).
 — u. STERNHEIMER: Die Rolle der Lipide im vegetativen System. *Klin. Wschr.* **17**, 816 (1925).
- DUBLIN, FISK and KOPF: Physical defects as revealed by periodic health examinations. *Amer. J. med. Sci.* **170**, 576 (1925).

- DUMAS: (1) Zit. bei CASTEX.
 — (2) Tension artérielle et hémorragie cérébrale. Arch. Mal. Coeur **17**, 789 (1924).
- DUNHAM: Zit. bei MEAKINS: Physiologic Rev. **1927**, 452.
- DUNIN: Der Blutdruck im Verlaufe der Arteriosklerose. Z. klin. Med. **54**, 353 (1904).
- DURIG: Blutdruck und Blutdruckmessung. Wien. med. Wschr. **1932**. Wien u. Leipzig: Moritz Perles 1932.
- DUTT: Schriftliche Mitteilung.
- ECKERSTRÖM: Über unternormale Blutdruckwerte bei essentieller Hypertonie. Med. Klin. **1932**, 1603.
- EHRSTRÖM: Förhandlingar vid nordiska internkongressen i Stockholm 1925.
- EISLER: Schwere Gefäßveränderungen bei einem 7jährigen Mädchen nach übermäßigem Gebrauch eines Ergosterinpräparates. Wien. klin. Wschr. **27**, 860 (1930).
- ELIAS: Zur Bedeutung des Säure-Basenhaushaltes und seiner Störungen. Erg. inn. Med. **25**, 192 (1924).
- ELLIOTT, CANNON and RAPPORT: (1) Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Amer. J. Physiol. **58**, 338 (1921).
 — (2) Zit. bei CASTEX.
- ENDERLEN u. BOHNENKAMP: Zit. bei KAUFFMANN (3).
- ENOCH: Arznei-, Balneo- und Diättherapie der Hypertonien. Verh. dtsh. Ges. Kreislauforsch. **1932**, 105.
- EPPINGER: (1) Zit. bei CASTEX, S. 287.
 — (2) Zit. bei KAUFFMANN (3).
- u. KISCH: Die Nephritisfrage. Wien: Moritz Perles 1923.
- — u. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufes. Berlin: Julius Springer 1927.
- LÁSZLÓ, REIN u. SCHÜRMEIER: Über Zirkulationsstörungen innerhalb der kranken Niere. Klin. Wschr. **1930**, Nr 14, 633.
- ERNST u. STAGELSCHEIDT: Blutmengenbestimmungen und Venendruckmessungen bei Hypertonikern. Z. exper. Med. **73**, 678 (1930).
 — u. WEISS: Über das zirkulatorische Minutenvolumen bei der Hypertonie. Z. exper. Med. **68**, 126 (1929).
- ESVELD, VAN: Pharmakologie der Vasomotorenzentren. Arch. f. exper. Path. **147**, 297, 317 (1930).
- EWIG: Diathermiebehandlung der Nierenentzündung. Dtsch. med. Wschr. **1931**, Nr 2, 51.
 — u. HINSBERG: Zit. bei KAUFFMANN (3).
- EYSTER, BURROWS and ESSICK: Studies on intracranial pressure. J. of exper. Med. **11**, 489 (1909).
 — and HOOKER: Direct and reflex response of the cardio-inhibitory center to increased blood pressure. Amer. J. Physiol. **21**, 373, 381 (1908).
- FABER: (1) La pression artérielle dans l'obésité. Arch. Mal. Coeur **9**, 412 (1916).
 — (2) Les causes d'élévation de la pression artérielle particulièrement dans sa forme permanente. Arch. Mal. Coeur **1926**, 206.
- FAHR: (1) Über die Beziehungen von Arteriosklerose, Hypertonie und Herzhypertrophie. Virchows Arch. **239**, 41 (1922).
 — (2) Diskussion zu HERXHEIMER. Verh. dtsh. Ges. Path. **1912**, 238.
 — (3) Hypertension-heart. Amer. J. med. Sci. **175**, 453 (1928).
- FAHRENKAMP: (1) Die psychophysischen Wechselwirkungen bei den Hypertonieerkrankungen. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.
 — Beitrag zur Kenntnis der Tagesschwankungen des Blutdruckes bei der Hypertonie. Med. Klin. **26** (1921).
 — (2) Blutdruckkurven bei der Hypertonie. Med. Klin. **1923**, 600.
 — Über Hypertension. Erg. Med. **5**, 144 (1924).
- FAHRIG u. WACKER: Lipoidkomplex des Blutserums bei essentiellen Hypertonien usw. Klin. Wschr. **1932**, Nr 21, 886.
- FALTA: Wien. biol. Ges., Sitzg 6. Nov. 1933.
- DEPISCH u. HÖGLER: Über den permanenten arteriellen Hochdruck und seine Beziehungen zur Niereninsuffizienz. Wien. Arch. inn. Med. **6**, 37 (1923).
 — u. IVCOVÍČ: Über die Wirkungsweise des Adrenalins bei verschiedener Applikation. Wien. klin. Wschr. **1909**, Nr 51, 1780.

- FAUVET: Hypophysenhinterlappenhormone und Schwangerschaftstoxikosen. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 46, 2125.
- FELLNER: Hormonale Behandlung der Arteriosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1933**, Nr 26, 828.
- FENN: The gas-exchange of nerve during stimulation. *Amer. J. Physiol.* **80**, 327 (1927).
- FLEISCH: Zit. bei KAUFFMANN (3).
- FLEISCHMANN: Der hohe Blutdruck. *Dtsch. med. Wschr.* **1925**, Nr 50, 2059, 2104.
- FLETCHER and HOPKINS: Lactic acid in amphibian muscle. *J. of Physiol.* **35**, 247 (1907).
- FLOREY: Zit. bei COBB.
- MARVIN and DRURY: Concerning the central control of the peripheral circulation. *J. of Physiol.* **65**, 204 (1928).
- FORBES and WOLFF: Cerebral circulation. *Arch. of Neur.* **19**, 1057 (1928).
- FOSTER: Blood pressure of foreigners in China. *Arch. int. Med.* **40**, 38 (1927).
- The practice of medicine in China and New-England with observations on hypertension. *New-England J. Med.* **203**, 1073 (1930).
- FRANCK FRANÇOIS: Recherches sur l'influence que des variations de pression intracranienne et intrathoracique exercent sur le rythme du coeur. *Trav. Labor. Marey* **3**, 273 (1877).
- FREEMAN and ROSENBLUETH: Reflex stimulation and inhibition of vasodilators in sympathectomized animals. *Amer. J. Physiol.* **98**, 454 (1931).
- FREHSE: Über den Blutdruck bei der Dyspnoe der Herzkranken. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, Nr 19, 621.
- FREY: Zit. bei KAHLER.
- u. KRAUT: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. *Arch. f. exper. Path.* **131**, 1 (1928).
- FROST: *Boston med. a. surg. J.* 6. Aug. **1925**.
- FULL: Blutdruck und Harnabflußbehinderung. *Berl. klin. Wschr.* **1920**.
- GALLAVARDIN: (1) La tension artérielle en clinique. Paris 1920.
- (2) Zit. bei CASTEX.
- GANTER: Einfluß der Asphyxie auf Arterien und Kreislauf. *Arch. f. exper. Path.* **113**, 66 (1926).
- GEISBÖCK: Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **83**, 396 (1905).
- GELMAN: Hypertoniestudien. *Z. klin. Med.* **106**, 320 (1927).
- GERARD: Respiration in oxygen and nitrogen. *Amer. J. Physiol.* **82**, 381 (1927).
- GESELL: Regulation der Atmung und des Kreislaufes. *Erg. Physiol.* **28**, 340 (1929).
- GIBSON: *Edinburgh med. J.* **13** (1908).
- GILKS and ORR: The nutritional condition of the East African native. *Lancet* **212**, 560 (1927).
- GLASER: L. R. MÜLLERS Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924.
- GOLDSTEIN: Zit. bei LIEBERMEISTER.
- and DUBOIS: The effect on the circulation in man of rebreathing different concentrations of carbon dioxide. *Amer. J. Physiol.* **81**, 650 (1927).
- GOLLWITZER-MEIER: (1) Zentrale Regulation des Herzminutenvolumens. *Pflügers Arch.* **220**, 124 (1929).
- Die chemische Atmungsregulation bei alkalischer Blutreaktion. *Biochem. Z.* **151**, 424 (1924).
- (2) Anoxämie und Kreislauf. *Pflügers Arch.* **220**, 434 (1928).
- (3) Venensystem und Kreislaufregulation. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 18, 817.
- (4) Über die gleichzeitige Erregung antagonistischer Zentren. *Pflügers Arch.* **227**, 549 (1931).
- (5) Venensystem und arterieller Hochdruck. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1931**, 145.
- GOLTZ: Zit. bei L. R. MÜLLERS Die Lebensnerven.
- u. EWALD: Zit. bei CASTEX.
- GRAMEGNA: *Riv. crit. Clin. med.* **6**, 81 (1909).
- GRASSET: Zit. bei HILLER.
- GRAVIER: L'hypertension artérielle et les critères neurologiques du taux de la pression rachidienne. *Arch. Mal. Coeur* **20**, 353 (1927).

- GREELEY and GREELEY: Circulatory changes during periodic ventilation with apneas produced by marked curtailment of blood flow to the brain. *Amer. J. Physiol.* **95**, 382 (1930).
- GREVING: L. R. MÜLLERS Die Lebensnerven.
- GROSSMANN: Über den Blutdruck im Hochgebirge. *Z. klin. Med.* **102**, 86 (1926).
- GRÜNTAL MULHOLLAND u. STRIECK: Untersuchungen über den Einfluß des Zwischenhirnes auf den respiratorischen Stoffwechsel des Hundes. *Arch. f. exper. Path.* **145**, 35 (1929).
- GUIST: Augenhintergrundbefunde bei Hypertension und Hypertonie. *Med. Klin.* **6**, 193 (1931).
- GULL and SUTTON: On the pathology of the morbid state, commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney. *Med.-chir. Trans.* **55**, 273 (1872).
- GÜNTHER: Über „cerebrale“ Polyglobulie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 41 (1929).
- GURDJIAN: Effects of thermal and chemical applications to the exposed medulla of the dog. *Amer. J. Physiol.* **82**, 261 (1927).
- GYÖRGY: Die Behandlung und Verhütung der Rachitis und Tetanie. *Erg. inn. Med.* **36**, 752 (1929).
- HACKEL: Über den Bau und die Altersveränderungen der Gehirnarterien. *Virchows Arch.* **266**, 630 (1927).
- HALDANE and BOYCOTT: The effects of low atmospheric pressure on respiration. *J. of Physiol.* **37**, 355 (1908).
- and POULTON: The effects of want of oxygen on respiration. *J. of Physiol.* **37**, 390 (1908).
- HALDI, WARD and WOO: Differential metabolism in brain tissue as indicated by lactic acid determination. *Amer. J. Physiol.* **83**, 250 (1927).
- HALLIBURTON, CANDLER and SIKES: The human pituitary body. *J. of Physiol. (Proceed.)* **37**, 38 (1909).
- HAMPERL u. HELLER: Wien. biol. Ges., Sitzg 6. Nov. 1933. Die Ausbreitung intrazisternal injizierter Stoffe im Liquorraum. *Arch. f. exper. Path.* **173**, 283 (1933).
- HÄNDEL: Über den Grundumsatz bei Hypertonien. *Z. klin. Med.* **100**, 725 (1924).
- u. MALET: Über Ergosterinvergiftung. *Virchows Arch.* **276**, 1 (1930).
- HARPUDE: Arteriosklerose, Schrumpfniere und Blutdruck. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **129**, 74 (1919).
- HARTWICH: Zit. bei VOLHARD (1).
- HASSELBACH: Bestehen Beziehungen zwischen Veränderungen am Sinus caroticus und der Hypertonie? *Beitr. path. Anat.* **86**, 369 (1931).
- HELLER: Wien. biol., Ges. Sitzg 6. Nov. 1933. Über die zentrale Blutdruckwirkung des Adrenalins. *Arch. f. exper. Path.* **173**, 291 (1933).
- u. KUSUNOKI: Die zentrale Blutdruckwirkung des neurohypophysären Kreislaufhormons (Vasopressin). *Arch. f. exper. Path.* **173**, 301 (1933) und mündliche Mitteilung.
- HENDERSON YANDELL: (1) Acapnia and shock. *Amer. J. Physiol.* **21**, 126 (1908).
- (2) The venopressor mechanism. *Amer. J. Physiol.* **46**, 533 (1918).
- HENIUS: Zit. bei KYLIN.
- HERING: (1) Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1927.
- (2) Kreislauf und Nervensystem. *Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **1933**, 13.
- (3) Zit. bei DURIG, S. 72.
- (4) Zur Analyse des arteriellen Hochdruckes beim Menschen mit Hilfe des beim Carotisdruk auslösbaren drucksenkenden Gefäßreflexes. *Münch. med. Wschr.* **1925**, Nr 9, 339.
- (5) Arterieller Hochdruck und Arteriolenveränderung. *Z. Kreislaufforsch.* **22**, 231 (1930).
- (6) Arteriosklerose als Folge der Dauerausschaltung der Blutdruckzügler. *Münch. med. Wschr.* **1929**, 191.
- (7) Herznerventonus und Gefäßnerventonus mit Rücksicht auf das Hochdruckproblem. *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr 1, 7.
- (8) Die Atmungsregulation vermittels der tonisch frequenzfördernden Vagusfasern und der tonisch frequenzhemmenden Atemzügler, sowie ihre pathologischen Änderungen. *Med. Klin.* **15**, 523 (1931).

- HERXHEIMER u. SCHULZ: Statistisches zum Kapitel Bluthochdruck, Herzhypertrophie, Nierenarteriosklerose, Gehirnblutung nach anatomischen Befunden. *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 10, 433.
- HERZENBERG: Studien über die Wirkungsweise des bestrahlten Ergosterins (Vigantol) und die Beziehungen der von ihm gesetzten Veränderungen zur Arteriosklerose. *Beitr. path. Anat.* **82**, 27 (1929).
- HESS, W. R.: Die Regulierung des Blutkreislaufes. Leipzig: Georg Thieme 1930.
- HETÉNYI u. SÜMEGYI: Die Adrenalinblutdruckkurven der essentiellen Hypertoniker. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 48, 2298.
- HEYMANS: (1) Physiologie und Pharmakologie des Herz-Vaguszentrums. *Erg. Physiol.* **28**, 244 (1929).
- (2) Über die Einflüsse von Blutdruck und Blutversorgung auf die Aktivität der Atem- und Vasomotorenzentren. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1933**, 54.
- (3) L'influence ... du CO₂, de l'hyperventilation ... sur les réflexes cardioinhibiteurs du sinus carotidien (VANDERLINDEN). *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 574 (1932).
- (4) Sur la régulation réflexe du tonus vasomoteur et de la l'adrénalinosécrétion en rapport avec la pression artérielle. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 765 (1929).
- et BOUCKAERT: (1) Innervation des zones vasosensibles cardioaortiques et sinocarotidiennes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 711 (1933).
- (2) Sur la pathogénie de la hypertension artérielle. Rôle du CO₂ et de l'oxygène. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 145 (1932).
- (3) Sinus carotidien et régulation réflexe de la circulation artérielle encephalobulbaire. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110**, 996, 1932.
- (4) Sinus caroticus and respiratory reflexes (Cerebral blood flow and respiration; Adrenaline apnoea). *J. of Physiol.* **69**, 254 (1930).
- et DAUTREBANDE: Sinus carotidien et réflexes respiratoires. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **39**, 400 (1930); **40**, 54 (1931).
- v. EULER et DAUTREBANDE: Sinus carotidien et réflexes vasomoteurs. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **43**, 86 (1932).
- et HEYMANS: Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **33**, 273 (1927).
- HILL: The physiology and pathology of the cerebral circulation. London: J. and A. Churchill 1896.
- and FLACK: (1) The effect of excess of CO₂ and a want of oxygen upon the respiration and the circulation. *J. of Physiol.* **37**, 77 (1908).
- (2) The influence of oxygen inhalations on muscular work. *J. of Physiol.* **40**, 347 (1910).
- u. Mitarbeiter: Zit. bei HILLER. *Münch. med. Wschr.* **1932**, 37/38.
- HILLER: Über cerebrale Zirkulationsstörungen nichtorganischer Art. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1933**, 182.
- Über flüchtige Hirnsymptome infolge von Kreislaufstörungen. *Münch. med. Wschr.* **1932**, Nr 37/38, 1465, 1516.
- HINDHEDE: Zit. bei ENOCH.
- HIRSCH u. STADLER: Experimentelle Untersuchungen über den Nervus depressor. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **81**, 383 (1904).
- HITZENBERGER: Über den Blutdruck bei Diabetes mellitus. *Wien. Arch. inn. Med.* **2**, 461 (1921).
- u. RICHTER-QUITTNER: Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vaskulären Hypertonie. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 189 (1921).
- u. TUCHFELD: Die zirkulierende Blutmenge bei Kreislaufserkrankungen im kompensierten und dekompenzierten Zustand. *Wien. Arch. inn. Med.* **18**, 171 (1929).
- HITZIG: *Zbl. med. Wiss.* **12**, 548 (1874).
- HOFBAUER: Die Ätiologie der Eklampsie. *Zbl. Gynäk.* **42**, 745 (1918).
- HOFF u. URBAN: Experimentelle Studien zur Frage des essentiellen Hochdruckes. *Klin. Wschr.* **1933**, Nr 35, 1366.
- HÖGLER: Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. *Z. exper. Med.* **84**, 14, 29, 50, 62 (1932).
- HOLBEK: Nach schriftlicher Mitteilung von Dr. BERTELSEN (Kopenhagen).

- HOUSSAY: Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweißkörper und Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **1932**, 1529.
- Le rôle physiologique de l'adrénaline. *Presse méd.* **33**, 233 (1925).
- et MOLINELLI: Centro adrenalinosecretor hipotalámico. *Rev. de la Soc. argent. Biol.* **6**, 600 (1925).
- HOWELL and AUSTIN: *Amer. J. Physiol.* **3**, 22 (1899/1900).
- HSIEN WU: Schriftliche Mitteilung.
- HUECK: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 19, 535.
- HÜLSE: (1) Experimentelle Untersuchungen zur Genese des essentiellen Hochdruckes. *Arch. f. exper. Path.* **146**, 282 (1929).
- (2) Zit. bei KYLIN.
- (3) Zur Frage der Blutdrucksteigerung. *Z. exper. Med.* **30**, 240, 268.
- (4) Untersuchungen über gefäßverengernde Stoffe im Blute bei Hypertonie. *Zbl. inn. Med.* **1922**.
- u. STRAUSS: Zur Frage der Blutdrucksteigerung. Über die Wirkung höherer Eiweißspaltprodukte auf den Blutdruck und ihr Vorkommen im Blute bei hypertensischen Nierenerkrankheiten. *Z. exper. Med.* **39**, 426; *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1923**.
- HUNTER u. ROGERS: Zit. bei MEAKINS. *Physiologic. Rev.* **1927**, 452.
- HÜRTHLE: Untersuchungen über die Innervation der Hirngefäße. *Habil.schr.* Breslau 1909.
- HUTCHINSON and SHAH: The etiology of rickets, early and late. *Quart. J. Med.* **15**, 167 (1922).
- and STAPLETON: *Brit. J. Childr. Dis.* **1**, 18, 21, 96 (1924).
- HYMAN: Spinal anesthesia in hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 1410 (1933).
- IGNATOWSKI: Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens. *Virchows Arch.* **198**, 248 (1909).
- INABA: Wirkung des Pituitrins auf die Vasomotorenzentren. *Z. exper. Med.* **63**, 523 (1928).
- INVERNIZZI: La pressione arteriale nel saturnismo. *Clin. med. ital.* **1925**, 347.
- ISMAIL: Etiology of hyperpiesis in Egyptians. *Lancet* **1928**, 215, 275.
- ITAMI: The action of carbon dioxide on the vascular system. *J. of Physiol.* **45**, 338 (1912/13).
- JACOBSON: A study of the hemodynamic reaction of the cerebrospinal fluid and hypophyseal extracts. *Bull. Hopkins Hosp.* **31**, 185 (1920).
- JAENISCH u. HAUG: Der Blutdruck der Hypertoniker bei Luftdruckverminderung. *Münch. med. Wschr.* **40**, 1670 (1929).
- JANEWAY: Zit. bei DURIG.
- and EWING: The nature of shock. *Ann. Surg.* **59**, 158 (1914).
- JAQUET: *Semaine méd.* **30** (1908). Zit. bei KAHLER.
- JERUSALEM and STARLING: On the significance of CO₂ for the heart-beat. *J. of Physiol.* **40**, 279 (1910).
- JOEL: Zit. bei ANITSCHKOW.
- JOHN: Zit. bei HERXHEIMER u. SCHULZ.
- JOSLIN: *Ann. of clin. Med.* **5**, 1061 (1927).
- JUNKMANN u. STROSS: Über den Nachweis der toxischen Erregung des Vasomotorenzentrums. *Arch. f. exper. Path.* **131** (1928).
- KAHLER: Die Blutdrucksteigerung, ihre Entstehung und ihr Mechanismus. *Erg. inn. Med.* **25**, 265 (1924).
- u. POLLAK: Zit. bei KAHLER (Nachtrag).
- u. WINKLER: Über Stoffwechselbefunde bei Hochdruck und bei Kreislaufstörungen. *Z. klin. Med.* **122**, 490 (1932).
- KÄMMERER: Zit. bei KYLIN.
- KANÓCZ u. LÁSZLÓ: Die Äußerung der Gegenwirkung von Cholesterin und Lecithin bei der Entstehung des erhöhten Blutdruckes und der Arteriosklerose. *Z. exper. Med.* **92**, 490 (1933).
- KARPLUS u. KREIDL: (1) Gehirn und Sympathicus. *Pflügers Arch.* **129**, 135, 143.
- (2) Gehirn und Sympathicus. *Pflügers Arch.* **171**, 192 (1918).
- KATSCH: Zit. bei POPPER.
- u. PONSODORF: Die Schlafbewegung des Blutdruckes. *Münch. med. Wschr.* **50**, 1715 (1922).

- KAUFFMANN: (1) Pathologie des arteriellen Blutdruckes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2, S. 1383. 1928.
- (2) Handbuch der Physiologie 1928. S. 1367.
- (3) Kreislauf und Nervensystem. Dtsch. med. Wschr. 1933, Nr 26, 989.
- (4) Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Krankheitsbilde der arteriellen Hypertension. Z. klin. Med. 100, 702 (1924).
- (5) Zit. bei KYLIN.
- KAYA and STARLING: Note on asphyxia in the spinal animal. J. of Physiol. 39, 346 (1909/10).
- KEELE: Pathological changes in the carotid sinus and their relation to hypertension. Quart. J. Med. 2, 213 (1933).
- KERPPOLA: Le liquide céphalorachidien et la tension oculaire dans l'hypertonie essentielle. Arch. Mal. Coeur 19, 198 (1926).
- KILBORN: The blood pressure of Szechuenese students. China med. J. 40, 1 (1926).
- KIMMELSTIEL: Benigne Nephrosklerose und arterieller Hochdruck. Virchows Arch. 290, 245 (1933).
- KISCH u. SAKAI: Die Änderung der Funktion der extrakardialen Herzerven infolge Änderung der Blutzirkulation. Pflügers Arch. 198, 65, 86 (1923).
- KLEIN, O.: Zur Frage der Nierenfunktion bei den permanenten arteriosklerotischen Hypertonien. Dtsch. Arch. klin. Med. 144 (1924).
- KOCH: Zit. bei HERXHEIMER u. SCHULZ.
- KOCH, E.: (1) Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopf 1931.
- (2) Zit. bei KAUFFMANN (3).
- KOCH, MIEŠ u. NORDMANN: Arterieller Hochdruck durch Dauerausschaltung der Blutdruckzügler. Z. Kreislaufforsch. 19, 585 (1927).
- KOHNSTAMM: Zit. bei SALUS.
- KOLLER: Über die jahreszeitlichen Schwankungen der Kreislaufsterblichkeit. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1933, 270.
- KOLLERT u. SUCHANEK: Über den Primärherd bei der Nephritis. Wien. klin. Wschr. 18 (1928).
- KON: Zit. bei SCHMIDTMANN. Virchows Arch. 237, 1 (1922).
- KONSCHIEGG: Adrenalin, Nebennieren und Blutdruck. Z. exper. Med. 81, 559 (1932).
- KÖSTER u. TSCHERMAK: Nervus depressor als Reflexnerv der Aorta. Pflügers Arch. 93, 24 (1903).
- KRAPF: Über cerebrale Störungen bei Hypertonikern. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 131 (1932).
- KRAUS: Zit. bei CASTEX, S. 136.
- KRAUS, E. J.: Über Beziehungen der chromophilen Zellen der Hypophyse zum Kohlehydrat-, Fett- und Cholesterinstoffwechsel. Med. Klin. 14, 449 (1933).
- u. TRAUBE: Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. Virchows Arch. 268, 315 (1928).
- KREITMAIER u. MOLL: Hypervitaminose durch große Dosen Vitamin D. Münch. med. Wschr. 15, 637 (1928).
- KRÖBER: Beobachtungen und Erfahrungen in der ostafrikanischen Praxis. Klin. Wschr. 18, 724 (1933).
- KROETZ: (1) Zit. bei KAUFFMANN (3).
- (2) Minutenvolumen und Sauerstoffausnützung bei der essentiellen Hypertonie. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1930.
- Messung des Kreislaufminutenvolumens mit Acetylen als Fremdgas, ihre bisherigen Ergebnisse bei arteriellem Hochdruck und bei Dekompensation des Kreislaufes. Klin. Wschr. 21, 966 (1930).
- KUCSYNSKI: Pathologisch-geographische Untersuchungen in der Kirgisisch-dsungarischen Steppe. Klin. Wschr. 1925, Nr 1, 39. (Ref.)
- KURÉ KEN, NAKAYA, MURAKAMI u. OKINAKA: Hyperadrenalinämie bei essentieller Hypertonie und ihre Behandlung durch Atropin. Klin. Wschr. 1933, Nr 12, 454.
- KUTSCHERA-AICHBERGEN: (1) Die morphologische und klinische Differentialdiagnose der genuinen Schrumpfniere. Z. klin. Med. 124, 202 (1933).
- (2) Über Herzschwäche. Wien. Arch. inn. Med. 18, 209 (1929).
- KYLIN: Die Hypertoniekrankheiten. Berlin: Julius Springer 1930.

- LABBÉ: Zit. bei CASTEX.
 — et HEITZ: Ann. Méd. 18, 108 (1925).
 LACHS: Studien über die Wirkung des Sauerstoffes auf den Blutdruck des Menschen. Z. klin. Med. 104, 394 (1926).
 LAFITE, DUPONT et MAUPETIT: Influence de la pression des liquides céphalo-rachidiens et labyrinthiques sur la pression artérielle. C. r. Soc. Biol. Paris 1905 I, 677.
 LANG u. MANSWETOWA: Die Frage der Veränderung des arteriellen Blutdruckes bei Herzkranken während der Kompensationsstörung. Dtsch. Arch. klin. Med. 94, 455 (1908).
 LANGEN, DE: Zit. bei SITSSEN.
 LANGLEY: Vascular dilatation by sympathetic and course of vasomotor nerves. J. of Physiol. 58, 70 (1923).
 LÁSZLÓ u. WEISEL: Über einige weniger bekannte Anwendungsmöglichkeiten der Diathermie. Klin. Wschr. 34, 1576 (1930).
 LATZKO: Schmerzbetäubung in der Gynäkologie. Wien. klin. Wschr. 44, 1361 (1931) und mündliche Mitteilung.
 LAUDA: Wien. klin. Wschr. 50, 1552 (1930). Diskussion zu GUIST.
 LAUDER-BRUNTON: Zit. bei CASTEX, S. 8.
 LAUTER u. BAUMANN: Über den Kreislauf bei Hochdruck, Arteriosklerose und Apoplexie. Z. klin. Med. 109, 415 (1929).
 LEIMDÖRFER: Einwirkung von Hypophysenpräparaten (intralumbal) auf den Blutdruck. Arch. f. exper. Path. 118, 253 (1926).
 LEERSUM, VAN: Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. Pflügers Arch. 142, 377 (1911); Z. exper. Path. u. Ther. 11, 408.
 LENNOX: Persönliche Mitteilung.
 — u. COBB: Zit. bei COBB.
 LESCHKE: (1) Zit. bei CASTEX.
 — (2) Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1908, 1030.
 — (3) M. HIRSCHS Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 3, S. 1082.
 — (4) Experimentelle Untersuchungen über die zentrale Regulation der Insulin- und Glykämienabgabe sowie des Blutdruckes und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Zuckerharnruhr und der Hypertonie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 40, 234 (1928).
 LICHTWITZ: Zit. bei KYLIN.
 LIEBERMEISTER: Aussprache zu WESTPHAL. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 37, 246 (1925).
 LINDEMANN: Die Hirngefäße in apoplektischen Blutungen. Virchows Arch. 253, 27 (1924).
 LIPPMANN: Apoplexie, Encephalomalacie und Blutdruck. Dtsch. med. Wschr. 33, 907 (1918).
 LOEB: (1) Zit. bei HERXHEIMER u. SCHULZ.
 — (2) Über experimentelle Arterienveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung der Milchsäure. Dtsch. med. Wschr. 38, 1819 (1913).
 LÖHLEIN: Über Nephritis nach dem heutigen Stand der pathologisch-anatomischen Forschung. Erg. inn. Med. 5, 411 (1910).
 — Zur vaskulären Nierensklerose. Med. Klin. 28, 741; 33, 872 (1916).
 LÖWENTHAL: Neuere Probleme der experimentellen Arterioskleroseforschung. Med. Klin. 20, 768 (1926).
 LOEWY: Beiträge zur Physiologie des Höhenklimas. Pflügers Arch. 207, 632 (1925).
 LUCKE: Über ein spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegengerichtetes Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 40, 1678 (1932).
 LUDWIG, W.: Untersuchungen zur Frage der Blutdruckregulation. Arch. f. exper. Path. 160, 302 (1931).
 LUNDY: Intravenous Anesthesia. Anesthesia and Analg., Sept.-Okt. 1930; Northwest. Med., März 1924.
 MAASE u. ZONDEK: Das Kriegsödem. Berlin. klin. Wschr. 36, 861 (1917).
 MACLEAN, SMITH and URQUARTH: Brit. J. exper. Path. 7, 360 (1926).
 MAGNIEL: Soc. méd. Hôp., 15. Febr. 1924.
 MAJORS: Zit. bei CASTEX.
 MANDOWSKY: Zur Überventilation. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 28, 1165.

- MANNABERG: (1) Über Hochdrucktachykardie. *Wien. klin. Wschr.* **1922**, 145.
 — (2) Über Hochdrucktachykardie. *Wien. klin. Wschr.* **7**, 143 (1922).
 — (3) Weiteres über die Hochdrucktachykardie. *Wien. Arch. inn. Med.* **6** (1923).
- MARAÑON: (1) Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zbl. inn. Med.* **10** (1922).
 — (2) Über Hochdrucktachykardie und prädiabetische Zustände. *Abh. Sekr.* **1927**, Nr 5.
- MARX u. HEFKE: Untersuchungen zur Pathogenese der Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1933**, Nr 34, 1318.
- MATTHISON: (1) The effects of asphyxia upon medullary centers. *J. of Physiol.* **42**, 283 (1911).
 — (2) The action of asphyxia upon the spinal animal. *J. of Physiol.* **41**, 416 (1910).
- MAUBER: Zit. bei BRÖCKER u. KEMPMANN.
- MAXWELL: Osteomalacia in China. *China med. J.* **37**, 625 (1923).
- MAYER: Zit. bei KAHLER.
- MCCARRISON: *Food*. Madras, Bombay, Calcutta and London: McMillan & Cie., Ltd.
- MCCAY: Zit. bei CADBURY.
- MCCOLLUM: (1) *The New Knowledge of Nutrition*.
 — (2) Mündliche Mitteilung.
- MCGINTY: Lactic acid metabolism of the circulated brain. *Amer. J. of Physiol.* **85**, 395 (1928).
 — and GESELL: On the chemical regulation of respiration. *Amer. J. of Physiol.* **75**, 70 (1925); **83**, 323 (1927).
- McKENZIE: The nature of some forms of heart failure in consequence of long continued high arterial pressure. *Brit. med. J.* **1906**, 1007.
- MEDVEI: Zur Frage des Blutcholesterins bei arteriellem Hochdruck. *Klin. Wschr.* **1932**, Nr 10, 414.
- MEHRMANN: Zit. bei HASSELBACH.
- MENDEL, ENGEL u. GOLDSCHIEDER: Über den Milchsäuregehalt des Blutes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 6, 262.
- MÉNÉTRIER: Zit. bei CASTEX, S. 234.
- MEYER: (1) Über aneurysmatische Veränderungen der Carotis interna Geisteskranker. *Arch. f. Psychiatr.* **6** (1876).
 — (2) Zit. bei KYLIN.
- MIES: Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Entzögerungshochdruck. *Z. klin. Med.* **120**, 613 (1932).
- MILES and CHIH TUNG FENG: Calcium and Phosphorus Metabolism in Osteomalacia. *J. of exper. Med.* **41**, 135 (1925).
- MILLER and BOWMAN: The cardio-inhibitory center. *Amer. J. Physiol.* **39**, 149 (1916).
- MJASSNIKOW: Klinische Beobachtungen über Cholesterinämie bei Arteriosklerose. *Z. klin. Med.* **102**, 65 (1925).
- v. MONAKOW: (1) Zit. bei HERXHEIMER u. SCHULZ.
 — (2) Blutdrucksteigerung und Niere. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **133**, 129 (1920).
- MOOG u. SCHÜRER: Die Blutdruckkurve der Kriegsnephritis. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**.
- MORI u. SHINOI: *Mitt. med. Ges. Tokyo* **46**, 316 (1932).
- MORITZ: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 2, H. 2, S. 1. 1913.
- MOSLER: Der Atemstillstand in tiefer Inspirationsstellung. *Z. klin. Med.* **78**, 133 (1913).
- MOUTIER: Hypertension et mort par oedème pulmonaire aigu chez les blessés cranio-encéphaliques. *Presse méd.* **26**, No 12, 28. Febr. 1918.
- MÜHLMANN: Zur Frage der Bedeutung der Lipoidsklerose der Hirncapillaren für die Entstehung der Hypertonie und der Arteriosklerose. *Virchows Arch.* **266**, 712 (1927).
- MÜLLER, E. F. u. RIEDER: Erfolgreiche operative Behandlung der Schrumpfnieren im urämischen Stadium. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **45**, 97 (1933).
- MÜLLER, F. v.: Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten. *Veröff. Geb. Milsan.wes.* **21**, 65, 69.
- MÜLLER, L. R.: *Die Lebensnerven*. Berlin: Julius Springer 1924.
- MÜLLER, O. and BOCK: Zit. bei O. MÜLLER u. PARRISIUS.
- u. PARRISIUS: *Die Blutdruckkrankheit*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.
- MUNK: *Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren*. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1918.

- MUNK: Die Hypertonie als Krankheitsbegriff. Berl. klin. Wschr. **1919**, Nr 51, 1205.
- MÜNZER: Gefäßsklerosen. Wien. Arch. inn. Med. **2**, 1 (1921).
- MUSGRAVE and SISON: Blood Pressure in the Tropics. Philippine J. Sci. **5**, 325 (1910).
- MYERSON, HALLORAN and HIRSCH: Arch. of Neur. **17**, 807 (1927).
- NAUNYN and SCHREIBER: Über Gehirndruck. Arch. f. exper. Path. **14**, 1, 188.
- NEUBAUER: Über Hyperglykämie bei Hochdrucknephritis und die Beziehungen zwischen Glykämie und Glucosurie beim Diabetes mellitus. Biochem. Z. **25**, 284 (1910).
- Nephritis und Blutzucker. Arch. f. exper. Path. **67**, 192 (1912).
- NEUBÜRGER: (1) Über Hirnveränderungen bei Hypertonikern. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 136.
- (2) Beiträge zur Histologie, Pathogenese und Einteilung der atherosklerotischen Hirnerkrankungen. Jena 1930.
- (3) Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. H. **26** und (1).
- NEWBURGH and CLARKSON: The production of atherosclerosis in rabbits by feeding diets rich in meat. Arch. int. Med. **31**, 653 (1923).
- FALCON-LESSES and JOHNSTON: The nephropathic effect in man of a diet high in beef muscle and liver. Amer. J. med. Sci. **179**, 305 (1930). SQUIER and NEWBURGH: Renal irritation in man from high protein diet. Arch. of int. Med. **28**, 1 (1921).
- NONNENBRUCH: Nierenerkrankungen im Felde. Münch. med. Wschr. **1916**, 31.
- Die Therapie der Kriegsniere. Münch. med. Wschr. **1918**, 23.
- NOORDEN, v.: Lehrbuch der Zuckerkrankheit. Berlin 1927.
- NORDMANN u. O. MÜLLER: Über die Lage eines blutdruckregulierenden Zentrums in der Medulla oblongata. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 145.
- NUZUM, SEGALL, GARLAND and OSBORNE: Arteriosclerosis and increased blood-pressure. Arch. int. Med. **37**, 733 (1926).
- O'CONNOR: Über den Adrenalinhalt des Blutes. Arch. f. exper. Path. **67**, 195 (1912).
- OGURO: Ein Beitrag zur Frage der Arteriosklerose und der Gefäßnervenveränderung bei derselben. Virchows Arch. **198**, 554 (1909).
- O'HARE: (1) Glycose tolerance test in chronic vascular hypertension. Amer. J. med. Sci. **160**, 366 (1920).
- (2) Vascular reactions in vascular hypertension. Amer. J. med. Sci. **159**, 369 (1920).
- OKUNEFF: Zur Frage nach dem funktionellen Zustand der Nervi depressores bei experimentellen Aortenveränderungen. Z. exper. Med. **47**, 119 (1925).
- OLIVER and SCHÄFER: The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. J. of Physiol. **18**, 230 (1895).
- OPPENHEIMER and FISHBERG: The association of hypertension with suprarenal tumors. Arch. int. Med. **34**, 631 (1924).
- OSLER: Zit. bei HILLER. Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 37/38.
- OSTHOFF: Beitrag zu der Lehre von der Eklampsie und Urämie. Slg klin. Vortr. **9**, 266 (1866).
- PAGANO: Sur la sensibilité du coeur et des vaisseaux sanguins. Arch. ital. Biol. **33**, 1 (1900).
- PAILLARD: (1) J. Méd. franç. **66** (1927).
- (2) J. Méd. franç. **1921**. Zit. bei CASTEX.
- PAL: (1) Zit. bei DURIG.
- (2) Zit. bei KAHLER.
- (3) Zit. bei HILLER.
- (4) Zit. bei HERXHEIMER u. SCHULZ.
- (5) Über die cerebralen Insulte und den Angiospasmus der Hypertoniker. Wien. klin. Wschr. **1931**, Nr 42, 1297.
- (6) Zit. bei POPPER.
- (7) Zit. bei VOLHARD (2).
- (8) Die Gefäßkrisen. Leipzig: S. Hirzel 1905.
- (9) Über den akut urämischen Anfall und seine Behandlung. Wien. med. Wschr. **1913**.
- PARISOT: Arch. Mal. Coeur **1908**, 426.
- PAUL: Die krankhafte Funktion der Nebenniere und ihr gestaltlicher Ausdruck. Virchows Arch. **282**, 256 (1931).
- PAWINSKI: Über den Einfluß der Gemütsbewegung und geistigen Überanstrengung auf das Herz, insbesondere auf die Entstehung der Arteriosklerose. Z. klin. Med. **79**, 135 (1914).

- PECZENIK: Über den Einfluß willkürlicher Apnoe auf den Gefäßtonus. *Wien. Arch. inn. Med.* **24**, 293 (1933).
- PENFIELD: Zit. bei HILLER. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **182** (1933).
- PETROFF: Experimentelle Untersuchungen über die Funktionsstörungen der Nervenzentren bei Gehirnämie. *Z. exper. Med.* **75**, 1 (1931).
- PLEHN: Zit. bei KAHLER.
- POPPER: Studien zur primären Hypertonie an einem 10jährigen Material. *Wien. Arch. inn. Med.* **22**, 321 (1932).
- PORTOCALIS: Asystolie avec hypertension. Thèse de Paris **1912**.
- PRIBRAM u. KLEIN: Über den Cholesteringehalt des Blutserums bei arteriosklerotischem Hochdruck. *Med. Klin.* **20**, 572 (1924).
- PROGER and AYMAN: Hyperventilation in arteriolar hypertension. *J. clin. Invest.* **12**, 335 (1933).
- PRUS: Über die bei elektrischer Reizung des Corpus striatum und des Thalamus opticus auftretenden Erscheinungen. *Wien. klin. Wschr.* **1899**, Nr 48, 1199.
- PRUSIK u. HEBLES: Über die Gefahren des Carotissinusdruckes. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **83** (1933).
- PUXEDDU e LEONI: Lipemia e colesterinemia nella ipertensione. *Clin. med. ital.* **64**, 327 (1933).
- QUELLIEN: Thèse de Paris. Zit. bei CASTEX, S. 233.
- RAAB: (1) Central vasomotor irritability (Contribution to the problem of essential hypertension). *Arch. int. Med.* **47**, 727 (1931).
- (2) Der zentrale Mechanismus des essentiellen und arteriosklerotischen Hochdruckes. *Wien. klin. Wschr.* **1932**, Nr 37/38.
- Funktionsprüfung des zentralen Vasomotorenapparates in verschiedenen Lebensaltern. *Z. klin. Med.* **118**, 618 (1931).
- (3) Die Beziehungen zwischen CO₂-Spannung und Blutdruck bei Normalen und Hypertonikern. *Z. exper. Med.* **68**, 337 (1929).
- (4) Wird das Verhalten des Blutdruckes bei körperlicher Arbeit durch Nahrungsaufnahme beeinflußt? *Wien. Arch. inn. Med.* **24**, 161 (1933).
- (5) Das hormonal-nervöse Regulationssystem des Fettstoffwechsels. *Z. exper. Med.* **49**, 179 (1926).
- (6) Hirnblutuntersuchungen bei Hypertonie. *Z. klin. Med.* **115**, 577 (1931).
- (7) Diathermie des Hirnstammes bei arteriellem Hochdruck. *Z. klin. Med.* **118**, 181 (1931).
- (8) Alimentäre Faktoren in der Entstehung von Arteriosklerose und Hypertonie. *Med. Klin.* **1932**, 14, 15.
- (9) Zur Symptomatologie des Morbus Cushing. *Wien. klin. Wschr.*, im Druck.
- RAI: Schriftliche Mitteilung.
- RANSON and BILLINGSLEY: Vasomotor reactions from stimulation of the floor of the fourth ventricle. *Amer. J. Physiol.* **41**, 85 (1916).
- RAPPAPORT: Blood pressure and respiration. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1158 (1929).
- RAUSCH: Die Wirkung der Nierendiathermie auf die renalen Hypertonien. *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 37, 1440.
- REDWOOD: Nephrite hypertensive chronique chez un enfant, porteur de symptômes insolites d'ordre neurologique. *Arch. Mal. Coeur* **20**, 354 (1927).
- REIN: (1) Zit. bei HEYMANS. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **54** (1933).
- (2) Zit. bei VOLHARD (2).
- REMESOW: Zur Genese der experimentellen Arteriosklerose. *Zbl. Path.* **49**, 361 (1930).
- RICKER: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Julius Springer 1927.
- RIEBOLD: Dauernde erhebliche Blutdrucksteigerung als Frühsymptom einer Gehirnarteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1917**, Nr 43, 1390.
- RIGLER u. ROTHBERGER: Die Pharmakologie der Gefäße und des Kreislaufes. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 101, 2, S. 998.
- ROBERTS: The effect of cerebral anemia upon blood pressure and respiration. *Amer. J. Physiol.* **54**, 355 (1920/21).
- ROMBERG: (1) Die Entwicklung der Lehre von der Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1924**, Nr 49, 1710.

- ROMBERG: (2) Über kardiales und cerebrales Asthma. Wien. med. Wschr. 1930, Nr 11, 361.
 — Über Störungen der Arterienfunktion. Med. Klin. 36, 1311 (1930).
 — u. PÄSSLER: Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörungen bei akuten Infektionskrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 64, 652 (1899).
- ROSENBLÜTH u. UIBERALL: Über den Grundumsatz bei Kreislaufstörungen. Wien. Arch. inn. Med. 16, 39 (1929).
 — u. WASSERMANN: Über das CHEYNE-STOKESSsche Atmen bei Kreislaufkranken. Klin. Wschr. 1931, Nr 40, 1859.
- ROSENOW: Zit. bei NEWBURGH u. CLARKSON.
- ROSENSTEIN: Zit. bei CASTEX.
- ROSIN: Über den jetzigen Stand von der Hypertonie. Dtsch. med. Wschr. 1921, Nr 40, 1204.
- ROTHMANN: Zit. bei GLASER in L. R. MÜLLERS Die Lebensnerven.
- ROTKY u. KLEIN: Studien über Venendruck usw. Med. Klin. 1923, 47, 48.
- ROY and SHERRINGTON: Regulation of blood supply of the brain. J. of Physiol. 11, 85 (1890).
- RUBNER: Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1928, 162.
- RÜHL: Die Gangarten der Arteriosklerose. Jena: Gustav Fischer 1929.
 — Wie weit ist der genuine arterielle Hochdruck anatomisch bedingt? Dtsch. Arch. klin. Med. 156, 129 (1927).
 — Atherosklerotische Gefäßruptur oder Spasmus als Ursache der apoplektischen Gehirnblutung? Beitr. path. Anat. 78, 160 (1927).
- RUNGE: Klinik und Therapie des Uterusmyoms. Erg. Med. 1, 232 (1928).
- RUTISHAUSER: Osteoporotische Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 640 (1933).
- RYFFEL: Experiments on lactic acid formation in man. J. of Physiol. 39 (Proc. physiol. Soc.), 29 (1909/10).
- SACHS: (1) Relation of the optic thalamus to respiration, circulation usw. J. of exper. Med. 14, 408 (1911).
 — (2) Schrumpfnieren und Hochdruck. Wien: Julius Springer 1927.
- SACK, MAHNERT u. BREGMANN: Zit. bei THOMA. Virchows Arch. 245 (1923).
- SAHLI: Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 19, 45 (1901).
- SAILLE: Über den Einfluß der vegetarischen Ernährung auf den Blutdruck. Med. Klin. 25 (1930).
- SALLMANN u. KAHLER: Über Netzhautgefäßveränderungen bei Hochdruck. Sitzg ophthalm. Ges. Wien, 16. Okt. 1933. Med. Klin. 47, 1601 (1933).
- SALTYKOW: Zur Kenntnis der alimentären Krankheiten der Versuchstiere. Virchows Arch. 213, 8 (1913).
- SALUS: Zur Frage des bulbären Hochdruckes. Klin. Wschr. 1932, Nr 37, 1542.
- SAWADA: Blutdruckmessungen bei Arteriosklerose. Dtsch. med. Wschr. 1904, Nr 12, 425.
- SCHAEUNERT: Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel. Berlin: Julius Springer 1930. Berl. tierärztl. Wschr. 1930, 746.
- SCHITTENHELM u. EISLER: Thyroxin und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. 1932, Nr 1, 9.
 — u. SCHLECHT: Über die Ödemkrankheit. Z. exper. Med. 9, 1, 40, 82 (1919).
- SCHLAYER: Über die Quellen dauernder Blutdrucksteigerung. Münch. med. Wschr. 1913, Nr 2, 60, 63.
- SCHLESINGER: Zur Frage der klimakterischen Blutdrucksteigerung. Berl. klin. Wschr. 1921, 13, 21.
- SCHMIDT: (1) The influence of cerebral blood flow on respiration. Amer. J. Physiol. 84, 202 (1928).
 — (2) Zur Klinik des „essentiellen Hochdruckes“ und zur Kenntnis seines konstitutionellen Milieus. Zbl. inn. Med. 1917, 762.
- SCHMIDTMANN: (1) Experimentelle Kranzarteriosklerose. Verh. dtsch. Ges. Kreislauforsch. 1932, 283.
 — (2) Zur Methodik der Blutdruckmessung beim Kaninchen. Virchows Arch. 236, 420 (1922).
 — Experimentelle Studien zur Pathogenese der Arteriosklerose. Virchows Arch. 237, 1 (1922).
 — Fütterungsversuche am milzlosen Tier. Verh. dtsch. path. Ges. 1928, 105.
 — Vigantolversuche. Verh. dtsch. path. Ges. 1929, 75.

- SCHNEIDER: A study of respiratory and circulatory responses to a voluntary gradual forcing of respiration. *Amer. J. Physiol.* **91**, 390 (1930).
- and TRUESDELL: The effects on the circulation and respiration of an increase in the CO₂-content of the blood. *Amer. J. Physiol.* **63**, 155 (1922/23).
- SCHOENEWALD: Über Beziehungen des Blutdruckes, besonders des Amplitudenfrequenzproduktes zum Minutenvolumen des Herzens beim Menschen. *Z. exper. Med.* **76**, 620 (1931).
- SCHÖNHEIMER: Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. *Virchows Arch.* **249**, 1 (1924).
- Forschgn. u. Fortschr. **5**, 151 (1929).
- LÖFFLER u. YUASA: *Zit. bei ASCHOFF* (2).
- SCHRETTNER u. HASLHOFER: Ein Beitrag zur Pathogenese der Vigantolvergiftung. *Z. exper. Med.* **76**, 352 (1931).
- SCHROTTENBACH: *Zit. bei CASTEX*.
- SCHULHOF and MATTHIES: Polyglobulia induced by cerebral lesion. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 2093 (1927).
- SCHULTZ: Spätschicksale der Schwangerschaftsnierne. *Münch. med. Wschr.* **50**, 1972 (1933).
- SCHWARTZ: Über die Arten der Schlaganfälle. Berlin: Julius Springer 1930.
- SCOTT and ROBERTS: Localisation of the vasomotor center. *J. of Physiol.* **58**, 168 (1923).
- SEGERATH: *Z. Neur. Orig.* **63** (1921).
- SEWALL and STEINER: Depressor nerve; effect of blood pressure upon the heart regarded as a sensory organ. *J. of Physiol.* **6**, 162 (1885).
- SEYFFERT: *Z. Ethnol.* **63**, 53 (1932). *Ref. Ber. Physiol.* **66**, 408 (1932).
- SHAW: Hyperpiesis. *Zit. bei CASTEX*.
- SIGLER: Clinical observations on the carotid sinus reflex. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 110 (1933).
- SIMBRIGER: Zur Physiologie und Pathologie des Zentralnervensystems. Wien 1896.
- SIMON: Über die Beeinflussung des Blutdruckes durch Sauerstoff. *Klin. Wschr.* **40**, 1910 (1925).
- SINGER: (1) Über arteriellen Hochdruck und seine Behandlung. *Med. Klin.* **13** (1923).
- (2) Beeinflußt die Witterung den Tod und die Todeszeit der Kreislaufkranken, besonders der Hypertoniker? *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1932**, 92.
- SITSEN: Über den Einfluß der Rasse in der Pathologie. *Virchows Arch.* **245**, 281 (1923).
- SPIEGEL u. DÉMÉTRIADIS: Beiträge zum Studium des vegetativen Nervensystems. *Pflügers Arch.* **196**, 185 (1922); **205**, 328 (1924).
- u. SAITO: Über die hormonale Erregbarkeit vegetativer Zentren. *Arb. Wien. neur. Inst.* **25**, 247 (1924).
- SPIELMEYER: *Mtschr. Psychiatr.* **68**, 605 (1928).
- SSOLOWIEW: Zur Frage der Aortenlipoide im Kindesalter. *Zbl. Path.* **53**, 145 (1931).
- STAPLETON: Late Rickets and osteomalacia in Delhi. *Lancet* **208**, 1119 (1925).
- STEINBISS: Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. *Virchows Arch.* **212**, 152 (1913).
- STEPPUHN: Das insulinogene Hormon der Hypophyse. *Wien. Arch. inn. Med.*, im Druck.
- STEWART, GUTHRIE, BURNS and PIKE: The resuscitation of the central nervous system of mammals. *J. of exper. Med.* **8**, 289 (1906).
- STIEGLITZ: Bismuth subnitrate in the treatment of arterial hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 842 (1930).
- STREIT: Der Kreislauf beim Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **125**, 313 (1933).
- STRISOWER: (1) Insulin und Blutdruck. *Wien. Arch. inn. Med.* **14**, 429 (1927).
- (2) Experimentelle Beiträge zur Frage der permanenten Hypertonie. *Wien. Arch. inn. Med.* **18**, 445 (1929).
- STROSS: Über den Nachweis der toxischen Erregung des Vasomotorenzentrums. *Arch. f. exper. Path.* **128**, 139 (1928).
- STROUSE and KELMAN: Protein feeding and high blood pressure. *Arch. int. Med.* **31**, 151 (1923).
- STUCKEY: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta unter der Wirkung reichlicher tierischer Nahrung. *Zbl. Path.* **22**, 379 (1911).
- Über die Veränderung der Kaninchenaorta bei der Verfütterung von verschiedenen Fettsorten. *Zbl. Path.* **23**, 910 (1912).
- SUNDER-PLASSMANN: Untersuchungen über den Bulbus carotidis bei Mensch und Tier im Hinblick auf die „Sinusreflexe“ nach H. L. HERING. *Z. Anat.* **93**, 367 (1930).

- SYZ: On the influence of asphyxia upon the action of convulsant dyes and upon their entrance into the substance of the central nervous system. *J. of Pharmacol.* **30**, 1 (1927).
- TAYLOR and WHITE: *Surg. etc.* **217** (1916).
- THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- THÖLDTE: Hypercholesterinämie, Blutdruck und Gefäßveränderungen im Tierversuch. *Beitr. path. Anat.* **77**, 61 (1927).
- THOMAS: (1) Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Cholesterins auf die Entwicklung des arteriellen Hochdruckes. *Arch. Mal. Coeur* **1926**, 641.
— (2) Health of a carnivorous race. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 1559 (1927).
- TIRALA: Hypertonie und Atmung. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, Nr 5, 137.
- TOURNADE et CHABROL: Sécretion réflexe d'adrenaline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 418 (1925).
- TRAUBE: *Ges. Abhandlungen.* Berlin: August Hirschwald 1856.
- TROELL: Morbus Basedowi. Diagnostische und prognostische Gesichtspunkte. *Arch. klin. Chir.* **122**, 664 (1923).
— Über den Blutdruck bei Morbus Basedowi. *Zbl. inn. Med.* **1**, 1 (1926).
- TUNG: Relative hypotension of foreigners in China. *Arch. int. Med.* **40**, 153 (1927).
- TURNER and KHAYAT: Studies on the pervention of cholesterol atherosclerosis in rabbits. The effects of whole thyroid and of potassium iodide. *J. of exper. Med.* **58**, 115 (1933).
- TUTHILL: Hypertension in relation to the blood vessels of the medulla oblongata. *Arch. of Path.* **11**, 760 (1931).
- TZANCK et RENAULT: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1927**, 1441, 1444. Zit. bei CASTEX.
- UMBER u. ROMBERG: Neuroretinitis albuminurica und Nierenkrankheiten. *Z. urol. Chir.* **12**.
- VAQUEZ: (1) Zit. bei CASTEX.
— (2) *Arch. Mal. Coeur* **1921**.
— (3) Eclampsie puerpérale et tension artérielle. *Semaine méd.* **1907**, 121.
— et NOBÉCOURT: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1897**, 117.
- VINCENT and THOMPSON: The effect of hyperrespiration on blood pressure in man. *J. of Physiol.* **66**, 307 (1928).
- VOIT u. CYBA: Das Verhalten des Blutdruckes bei Hyperventilation und Sauerstoffatmung. *Münch. med. Wschr.* **1933**, Nr 38, 1466.
- VOLHARD: (1) *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1933**, 102. Diskussion zu MÜLLER u. RIEDER.
— (2) Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. *Handbuch der inneren Medizin von BERGMANN-STAEHELIN*, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1931.
— (3) Der arterielle Hochdruck. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1923**, 134.
— (4) Zit. bei KAHLER.
— u. FAHR: Die BRIGHTSCHE Nierenkrankheit. Berlin 1918.
- WACKER u. HUECK: Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. *Münch. med. Wschr.* **1913**, 38.
- WAGENER and WOLTMANN: *Arch. int. Med.* **41**, 142 (1928). KEITH, WAGENER und KERNOHAN, zit. bei CASTEX, S. 142.
- WAMPLER: Osteomalacia in China. *China med. J.* **38**, 349 (1924).
- WASSERMANN: Der CHEYNE-STOKESSISCHE Symptomenkomplex. *Wien. Arch. inn. Med.* **5**, 221, 283 (1923).
- WASSILJEWSKI: *Vestn. Ufimsk. Gubsdrav. (russ.)* **1922**, 1. Zit. bei HAMPERL. *Erg. Path.* **26**, 353 (1932).
- WEBER: *Archivos Cardiol.* **9**, 15 (1928). Zit. bei CASTEX.
- WEISER: Zum Nachweis blutdrucksteigernder Substanzen bei blassem Hochdruck. *Ref. Klin. Wschr.* **1933**, Nr 46, 1822.
- WEISS: Die konstitutionelle arterielle Hypertonie. *Berl. Klin.* **1927**, H. 378/379.
- WEISS, S. and ELLIS: (1) The local and systemic effect of arteriovenous fistula on the circulation in man. *Amer. Heart J.* **5**, 635 (1930).
— (2) Persönliche Mitteilung.
- WEISSBERGER: Zit. bei KAUFFMANN (3).
- WEITZ: (1) Hypertension. Leipzig: Georg Thieme 1926.
— (2) Zur Ätiologie der genuinen und vaskulären Hypertension. *Z. klin. Med.* **96**, 151 (1923); **101**.
- WESSELKIN: Über die experimentelle akute Hirnanämie bei Katzen. *Z. exper. Med.* **59**, 206 (1928).

- WESTPHAL: Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. *Z. klin. Med.* **101**, 545 (1925).
- u. BÄR: Über die Entstehung des Schlaganfalles. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **151**, 1 (1926).
- u. HERRMANN: Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. *Z. klin. Med.* **101**, 566 (1925).
- WIECHMANN u. PAL: Über Hypertonie, insbesondere über die Blutgruppen der Hypertoniker. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **154**, 287 (1927).
- WIESEL: Über Vasalgien und Hypertonien im Klimakterium. *Med. Klin.* **37**, 1274 (1924).
- WIESSNER: Über Blutdruckmessungen während der Menstruation und Schwangerschaft. *Zbl. Gynäk.* **1899**, 1335.
- WILLIAMS and HUMPHREYS: Observations on tolerance and rate of utilization of glucose in a series of individuals exhibiting various degrees of diabetes mellitus. *Arch. int. Med.* **23**, 559 (1919).
- WILSON: Osteomalacia-(late rickets)-studies. *Indian. J. med. Res.* **17**, 339 (1929); **18**, 951, 975 (1931).
- WILSON, A.: Blood pressure observations in tumors of the brain. *Arch. of Neur.* **28**, 891 (1932).
- WILSON and PATEL: Osteomalacia-(late rickets)-studies. *Indian J. med. Res.* **17**, 881 (1930).
- and SURIE: Osteomalacia-(late rickets)-studies. *Indian J. med. Res.* **17**, 889 (1930).
- WINDAUS: Zit. bei ASCHOFF (2).
- WINKIN: An analysis of the nervous control of the cardio-vascular changes during occlusion of the head arteries in cats. *Amer. J. Physiol.* **60**, 1 (1922).
- WINTERSTEIN: Automatische Tätigkeit der Atemzentren. *Pflügers Arch.* **128**, 159 (1911).
- WOLFF: Zit. bei COBB.
- WOLKOFF: Über Atherosklerose der Gehirnarterien. *Beitr. path. Anat.* **91**, 515 (1933).
- ZANGEMEISTER: (1) Zit. bei KAHLER, nach VOLHARD.
- (2) Die puerperale Eklampsie. *Dtsch. med. Wschr.* **20**, 549 (1921).
- ZEYNEK: Über das Strukturbild der Hypophyse bei der sog. konstitutionellen Fettsucht. *Frankf. Z. Path.* **44** (1933).
- ZINNER: Diskussion zu BRAUN u. SAMET. *Wien. klin. Wschr.* **1933**, Nr 48, 1472.
- ZIPPERLEN: Körperbauliche Untersuchungen an Hypertonikern. *Z. Konst.lehre* **16**, 93.
- ZONDEK u. JAKOBOWITZ: Über das Schicksal von Frauen, die eine Gestationstoxikose (Nierenerkrankung, Eklampsie) durchgemacht haben. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 4, 135.

Es ist ungefähr 10 Jahre her, seit KAHLER in den Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde eine umfassende Darstellung des Problems des arteriellen Hochdruckes veröffentlicht und hierbei die vielfach ausschlaggebende Bedeutung funktioneller Änderungen des zentral regulierenden Vasomotorenapparates vom klinischen Standpunkt aus in den Vordergrund der Diskussion gerückt hat. Nicht lange zuvor hatte DURIG auf dem in Wien tagenden deutschen Internistenkongreß in seinem klassischen Referat ausführlich die beherrschende Stellung zentralnervöser Faktoren in der Regulation des Blutdruckes auf Grund experimenteller Ergebnisse und theoretischer Erwägungen erörtert. Man kann sagen, daß diese beiden Abhandlungen wesentlich dazu beigetragen haben, das Interesse an der Frage zentralnervös bedingter Hochdruckformen zu beleben und zum Weiterforschen auf festerer Basis anzuregen.

Die folgenden Ausführungen werden sich, wie schon der Titel sagt, im wesentlichen nur auf eine Teilfrage des Hochdruckproblems beziehen, der jedoch meines Erachtens größte praktische Wichtigkeit zukommt und die seit den bahnbrechenden Stellungnahmen DURIGs und KAHLERs dauernd eifriger Untersuchungen gewürdigt worden ist. Es wird demnach vor allem meine Aufgabe sein, einen Überblick über die seit KAHLERs Referat erzielten Fortschritte betreffend die Frage zentrogenen Hochdruckformen zu geben, eine Aufgabe,

deren Durchführung mir durch das Vorliegen zweier neuerer Monographien erleichtert wird, auf die ich besonders hinweisen möchte, da in ihnen die Frage zentrogenen Blutdrucksteigerungen eingehend erörtert ist: das in spanischer Sprache erschienene Buch des bekannten argentinischen Klinikers CASTEX: „La Hipertension arterial“ (1929) und das neue Referat von DURIG: „Über Blutdruck und Blutdruckmessung“ (1932).

1. Lokalisation zentraler Vasomotorenapparate.

Unter den die Frage umschriebener cerebraler Gefäßzentren betreffenden Untersuchungen sind vor allem die von KARPLUS und KREIDL (1) bekanntgeworden. Die Autoren beobachteten gelegentlich der von ihnen in der Hypothalamusregion und an den Wänden des dritten Hirnventrikels von Katzen durchgeführten Reizungsversuchen eine allgemeine Kontraktion der Blutgefäße. Diese von SCHROTTENBACH bestätigten Befunde führten zur Annahme eines Vasokonstriktorenzentrums in der Gegend des Corpus Luysii. Mehrere andere Autoren (DANILEWSKI, SIMBRIGER, HITZIG, HOWELL und AUSTIN, PRUS, BECHTEREW und MISLAWSKI u. a.) haben Beeinflussungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz vom Thalamus aus beobachtet, doch kommt SACHS (1) auf Grund eigener ausführlicher Untersuchungen zu dem Schluß, daß es sich hierbei bloß um Reflexwirkungen handelt und daß im Thalamus kein besonderes Kreislaufzentrum gelegen sei. ROGERS vermutet einen dauernden tonisierenden Einfluß der Großhirnhemisphären und des Thalamus auf tiefere Zentren. DRESEL nimmt außer den hypothalamischen Zentren noch andere übergeordnete im Corpus striatum an. BUDGE rief Blutdrucksteigerungen von den Hirnschenkeln aus hervor usw. PAL (1) vermutet beiderseits in der Gegend der vorderen Zentralwindung Stellen, welche den Tonus der gegenseitigen Arterien beeinflussen. In allerjüngster Zeit haben HOFF und URBAN durch operative Läsion der Corpora mamillaria lang dauernde Blutdrucksteigerungen erzeugt, welche sie auf den Funktionsausfall eines an jener Stelle vermuteten Hemmungszentrums zurückführen.

Obwohl wir also verschiedene Anhaltspunkte dafür besitzen, daß sich bestimmte Anteile des Gehirnes an gefäßregulatorischen Funktionen beteiligen, insbesondere die Thalami optici, die Regio hypothalamica und das Höhlengrau des dritten Ventrikels, so muß doch noch daran gezweifelt werden, daß die genannten Hirnpartien bzw. überhaupt cerebrale Zellgruppen im Gegensatz zu medullären und spinalen als übergeordnete Organe für alle zentral bedingten vasomotorischen Erregungs- und Reflexvorgänge verantwortlich zu machen sind. — Die geringe Bedeutung des Großhirnes für die Aufrechterhaltung normaler vasomotorischer Verhältnisse wurde durch die diesbezügliche Symptomlosigkeit eines großhirnlosen Hundes von ROTHMANN illustriert. Aber auch die operative Ausschaltung der obengenannten mesencephalen Zentren und des Hirnstammes bis hinab zur Medulla oblongata (Gegend der Facialiskerne und Olive) läßt die wesentlichsten pressorischen und depressorischen Reflexvorgänge und typischen Reaktionen auf direkt im Zentralnervensystem angreifende chemische Reize weiterbestehen, während eine Durchtrennung des Rückenmarkes unterhalb der Medulla oblongata zu tiefgreifenden, wenn auch allerdings zum Teil nur vorübergehenden Reaktionsänderungen führt.

Nach wie vor steht die alte auf CLAUDE BERNARD und LUDWIG zurückgehende Annahme von der Existenz dominierender Vasomotorenzentren in

der Medulla oblongata im Vordergrund. Für sie spricht in erster Linie der Ausfall der verschiedenen Hirnausschaltungsversuche. — Die Annahme bulbärer Zentren wird von BRUSTEIN, KOHNSTAMM, SPIEGEL und DÉMÉTRIADES, LAUDER BRUNTON, ELLIOTT, CANNON und RAPPORT (1), GESELL u. v. a. geteilt. Nach KARPLUS und KREIDL bleiben peripher gesetzte Schmerzreize auch nach Ausschaltung der hypothalamischen Zentralstellen wirksam im Sinne der Auslösung von Blutdrucksteigerungen, nach STROSS werden die vasopressorischen Reflexe, die sich von den als „Blutdruckzügler“ bezeichneten Nerven auslösen lassen, durch Dezerebration nicht verhindert. Die typische blutdrucksteigernde Wirkung von O₂-Mangel und von Säurereizen (CO₂, Milchsäure) wurde von MATTHISON (1), RAAB (1) u. a. auch an dezerebrierten Katzen nachgewiesen; lokale mechanische, elektrische und chemische Reizversuche an der Medulla oblongata stammen von MILLER und BOWMAN, RANSON und BILLINGSLEY, SCOTT und ROBERTS, GURDIJAN u. a. —

Im Rückenmark endlich findet sich eine Anzahl vasomotorischer Zentralstellen, welche nach MÜLLER und GLASER einer segmentär angeordneten Innervation der Blutgefäße dienen und vermutlich zwischen Vorder- und Hinterhorn ihren Sitz haben. In Versuchen an dekapitierten „Spinalkatzen“ konnte MATTHISON (2) das Auftreten der typischen zentralen Blutdrucksteigerung durch O₂-Mangel, Milchsäure und CO₂ feststellen, doch erwies sich die Empfindlichkeit der spinalen Zentren als gering im Vergleich mit der der medullären Zentren.

Von den spinalen Zentren ausgehend schließen sich die spinosympathischen Gefäßbahnen dem Fasersystem der Vorderwurzeln an, verlassen sie wieder mit den Rami communicantes albi und treten in den Knoten des sympathischen Grenzstranges an Ganglienzellen heran, welche ihrerseits periphere „postganglionäre“ Neurone teils direkt, teils im neuerlichen Anschluß an Spinalnerven zu den Gefäßen entsenden. — Erstaunlicherweise bleibt nach operativer Entfernung der sympathischen Grenzstränge sowohl der Ruheblutdruck als der Ablauf der wichtigsten vasomotorischen Reflexe im großen und ganzen unverändert (CANNON (1), FREEMAN und ROSENBLÜTH, BACQ, BROUHA und HEYMANS), woraus geschlossen werden muß, daß die Wichtigkeit der Verbindung zwischen Zentren und peripheren Gefäßen auf dem Wege der bekannten sympathischen Bahnen bisher weit überschätzt worden ist, ohne daß aber vorläufig Näheres über den Verlauf anderer Verbindungswege auszusagen wäre. Vielleicht handelt es sich um sympathische Fasern, die mit dem Vagus in das Abdomen eintreten.

Zusammenfassung.

Den Blutgefäßtonus beeinflussende Zentralstellen finden sich in der thalamischen bzw. hypothalamischen Region des Gehirnes, in den Corpora mamillaria, möglicherweise auch verstreut im Großhirn, ferner im oberen Teil der Medulla oblongata (Formatio reticularis grisea) und im Rückenmark zwischen achtem Halssegment und Sacralmark.

2. Faktoren, welche auf zentralem Wege den Blutdruck beeinflussen.

a) Vasomotorische Reflexmechanismen.

Da auch nach vollkommener Unterbrechung der nervösen Verbindung zwischen Zentralnervensystem und Blutgefäßen die letzteren einen gewissen

autonomen Tonus aufrechtzuerhalten vermögen (GOLTZ und EWALD, GALLAVARDIN u. a.), sind nicht die vasomotorischen Zentralstellen allein für die jeweilige Höhe des Blutdruckes verantwortlich zu machen, wohl aber ist ihre Teilnahme an jenen vielfältigen und komplizierten kreislaufregulatorischen Vorgängen, welche einen normalen Ernährungs- und Funktionszustand des Gesamtorganismus gewährleisten, und die W. R. HESS unter der Bezeichnung „Nutritionsreflexe“ zusammengefaßt hat, unentbehrlich. Die adäquaten Reize für das Zustandekommen dieser Reflexe bestehen in erster Linie in der Einwirkung chemischer Stoffwechselprodukte, die in dem blutversorgten Gewebe dauernd gebildet werden, auf die in der Gefäßwand gelegenen nervösen Rezeptoren. Als Beispiel für derartige Vorgänge wäre etwa die reflektorisch gefäßerweiternde und damit blutzuführende Wirkung der Anhäufung von sauren Stoffwechselschlacken bei ungenügender Blut- bzw. Sauerstoffzufuhr in der Muskulatur oder die Verdauungshyperämie des Darmes zu nennen. (Literatur über die Frage der peripher vasculären lokalchemischen Erregbarkeit bei HEYMANS, BOUCKAERT, v. EULER und DAUTREBANDE und bei RIGLER und ROTHBERGER.)

Ein anderer Hauptfaktor der Kreislaufsregulation besteht in einem Reflexmechanismus, dessen adäquater Reiz mechanischer Natur ist und der einer etwaigen physikalischen Überlastung des gesamten durch die Nutritionsreflexe in Bewegung gehaltenen Kreislaufapparates selbst entgegenwirkt. Er wird deshalb von W. R. HESS „Entlastungsreflex“ genannt, eine Bezeichnung, welche die Hemmungskomponente, die blutdrucksenkende Funktion dieses Mechanismus charakterisiert. Es muß jedoch betont werden, daß dem gleichen Reflexapparat auch eine unter Umständen fördernde, blutdrucksteigernde Funktion zukommt.

Als verantwortliche nervöse Elemente dieses Autoregulationsmechanismus sind seit C. LUDWIG und CYON die in der Wand der Aortenwurzel entspringenden zentripetalen, beim Menschen mit dem Nervus recurrens vagi verlaufenden Fasern des Nervus depressor bekannt, welcher nach KÖSTER und TSCHERMAK durch die Spannung der Aortenwand in Erregung versetzt wird und Impulse zu dem bulbären Vasomotorenzentrum leitet (SEWALL und STEINER, BAYLISS); ferner die von HERING (1) entdeckten und von seiner Schule sowie von HEYMANS (1), KOCH (1) u. a. eingehend studierten sog. Sinusnerven, welche in Rezeptorenfeldern der Sinus carotici entspringend mit dem Nervus glosso-pharyngeus zentralwärts ziehen, auf Drucksteigerungen innerhalb des Carotidolumens mit reflektorischer allgemeiner Drucksenkung, auf niedrigen Carotidinnendruck mit allgemeiner Blutdrucksteigerung antworten. Sie können gewissermaßen als vorgeschobene Wachtposten der zentralen Regulationsapparate angesehen werden, denen sie prompte Signale für die rechtzeitige Dämpfung unphysiologisch großer Abweichungen des Blutdruckes von der Norm übermitteln. Das gesamte System der Nervi depressores und Sinusnerven wird von HERING als das der „Blutdruckzügler“ bezeichnet. KOCH bevorzugt mit Rücksicht darauf, daß diese Nerven nicht nur Blutdruckeffekte hervorrufen, sondern auch die Herztätigkeit, Atmung usw. beeinflussen, den Ausdruck „pressoreceptorisches System“. Es muß allerdings bemerkt werden, daß die Sinusnerven auch durch chemische Blutreize, und zwar in gleichem Sinne wie die medullären Zentren, erregt werden können (BOUCKAERT, DAUTREBANDE und HEYMANS). Operative Ausschaltung aller vier „Blutdruckzügler“ führt zu dauerndem arteriellem Hochdruck

[KOCH, MIES und NORDMANN, HEYMANS und BOUCKAERT (1)], eine wichtige Tatsache, mit der wir uns noch zu beschäftigen haben werden.

Nach der eben gegebenen Aufzählung der vom peripheren Gefäßsystem direkt zu den vasomotorischen Zentralstellen verlaufenden und zur Blutdruckregulation beitragenden Refleximpulse müssen wir uns der Frage zuwenden, welche anderen Arten von adäquaten Reizen die Vasomotorenzentren zu blutdruckbeeinflussenden Aktivitätsänderungen anzuregen vermögen. Hier sind zunächst die Wirkungen von sensiblen und sensorischen Reizen zu erwähnen, welche teils durch direktes Überspringen auf die efferenten Gefäßreflexbahnen oder auf die Zentren, teils auf dem Umweg über psychische Erregungsprozesse des Großhirnes (z. B. Angst bei Schmerzempfindung, Erregung bei affektbetonten optischen Eindrücken usw.) die Tonuslage der Vasomotorenzentren und damit den Blutdruck (zumeist im Sinne einer Erhöhung) beeinflussen können. DURIG vergleicht diesbezüglich die Stellung des Großhirns gegenüber den cerebrimedullären Zentren mit der eines „peripheren“ Organes, welches zu den Vasomotorenzentren Impulse entsendet, die sich weiterhin im Verhalten des Blutdruckes auswirken.

b) Chemische und mechanische zentrale Erregungsfaktoren.

Besonders wichtig für unser Thema ist die Tatsache einer hochgradigen Empfindlichkeit insbesondere der medullären (weniger der spinalen) Zentren gegenüber chemischen Reizen. Als ein solcher kommt unter physiologischen Bedingungen vor allem die CO_2 des Blutes in Betracht, deren auf zentralem Wege blutdrucksteigernder Effekt von vielen Autoren zum Teil an dezerebrierten Tieren mit erhaltenen Medullar- bzw. Spinalzentren und auch nach Entnervung der Sinus carotici sichergestellt worden ist [TRAUBE (1, 2), MATTHISON, BAINBRIDGE, ITAMI, COBET (1), EPPINGER, KISCH und SCHWARZ, VAN ESVELD, GESELL, HEYMANS und BOUCKAERT (2), RAAB (1) u. a.], während umgekehrt höhergradige CO_2 -Verluste durch forcierte maschinelle Hyperventilation beim Tier zu beträchtlichen Blutdruckabfällen führen (DALE und EVANS). Mögen auch bei der künstlichen gewaltsamen Hyperventilation im Tierversuch mechanische Momente zum Blutdruckabfall beitragen, wie dies JANEWAY und EWING annehmen, so spricht doch die Beobachtung von DALE und EVANS sowie HEYMANS und BOUCKAERT (2), daß Hyperventilation mit einem CO_2 -haltigen Gasgemisch, also Verhinderung des alveolären CO_2 -Verlustes, dem Blutdrucksturz entgegenwirkt, für einen ursächlichen Zusammenhang von CO_2 -Abatmung und Blutdrucksenkung. YANDELL HENDERSON (1) sowie BOUCKAERT und HEYMANS schreiben sogar dem Vorhandensein ausreichender CO_2 -Spannungen im Blut eine ausschlaggebende Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Vasomotorentonus zu.

Daß nicht nur Kohlensäure, sondern überhaupt Verschiebungen der pH im Blut nach der sauren Seite zentral erregend und blutdrucksteigernd wirken, geht aus Untersuchungen von MATTHISON (1, 2), GESELL, ROBERTS, COBET (1), ITAMI, HEYMANS und BOUCKAERT (2), RAAB (1) u. a. hervor, während Alkalisierung das Gegenteil bewirkt [GOLLWITZER-MEIER (1), GESELL, RAAB (1) u. a.]. Unter den Säuren, mit denen am tierischen Organismus Versuche angestellt worden sind, kommt der Milchsäure als einer im Blut ständig in wechselnden Mengen zirkulierenden körpereigenen Substanz besondere Bedeutung zu. Milch-

säure wird im Körper fortwährend gebildet und ins Blut abgegeben, besonders während der Muskeltätigkeit (MENDEL, ENGEL und GOLDSCHIEDER, EPPINGER, KISCH und SCHWARZ u. a.), unter der Einwirkung von Adrenalin (CORI u. a.) und bei Sauerstoffmangel (RYFFEL, ARAKI, EPPINGER, KISCH und SCHWARZ u. a.). MATTHISON (1, 2) beobachtete bei der Injektion von Milchsäure in die Carotiden von dezerebrierten Katzen Blutdrucksteigerungen um mehr als 100 mm Hg. In Versuchen des Verfassers mit mehrstündiger Perfusion der Medulla oblongata dezerebrierter und vagotomierter Katzen (lang dauernde mit einem Uhrwerkmechanismus durchgeführte Injektion hochgradig verdünnter Milchsäure in den zentralen Stumpf der rechten Arteria carotis communis und damit in die Arteria vertebralis) ergaben sich ebenfalls anhaltende Blutdrucksteigerungen

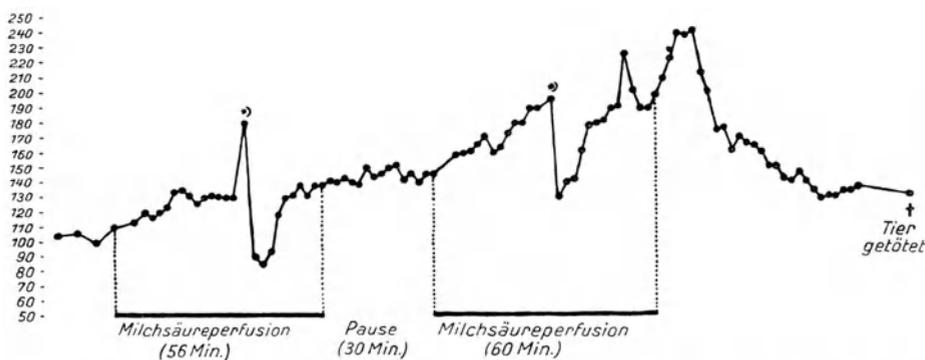


Abb. 1. Mehrstündige Blutdrucksteigerung während künstlicher Säuerung der medullären Vasomotorenzentren der Katze durch Milchsäureperfusion (nach RAAB).

bis um 136 mm (vgl. Abb. 1, 3 und 6) mit Wiederabfall des Druckes nach Unterbrechung der Milchsäurezufuhr. HEYMANS und BOUCKAERT (2) betonen, daß zur Aufrechterhaltung des durch Ausschaltung der Blutdruckzügler erhöhten Blutdruckes die stimulierende Einwirkung der CO_2 - und der H-Ionen des Blutes auf die Vasomotorenzentren erforderlich ist.

Nun ist aber für das uns hier beschäftigende Problem, wie wir noch hören werden, das Verhalten der Zentren bei erhöhtem Milchsäuregehalt des strömenden Blutes weniger bedeutungsvoll als das bei einer Säuerung innerhalb der für die Blutdruckregulation maßgebenden Ganglienzellen selbst. Eine solche intracelluläre Säuerung ist die zwangsläufige Begleiterscheinung jedes lokalen Sauerstoffmangels, sei er nun durch verminderte Blutzufuhr, durch verminderten O_2 -Gehalt des Blutes oder durch eine Störung des Gasaustausches zwischen Blut und Zellinnerem bedingt. Unter den bei lokalem Sauerstoffmangel sich anhäufenden sauren Stoffwechselschlacken ist wiederum die Milchsäure eine der wichtigsten. Sie tritt als Zwischenprodukt des intracellulären Kohlehydratstoffwechsels auf und sammelt sich bei ungenügender Oxydation rasch in beträchtlichen Mengen in dem sauerstoffarmen Gebiet an. Daß dieser Prozeß der anoxydativen Milchsäurevermehrung nicht nur etwa in der Muskulatur (FLETCHER und HOPKINS u. a.) vor sich geht, sondern auch innerhalb des Gehirnes, ja dort sogar mit großer Intensität, beweisen vor allem die Untersuchungen von MCGINTY und GESELL und COBET (2). — FENN und GERARD fanden auch in Nervenfasern bei O_2 -Mangel vermehrte Milchsäurebildung und nach HALDI, WARD

und Woo ist sowohl die normale Milchsäurebildung als ihre Zunahme bei O₂-Mangel in der Medulla oblongata intensiver als in den anderen Teilen des Gehirnes, was für unsere Frage von besonderem Interesse ist.

Die Kreislaufänderungen bei Einatmung sauerstoffarmer Luft sind im Tierexperiment von MATTHISON (1), GANTER (1), GOLLWITZER-MEIER (2), RAAB (1) u. a. studiert worden. Bei nicht allzu extremer Verminderung der inspiratorischen Sauerstoffzufuhr treten Blutdrucksteigerungen ein, die von den genannten Autoren in erster Linie auf hypoxämische Säuerung der Zentren zurückgeführt werden.

Was die für unser Thema sehr wichtige Frage der Wirkung rein lokalen Sauerstoffmangels in den Zentren durch verminderte lokale Blutversorgung betrifft, so ist seit FRANÇOIS FRANCK (1877) von einer großen Anzahl von Autoren auf Grund von Tierexperimenten die Ansicht vertreten worden, daß künstliche Anämisierung des Gehirnes die unmittelbare Ursache einer allgemeinen Vasoconstriktion darstellt. Ein Teil der zu dieser Schlußfolgerung führenden Versuche ist jedoch nicht eindeutig, weil es sich um Abklemmungen der Carotiden handelte, die schon an sich durch Verminderung des Druckes in den Sinus carotici zu einer reflektorischen Blutdrucksteigerung führen, eine Erscheinung, welche irrtümlicherweise als reiner Hirnanämisierungseffekt gedeutet worden ist [ANREP und STARLING, WINKIN, COOMBS, GANTER (1), KISCH und SAKAI, HÜRTHLE, WESSELKIN, PETROFF u. a.]. Auf diese sehr wesentliche Fehlerquelle haben in jüngster Zeit besonders BOUCKAERT und HEYMANS (1) hingewiesen. Sie ligierten beim narkotisierten Hund zunächst die distal von den Sinus carotici abgehenden Arterienäste. Wurden nun die beiden freigelegten Arteriae vertebrales (durch etwa 30 Sekunden) verschlossen, so zeigte sich im Allgemeinblutdruck trotz gleichzeitig registriertem Druckabfall in den Hirngefäßen um etwa 50% keine Änderung. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß die Vasomotorenzentren gegenüber einer nicht ganz extremen Verminderung der lokalen Blutversorgung unempfindlich seien und daß die bisher als zentraler Effekt gedeuteten Blutdrucksteigerungen bei künstlicher Hirnanämie in Wirklichkeit von den Carotissinus durch Unterbindung der Carotiden usw. ausgelöste Reflexe gewesen seien. Ähnliche Schlüsse hatte schon 1900 PAGANO aus analog angeordneten Versuchen gezogen, obwohl damals der Sinusreflexmechanismus noch nicht bekannt war.

Bezüglich des sehr wesentlichen Mitspielens des blutdrucksteigernden Sinusreflexes bei der üblichen Carotidenabklemmung kann nun zwar heute kein Zweifel mehr bestehen, doch erscheint mir andererseits durch die angeführten Versuche von BOUCKAERT und HEYMANS (1) ein strikter Beweis für die Unempfindlichkeit der Vasomotorenzentren gegenüber ungenügender Blut- und Sauerstoffversorgung nicht erbracht: ROBERTS fand nach alleiniger Abklemmung der Arteriae subclaviae (bzw. vertebrales) einen zwar geringeren Blutdruckanstieg als nach Carotidenverschluß, doch war ein solcher schon bei dieser nur wenig anämisierenden Versuchsanordnung immerhin vorhanden. Wurde bei bereits verschlossenen Carotiden eine Subclavia abgeklemmt, so erfolgte ein weiterer leichter Druckanstieg; wurde nun auch die zweite Subclavia (für 20 Sekunden) verschlossen, so stieg der Druck rasch hoch an (z. B. von 120 auf 180 mm), während der Hirngefäßdruck von 40 auf 20 mm, also um 50% abfiel. DALE und RICHARDS beobachteten beim Hund nach vorhergegangenem Verschluß

beider Carotiden einen weiteren beträchtlichen allgemeinen Druckanstieg infolge Unterbindung nur einer Arteria vertebralis. Aus einer von FLOREY, MARVIN und DRURY abgebildeten Kurve ergibt sich ein starkes weiteres Ansteigen des durch Carotidenverschluß erhöhten Druckes, sobald beide Vertebrales unterbunden wurden. PETROFF erzielte hochgradige Drucksteigerungen durch Injektion von Rußaufschwemmungen in die Hirngefäße und deutet sie als Folge embolischer Hirnanämisierung.

Die Ursachen der Widersprüche zwischen den Ergebnissen von BOUCKAERT und HEYMANS (1) und ROBERTS bzw. den anderen genannten Autoren sind nicht ohne weiteres ersichtlich. Es wäre möglich, daß die jeweilige Tiefe der Narkose des Versuchstieres eine Rolle gespielt hat, da die zentrale chemische Vasomotoren-erregbarkeit durch Anaesthetica stark herabgesetzt wird (VAN ESVELD u. a.). ROBERTS betont ausdrücklich, daß in seinen Experimenten auf eine möglichst leichte Narkose besonders geachtet wurde. Wenn in den Versuchen von BOUCKAERT und HEYMANS (1) trotz dem Nichtreagieren auf Hirnanämie die Sinusreflexe doch vorhanden waren, so dürfte dies darauf beruhen, daß die ja gewöhnlich sehr mächtigen, vom Sinus kommenden reflektorischen Impulse die Narkosewirkung in den Zentren zu durchbrechen vermochten, während der chemische Anämie reiz im Gegensatz zu den positiv ausgefallenen Versuchen von ROBERTS und DALE und RICHARDS hierfür zu schwach war. Das von BOUCKAERT und HEYMANS erreichte intracerebrale Druckminimum von etwa 37 mm Hg (Abb. 2, S. 53 in der Originalarbeit) mochte während der kurzen Versuchsdauer (30 Sekunden) noch zu einer zur Not genügenden O₂-Versorgung der narkotisierten Zentren ausgereicht haben, die ja besonders beim Hund auch von den Arteriae spinales her verhältnismäßig reichlich mit Blut versorgt werden (HILL). — GURDIJAN rief durch Auflegen von Natriumcyanid auf die freigelegte Medulla oblongata starke Blutdrucksteigerungen hervor, die er als Folge der lokalen toxischen Oxydationsstörung deutet. HEYMANS, BOUCKAERT, v. EULER und DAUTREBANDE beobachteten zentrogene Blutdrucksteigerungen bei Perfusion des Gehirns mit Zusatz von KCN.

Für die grundsätzliche Existenz einer blutdrucksteigernden Wirkung von O₂-Mangel in den Zentren sprechen außerdem die schon erwähnten bekannten Blutdruckerhöhungen bei der Inhalation O₂-armer Gasgemische, die nachgewiesene Milchsäureanhäufung im O₂-hungrigen Gehirn (bzw. in der Medulla) und die nachgewiesene Milchsäureempfindlichkeit der Zentren. — Daß hochgradige lokale Ischämie die Vasomotorenzentren in Erregung versetzt (wie z. B. in den Versuchen von ROBERTS mit gleichzeitigem Verschluß der Carotiden und Vertebrales) wird übrigens auch von den belgischen Autoren nicht geleugnet.

Der Streit geht also letzten Endes nicht um die Anoxämieempfindlichkeit der Zentren als solche, sondern um die Frage, welchen Grad der lokale Sauerstoffmangel erreichen muß, um zu einer Blutdrucksteigerung zu führen. Die Entscheidung dieser rein quantitativen Frage ist aber mit den bisher angewandten Versuchsverfahren überhaupt nicht einwandfrei zu treffen.

Anschließend an die chemischen Reizungseffekte der Vasomotorenzentren ist auch das Verhalten unter dem Einfluß von Hormonen zu erwähnen. Im Gegensatz zu früheren Autoren (BROWN u. a.) fanden HEYMANS (1) und HELLER (1) das Adrenalin ohne jeden direkt zentral bedingten Einfluß auf den Kreislauf.

Dem Hypophysenhinterlappenhormon wird eine zentrierende Wirkung zugeschrieben: LEIMDÖRFER beobachtete nach intralumbalen Pituitrininjektionen Erhöhungen des Blutdruckes. INABA fand zwar, daß Hypophysenhinterlappenextrakte von den diencephalen Zentren aus leicht vasodilatatorisch und vom Rhombencephalon aus überhaupt nicht wirken, doch wurde jüngst durch HELLER und KUSUNOKI eine intensiv blutdrucksteigernde Wirkung intrazisternal injizierten Vasopressins (neurohypophysäres Kreislaufhormon) festgestellt. Die Frage, ob es sich hierbei um den Effekt einer cerebralen Vasokonstriktion und Anämisierung der Zentren handelt oder um eine direkte Einwirkung auf die letzteren, bedarf noch der Aufklärung. Die durch einmalige intrazisternale Vasopressininjektion erzeugte Blutdrucksteigerung kann stundenlang anhalten (HELLER). — Testiglandol scheint nach INABA die bulbären Zentren zu erregen, von den diencephalen Zentren aus soll es dilatatorische Effekte hervorrufen (SPIEGEL und SAITO).

Auf die Versuche der Schule VOLHARDs bezüglich des Vorhandenseins vasopressorischer Stoffe im Liquor cerebrospinalis von Hypertonikern kommen wir noch zurück. — Acetylcholin, Histamin und Padutin beeinflussen die Zentren nicht (HELLER und KUSUNOKI).

Durch bakterielle Toxine können die Vasomotorenzentren in ihrer Funktion schwer geschädigt werden (ROMBERG und PÄSSLER). Nicotin wirkt zentral erregend (HEYMANS, BOUCKAERT, v. EULER und DAUTREBANDE), verschiedene Narkotica wirken zentral depressorisch (Literatur bei RIGLER und ROTHBERGER).

Die mechanische Wirkung gesteigerten Innendruckes in den Hirngefäßen ist für den Aktivitätszustand der Vasomotorenzentren praktisch bedeutungslos. HEYMANS hat mit Hilfe der Methode des zirkulatorisch isolierten aber in nervöser Verbindung mit dem übrigen Körper stehenden Kopfes, in dem der Druck willkürlich verändert werden konnte, die Reaktionslosigkeit der Vasomotorenzentren gegenüber gesteigertem Innendruck in den Hirngefäßen nachgewiesen.

Wichtiger für die Frage krankhafter Blutdrucksteigerungen beim Menschen ist die mechanische Einwirkung des Liquordruckes bzw. des intrakraniellen extravasalen Druckes überhaupt auf die Hirnzirkulation. Als erste haben NAUNYN und SCHREIBER die Beobachtung gemacht, daß bei künstlich durch die Einführung von Flüssigkeit gesteigertem Schädelinnendruck der allgemeine arterielle Blutdruck ansteigt und zwar in der Regel auf ein Niveau, welches etwas oberhalb des im Schädel herrschenden Druckes liegt. Zu gleichen Ergebnissen kamen CUSHING (1), EYSTER, BURROWS und ESSICK, LAFITTE, DUPONT und MAUPETIT u. a. — Diese vielfach als CUSHINGSches Gesetz bezeichnete Erscheinung wurde als der Ausdruck einer reaktiven Erregung der Vasomotorenzentren und als ein zur automatischen Verhinderung einer Anämisierung des Gehirnes bestimmter Schutzvorgang gedeutet. — Besonders wichtig sind die Versuche von DIXON und HELLER, denen es gelang, durch intrazisternale Injektion von Kaolinaufschwemmungen (20 mg pro Kilogramm Hund in $\frac{1}{2}$ ccm Kochsalzlösung) eine Blockierung des Liquorabflusses und damit eine allmählich ansteigende und anhaltende intrakranielle Drucksteigerung zu erzielen, welche von hochgradigem, viele Monate lang anhaltendem arteriellem Hochdruck begleitet war (s. Abb. 2). Die Versuche von DIXON und HELLER sind deshalb von so großer Bedeutung, weil sie zum erstenmal die Möglichkeit der dauernden Aufrechterhaltung eines abnorm hohen Blutdruckniveaus mittels eines ausschließlich

cerebromedullären Mechanismus beweisen. VOLHARD (1) erwähnt eine Bestätigung der Ergebnisse von DIXON und HELLER durch seinen Mitarbeiter HARTWICH. — Was die unmittelbare Ursache der Blutdrucksteigerungen in dieser Versuchsanordnung betrifft, so ist es wohl naheliegend, auch hier an die schon besprochenen Wirkungen eines durch intrakranielle Kompression der zuführenden Gefäße bedingten Blut- und Sauerstoffmangels in den Zentren zu denken. Eine direkte Reizwirkung der injizierten Kaolinpartikel in den Versuchen von DIXON und HELLER ist allerdings nicht auszuschließen. HAMPERL fand mehrere Monate nach der Kaolininjektion ein entzündliches Granulationsgewebe am Boden der Rautengrube.

Eine andere Form cerebral-mechanisch bedingter künstlich erzeugbarer Dauerhypertonien beim Hund haben kürzlich HOFF und URBAN beschrieben: nach operativer Läsion der Corpora mamillaria tritt zunächst ein Blutdruckabfall ein, der aber nur 5—6 Tage anhält. Nach 1—2 Monaten stellt sich ein Zustand erhöhter zentraler Erregbarkeit ein (starker Blutdruckanstieg bei Aufregungen aller Art). Nach 4—6 Monaten endlich fixiert sich der Druck auf einem 40—60 mm über der Norm gelegenen Niveau.

Als zum Teil mechanische Reizwirkung auf die Zentren sind schließlich wohl auch die Blutdrucksteigerungen in Versuchen PETROFFs mit künstlicher Rußembolisierung des Gehirnes aufzufassen.

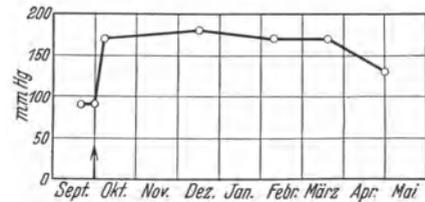


Abb. 2. Dauerhochdruck beim Hund nach intracisternaler Kaolininjektion und Liquorblockade (DIXON und HELLER).

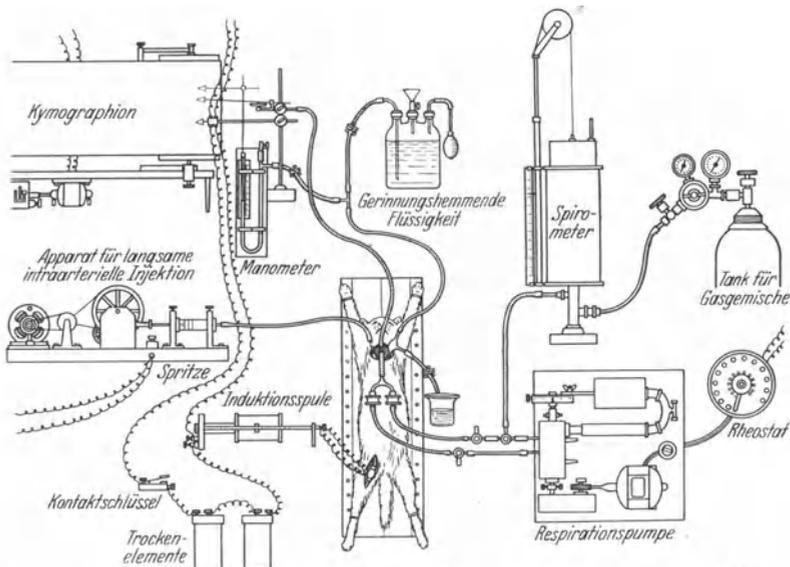
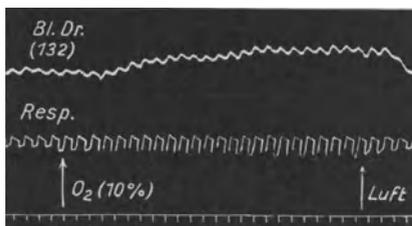


Abb. 3. Versuchsanordnung zur Prüfung der Erregbarkeit der Vasomotorenzentren für chemische und sensible Reize bei Hypoxämie und Säuerung der Zentren (nach RAAB).

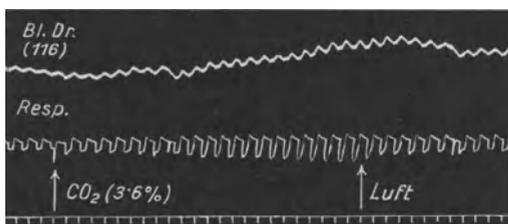
c) Erregbarkeitsverhältnisse der Vasomotorenzentren.

Wie wir noch erörtern werden, spielt bei manchen klinischen Hochdruckformen eine gesteigerte zentrale Erregbarkeit gegenüber an sich mehr oder

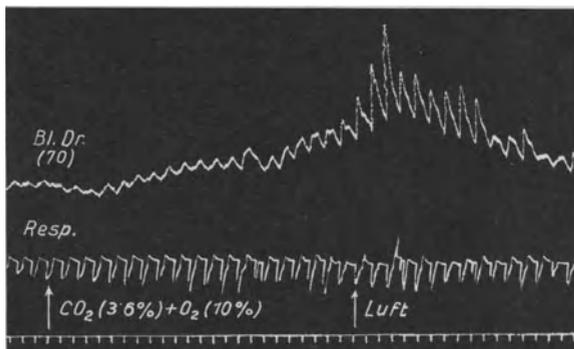
weniger physiologischen Reizen eine besonders wichtige Rolle. Systematische Untersuchungen über die Erregbarkeit der Zentren sind — abgesehen von pharmakologischen Studien, die uns hier nicht interessieren (JUNKMANN und STROSS u. a.) — nur von wenigen Autoren vorgenommen worden. — Als Rockefeller-Fellow hatte ich (1) Gelegenheit, mich mit dieser Frage im Institut Prof. WALTER CANNONS (Harvard Universität, Boston, U. S. A.) in zahlreichen



a



b



c

Abb. 4. Steigerung der zentralen Erregbarkeit für CO₂ durch O₂-Mangel: a Sauerstoffmangel allein, b CO₂ allein, c CO₂ bei Sauerstoffmangel (nach RAAB).

Versuchen zu beschäftigen. Vor allem handelte es sich darum, festzustellen, ob Sauerstoffmangel bzw. lokale Säuerung der Vasomotorenzentren die Zentren, abgesehen von der bekannten direkt erregenden Wirkung, etwa auch überempfindlich für andere Arten von physiologischen Reizqualitäten (CO₂, periphere sensible Reize) macht und dadurch deren

Blutdruckeffekt steigert. Daß dies tatsächlich der Fall ist, wurde in folgender Weise nachgewiesen: Zunächst wurden an je einem und demselben Tier (decerebrierte Katzen mit durchschnittenen Vagi und ausgeschalteten Carotiden) getrennt die Blutdruckeffekte der Einat-

mung einer bestimmten CO₂-Konzentration (3,6—6%) und der Einatmung einer relativ sauerstoffarmen (10%) Sauerstoff-Stickstoffmischung geprüft. Sodann wurde beides kombiniert (z. B. 10% O₂ + 3,6% CO₂ + 86,4% N₂), wobei sich eine Steigerung des CO₂-Effektes ergab, die regelmäßig beträchtlich über eine einfache Summation der beiden Einzeleffekte hinausging (s. Abb. 4). Ebenso war der zunächst unter

Standardbedingungen geprüfte reflektorisch blutdrucksteigernde Effekt einer dosierten faradischen Reizung des Nervus cruralis bei Sauerstoffmangel gesteigert (s. Abb. 5). Da nun, wie wir schon ausgeführt haben, die wesentlichsten funktionellen Folgeerscheinungen eines O₂-Mangels in den Zentren auf lokaler anoxybiotischer Milchsäureanhäufung beruhen, so wurde auch die Wirkung einer künstlichen Säuerung der Zentren auf den Erregbarkeitsgrad der letzteren geprüft. [Injektion verdünnter Milchsäure in den Suboccipitalraum oder langsame und mit Hilfe eines Uhrwerkmechanismus gleichmäßig gehaltene Injektion verdünnter

Milchsäure — n/20 bis n/15 — in den zentralen Stumpf der rechten Carotis, von wo die Säure unmittelbar durch die Arteria vertebralis in den Gehirnstamm

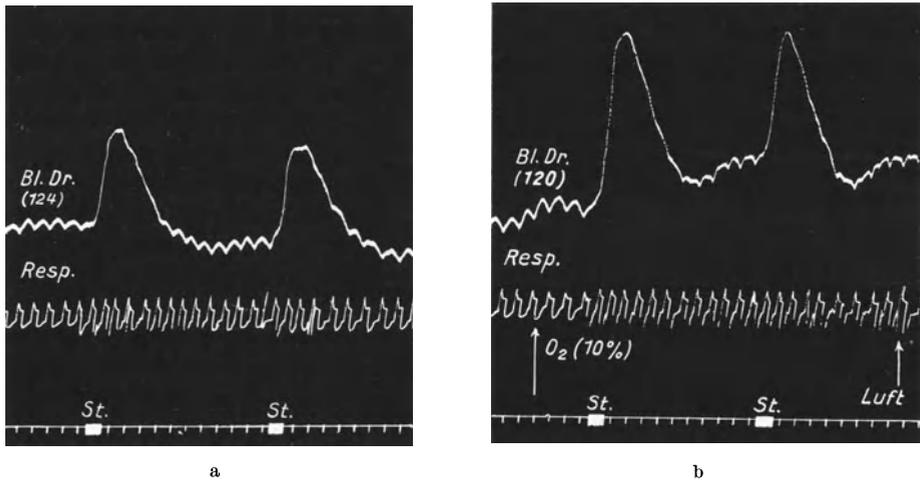


Abb. 5. Steigerung der zentralen Erregbarkeit für sensible Reize durch Sauerstoffmangel: a Faradierung des N. cruralis unter normalen Bedingungen, b bei Sauerstoffmangel (nach RAAB).

gelangt (vgl. Abb. 6).] Der Effekt von CO₂-Einatmung erscheint nach suboccipitaler Milchsäurezufuhr 20 Minuten hindurch wesentlich gesteigert (s. Abb. 7), ebenso intensiviert die Milchsäureperfusion der Zentren ihre Erregbarkeit durch CO₂ und die

Blutdrucksteigerungen bei Cruralisreizung werden durch Perfusions-säuerung der Zentren nicht nur hochgradig verstärkt, sondern auch die Ermüdbarkeit der Zentren erweist sich als während der Milchsäuredurchströmung bedeutend verringert (s. Abb. 8). Endlich zeigte es sich, daß die gesäuerten Zentren auch gegenüber CO₂-Verlusten überempfindlich sind: mit einer eigens konstruierten Maschine genau dosierte künstliche Hyperventilationen, die unter Standardbedingungen den Blutdruck fast unbeeinflusst ließen, führten während Milchsäureperfusion der Zentren von einem durch diese erhöhten Niveau aus zu deutlichen Drucksenkungen mit nachfolgendem Wieder-

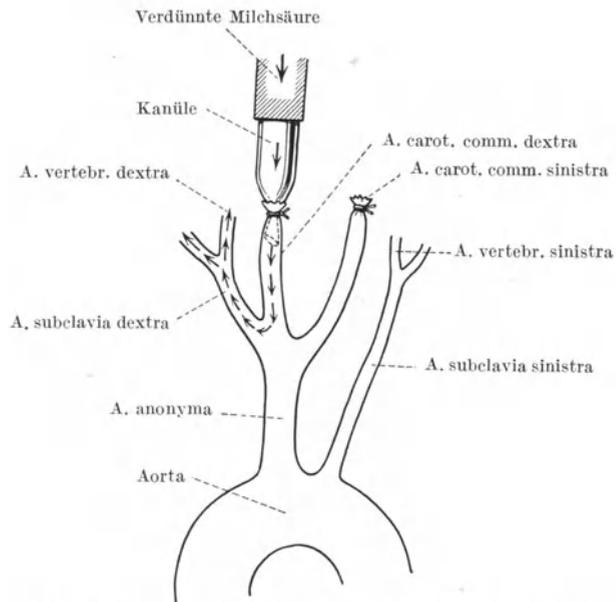
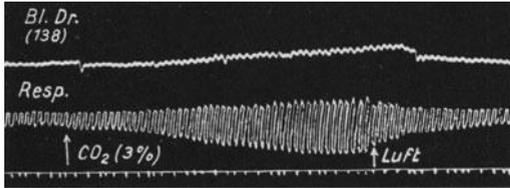
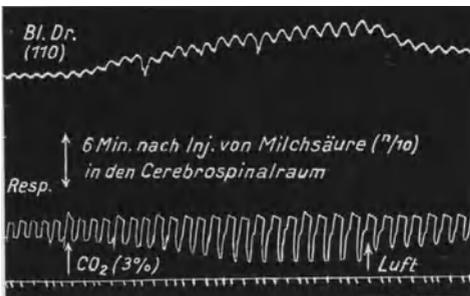


Abb. 6. Infusion verdünnter Milchsäure in den zentralen Stumpf der rechten Carotis communis der Katze zum Zweck einer Säuerung der Vasomotorenzentren (nach RAAB).

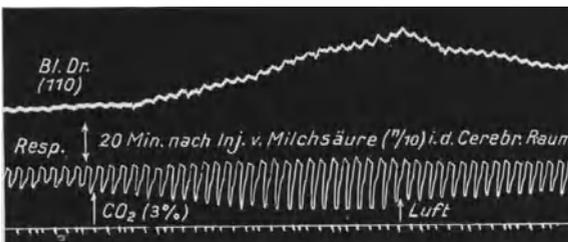
anstieg (Abb. 9). Alle diese Beobachtungen gestatten die Schlußfolgerung, daß die Vasomotorenzentren durch Sauerstoffmangel und lokale Säuerung infolge hypoxybiotischer Milchsäureansammlung nicht nur in Erregung versetzt werden, sondern, daß gleichzeitig ihre Erregbarkeit gegenüber verschiedenen physiologischen Reizen derart gesteigert wird, daß durch letztere abnorme



a



b



c

Abb. 7. Steigerung der zentralen Erregbarkeit für CO_2 durch lokale Säuerung: a CO_2 vor, b 6 Minuten und c 20 Minuten nach Injektion von verdünnter Milchsäure in den Suboccipitalraum (nach RAAB).

Die Erregbarkeitssteigerung durch Säuerung der Zentren kann latent bleiben, solange die Zentren nicht von außerordentlichen Reizen getroffen werden. — Ist andererseits der Blutdruck durch stärkere Anoxämie oder Säureeinwirkung von vornherein schon sehr hoch getrieben, auf etwa 200 mm, so wird die Verstärkung des Effektes superponierter Reize wieder weniger deutlich ausgesprochen, da der weiteren Kontraktionsfähigkeit der Gefäße natürliche Grenzen gesetzt sind. Die aus meinen Versuchen sich ergebende Tatsache einer durch O_2 -Mangel bedingten Sensibilisierung der Vasomotorenzentren für den CO_2 -Reiz ist von HEYMANS und BOUCKAERT (2) bestätigt worden, welche zu dem Schluß gelangen, daß eine arterielle Hypertension außer durch Tonusverminderung der Blutdruckzügler auch durch eine zentrale Tonussteigerung infolge von

Blutdrucksteigerungen hervorgerufen werden. Wir haben es hier mit einem Verhalten zu tun, das zahlreiche Analogien hat, denn eine Steigerung nervöser Erregbarkeit durch O_2 -Mangel und durch Säuerung ist schon vielfach nachgewiesen worden

(BETHE, SYZ, BÖHM, BATELLI, ELIAS, WINTERSTEIN, KAYA und STARLING, BRAILSFORD ROBERTSON u. a.).

Besonders hervorzuheben ist auch die Tatsache, daß sich die Erregbarkeitssteigerung durch Milchsäure, wie sie sich z. B. in der Verstärkung des CO_2 -Effektes äußert, auch schon bei solchen Säureeinwirkungen feststellen läßt, die für sich allein zu schwach sind, um unmittelbar eine

Erhöhung des Blutdruckes herbeizuführen, mit anderen Worten: die durch Säuerung der Zentren bedingte Intensivierung zentraler Reizeffekte ist unabhängig von der Höhe des jeweiligen Ausgangsdruckes, sie ist sowohl bei erhöhtem als bei normalem als sogar auch bei etwas erniedrigtem Ausgangsdruck nachweisbar.

Vermehrung der CO_2 , der H-Ionen bzw. durch Sauerstoffmangel in den Zentren hervorgerufen werden kann.

Steigerungen der zentralen Vasomotorenenergie, die sich durch abnorm hohe Blutdruckanstiege bei Aufregungen kundgeben, konnten HOFF und URBAN

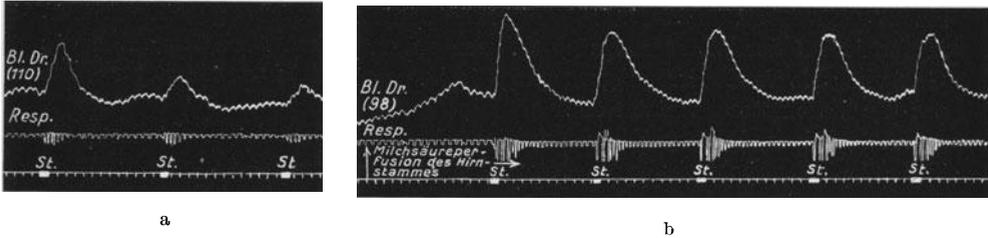
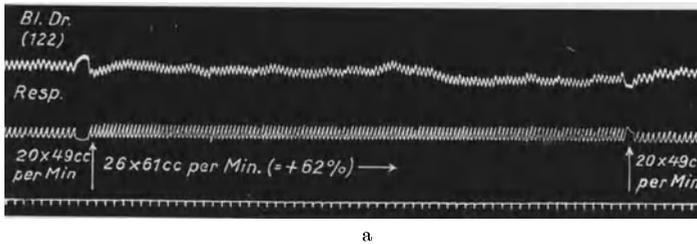


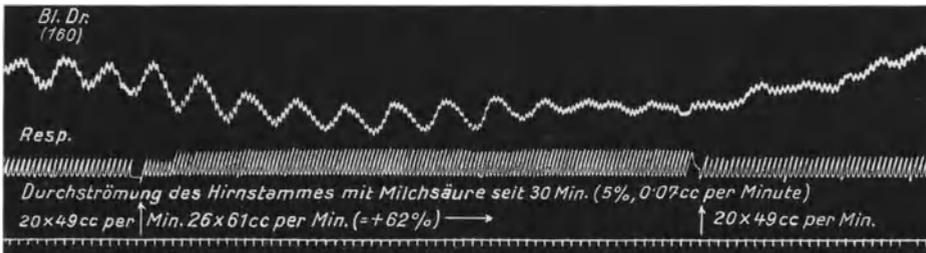
Abb. 8. Steigerung der zentralen Erregbarkeit für gleich starke sensible Reize durch Säuerung der Zentren: a Paradiesierung des N. cruralis unter normalen Bedingungen, b während Milchsäureperfusion der Zentren (nach RAAB).

bei Hunden durch operative Läsion der Corpora mamillaria erzeugen. Es scheint sich hierbei um die Schädigung einer zentralen Hemmungsfunktion zu handeln.

Daß die Erregbarkeit der Vasomotorenzentren gegenüber asphyktischen und anderen Reizen durch Bakterientoxine herabgesetzt wird, haben ROMBERG



a



b

Abb. 9. Verstärkung der hyperventilatorischen Drucksenkung bei durch Säuerung der Zentren erzeugtem Hochdruck: a Hyperventilation unter normalen Bedingungen, b während Milchsäureperfusion der Zentren. Die respiratorischen Ausschläge erscheinen in a und b nur infolge einer Verschiebung des Schreibhebels verschieden groß; in Wirklichkeit stimmten sie genau überein (nach RAAB).

und PÄSSLER nachgewiesen; die durch Narkotica bedingte Verminderung der zentralen Reaktionsfähigkeit gegenüber dem CO_2 -Reiz wurde von VAN ESVELD u. a. studiert.

Zusammenfassung.

Die Vasomotorenzentren werden durch a) nervös reflektorische, b) chemische, c) mechanische Reize in Erregung versetzt und durch die beiden ersteren

Faktoren schon unter normalen Verhältnissen in einem dauernden Erregungszustand gehalten.

ad a) Als nervös reflektorische Reize kommen stoffwechselchemische Einwirkungen auf das periphere Gefäß- und Nervensystem in Betracht (Nutrition-reflexe), ferner periphere sensible und sensorische Reize und der von den pressorezeptiven Feldern der Aortenwand und des Sinus caroticus ausgehende Reflexmechanismus der „Blutdruckzügler“. Außerdem wirken auch innerhalb des Gehirnes ablaufende Erregungsvorgänge (z. B. psychische) in reflexartiger Weise auf die Vasomotorenzentren ein.

ad b) Die medullären Zentren werden schon normalerweise direkt durch die ihren Tonus aufrechterhaltende CO_2 und die H-Ionen des Blutes erregt; ferner durch ungenügende lokale O_2 -Versorgung (Hirnschämie, vielleicht auch durch gestörten hämatocellulären Gasaustausch, toxische Oxydationshemmung); maßgebend ist hierbei die chemische Reizwirkung intrazentraler hypoxybiotischer Säuerung (insbesondere Milchsäurebildung). — Das Vasopressin des Hypophysenhinterlappens ruft von den Zentren aus allgemeine Blutdrucksteigerungen hervor; Adrenalin ist zentral unwirksam, ebenso Histamin, Acetylcholin und der Pankreasstoff „Padutin“.

ad c) Als mechanisch zentrenregender Faktor spielen intrakranielle Drucksteigerungen eine Rolle, dagegen scheint der in den Gehirngefäßen selbst herrschende mechanische Druck nur von geringer Bedeutung zu sein.

Die Erregbarkeit der Zentren gegenüber reflektorischen und chemischen Reizen ist bei O_2 -Mangel und zentraler Säuerung wesentlich gesteigert (siehe Tabelle 1).

Anhaltende nervös bedingte Blutdrucksteigerungen können im Tierexperiment durch folgende Eingriffe erzeugt werden:

1. Ausschaltung der Blutdruckzügler (KOCH, MIES und NORDMANN): Mehrmonatiger Hochdruck.
2. Intrakranielle Drucksteigerung durch Liquorblockade (DIXON und HELLER): Mehrmonatiger Hochdruck.
3. Operative Läsion der Corpora mamillaria (HOFF und URBAN): Mehrmonatiger Hochdruck.
4. Milchsäureperfusion des Hirnstammes [RAAB (1)]: Mehrstündiger Hochdruck.
5. Intrazisternale Vasopressininjektion (HELLER): Mehrstündiger Hochdruck.

3. Wirkungsweise der Vasomotorenzentren.

Die Frage, ob den nervösen Vasomotorenzentren nur die Rolle von Umschaltstellen für durch sie ablaufende und eventuell in ihnen modifizierte Reflexvorgänge zukommt, oder aber, ob sie überdies auch eine gewissermaßen souveräne, von äußeren Impulsen unabhängige Funktion, einen eigenen selbständigen Tonus besitzen, ist technisch nicht restlos zu lösen. Immerhin sprechen gewisse Anzeichen dafür, daß den verschiedenen cerebralen Zentralstellen eine teils autonom tonisierende, teils autonom erregbarkeitsdämpfende Rolle gegenüber den tiefer liegenden Zentren zukommt. Operative Ausschaltung des Großhirnes läßt den Blutdruck vorübergehend etwas absinken, andererseits bleiben nach Decerebration die wichtigsten Vasomotorenreflexe nicht nur erhalten, sondern laufen

über die medullären Zentren mit zuweilen sogar verstärktem Endeffekt ab [KARPLUS und KREIDL (1), STROSS, DURIG u. a.]. — So groß auch die Wichtigkeit der Zentren für den geordneten Ablauf der bei höheren Leistungen des Organismus erforderlichen Gefäßreflexe ist, so bedeutet ihre funktionelle Intaktheit bzw. ihre intakte nervöse Verbindung mit den Erfolgsorganen keine absolute Notwendigkeit für die Erhaltung des Lebens. Der großhirnlose Hund ROTHMANNs, die herzenervierten Hunde von ENDERLEN und BOHNENKAMP, die sympathicuslosen Affen und Katzen CANNONS zeigten unter schonenden Lebensbedingungen gar keine oder nur geringfügige Änderungen ihrer Kreislauf-funktionen. — Für die überraschenden Beobachtungen von FREEMAN und ROSENBLUETH sowie von BAQU, BROUHA und HEYMANS betreffend ein Erhaltenbleiben der Sinusreflexe, Schmerzreflexe usw. bei nach CANNON sympathektomierten Katzen, welche das bisherige Dogma der sympathischen Verbindung zwischen Zentren und peripherem Gefäßsystem erschüttern, konnte, wie schon erwähnt, bisher noch keine befriedigende Erklärung gegeben werden.

Die uns hier in erster Linie interessierenden zentrogenen vasokonstriktorischen Blutdrucksteigerungen kommen vorwiegend durch

Lumenverengung der splanchnischen und muskulären Gefäßverzweigungen zustande [REIN, HEYMANS und BOUCKAERT (3) u. a., Literatur bei KAHLER], doch

scheint unter Umständen die splanchnische Kontraktion den Ausschlag zu geben und von einer kompensatorischen Mehrdurchblutung großer Muskelgebiete begleitet zu sein (DIXON und HELLER u. a.). Für das Verhalten des Blutdruckes ist hauptsächlich der Kontraktionszustand der kleinen präcapillaren Arteriolen maßgebend. Während gegebenenfalls zentrogene Vasokonstrictionen in fast allen peripheren Gebieten des großen Kreislaufes stattfinden können, z. B. bei allgemeiner Asphyxie mäßigen Grades [GANTER (1)], scheint die aktive Kontraktionsfähigkeit der Hirnarterien unter dem Einfluß zentraler Impulse eine verhältnismäßig geringe zu sein [SCHMIDT (1), COBB u. a.] und höhergradige spastische Lumenveränderungen der Hirngefäße treten nach FLOREY, WOLFF und LENNOX und COBB nur unter dem Einfluß lokaler

Tabelle 1. Tierversuche zur Frage der Erregbarkeitssteigerung der Vasomotorenzentren durch O₂-Mangel und Säuerung.

Art der Versuche	Durchschnittl. Blutdruckeffekte (mm Hg)	Zahl der Versuche
CO ₂ -Effekt normal	+ 27	7
CO ₂ -Effekt bei O ₂ -Mangel . . .	+ 46	7
CO ₂ -Effekt normal	+ 26	9
CO ₂ -Effekt bei Milchsäureperfusion des Hirnstammes . . .	+ 48	9
CO ₂ -Effekt normal	+ 18	6
CO ₂ -Effekt nach Milchsäureinjektion in den Suboccipitalraum	+ 46	6
Hyperventilation normal . . .	+ 7	9
Hyperventilation während Milchsäureperfusion des Hirnstammes	— 23	9
Cruralisreizung normal.	+ 20	5
Cruralisreizung bei O ₂ -Mangel .	+ 32	5
Cruralisreizung normal.	+ 24	9
Cruralisreizung bei Milchsäureperfusion des Hirnstammes .	+ 49	9
Adrenalinwirkung normal . . .	+ 46	5
Adrenalinwirkung bei O ₂ -Mangel	— 20	5

unphysiologischer Reize ein. Daß die Hirngefäße überhaupt innerviert sind, was früher mehrfach geaugnet worden ist, darf aber heute wohl als feststehend angesehen werden (FORBES und WOLFF, PENFIELD u. a.).

BRAUN hat die bedeutsame Beobachtung gemacht, daß durch Entnervung einer oder beider Nieren das Zustandekommen extrarenal-neurogener künstlicher Hochdrucke (zentrogener Hochdruck nach DIXON und HELLER, Entzügelungshochdruck nach KOCH, MIES und NORDMANN) verhindert werden bzw. daß derartige bereits vorher erzeugte Hochdrucke durch Nierenentnervung beseitigt werden können. Ein Teil dieser Versuche wurde, wie VOLHARD mitteilt, von seinem Mitarbeiter HARTWICH bestätigt. Der Mechanismus dieses eigentümlichen Effektes ist noch unklar. BRAUN nimmt an, daß jede Verminderung der Nierendurchblutung auf dem Wege eines über die Zentren ablaufenden Reflexes zu einer gewissermaßen kompensatorischen allgemeinen Blutdrucksteigerung führe und daß durch Entnervung der Nieren dieser Reflex ausgeschaltet würde. Abgesehen davon, daß Untersuchungen REINS [s. VOLHARD (3), S. 398—399] gegen eine solche hochdruckauslösende Bedeutung der renalen Durchströmungsgröße sprechen, ergibt sich jedoch aus den Versuchen BRAUNS kein direkter Anhaltspunkt zugunsten dieser Deutung, denn in all seinen Versuchen handelte es sich ja um rein extrarenal bedingte Hochdrucke bei gesunden Tieren mit keineswegs beeinträchtigter Nierendurchblutung. Die Tatsache, daß auch schon die Entnervung einer Niere zur Blutdrucksenkung führt, legt die Vermutung nahe, daß bei den operativen Manipulationen die tonische Innervation der abdominalen Gefäßgebiete geschädigt worden sei, wodurch die drucksteigernden zentralen Impulse nicht mehr in vollem Umfang zur Wirkung gelangen könnten. Diesbezügliche systematische Kontrolluntersuchungen werden da wohl die Entscheidung bringen. Vorläufig spricht die Beobachtung von BRAUN und SAMET, daß bei nicht vollständig gelungener Nierenentnervung der blutdrucksenkende Effekt ausbleibt, anscheinend zugunsten der Annahme, daß die Nierennerven ein wichtiges Zwischenglied in dem Mechanismus von den Zentren her ausgelöster Blutdrucksteigerungen darstellen.

Die Einwirkung der zentralen Vasomotorenapparate auf das Venensystem ist erst in jüngerer Zeit vor allem von GOLLWITZER-MEIER (3) und FLEISCH eingehender studiert worden (ältere Literatur s. W. R. HESS). Obwohl die Veränderungen der Venenwandspannung für die Dynamik des arteriellen Blutdruckes hinter denen der Arterien an Bedeutung weit zurückstehen, so beteiligen sich die Venen als Behälter von fast zwei Drittel der gesamten Blutmenge und als ein ebenfalls zentrogenen Impulsen unterworfenen Anteil des Gefäßsystems doch nicht unwesentlich an der zentralnervös gelenkten Regulation des Gesamtkreislaufes. Abgesehen von dem sog. BAINBRIDGE-Reflex, der in einer durch vermehrte Füllung der herznahen großen Venen herbeigeführten Steigerung der Herzschlagfrequenz besteht, gelten für das Venensystem im großen und ganzen die gleichen Gesetze der Reflexauslösungen und -abläufe wie für die Arterien. Auch die chemisch bedingten zentralen Erregungszustände wirken sich an den Venen im gleichen Sinne aus wie am arteriellen System: Venokonstriktion unter der Einwirkung von CO_2 , bei lokaler Säuerung der Zentren usw. [HENDERSON (2) u. a.].

Die Tätigkeit des Herzens trägt zur Erhöhung des Blutdruckes im allgemeinen viel weniger bei als die Steigerung des peripheren Widerstandes durch Gefäß-

verengung. Während man früher der Herzschlagfrequenz einen wesentlichen Einfluß auf die Höhe des Blutdruckes zugeschrieben hat, wird heute ein solcher Zusammenhang von den meisten Autoren nicht mehr angenommen (Literatur s. bei KAHLER). Insoweit Beschleunigungen der Herzaktion zu Steigerungen des Gefäßinnendruckes Anlaß geben, wird dieser Effekt mit Hilfe des Blutdruckzüglermechanismus ausgeglichen, wobei gleichzeitig durch reflektorische Steigerung des Herzhemmungstonus auch die Herztätigkeit selbst bis zu einem gewissen Grade niedergehalten wird [HERING (2)].

Daß das Minuten- und das Schlagvolumen des Herzens zentralnervösen Einflüssen unterliegen, geht aus den Untersuchungen von JERUSALEM und STARLING, EPPINGER, KISCH und SCHWARZ, GOLLWITZER-MEIER (2) u. a. hervor. Erstere fanden das Schlagvolumen während CO₂-Einatmung, letztere fand das Minutenvolumen während der Einatmung O₂-armer Luft gesteigert. Ob aber die bei zentraler CO₂- und Anoxämiewirkung gleichzeitig auftretenden Blutdrucksteigerungen in ursächlichem Zusammenhang mit den genannten Veränderungen der Herzfunktion stehen, ist eine noch strittige Frage (s. KAHLER, DURIG, GOLLWITZER-MEIER). Für eine höhergradig blutdrucksteigernde Wirkung vermehrter Herztätigkeit ist wohl erst dann die Voraussetzung gegeben, wenn die druckregulatorischen Reflexmechanismen versagen, oder wenn sich das gesamte Gefäßsystem in einem derartigen Zustand der Starre befindet, daß der periphere Widerstand in einem anhaltenden Mißverhältnis zu der ausgeworfenen Blutmenge steht.

Zu den zentralnervösen blutdruckbeeinflussenden Mechanismen gehören auch die vom Zentralnervensystem ausgehenden Einwirkungen auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren [ELLIOTT, CANNON und RAPPORT (2), HOUSSAY und CERVERA, HOUSSAY und MOLINELLI u. a.]. Zentral chemische Reize wie z. B. Anoxämie führen zu einer vermehrten Adrenalinausschüttung, auch die reflektorischen Adrenalinmobilisierungen bei verschiedenen psychischen, sensiblen und sonstigen Reizen dürften durch Vermittlung des Zentralnervensystems zustande kommen (TOURNADE und CHABROL). Vom Sinus caroticus aus wird durch verminderten Innendruck eine Zunahme der Adrenalinsekretion veranlaßt [HEYMANS (4)]. Wieweit die vasokonstriktorische Adrenalinwirkung an jenen Blutdrucksteigerungen beteiligt ist, die von den Zentren ausgehend von einer gleichzeitigen Adrenalinmobilisierung begleitet sind, ist quantitativ schwer zu beurteilen, doch spricht das rasche Wiederabfallen des Blutdruckes nach Aufhören des jeweiligen Reizes dafür, daß es sich doch vorwiegend um zentrogen nervöse Gefäßverengungen handelt, auch haben HELLER (2) und FALTA die hohen zentrogenen Blutdrucksteigerungen nach intrazisternaler Kaolineinspritzung durch Abbindung bzw. Entnervung der Nebennieren nicht beeinträchtigt gefunden.

Hinsichtlich der Frage aktiver nervöser Vasodilatationen verdient der Umstand Erwähnung, daß sich in der strittigen Frage einer Doppelinnervation der Rumpf- und Extremitätengefäße neuerdings Anhaltspunkte zugunsten des Vorhandenseins eigener gefäßerweiternder Nerven ergeben haben, deren Verlauf von L. R. MÜLLER und GLASER in den Hinterwurzeln des Rückenmarkes und in den sensiblen Spinalnerven vermutet worden ist. Insbesondere wird ein Teil der schon erwähnten Versuchsergebnisse von FREEMAN und ROSENBLUETH

sowie von BAQU, BROUHA und HEYMANS an sympathektomierten Tieren (s. S. 472) in diesem Sinne interpretiert [HERING (2)]. — Vom Zentralnervensystem selbst aus sind Gefäßerweiterungen z. B. gelegentlich elektrischer Reizung gewisser Stellen in der Rautengrube hervorgerufen worden (RANSON und BILLINGSLEY, SCOTT und ROBERTS u. a.), was zur Annahme der Existenz eigener Vasodilatatorenzentren führte.

Bezüglich der gegenseitigen Beziehungen der zentralen Kreislauf- und Atmungsregulation ist zunächst die Tatsache bemerkenswert, daß für die Erregungs- und Erregbarkeitsverhältnisse des medullären Atemzentrums im wesentlichen die gleichen Gesetze gelten wie für die Vasomotorenzentren. Dieser weitgehende Parallelismus in den Erscheinungen der nervösen Kreislaufs- und Atemregulierung legte den Gedanken an engste Zusammenarbeit, ja an eine gegenseitige funktionelle Abhängigkeit der beiden Zentrensysteme voneinander nahe (PETROFF). Wenn nun auch zweifellos gegenseitige „irradiierende“ Wechselwirkungen vorkommen, so geht doch aus einer Reihe von Beobachtungen hervor, daß zentrale Blutdruck- und Atmungseffekte vollkommen dissoziiert auftreten können, daß also die Kreislaufs- und Atemzentren voneinander unabhängig funktionieren bzw. gleichzeitig Effekte hervorrufen können, die miteinander durchaus nicht parallel gehen [GREELEY und GREELEY, GOLLWITZER-MEIER (4)]. In eigenen Versuchen beobachtete ich während Milchsäureperfusion des Hirnstammes hochgradige anhaltende Blutdrucksteigerungen fast ohne Veränderung der Atmung, ROBERTS kommt auf Grund seiner Versuche mit verschieden-gradiger Drosselung der Hirngefäße zu dem Schluß, daß das Atemzentrum gegenüber Verminderungen der Blutzufuhr weit weniger empfindlich sei als die Vasomotorenzentren und daß letztere schon durch Einschränkungen der Blutversorgung in blutdrucksteigernde Erregung versetzt werden, welche die Atmung unbeeinflusst lassen. Bei Dissoziationen zwischen Höhe des Blutdruckes und Intensität der Atmung mögen allerdings vielleicht auch die durch gesteigerten Blutdruck von der Aorta und den Sinus carotici reflektorisch ausgelösten Atemhemmungen eine Rolle spielen [HEYMANS und BOUCKAERT (4), J. F. und C. HEYMANS]. — Besonders bemerkenswert ist das Fehlen gesteigerter Atemtätigkeit bei den Hunden von DIXON und HELLER mit dauerndem cerebral bedingtem Hochdruck sowie in den älteren Versuchen CUSHINGS (1) betreffend hirnischämisch bedingte hohe Blutdrucksteigerungen.

Zusammenfassung.

Die Vasomotorenzentren sind wichtige Hilfsorgane in der Regulation des Kreislaufes besonders durch ihre Funktion als Reflexumschaltestellen, doch bedeutet ihre intakte nervöse Verbindung mit den Gefäßen keine unbedingte Lebensnotwendigkeit. — Für allgemeine zentrogene Blutdrucksteigerungen sind in erster Linie Lumenverengungen der kleinen Arterien des Splanchnicusgebietes verantwortlich zu machen; die Hirngefäße besitzen normalerweise nur einen relativ geringen nervösen Tonus. — Die Frage der Existenz eigener Vasodilatatorenzentren ist noch nicht geklärt. — Zentralnervös bedingte Änderungen der Herztätigkeit beteiligen sich nur in unbedeutendem Ausmaß an dem Zustandekommen zentrogener Blutdrucksteigerungen. — An zentrogen bedingten Verengungen des peripheren Gefäßsystems kann sich auch eine ebenfalls von den Zentren ausgelöste Mehrsekretion von Adrenalin beteiligen. —

Die Motorik der Venen wird von (separaten?) Zentralstellen nach ähnlichen Gesetzen beherrscht, wie die der Arterien. — Atem- und Vasomotorenzentren können trotz gewissen Wechselbeziehungen weitgehende funktionelle Dissoziationen zeigen, insbesondere können z. B. hochgradige zentrogene Blutdrucksteigerungen ohne Dyspnöe einhergehen, da die Vasomotorenzentren auf verminderte Durchblutung, auf Säuerung usw. unter Umständen weit intensiver reagieren als das Atemzentrum.

4. Morphologische Grundlagen der zentrogenen Hochdruckformen.

a) Hochdruck nach Hirnhämorrhagien und bei Hirndruck.

Grobe lokale Läsionen der medullären Zentren durch Blutungen in die Medulla oblongata kommen schon an sich selten vor und werden noch seltener in ihrer Bedeutung für die Entstehung eines etwaigen akuten Hochdruckes gewürdigt werden können, da der rasch zum Tode führende Verlauf keine Zeit zur Anstellung von Blutdruckmessungen läßt. Meines Wissens ist nur ein einziger derartiger durch Medullarhämorrhagie bedingter Fall von PAILLARD (1) veröffentlicht worden. Das Auftreten plötzlicher hochgradiger Blutdrucksteigerungen nach Blutungen an Stellen, die von den medullären Zentren weit entfernt liegen, ist eine bekannte Tatsache [SHAW, GIBSON, PAL (2), KAHLER, GELMAN (1), FAHR (1) u. a.], welche als Folgeerscheinung der akuten intrakraniellen Drucksteigerung und deren mechanisch irritierender bzw. ischämischer Wirkung auf die Vasomotorenzentren gedeutet wird [PAL (2), KAHLER]. Etwaige hierbei die Zentrengend selbst betreffende morphologische Veränderungen sind nicht bekannt.

Daß auch die mit dem Wachstum von Hirntumoren einhergehenden Veränderungen der intrakraniellen Druckverhältnisse zuweilen zu zentrogenen Blutdrucksteigerungen führen können, ergibt sich aus Beobachtungen von KAHLER u. a. In einem Falle KAHLERS handelte es sich um ein apfelgroßes Duraendotheliom im rechten Stirnlappen. Der Blutdruck war von 100 auf 160 mm gestiegen, die Nierengefäße erwiesen sich als normal. Daß Hirntumoren und andere hirndrucksteigernde Prozesse (Meningitis, Hydrocephalus usw.) jedoch nicht gerade häufig mit arterieller Hypertonie einhergehen (WILSON), dürfte teils mit der langsamen Entwicklung zusammenhängen, welche den Faktor der Zentrenreizung weniger deutlich hervortreten läßt, teils mit der Art der topischen Druckverteilung in der Schädelhöhle.

b) Hochdruck bei entzündlichen Veränderungen der Zentrengend.

Besonders wichtig für die grundsätzliche Frage der von einzelnen Autoren noch immer geleugneten Existenz zentrogenen Hypertonieformen sind die während und nach Erkrankung an Encephalitis und Poliomyelitis beobachteten hohen Drucksteigerungen [LIEBERMEISTER, GOLDSTEIN, KAUFFMANN (1), LESCHKE (2), NORDMANN und MÜLLER, SALUS]. Die von NORDMANN und MÜLLER und von SALUS veröffentlichten pathologisch-anatomischen Befunde bei solchen Fällen sind von großer Bedeutung auch für die Lokalisation der zentralen Vasomotorenapparate beim Menschen. Im Falle NORDMANN und MÜLLER handelte es sich um einen 22jährigen Patienten, der 4 Wochen nach dem Beginn einer Poliomyelitis anterior mit fast vollständiger Lähmung der Extremitäten

und des Rumpfes und nach allmählicher Erreichung eines Blutdruckes von 209 mm Hg ad exitum kam. Bei der Autopsie ergab sich kein Anhaltspunkt für eine etwa schon vorher vorhanden gewesene chronische Hypertonie: keine Veränderung der Nieren, keine Herzhypertrophie, keine Anzeichen von Arteriosklerose. Über den Befund am Zentralnervensystem teilt NORDMANN auf Grund von 3400 Serienschnitten der Medulla folgendes mit: „Im Bereich der Medulla war nur ein Bezirk stärker infiltriert, etwa so wie die *Formatio reticularis grisea*, und das war die *Substantia reticularis grisea*, von der Höhe des *Facialiskernes* herab bis zum Kern des *Glossopharyngeus*. . . . Nachdem alle klinischen Erscheinungen aufgeklärt waren, mit Ausnahme des Hochdruckes, konnte dieser Bezirk mit kaum zu überbietender Genauigkeit umgrenzt und mit einer

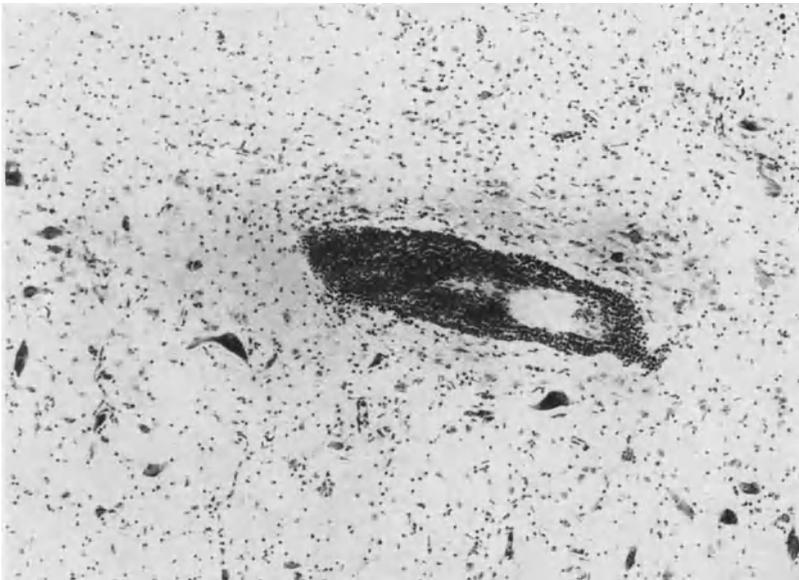


Abb. 10. Kleinzellige Infiltration im Gebiete der *Formatio reticularis grisea* in einem Fall von akutem poliomyelitischem Hochdruck. (Die Abbildung verdanke ich Herrn Prof. M. NORDMANN, Hannover.)

an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als ein blutdruckregulierendes Zentrum angesprochen werden“ (Abb. 10). Ich möchte abweichend von NORDMANN, der den Hochdruck in diesem Fall als durch Zerstörung und Lähmung vasodilatatorischer Zentralstellen bedingt betrachtet, eher einen krankhaften Reizzustand der Vasokonstriktionszentren als für die Blutdrucksteigerung verantwortlich annehmen, um so mehr, als in anderen ähnlichen Fällen eine langsame Rückkehr des Blutdruckes zur Norm beobachtet worden ist (SALUS).

Der von SALUS beschriebene Fall eines 21jährigen Patienten lief noch rascher ab: Exitus infolge Atemlähmung wenige Tage nach Erkrankung an einer typischen Poliomyelitis anterior mit Extremitätenlähmungen, Schlucklähmung und einer Blutdruckhöhe von 190—200 mm Hg. Beide Nieren, die Gefäße und das Herz erwiesen sich makroskopisch und mikroskopisch als frei von pathologischen Veränderungen. Keine Herzhypertrophie. In der Pars superior der

Medulla oblongata ergab sich folgender Befund (Dr. MITTELBACH): „Es finden sich ziemlich reichlich rundzellige perivaskuläre Infiltrate, die die Gefäße mantelartig umschneiden, vor allem knapp unter dem Ependym, in den Kerngebieten, und zwar im Bereiche des Nervus hypoglossus, Nervus vestibularis, Nervus trigeminus und Nervus ambiguus, in mehr oder weniger regelmäßiger Ausdehnung auf beiden Seiten. Verhältnismäßig stark betroffen sind die dorsal von der Olive zur Olive annähernd parallel verlaufenden Gefäße und das beiderseitige Gebiet der *Formatio reticularis* sowie die Gefäße in der *Raphe*. . . .“ Der Fall wird von SALUS als eine wahrscheinliche Kombination von Wegfall vasodilatatorischer und Reizung vasokonstriktorischer Mechanismen gedeutet. — Um zentrale Reizungszustände dürfte es sich auch in einem von WEBER publizierten Fall (eine Frau mit Meningokokkenmeningitis und wiederholten Blutdrucksteigerungen bis zu 225 mm Hg) gehandelt haben, da die Nieren und das periphere Gefäßsystem normal gefunden wurden.

e) Hochdruck infolge toxischer (?) Zentrenläsion.

Daß die mit Nierenerkrankungen einhergehenden Steigerungen des arteriellen Blutdruckes durch die Einwirkung toxischer im Blut zirkulierender Substanzen auf die Vasomotorenzentren zustande kommen, ist eine an sich naheliegende und ziemlich verbreitete Annahme, die sich hauptsächlich auf klinische Beobachtungen stützt (s. S. 529), während die von morphologischer Seite hierzu gebrachten Beiträge spärlich und nicht ganz eindeutig sind.

Wir haben hier vor allem Untersuchungen von CEELLEN (1) anzuführen: 5 Fälle, deren klinische Diagnose „chronische Nephritis“ lautete. Die primäre pathogenetische Rolle der Nierenveränderungen in diesen Fällen wird von CEELLEN selbst mit einer gewissen Skepsis beurteilt. In allen Fällen fanden sich Degenerationen und Nekrosen der Ganglienzellen in der Medulla oblongata, und zwar in den der ependymären Schicht der Rautengrube benachbarten Zellkomplexen. Die „toxische“ Deutung der Befunde CEELLENs erscheint mir jedenfalls noch nicht unanfechtbar, es könnte sich bei den von ihm gefundenen Veränderungen, sofern sie überhaupt für Hochdruckfälle spezifisch sind, ebensogut um die Folge einer ungenügenden Blutversorgung, sei es durch anatomische, sei es durch angiospastische lokale Zirkulationsstörungen, handeln. Dies wird auch durch analoge Beobachtungen von KAHLER und POLLAK an der Medulla oblongata von Hochdruckfällen, deren Nieren intakt waren, nahegelegt. Allerdings spricht das Fehlen solcher Befunde bei den von BORCHARDT untersuchten nierengesunden Fällen gegen eine wesentliche Bedeutung degenerativer Veränderungen der Zentrenganglienzellen für die Pathogenese der nicht renalen essentiellen Hypertonie. — Die Wirkung von CO auf den Blutdruck scheint durch zentrale Angiospasmen (HILLER, WEISSBERGER) bedingt zu sein; einen zentralen Angriffspunkt des Bleies lehnt PAL (3) ab, immerhin besteht die Möglichkeit einer anatomischen Schädigung (Mediaverkalkung) der Hirngefäße durch Blei (RÜHL) und zentral angiospastischer Zustände bei Bleivergiftung [VAQUEZ (1), CASTEX]. Postinfektiöse Endothelveränderungen der Hirngefäße haben KAUFFMANN (2) und DIETRICH (1) gefunden, was KAUFFMANN (2) an die Möglichkeit denken läßt, daß nach gewissen Infektionskrankheiten vorkommende Blutdrucksteigerungen durch derartige Gefäßläsionen im Bereich der Vasomotorenzentren bedingt sein könnten. Auch CASTEX mißt infektiösen und toxischen Einflüssen auf die

Zentren große Bedeutung bei, z. B. bei gewissen tropischen Amöbenerkrankungen (CASTEX und GREENWAY).

d) Hochdruck infolge anatomisch bedingter cerebromedullärer Zirkulationsstörungen.

Die Frage nach einem etwaigen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Bestehen cerebromedullärer Zirkulationsänderungen und arteriellem Hochdruck findet ihre Berechtigung in den an anderer Stelle besprochenen experimentell festgestellten Tatsachen, aus denen sich ergibt, daß durch lokale Minderdurchblutung der Vasomotorenzentren diese in einen Zustand erhöhter Erregung und Erregbarkeit versetzt werden und derart zu abnormen Blutdrucksteigerungen Anlaß geben, und außerdem in autoptischen Befunden, welche bei klinisch beobachtetem Hochdruck das Vorhandensein cerebraler Gefäßveränderungen als kausales Moment erscheinen lassen. — Abgesehen davon, daß die Annahme einer primär cerebral-ischämischen bzw. hypoxybiotischen Entstehungsweise von arteriellem Hochdruck von verschiedenen Autoren [MAYER, CUSHING (1), ROY und SHERRINGTON, STEWART, KAHLER, CASTEX, RAAB (2), HEYMANS und BOUCKAERT (2) u. a.] auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen vertreten worden ist, liegen einige eindrucksvolle autoptisch kontrollierte Einzelbeobachtungen vor, welche für eine ausschlaggebende Bedeutung cerebraler Gefäßveränderungen sprechen.

In dem geradezu klassischen Fall RIEBOLDs handelte es sich um eine mit 57 Jahren verstorbene Frau, bei der 20 Jahre hindurch arterieller Hochdruck bis 240 mm mit wiederholten cerebralen Insulten bestanden hatte. Die Obduktion ergab eine ausgedehnte Arteriosklerose der basalen Hirngefäße, besonders der Arteria basilaris und der beiden Arteriae fossae Sylvii sowie multiple Erweichungsherde älteren und frischeren Datums. — Die Nieren wogen zusammen 310 g, Oberfläche glatt, Rinde deutliche Zeichnung aufweisend, Pyramiden dunkel, Konsistenz fest. *Mikroskopisch ohne wesentliche Veränderung*, von einer kleinen Verdickung des interstitiellen Gewebes an der einen und anderen Stelle abgesehen. Glomeruli groß, deutlich, Gefäße frei von Sklerose; übrige Sektion ohne besonderen Befund.

RIEBOLD zieht aus dieser Beobachtung einer ungefähr 20 Jahre lang anhaltenden enormen Blutdrucksteigerung ohne Nierenläsion wohl als erster den klar ausgesprochenen Schluß, daß die „essentielle Hypertonie ein sehr wichtiges und wahrscheinlich frühzeitiges Symptom für eine Arteriosklerose der basalen Hirngefäße sei“.

Auch FAHR (1) beschreibt 2 Fälle von Hochdruck, die er ebenfalls auf cerebrale Arteriosklerose zurückführt, da die vorgefundenen Nierenveränderungen zu geringfügig waren, um als pathogenetischer Faktor angesehen werden zu können und schließt: „Daß die Drucksteigerung hier, wo die Nierenveränderungen nicht stärker sind wie in so vielen Fällen *ohne* Hypertonie, nicht von der Niere her entstanden ist, scheint mir sicher, eine cerebrale Ursache scheint mir hier wahrscheinlicher.“ Ebenso erwähnt KAHLER einen Fall (67jährige Frau) von Hochdruck mit Herzhypertrophie, cerebraler Gefäßsklerose und nur fettiger Degeneration der Nieren, den er für cerebral bedingt ansieht.

FRIEDRICH v. MÜLLER führt Fälle von Encephalomalacie auf arteriosklerotischer Basis mit starker Hypertonie und nicht sklerotischen Nieren an, ohne

allerdings deshalb der cerebralen Gefäßsklerose eine ursächliche Bedeutung für die Hypertonie zuzusprechen. — Bei HERXHEIMER und SCHULZ finden sich weitere Beobachtungen von Hochdruckfällen ohne Nierenveränderungen nach Veröffentlichungen von PAL (4), ASCHOFF (1), v. MONAKOW (1), JOHN, LOEB (1) und KOCH erwähnt; HERXHEIMER und SCHULZ selbst registrieren 12 derartige Fälle. GULL und SUTTON erwähnen Fibrose der Meningealgefäße bei Herzhypertrophie und unveränderten Nieren. In einem Fall von BORDLEY und BAKER mit lang dauerndem Hochdruck fanden sich Gefäßveränderungen in der Medulla oblongata, während die Nieren intakt waren.

An einem statistischen Material von 84 Apoplektikern und 52 Encephalomalaciefällen (zwischen 30 und 80 Jahren) zeigte LIPPMANN, daß fast alle Apoplektiker an Hochdruck leiden (93,9% der Fälle), bei vier Fünfteln der Apoplektiker bestand eine Sklerose der Hirngefäße, dagegen waren nur bei zwei Dritteln der Fälle Schrumpfnieren vorhanden. Von den Encephalomalaciefällen hatten 74,9% einen erhöhten Blutdruck, 59% hatten eine cerebrale Arteriosklerose, 65% hatten Schrumpfnieren. In 30% der Encephalomalaciefälle war als Grund der Erweichung nur eine reine Sklerose der Hirngefäße mit sekundärer Ischämie festzustellen. „Diese Fälle wiesen mit nur einer Ausnahme ganz starke Hypertonien auf, wobei auch betont sei, daß mehrere Fälle außer dieser Sklerose keinerlei anderen Organbefund darboten.“

BORCHARDT erwähnt Sklerosen der basalen Hirngefäße bei der Mehrzahl seiner Fälle von „genuiner“ Hypertonie, ebenso CUTLER bei allen von ihm untersuchten Hypertonikerleichen mit Ausnahme eines Falles von nephritischem Hochdruck. SACK, MAHNERT und BREGMANN fanden in 87% ihrer Hochdruckfälle Arteriosklerose der Hirngefäße, auch ASCHOFF (2) führt cerebrale Arteriosklerose als charakteristischen Befund bei Hypertonikern an, doch ziehen die letztgenannten Autoren aus diesen Befunden keine ausdrücklichen Schlüsse auf einen cerebral ischämischen Entstehungsmechanismus des Hochdruckes.

RÜHL, der sich eingehend mit der Verteilung arteriosklerotischer Veränderungen im Hypertonikerorganismus befaßt hat, hebt das Bestehen einer ausgeprägten Sklerose der Arterien und Arteriolen des Hirnstammes in allen Fällen von länger dauernder Hypertonie hervor. Er hat aber allerdings auch keinen Fall von Hochdruckarteriosklerose gesehen, bei dem nicht die Nieren mitergriffen gewesen wären und betrachtet die arteriosklerotischen Veränderungen als eine Folge funktionell bedingter Blutdruckschwankungen. Auf die Befunde RÜHLS betreffend die Verhältnisse in der Medulla oblongata werden wir noch weiter unten zu sprechen kommen.

HERXHEIMER und SCHULZ haben bei anatomischer Verarbeitung eines Materiales von 403 „essentiellen“ Hypertonikern (mit zumeist vorhandener Arteriosklerose der Nieren) in 44% Hirnblutungen festgestellt. 80% dieser Fälle zeigten schwere atherosklerotische Veränderungen der basalen Hirngefäße. Wie sich die Anzahl der vorgefundenen Basalsklerosen zu der Gesamtzahl der Hypertoniker (also die nicht apoplektischen 56% eingerechnet) verhält, ist aus der Statistik der beiden Autoren leider nicht ersichtlich.

Ich habe deshalb mehr als 1000 Krankengeschichten und Sektionsprotokolle aus der I. medizinischen Klinik und dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien sowie aus der Abteilung Prof. MÜLLER-DEHAM im Versorgungshaus der Stadt Wien und der Prosektur des Krankenhauses der Stadt

Wien einer Durchsicht unterzogen, welche unter Berücksichtigung aller Fälle, in denen Hirnsektionen vorgenommen worden waren, zu dem in Tabelle 2 wiedergegebenen Resultat führte.

Auch aus dieser Statistik ergibt sich eine besondere Häufigkeit von Hirngefäßveränderungen bei arteriellem Hochdruck (in 87% der Fälle), doch wurden Atheromatose der basalen Gefäße, Hirnblutungen und Erweichungen auch nicht selten in solchen Fällen angetroffen, bei denen kein Hochdruck beobachtet worden war. Hierin zeigt sich ein gewisser Unterschied gegenüber den Angaben von HERXHEIMER und SCHULZ, LIPPMANN u. a. hinsichtlich des fast immer (in 91% bzw. in 93,9%) bei Apoplektikern vorhandenen Hochdruckes. Dies mag zum Teil

Tabelle 2. Obduktionsstatistik aus Wiener Krankenanstalten
(Hochdruck und Hirngefäße).

Art der Fälle	Hirnbefunde	Zahl der Fälle der einzelnen Gruppen	Prozent	Durchschnittlicher Blutdruck in diesen Gruppen mm	Anmerkungen
Hypertonisch (131 Fälle)	Atheromatose der basalen Hirngefäße	70	53,4	193	Darunter 4 Fälle von Glomerulonephritis und Schrumpfniere
	Erweichungen und Hämorrhagien (keine Angabe bezüglich der Hirngefäße)	44	33,6		
	Keine Angabe bezüglich cerebraler Veränderungen	13	9,9	183	
	Basale Hirngefäße zart	4	3,0	174	
Nicht hypertonisch (83 Fälle)	Atheromatose der basalen Hirngefäße	13	15,6	133	Darunter 6 mit schwerer Herzinsuffizienz und 2 Tabiker
	Erweichungen und Hämorrhagien (keine Angabe bezüglich der Hirngefäße)	21	25,3		
	Keine Angabe bezüglich cerebraler Veränderungen	45	54,2	126	
	Basale Hirngefäße zart	4	4,8	110	

daran liegen, daß es sich in dem von mir durchgesehenen Material eines Altersversorgungshospitals vielfach um marantische Greise und schwer herzinsuffiziente Individuen gehandelt hatte, bei denen ein früher vielleicht hoch gewesener Druck nicht mehr zur Beobachtung kam. So betont z. B. BÖHNE, daß bei senilen Individuen ein Druck von 120—130 mm schon eine Hypertonie bedeuten kann, da altersatrophische Individuen normalerweise einen besonders niedrigen Blutdruck haben. Die Zahl der Fälle mit Hirngefäßveränderungen und Blutdruckerhöhung kann in dem angeführten Material also wohl höher eingeschätzt werden als es nach den terminalen Blutdruckmessungen den Anschein hat.

Von einigen Autoren ist der Versuch unternommen worden, durch genauere Untersuchung der feinen Gefäßverzweigungen in den Gegenden, in denen vermutlich die Vasomotorenzentren lokalisiert sind, Näheres über etwaige ursächliche Zusammenhänge zwischen lokalen Gefäßveränderungen der Zentrenregion und

Hochdruck in Erfahrung zu bringen. Als erste untersuchten BORDLEY und BAKER die Medulla oblongata (zwischen Obex und Mitte der Brücke) von 24 Arteriosklerotikern, von denen die eine Hälfte an arteriellem Hochdruck gelitten hatte, während in der anderen Hälfte der Fälle ein solcher nicht bestanden hatte. Die Autoren fanden bei den Hochdruckfällen regelmäßig Veränderungen an den kleinen Arterien, die in der anderen Gruppe fehlten, nämlich fibröse Verdickungen der Media, welche zuweilen sehr hochgradig sind, Deformation und Abblassung der Muskelkerne, hier und da Fettpartikeln zwischen den Muskelfasern und unter der Intima, ins Lumen vorgebuchtet, wobei die größeren Arteriolen mehr bezüglich der Intima, die kleinen mehr bezüglich der Media ergriffen zu sein pflegten. In einem der Hochdruckfälle fanden sich Veränderungen der kleinen Arterien nirgends sonst als im Gehirn (vgl. Abb. 11).

Die Angaben von BORDLEY und BAKER sind nicht unwidersprochen geblieben: CUTLER führte an 36 Leichen (18 davon Hypertoniker) nicht nur histologische Nachuntersuchungen durch, sondern verfertigte auch Röntgenstereogramme des verlängerten Rückenmarkes und der Brücke, nachdem er die kleinen Gefäße bis zu einer lichten Weite von 15 Mikren mit einer kontrastgebenden Masse injiziert hatte. Hierbei ergab sich, daß Veränderungen, wie sie BORDLEY und BAKER beschrieben hatten, nur in knapp der Hälfte der Hochdruckfälle zu finden waren. In den Injektionspräparaten dieser Fälle ließen sich nur vereinzelt Schlingelungen der Brücken- und Medullargefäße erkennen, manche zeigten Unregelmäßigkeiten des Lumens und der Gesamtquerschnitt der Gefäßlumina schien etwas herabgesetzt zu sein. Ein wesentlicher Unterschied in der Vollständigkeit der Gefäßfüllung schien jedoch gegenüber den nicht sklerotischen Präparaten nicht zu bestehen. CUTLER kommt also nur zu einer teilweisen Bestätigung der Befunde von BORDLEY und BAKER, betont aber, daß er keinen Fall von tatsächlich vorhandenen Medullargefäßveränderungen gesehen hat, bei dem nicht auch arterieller Hochdruck vorhanden gewesen wäre.

TUTHILL untersuchte die gleiche Region in 24 Fällen von arteriellem Hochdruck und in 35 Fällen mit normaler oder nur mäßig erhöhter Drucklage (100 bis 165 mm Hg). In der ersteren Gruppe fand sich analog den Ergebnissen CUTLERS eine beträchtlichere Sklerose der Medullar- und Ponggefäße in 50% der Fälle, bei den anderen bestand nur entweder Hyalinisierung ganz vereinzelter Gefäße oder eine verdickte Elasticaschicht. In der zweiten Gruppe mit mehr oder weniger normalem Blutdruck und ohne Herzhypertrophie zeigten immerhin 17% ebenfalls je ein hyalinisiertes Gefäß oder deren mehrere, was den Autor zur Ablehnung eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen jenen Gefäßveränderungen und der Hochdruckentstehung veranlaßt. — ROSENBLUETH und WASSERMANN fanden bei 4 Hypertoniefällen ebenfalls keine charakteristischen Veränderungen in der Zentrengegend.

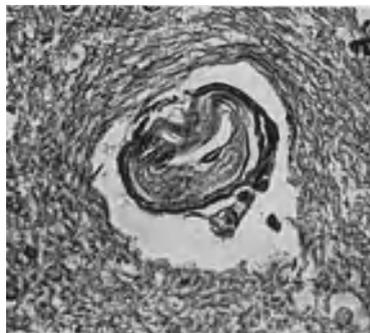


Abb. 11. Wandverdickung einer Arteriole in der Vasomotorenzentrenregion der Medulla oblongata bei Hochdruck (nach BORDLEY und BAKER). Die Abbildung verdanke ich Herrn Dr. JAMES BORDLEY III, Johns Hopkins Hospital, Baltimore Md. U.S.A.

Zu ganz negativen Resultaten gelangt endlich RÜHL, der ausdrücklich angibt, daß er selbst in Gehirnen, die im übrigen reichlich arteriosklerotische Veränderungen zeigten, gerade die Medullargefäße unverändert gefunden habe. Als Prädilektionsstelle der bei arteriellem Hochdruck „in bestimmten Hirngebieten ganz besonders schweren anatomisch abweichenden Gefäßveränderungen, wie sie in keinem anderen Organ gefunden werden“, bezeichnet er dagegen die vordere und hintere Partie des Hirnstammes und hier wieder den Bezirk der im allgemeinen senkrecht aus den großen Gefäßstämmen der Arteria cerebri media und der Arteria basilaris aufsteigenden Rami basales, die das Striatum, den Linsenkern und den Boden des vierten Ventrikels versorgen.

Was die allgemeinen Altersveränderungen der Hirngefäße auch ohne ausgesprochene Atheromatose betrifft, so beschreibt HACKEL als Characteristicum eine fortschreitende Verdickung der Intima. MÜHLMANN stellte schon verhältnismäßig frühzeitig einsetzende und bei Hypertonikern besonders hochgradig ausgebildete Lipoidansammlungen in den Intimaendothelien der Hirnarteriolen und -capillaren fest und hebt die damit zusammenhängende bedeutende Abnahme des cerebralen Gefäßquerschnittes im Alter überhaupt, besonders aber beim arteriellen Hochdruck hervor. Auch DURIG betont die Häufigkeit von Lipidsklerosen der Hirnarteriolen bei Hochdruckkranken höheren Alters. — Charakteristisch für die Altersveränderung der kleinen intracerebralen Arterien bei gleichzeitiger Atheromatose der größeren Gefäße ist nach WOLKOFF, BÖHNE, NEUBÜRGER (2) u. a. eine besonders ausgesprochene Neigung zur diffusen Verfettung der Intima mit Endothelwucherungen und Verengung des Lumens.

Ein Überblick über die bisher angeführten Untersuchungsergebnisse betreffend die cerebrale Gefäßversorgung bei arteriellem Hochdruck vom Typus der nicht glomerulonephritischen Hypertonie lehrt, daß in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle neben den üblichen arteriolosklerotischen Nierenveränderungen eine bereits makroskopisch erkennbare Atheromatose der Gehirngefäße, insbesondere der großen basalen Arterien besteht, ferner, daß ein solches Verhalten der Hirngefäße auch in einer ganzen Reihe von Hochdruckfällen beobachtet worden ist, deren Nieren gar nicht oder in nur so geringem Grade befallen waren, daß sie als pathogenetischer Ausgangspunkt für den Hochdruck kaum in Frage kamen. Der allgemeine cerebrale Gefäßquerschnitt ist bei Hochdruckkranken besonders stark verringert. Die feineren Hirngefäße sind insbesondere in der Gegend des Hirnstammes und an der Basis der Medulla oblongata schwer verändert, vielfach auch in der Medulla oblongata und Brücke in der Gegend der dort vermutlich lokalisierten Vasomotorenzentren.

Endlich haben wir noch die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß in alternden und besonders in arteriosklerotischen Hirnen der Gasaustausch zwischen Blut und zentralen Ganglienzellen leidet, sei es durch eine allmähliche Schädigung der Permeabilität der Capillarwände (wie sie z. B. MÜHLMANNs Verfettungsbefunde vermuten lassen), sei es durch eine solche der Zellwände selbst, wodurch ein lokaler Sauerstoffmangel im Innern der Zentrenzellen mit all seinen funktionellen blutdrucksteigernden Folgen zu erklären wäre.

Es ist vielleicht nötig, die Möglichkeit eines gestörten hämatocellulären Gasaustausches auch dort in Betracht zu ziehen, wo an sich genügend Anhaltspunkte für eine verminderte Hirndurchblutung vorliegen, denn nach den Untersuchungen von BOUCKAERT und HEYMANS (1) u. a. bedarf es — zumindest im

akuten Versuch am narkotisierten Tier — einer ziemlich hochgradigen Ischämie, um die Vasokonstriktionszentren in Erregung zu versetzen. — Die außerordentlich große Häufigkeit von Lipoidinfiltrationen der Wände der kleinen Hirngefäße beim Hochdruck und die Tatsache einer permeabilitätsschädigenden Wirkung des Cholesterins (WESTPHAL und HERRMANN) machen es wünschenswert, gerade die verschiedenen Zentrenregionen des Gehirnes und der Medulla oblongata, eventuell auch des Rückenmarkes, diesbezüglich besonders genau zu untersuchen, wobei zu bedenken ist, daß beträchtliche chemisch nachweisbare Cholesterinmengen der mikroskopischen Untersuchung entgehen können (BERBERICH und HOTTA). — NEUBÜRGER (1) betont übrigens, daß auch histologisch noch intakt erscheinende Hirngefäße funktionell geschädigt sein können.

Als ein die Blutversorgung der Zentren einschränkender Faktor wäre schließlich noch die von BÜHLER und VOLHARD (2) eingehend untersuchte und gewürdigte Starre der alternden zuführenden Gefäße in Betracht zu ziehen. RICKER (1) sagt, daß das sklerotische Hirngefäß vom tätigen Organ zur bloßen „Zuleitungsröhre“ degeneriert sei. Es ist leicht vorstellbar, daß auch eine verhältnismäßig geringfügige Einschränkung des Blutstromes zu höhergradigen funktionellen Folgeerscheinungen führen kann, wenn wir bedenken, daß das Gehirngewebe normalerweise eine 8—12mal so große Sauerstoffmenge benötigt als eine gleich große Muskelmasse (HILL und Mitarbeiter).

Wenn auch das bisher vorliegende morphologische Untersuchungsmaterial noch nicht einen eindeutigen Beweis für die Beziehungen zwischen verminderter lokaler Sauerstoffversorgung der Zentren und zentrogenen Hochdruckentstehung zu bieten vermag, so spricht doch schon jetzt die Mehrzahl der morphologischen Befunde ebenso wie eine geschlossene Reihe experimenteller Tatsachen im Verein mit noch zu besprechenden klinischen Beobachtungen so eindringlich für eine wesentliche Beteiligung der Vasomotorenzentren an der Entstehung des nicht nephritischen chronischen Hochdruckes, daß man meines Erachtens bei Außerachtlassung dieser Tatsachen genötigt wäre, sich auf einen noch weit unsichereren Boden zu begeben und zu noch viel weniger fest begründeten Hilfhypothesen seine Zuflucht zu nehmen. Jedenfalls erscheint es mir als gerechtfertigt, die oben entwickelten Anschauungen über den zentralnervös-hyoxibiotischen Faktor in der Entstehung der nicht glomerulonephritischen Dauerhypertonie bis auf weiteres zumindest als bestbegründete Arbeitshypothese beizubehalten.

e) Hochdruck infolge funktionell bedingter cerebromedullärer Zirkulations- und Gasaustauschstörungen.

Daß lokale Zirkulationsänderungen in verschiedenen Anteilen des Gehirnes nicht unbedingt an das Vorhandensein morphologisch faßbarer dauernder Veränderungen der Gefäßlumina gebunden sind, sondern auch durch vorübergehende funktionelle Gefäßkontraktionen oder -erschaffungen herbeigeführt werden können, ist eine heute als feststehend anerkannte Tatsache, welche sich nicht nur aus experimentellen (PENFIELD, FORBES und WOLFF, COBB u. a.) und zahlreichen klinischen Beobachtungen ergibt [OSLER, PAL (5), CASTEX, HILLER, KRAPF u. v. a.], sondern auch in anatomischen Befunden ihren sichtbaren Ausdruck findet. So beschreibt SPIELMEYER herdförmige Läsionen des Gehirnes ohne sichtbare Veränderungen der Arterien des nekrobiotischen Gewebsbezirkes

selbst oder seiner zuführenden Arterien, obgleich es sich in dem untersuchten Material um im übrigen teilweise arteriosklerotische Gehirne handelte. SPIELMEYER führt die gefundenen Veränderungen auf lokale funktionelle Zirkulationsstörungen zurück, wie sie sich besonders in bereits von Arteriosklerose ergriffenen Gehirnen ereignen. Funktionell vasomotorisch bedingte Rindenherde wurden ferner von BODECHTEL und von HILLER beobachtet, außerdem wurde von SCHWARTZ der Thalamus als eine Prädilektionsstelle funktionell ischämischer kleiner „Insulteinheiten“ erkannt, also eine Stelle des Gehirnes, die als für die zentrale Blutdruckregulation bedeutungsvoll gilt. WESTPHAL und BÄHR haben auf die Annahme intracerebraler Gefäßspasmen ihre — allerdings vielfach angefochtene — Theorie der Entstehung von Hirnhämorrhagien aufgebaut. Zwar hat PAL (5) wiederholt hervorgehoben, daß angiospastische Vorgänge im Gehirn hauptsächlich zum Symptomenbild der extrazentral toxisch bedingten Hochdruckformen gehören, doch finden sich auch bei der sog. „essentiellen“ Hypertonie ischämische „Insulteinheiten“ mit Nekrotisierung ohne sichtbare Gefäßläsion, besonders in den Stammganglien [HILLER, NEUBÜRGER (1)].

Die hier angeführten Beobachtungen geben natürlich hinsichtlich der Frage zentral-ischämisch bedingter Blutdrucksteigerungen keine unmittelbare Auskunft, sie beweisen nur grundsätzlich das Vorkommen schwerer, rein vasomotorisch-funktioneller cerebraler Zirkulationsstörungen, und zwar unter anderem auch in Gebieten, deren Schädigung für das Verhalten der zentralen Blutdruckregulation nicht gleichgültig sein dürfte (Stammganglien, Thalamus). Speziell die Medulla oblongata betreffend sind derartige Befunde bisher noch nicht erhoben worden, es sei denn, daß wir die Beobachtungen CEELENS (1) über Nekrosen in der Medulla bei Hochdruck nicht wie er als toxisch, sondern als ischämisch bedingt ansehen. Tatsächlich erscheint mir diese letztere Deutung der CEELENSchen Befunde im Hinblick auf die angeführten Analogien in anderen Hirnpartien als besser begründet.

Meine Ansicht über die Bedeutung intra- oder präzentraler Angiospasmen für die Entstehung arterieller Drucksteigerungen möchte ich folgendermaßen formulieren: In Fällen, in denen es noch nicht zu höhergradigen dauernden Veränderungen der prä- und intrazentralen Gefäße gekommen ist, in denen also noch keine anatomisch bedingte Verminderung der lokalen Blutversorgung besteht, können funktionelle, insbesondere angiospastische lokale Zirkulationsstörungen der (besonders krampfbereiten) präsklerotischen Gefäße eintreten. Diese lokal anämisierenden Angiospasmen werden die Vasomotorenzentren — je nach ihrer Intensität und Dauer — entweder bloß in einen vorübergehenden Erregungs- und Übererregbarkeitszustand versetzen (durch intrazentrale hypoxybiotische Säuerung) oder sie werden in den Zentren vielleicht unter Umständen auch dauernde celluläre Schäden hinterlassen. Das Stadium der bloßen Krampfbereitschaft und vorübergehenden Erregung der Zentren könnte im klinischen Verlauf der „essentiellen Hypertonie“ dem Stadium des „labilen“ Hochdruckes entsprechen. (GRASSET hat in Analogie zu den bekannten lokalen Kontraktionszuständen präsklerotischer Gefäße der Peripherie den Ausdruck „intermittierendes Hinken der Zentren“ geprägt.)

Daß sowohl die Druckschwankungen bei der labilen als die dauernde Belastung durch die fixierte Hypertonie dazu beitragen werden, das weitere Fortschreiten der cerebralen Gefäßveränderungen zu begünstigen, ist höchst wahrscheinlich,

doch sei hier mit allem Nachdruck betont, daß ich im Gegensatz zu RÜHL, NEUBÜRGER (1) u. a. die funktionellen und anatomischen cerebralen Gefäßveränderungen beim nicht glomerulonephritischen arteriellen Hochdruck nicht ausschließlich als einen bloßen Folgezustand, sondern vielmehr als eine primäre Hauptursache der „essentiellen“ Drucksteigerungen auffasse.

In die Gruppe der arteriellen Drucksteigerungen infolge funktioneller Durchblutungsstörungen der Vasomotorenzentren gehören wahrscheinlich auch diejenigen nach CO-Vergiftung (HILLER, WEISSBERGER), im Klimakterium (HILLER), soweit noch nicht arteriosklerotische Veränderungen daran beteiligt sind, nach Gehirnerschütterungen und sonstigen Schädeltraumen (BISCONS und MERCIER, MOUTIER, SEGERATH, BEIGLBÖCK, s. S. 526), eklamptische Extrasteigerungen des Blutdruckes beim toxischen Hochdruck nach PAL (5), vielleicht auch ein Teil der mit glomerulonephritischen Prozessen einhergehenden länger dauernden Hochdruckformen (s. S. 532), Extradrucksteigerungen bei der Urämie und die manchmal bei Cerebrospinalues und kongenitaler Lues der Kinderbeobachteten Blutdruckerhöhungen [BRENNIEL, KAUFFMANN (3)].

f) Läsionen der pressoreceptorischen Aorten- und Carotisfelder und Hochdruck.

BITTORF (1910) hat unter Berufung auf histologische Befunde OGUROS die Annahme ausgesprochen, daß arterieller Hochdruck durch arteriosklerotische Schädigung der in der Aortenwand gelegenen Endigungen depressorischer Nervenfasern hervorgerufen werden könne, was von JAQUET, MORITZ und PAWINSKI anerkannt, dagegen von OKUNEFF auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen bezweifelt wurde. KAHLER erhebt den berechtigten Einwand, daß im Tierexperiment (HIRSCH und STADLER, BRUNS und GERMER) der Blutdruck nach Depressorendurchschneidung nur vorübergehend erhöht ist.

Im ASCHOFFSchen Institut hat HASSELBACH bei 72 Leichen aller Altersklassen, darunter bei 19 Hypertonikern, den Sinus caroticus untersucht. Nur in dreien unter sämtlichen Fällen fanden sich keine atheromatösen Veränderungen. In den anderen erwies sich das Gebiet der Carotis interna, in dem nach DE CASTRO die Endverzweigungen der blutdruckregulierenden Sinusnerven liegen, als gewöhnlich am schwersten befallen. Eine Beziehung zwischen dem Vorhandensein solcher Veränderungen und dem Bestehen von Hochdruck ergab sich jedoch nicht, der Blutdruck war in Fällen mit schwersten lokalen Atheromatosen normal gewesen und umgekehrt. Bei den 19 Hypertonikern fanden sich ganz verschiedengradige Veränderungen von ganz geringen bis zu den höchsten Ausmaßen. — Zu gleichen Ergebnissen gelangte KEELE auf Grund eines Materiales von 8 Hypertonikern. — Übrigens hat schon L. MEYER (1) (1876) auf die besondere Häufigkeit atherosklerotischer Veränderungen am Bulbus caroticus auch ganz junger Leute mit im übrigen intaktem Gefäßsystem hingewiesen.

Von der Erwägung ausgehend, daß die Veränderungen der inneren Gefäßwand für eine etwaige Läsion oder ein Intaktbleiben der in der Adventitia verlaufenden Reflexnerven nicht unbedingt maßgebend seien, hat SUNDER-PLASSMANN die adventitiellen Nervengeflechte selbst einer genauen Untersuchung unterzogen und auch bei schwerster Atheromatose und Verkalkung der Gefäßwand vollkommen bis in die feinsten Einzelheiten unversehrt gefunden. Auch HASSELBACH konnte an den Sinusnerven keine Veränderungen feststellen,

ebensowenig irgendwelche entzündlichen Erscheinungen oder Obliterationen der Vasa vasorum. Wenn er daraus den Schluß zieht, daß „in dieser Richtung die Klärung des Hochdruckproblems anscheinend nicht zu suchen“ sei, so mag dies für die rein morphologische Seite der Frage zutreffen, doch soll hier auf ein von HERING (4) zuerst vorgebrachtes und von SUNDER-PLASSMANN übernommenes Argument hingewiesen werden, welches doch noch eine meines Erachtens recht einleuchtende Möglichkeit offenläßt: HERING (4), MEHRMANN, SUNDER-PLASSMANN u. a. haben beobachtet, daß bei hochgradiger, selbst bei äußerlich tastbarer Arteriosklerose des Sinus caroticus der blutdrucksenkende Reflex durch Druck auf den Sinus sich besonders leicht und in besonderer Intensität auslösen läßt, unter Umständen sogar mit tödlichem Ausgang (PRUSIK und HERLES). Gerade dieses Verhalten aber ist nicht ein Beweis für ein trotz der Gefäßverkalkung ungestörtes Weiterbestehen des physiologischen Sinusreflexes, sondern spricht für das gerade Gegenteil: Wenn die Innenwand der Carotis interna in eine starre Platte bzw. in ein verkalktes Rohr umgewandelt ist, kann der sonst normalerweise durch Steigerung des Innendruckes und Dehnung der gesamten Gefäßwand auf die adventitiellen Nervengeflechte wirkende mechanische Dehnungsreiz nicht zur Geltung kommen, die Sinusreflexe sind, wie sich SUNDER-PLASSMANN ausdrückt, „blockiert“. Andererseits aber wird der von außen mit dem Finger ausgeübte Druck die empfindlichen Sinusnerven der Adventitia nicht wie sonst gegen die verhältnismäßig nachgiebige Blutsäule in der Carotis drängen, sondern gegen den harten Widerstand der verkalkten Arterieninnenwand pressen und sie derart ganz besonders stark mechanisch erregen.

Ausfall des vom Sinus caroticus her blutdrucksenkenden Regulationsreflexes führt bekanntlich zu mehr oder weniger hemmungslosen zentrogenen Blutdrucksteigerungen und es ist vorstellbar, daß das Zustandekommen oder Ausbleiben eines solchen Hochdruckfaktors bei bestehender Arteriosklerose der Sinusgegend davon abhängt, wieweit die mechanische Isolierung der Nervenendigungen gegenüber dem Einfluß des arteriellen Innendruckes gediehen ist.

g) Zentrogener Hochdruck und Nieren.

Die Frage unmittelbarer Zusammenhänge zwischen dem Bestehen zentrogener Hochdruckformen und morphologisch erfaßbaren Veränderungen der Nieren muß zunächst von zwei Gesichtspunkten aus betrachtet werden: erstens von dem einer etwaigen sekundären („toxischen“) Beeinflussung der Zentrenfunktion bei primärer Nierenschädigung; zweitens von dem entgegengesetzten, nämlich einer Schädigung der Nieren infolge der Einwirkung des zentrogen gesteigerten Blutdruckes auf die Nierengefäße.

Über den ersten Punkt ist wenig zu sagen, da diesbezüglich nur sehr spärliche morphologische Untersuchungen vorliegen. Die bereits (S. 491) angeführten Befunde CEELENS (1) betreffend medulläre Zellnekrosen usw. bei Nierenkrankungen sind für eine direkte toxische Läsion der betreffenden Zellgruppen wohl nicht beweisend (was übrigens auch CEELEN selbst zugibt). Immerhin scheint, wie dies unter anderen von PAL (5) hervorgehoben wird, beim Vorhandensein renaler Schädigungen nephritischer Natur sowie bei Bleivergiftungen und Schwangerschaftsnephropathien eine besondere toxisch bedingte Krampf-

bereitschaft der Hirngefäße zu bestehen. Die Feststellung der Anwesenheit vaso-konstriktorischer Stoffe im Liquor cerebrospinalis nierenkranker Hochdruckfälle durch BOHN (1) stimmt damit überein. — Daß lokale Angiospasmen im Gebiet der cerebromedullären Vasomotorenzentren zu vorübergehend funktionellen oder auch zu dauernd „läsionellen“ zentrogenen Blutdrucksteigerungen führen können, haben wir bereits auseinandergesetzt.

Bei längerem Anhalten ursprünglich peripher ausgelöster nephrogener Drucksteigerungen kann es zu einer sekundären Belastungssklerosierung der Hirngefäße im Sinne RÜHLs und zu einem dauernden Circulus vitiosus peripherer und zentrogenen Drucksteigerungen kommen. Einen lehrreichen Fall dieser Art hat REDWOOD veröffentlicht: 11jähriges Mädchen mit einer Nephropathie vom entzündlichen Typus und Niereninsuffizienz. Dauernder arterieller Hochdruck zwischen 170 und 230 mm Hg. Während eines dem Tode vorausgehenden komatösen Zustandes stieg der Druck auf 290 mm. Die Autopsie ergab eine hochgradige Arteriosklerose aller großen und kleinen Hirngefäße.

Daß Nierenveränderungen im Sinne der Arteriosklerose zu den regelmäßigsten an Hypertonikerleichen feststellbaren Erscheinungen gehören, ist eine allgemein bekannte Tatsache (HERXHEIMER und SCHULZ, dort auch Literatur, RÜHL). Sie bildet die Grundlage der besonders durch ROMBERG (1) vertretenen, noch immer weitverbreiteten Annahme einer primär renalen Genese der Mehrzahl aller chronischen Hochdruckfälle. Andererseits ist aber, wie auf S. 492 erwähnt, eine ganze Anzahl nierengesunder Hochdruckfälle mit isolierten schweren cerebralen Gefäßveränderungen beschrieben worden und die Zahl solcher Beobachtungen wäre gewiß wesentlich größer, wenn bei Hypertonikersektionen die großen und besonders die kleinen Hirngefäße mit der gleichen Konsequenz und Genauigkeit untersucht würden, wie es bezüglich der Nierengefäße geschieht. — Zweifellos spielen in der großen Menge der Hochdruckfälle beide — zentrale und renale — Faktoren eine wichtige Rolle, beide auf Grund lokaler Gefäßveränderungen im Gehirn einerseits und in den Nieren andererseits. Ein beträchtlicher Prozentsatz aller chronischen Hochdrucke ist deshalb wohl als in die Kategorie der Mischformen gehörig anzusehen. Hierfür sprechen nicht nur die morphologischen Befunde, sondern auch verschiedene klinische Beobachtungen (s. S. 536f.).

Die Erwähnung dieses Umstandes führt uns zu der zweiten anfangs aufgeworfenen Frage: Stehen die beim Hochdruck gefundenen anatomischen Nierenveränderungen in einem kausalen Abhängigkeitsverhältnis zum zentrogenen Hochdruck? Kommen sie etwa erst durch die bei zentrogenem Hochdruck herrschende hämodynamische Belastung der Nierengefäße zustande? Für die akut entzündlichen Erscheinungen der Glomerulonephritis ist diese Frage von vornherein zu verneinen. Anders steht es mit den Erscheinungsformen der Nephrosklerose. Das gelegentliche Vorkommen von Nierenarteriosklerose ohne Hochdruck und Herzhypertrophie [v. MONAKOW (2), BANSI, KIMMELSTIEL u. a.] spricht gegen eine absolute Abhängigkeit von arteriellen Drucksteigerungen, allerdings zeigen sich im klinischen Verlauf der Hochdruckentwicklung gewöhnlich zuerst die Anzeichen der „essentiellen“ (zentrogenen), renal noch nicht komplizierten Hypertonie, zu denen erst später die Kriterien einer Nierenläsion und der peripher-toxischen Drucksteigerungsmechanismen vom Typus der arteriosklerotischen „genuinen“ Schrumpfniere hinzutreten. Damit ist jedoch eine

ursächliche Abhängigkeit vom Hochdruck noch nicht bewiesen, da es sich sehr wohl um eine mehr oder weniger parallele Entwicklung cerebraler und renaler Gefäßveränderungen auf gleicher Grundlage handeln kann, die bloß von der Niere aus erst in einem späteren Zeitpunkt zu erkennbaren Funktionsstörungen führen. Hierfür sprechen auch die neuen Untersuchungen von KIMMELSTIEL, die zu dem Schluß führen, daß nur sehr weit vorgeschrittene benigne Arteriosklerosen der Nieren zu einer wesentlichen Einengung der renalen Strombahn, zu Parenchymschädigungen der Nieren und damit zur Hochdruckentstehung Anlaß geben.

Die autoptische Untersuchung dreier Kaninchen mit rein extrarenal ausgelöstem „Entzügelungshochdruck“ aus der Versuchsserie von KOCH, MIES und NORDMANN ergab bei 2 Tieren eine Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Bei diesen beiden Tieren fanden sich an den Nierenarterien Wandverdickungen, aber keinerlei Abweichungen vom normalen histologischen Bau. Die Nierenfunktion — geprüft am Ausfall des Wasserbelastungsversuches nach VOLHARD — ergab selbst bei monatelang im Zustand des Entzügelungshochdruckes gehaltenen Tieren keine wesentlichen Abweichungen von der Norm (mündliche Mitteilung von Herrn Prof. KOCH). — Neuestens haben auch HAMPERL und HELLER die Nieren von nach DIXON und HELLER durch Liquorblockade hypertonisch gemachten Hunden nach monatelang andauerndem zentrogenem Hochdruck untersucht und praktisch unverändert gefunden. Auch bei diesen Tieren zeigten sich keine höhergradigen Funktionsstörungen von seiten der Nieren.

Wenn auch das Ergebnis derartiger Versuche nur mit einiger Reserve auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen ist, so kann doch gesagt werden, daß zwar das Bestehen eines lange Zeit — etwa Jahre hindurch — anhaltenden, primär rein zentrogenen Hochdruckes für den Zustand der Nierengefäße und damit für die Funktion der Nieren nicht ganz gleichgültig sein dürfte, daß aber die Ursache der so oft bei chronischen Hochdruckerkrankungen gefundenen arteriosklerotischen Nierenveränderungen [FAHR (1), HERXHEIMER und SCHULZ u. a.] wohl nicht nur in der Erhöhung des Blutdruckes, sondern auch in den gleichen primär gefäßverändernden sklerosierenden Stoffwechsel-Noxen besteht, die in gleicher Weise für die zur Blutdrucksteigerung führenden Gefäßveränderungen im Gehirn verantwortlich zu machen sind.

Hier sei endlich nochmals der experimentellen Befunde BRAUNS bezüglich eines Ausbleibens zentrogenen Drucksteigerungen nach Entnervung der Nieren gedacht. Sollten die von BRAUN angekündigten Kontrollversuche die Möglichkeit ausschließen, daß es sich etwa um einen unbeabsichtigten Nebeneffekt (Schädigung des abdominellen Gefäßtonus durch Nervenläsionen während der Operation oder dgl.) gehandelt hat, dann wäre aus diesen Beobachtungen der wichtige Schluß zu ziehen, daß primär zentrogene Drucksteigerungen nur bei normalen Innervationsverhältnissen der Niere zustande kommen können, daß also das Bestehen eines klinischen Hochdruckes eine mehr oder weniger intakte Innervation der Nieren anzeigt.

E. F. MÜLLER und W. RIEDER haben jüngst einen Fall von Schrumpfniere mitgeteilt, bei dem im suburämischen Zustand eine einseitige Nierenentnervung nicht nur zu einer Besserung der Nierenfunktion und des Allgemeinzustandes, sondern auch zu einem Absinken des Blutdruckes von 200 auf 140 mm führte. Ähnliches beobachteten H. BERNHARDT bei doppelseitiger und ZINNER bei

einseitiger Nierenentnervung. Als Ursache dieses Effektes kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht: a) Ausschaltung eines von BRAUN und SAMET vermuteten blutdrucksteigernden Reflexes, der von den pathologisch minder-durchbluteten Nieren über die Zentren zustande kommen soll, b) Abnahme der Bildung pressorischer Substanzen infolge der Besserung der Nierendurchblutung, c) vielleicht eine bei der Operation wohl fast unvermeidliche Mitläsion (Zerrung usw.) der für den Tonus der abdominellen Gefäßgebiete und damit für die Höhe des Blutdruckes verantwortlichen Nervengeflechte des Plexus coeliacus usw., also ein von den Nieren unabhängiger Nebeneffekt. Hierfür spricht z. B. die allmähliche Rückkehr des Blutdruckes zur ursprünglichen Höhe im Fall ZINNERS.

h) Zentrogener Hochdruck und peripheres Gefäßsystem.

Der von GULL und SUTTON eingeführte Begriff einer allgemeinen Arterio-capillarfibrose der kleinen und kleinsten Gefäße als Ursache des arteriellen Hochdruckes, von MÜNZER u. a. übernommen, wurde 1923 von VOLHARD abgelehnt, teils deshalb, weil die histologischen Befunde zur Erklärung einer Drucksteigerung nicht ausreichen, teils mit Rücksicht auf das Vorkommen von Druckschwankungen, die bei einer rein anatomisch bedingten Erhöhung des Blutdruckes kaum denkbar wären.

In seinem neuen großen Werk aus dem Jahre 1931 (2) hat VOLHARD seine ursprünglich jede gefäßanatomische Erklärung des Hochdruckes aufs schärfste ablehnende Auffassung (3) insofern geändert, als er den von BÜHLER beschriebenen Altersveränderungen des peripheren Gefäßsystems eine ausschlaggebende Bedeutung für das Zustandekommen der essentiellen Hypertonie bzw. des „roten“ Hochdruckes beimißt. BÜHLER hat eine mit fortschreitendem Lebensalter zunehmende Elastizitätsverminderung und Minderweitbarkeit der Arterien festgestellt, welche nach VOLHARD (2) durch Erhöhung des peripheren Widerstandes zur Hebung des Blutdruckniveaus beiträgt. Da aber auch bei diesen Hochdruckformen beträchtliche Schwankungen nach abwärts vorkommen (z. B. im Fieber) und demnach eine derart rein anatomische Erklärung des Hochdruckes nach wie vor unbefriedigend bliebe, stellt VOLHARD (2) die Hilfhypothese einer gewissermaßen tonischen Abwehrstellung der von abnorm weit vordringenden Pulswellen getroffenen kleinen Arterien (nach W. R. HESS) auf. Diese letztere Annahme deckt sich mit der Auffassung PALS (7), betreffend eine zentrogene tonische Starre der kleinen Gefäße bei der „primären“ Hypertonie, nur eben mit dem Unterschied, daß VOLHARD diesen Zustand als von der Peripherie, PAL dagegen als von den Zentren her ausgelöst betrachtet. — Allgemeine Geltung dürfte allerdings der „histiogenen“ Theorie VOLHARDS auch für fixierte Hochdruckfälle nicht zukommen, da, wie wir noch hören werden, auch bei solchen Fällen, z. B. in der Narkose, der Druck ohne wesentliches Nachlassen der Herztätigkeit bis zur Norm und darunter gesenkt werden kann, was für einen vorwiegend nervös-funktionellen Mechanismus des Hochdruckes spricht. Überdies kommen anhaltende Drucksteigerungen vom „roten“ Typus auch bei jugendlichen Individuen vor, bei denen die von BÜHLER beschriebenen Altersveränderungen der Gefäße kaum eine Rolle spielen dürften, während eine Arteriosklerose z. B. der Hirngefäße schon bei Kindern beobachtet worden ist.

Die früher weitverbreitete Vorstellung ALLBUTTS (1) von einer blutdrucksteigernden Wirkung der allgemeinen Arteriosklerose ist durch die Untersuchungen von DUNIN, SAWADA, PAL (6) u. a. derart in Mißkredit geraten, daß heute manche Autoren geneigt sind, jeden Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Hochdruck zu leugnen. Demgegenüber möchte ich betonen, daß wir zwar tatsächlich nicht die allgemeine Arteriosklerose, wohl aber die im Gehirn lokalisierten arteriosklerotischen Gefäßveränderungen als sehr wichtige und häufige Ursachen krankhaften arteriellen Hochdruckes anzusehen haben. Dazu kommen die arteriosklerotischen Veränderungen der Nieren, die wahrscheinlich ebenfalls zu Erhöhungen des Blutdruckes zu führen vermögen (s. S. 536), vielleicht auch die Arteriosklerose des Sinus carotici.

i) Hochdruck infolge endokriner Einflüsse auf die Hirngefäße.

Morphologische Anhaltspunkte für eine hormonale Beeinflussung der Vasomotorenzentren liegen nur insofern vor, als bestimmte morphologisch feststellbare Veränderungen endokriner Drüsen mit der Entwicklung einer allgemeinen Arteriosklerose, einschließlich einer solchen der Hirngefäße in engem Zusammenhang zu stehen scheinen. Die Nebennieren veranlassen nicht nur durch Sekretion des rein peripher angreifenden Adrenalins akute Blutdrucksteigerungen, sondern scheinen auch — besonders bei dauernder Überfunktion, wie sie bei Hyperplasien und Tumorbildungen vorkommt — zur Entstehung morphologischer Gefäßveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose zu führen, worauf neuerdings besonders PAUL hingewiesen hat. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich sowohl um toxische Schädigungen durch das Adrenalin selbst als um solche, die durch Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels unter dem Einfluß der Nebennierenrinde zustande kommen. — Eigentümliche Beziehungen scheinen zwischen den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens und der Pathogenese arteriellen Hochdruckes zu bestehen. BERBLINGER hat bei Hypertonikerleichen in ungefähr zwei Dritteln der Fälle eine deutliche Vermehrung der Basophilen gefunden. Noch auffallender ist die Regelmäßigkeit des Vorkommens von arteriellem Hochdruck bei der sog. CUSHINGSchen Krankheit, einem komplizierten Krankheitsbild, welches durch das Vorhandensein eines — oft nur winzig kleinen — basophilen Vorderlappenadenoms bedingt zu sein scheint [CUSHING (2), RUTISHAUSER, RAAB (9); s. auch S. 527]. In mehreren obduzierten Fällen dieser Art fand sich eine hochgradige Arteriosklerose, und zwar schon bei jugendlichen Individuen (18—36 Jahre). Auch KAHLER erwähnt einen offenbar zu dieser Gattung gehörigen Fall mit auffallender Vermehrung der Basophilen, Hirnarteriosklerose und Hochdruck. Da beim Morbus CUSHING gewöhnlich auch eine Hyperplasie der Nebennierenrinde (in 12 von 18 daraufhin untersuchten Fällen) gefunden wurde, muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es sich hier um zwar unter Mitwirkung der Hypophyse, aber letzten Endes ebenfalls interrenal verursachte Hochdruckformen vom cerebral-sklerotischen Typus handeln dürfte [Literatur bei RAAB (9)]. Auf die hierbei wahrscheinlich maßgebenden Störungen des Cholesterinstoffwechsels hat E. J. KRAUS hingewiesen. Ob der basophile Apparat der Hypophyse auch unter mehr physiologischen Verhältnissen zur allmählichen Hochdruckentstehung beiträgt, muß noch dahingestellt bleiben, erscheint aber mit Rücksicht auf die Befunde BERBLINGERS nicht unwahrscheinlich.

Auch die Frage, ob das häufig die Hochdruckentstehung fördernde Erlöschen der Keimdrüsen — welches übrigens verfrüht auch zum Bilde der CUSHINGSchen Krankheit gehört — auf dem Wege eines hypophysär-interrenalen Mechanismus zu Veränderungen der Hirngefäße führt, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die Schilddrüse scheint keinen unmittelbaren Einfluß auf die Hochdruckentstehung auszuüben (Literatur bei CASTEX, TROELL), dagegen wird — besonders seit der durch das Insulin möglich gewordenen Lebensverlängerung der Diabetiker — vielfach ein ungemein häufiges Zusammentreffen von Diabetes mellitus mit Arteriosklerose und Hochdruck betont [HITZENBERGER, MARAÑON (1), KYLIN, JOSLIN u. a.], wobei es sich zumeist gerade um die als zentrogen aufzufassenden Hochdrucktypen handelt. Die in jüngster Zeit beigebrachten Anhaltspunkte für hypophysäre Faktoren auch in der Pathogenese der Zuckerkrankheit (STEPPUHN, HOUSSAY, LUCKE), sowie die für den Diabetes charakteristischen Veränderungen des Cholesterinstoffwechsels lassen auch hier wieder an ähnliche Vorgänge denken, wie sie in extremem Grade bei der — ebenfalls häufig mit Diabetes und Hypercholesterinämie einhergehenden — CUSHINGSchen Krankheit zum Hochdruck führen, wobei es zu funktionsstörenden Sklerosierungen und Verfettungen der Gefäße der Vasomotorenzentren kommen dürfte.

Die Häufigkeit des Bestehens arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und arteriellen Hochdruckes bei dem Krankheitsbild der Polycythaemia rubra (GEISBÖCK) sowie das wiederholt beobachtete Vorhandensein einer Polycythaemie auch im Rahmen des Morbus CUSHING läßt endlich auch da Zusammenhänge ahnen, deren Einzelheiten freilich noch ganz im Dunkeln liegen. EPPINGER (1) und GEISBÖCK selbst führen den Hochdruck bei der Polycythaemie auf die gleichzeitig bestehende Arteriosklerose zurück.

Erwähnt sei schließlich das anscheinend einer gewissen Gesetzmäßigkeit unterliegende Zusammentreffen von Arteriosklerose und Hochdruck einerseits mit Fettleibigkeit andererseits (ASCHNER, FABER, HUNTER und ROGERS, DUNHAM u. a.), insbesondere bei folgenden Zuständen: Menopause, Diabetes mellitus, CUSHINGSche Krankheit, sowie die nicht nur von BERBLINGER bei Hochdruck, sondern von KRAUS und TRAUBE und ZEYNEK auch bei Fettleibigkeit beschriebene Vermehrung der basophilen Zellen des Vorderlappens.

Einen beim klinischen Hochdruck auf die Vasomotorenzentren ausgeübten erregenden Einfluß des Hinterlappenhormones (vgl. HELLER und KUSUNOKI, ANSELMINO und HOFFMANN) vermutet CUSHING (3), der bei Leichen von Eklampthischen und Hypertonikern eine Invasion von basophilen Zellen des Vorderlappens in die Pars intermedia und posterior der Hypophyse feststellte und eine hormonale „Aktivierung“ der letzteren annimmt.

Zusammenfassung.

Blutdrucksteigerungen, die nach Hirnblutungen oder während der Entwicklung von Hirntumoren auftreten, dürften teils durch irradiierende Reizwirkung, teils durch direkten mechanischen Druck auf die zuführenden Blutgefäße der vasokonstriktorischen Zentren und auf diese selbst, teils vielleicht auch durch Zerstörung depressorischer Zentralstellen zustande kommen.

Bei Fällen von Poliomyelitis mit akuten hochgradigen Blutdruckerhöhungen sind circumscribte Läsionen in der Gegend der medullären Vasomotorenzentren nachgewiesen worden. Ähnliches scheint auch bei Encephalitis vorzukommen.

Direkte toxische Schädigungen der Ganglienzellen der Vasomotorenzentren (bei Nierenerkrankungen, CO-, Bleivergiftung usw.) sind vermutet worden, aber nicht durch ausreichende morphologische Befunde erwiesen.

Das Bestehen lokaler Zirkulationsstörungen in den Vasomotorenzentren des Gehirnes und der Medulla oblongata bei den „essentiellen“ bzw. nicht nephrogenen Hochdruckfällen ergibt sich aus folgenden Feststellungen: a) besondere Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen der großen und kleinen Hirngefäße in diesen Fällen; b) Vorkommen schwerer chronischer Hochdruckfälle mit intakten Nieren aber hochgradiger Hirnarteriosklerose; c) häufig nachweisbare Gefäßveränderungen in der oberen Medulla und hinteren Brücke von Hypertonikergehirnen; d) im Alter zunehmende Starre der zuführenden Hirngefäße; e) mit dem Alter zunehmende und besonders bei Hypertonikern gefundene sklerotische Veränderungen der kleinsten Hirngefäße (besonders diffuse Verfettung) und Abnahme des cerebralen Gefäßquerschnittes im Alter; f) lokale Schädigungen des Hirngewebes (auch in der Medulla oblongata) ohne morphologisch feststellbare Gefäßveränderungen als Folge funktioneller lokaler Angiospasmen.

Überdies darf vielleicht eine durch Veränderung sowohl der Capillarwände als der Wände der Ganglienzellen besonders im Alter zunehmende Störung des hämatocellulären Gasaustausches in den Zentren angenommen werden, wobei die permeabilitätsschädigende Wirkung des Cholesterins eine Rolle spielen dürfte.

Atheromatose und Verkalkung der Sinus carotici sind ein sowohl bei Normotonen als bei Hypertonikern ungemein häufiger Befund. Sie mögen unter Umständen zur Hochdruckentstehung dadurch beitragen, daß sie rein mechanisch die den depressorischen Sinusreflex auslösende direkte Druckwirkung des Arterieninhaltes auf die adventitiellen Sinusnervenendigungen durch Zwischenschaltung starrer Kalkschichten usw. verhindern.

Hirn- und Nierenarteriosklerose bzw. -arteriolosklerose laufen nebeneinander her. Vielen chronischen Hochdruckfällen liegen beide Formen der Arteriosklerose in verschiedenem Ausmaß gleichzeitig zugrunde, überdies vielleicht auch die oben erwähnten Veränderungen der Sinus carotici; auch die mit dem Alter zunehmende allgemeine Elastizitätsverminderung der Gefäße kann zur Erhöhung des Blutdruckes beitragen.

Das besonders häufige Vorkommen von Hochdruck bei gewissen endokrinen Störungen (Hyperplasie der Nebennierenrinde, Vermehrung der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, Diabetes mellitus usw), ebenso bei der Polycythämie, dürfte im wesentlichen auf der Entwicklung arteriosklerotischer Zirkulations- und Gasaustauschstörungen im Zentrengebiet, vielleicht auch auf einer direkten hormonalen Erregung der Zentren beruhen.

5. Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Frage zentrogener Hochdruckformen.

a) Blutgase und Hochdruck.

Wir haben an anderer Stelle (S. 474) schon aus tierexperimentellen Untersuchungen ersehen, daß die normale CO₂-Spannung des Blutes teilweise zur Erhaltung des zentralen Vasomotorentonus beiträgt. — Beim normotonen Menschen

haben VINCENT und THOMPSON, HILL und FLACK (2), MANDOWSKY u. a. bei angestrenzter Hyperventilation stärkere Blutdrucksenkungen gesehen, dagegen ändert sich der Blutdruck normaler Menschen während ruhigen Tiefatmens im allgemeinen gar nicht oder nur wenig. Nach COLLIN, DENSHAM und WELLS, SCHNEIDER, VOIT und CYBA und eigenen Untersuchungen (1) (s. Tabelle 3) ergab sich keine Senkung in je etwa 60% der Fälle; die in den übrigen Fällen eingetretenen Senkungen lagen zumeist innerhalb der spontanen Schwankungsgrenzen und betragen bei SCHNEIDER maximal 12, bei VOIT und CYBA während „maximaler“ Hyperventilation 10—15 mm, in meinem Material maximal 11 mm. CORBINI beobachtete Senkungen von 5—30 mm, PROGER und AYMAN sahen bei allerdings nur 3 Normalfällen, aber bei wiederholter Untersuchung kein Absinken des Blutdruckes. Hypotoniker verhalten sich nach VOIT und CYBA vollkommen refraktär.

Ganz anders reagiert der Blutdruck der meisten hypertonischen Individuen auf Hyperventilation. Als erster hat TIRALA darauf hingewiesen, daß bei Hochdruckkranken der Blutdruck durch Hyperventilation zumeist beträchtlich gesenkt wird. Über gleichartige Beobachtungen berichtete RAPPAPORT. Ich selbst habe an einer größeren Anzahl von Hypertonikern, die keine höhergradigen Nierenstörungen aufwiesen und die ich deshalb als „essentielle“ klassifizierte, Hyperventilationsversuche mit ruhigem langsamem Tiefatmen vorgenommen, von denen ein Teil in Tabelle 4 wiedergegeben ist. Senkungen des Blutdruckes ergaben sich in allen Fällen, jedoch in verschiedenem Ausmaß (um 9—60 mm, durchschnittlich um 27 mm, in einem nicht protokollierten Fall sogar um 80 mm). BOCK erwähnt, ohne Einzelheiten anzugeben, daß er meine Befunde bestätigen konnte, ebenso fanden VOIT und CYBA bei allen von ihnen untersuchten essentiellen Hypertonikern Senkungen des Druckes meist um 20 mm und mehr, CORBINI beobachtete in einer Gruppe von 7 essentiellen Hypertonikern bei dreien eine Senkung um 15—17 mm, bei 3 weiteren um 24—28 mm, bei einem um 47 mm.

Tabelle 3. Hyperventilation bei Normalen.

Ver- such Nr.	Alter	Syst. Druck vor Hyper- ventilation	Dauer der Hyper- ventilation Minuten	Hyperventilation			Syst. Druck 5 Minuten nach Hyper- ventilation
				größter Ausschlag	nach Minuten	durch- schnittlicher Ausschlag	
1	33	110	25	— 10	15	— 4	120
2	27	115	20	— 6	10	— 5	109
3	27	92	20	+ 5	10	+ 3	94
4	28	97	15	+ 11	10	+ 6	102
5	26	99	20	+ 8	5	+ 6	100
6	44	92	20	— 11	20	— 4	89
7	26	100	20	+ 8	20	+ 6	107
8	21	99	15	— 7	15	— 2	99
9	15	110	20	+ 3	15	+ 1	102
10	16	94	15	+ 5	15	+ 3	93
11	33	97	15	+ 14	15	+ 9	99
12	56	102	15	— 6	10	+ 1	103
13	28	102	15	— 3	10	— 3	101
14	28	111	15	+ 5	10	+ 2	113
15	49	83	15	— 9	15	— 6	79

Tabelle 4. Hyperventilation bei essentieller Hypertonie.

Ver- such Nr.	Alter	Syst. Druck vor Hyperven- tilation	Dauer der Hyperven- tilation Minuten	Hyperventilation			Syst. Druck 5 Minuten nach Hyper- ventilation	Extremste Spontan- drucke der Fälle
				größter Ausschlag	nach Minuten	durch- schnitt- licher Aus- schlag		
1	50	264	30	- 60	30	- 38	270	264—192
2	58	257	15	- 45	10	- 39	260	310—175
3	58	248	15	- 39	15	- 36	226	260—175
4	50	227	30	- 25	20	- 17	246	264—192
5	56	209	15	- 24	10	- 20	204	226—193
6	50	207	20	- 22	10	- 12	212	264—192
7	49	205	15	- 48	10	- 34	194	270—205
8	65	204	15	- 38	10	- 36	235	280—180
9	63	201	20	- 14	10	- 13	202	—
10	66	200	20	- 30	10	- 16	203	230—154
11	43	198	25	- 26	20	- 19	186	226—185
12	65	192	20	- 27	15	- 26	182	—
13	64	190	20	- 9	5	- 8	188	210—175
14	51	180	20	- 15	5	- 11	168	200—168
15	64	175	15	- 25	10	- 16	178	210—175
16	66	173	15	- 33	10	- 26	173	230—154
17	51	168	25	- 18	5	0	176	200—168
18	50	165	20	- 25	20	- 20	160	180—152
19	60	165	15	- 47	10	- 41	156	165—120
20	66	160	15	- 18	10	- 9	135	270—160
21	66	154	15	- 21	5	- 14	164	230—154
22	50	152	30	- 34	20	- 23	154	180—152
23	51	151	20	- 26	15	- 14	150	200—130
24	56	149	15	- 12	15	- 9	147	160—128
25	66	147	20	- 25	10	- 22	153	198—142
26	66	142	25	- 40	25	- 29	150	198—142
27	50	141	15	- 12	10	- 8	142	150—140

PROGER und AYMAN untersuchten ebenfalls 7 Fälle klinisch nierengesunder Hypertoniker, von denen 3 so gut wie gar nicht reagierten, einer nur in geringem Ausmaß, die anderen zeigten beträchtliche Senkungen. (Auf die vermutliche Ursache solcher Unterschiede kommen wir noch zurück.) MANDOWSKY beobachtete bei fixierten Hypertonikern Senkungen, bei Labilen Steigerungen des Blutdruckes während angestrenzter Hyperventilation. Seine Mitteilung enthält wenig Einzelheiten, doch waren seine Versuche zum Teil mit großen Anstrengungen und subjektiven Beschwerden (stenokardische Zustände, Erbrechen usw.) für die Patienten verbunden und sind deshalb in ihrer Deutbarkeit durch diese störenden Momente stark getrübt.

Im ganzen ergibt sich aus den angeführten Untersuchungen ein bei Hypertonikern nicht nur perzentuell häufigeres, sondern auch bedeutend stärkeres hyperventilatorisches Absinken des Blutdruckes als bei Normalen.

Eine Verhinderung der CO₂-Verluste durch Hyperventilation mit CO₂-Zusatz zur Einatemungsluft hebt den blutdrucksenkenden Effekt der Hyperventilation vollkommen auf, obwohl die gleichen mechanischen Bedingungen bestehen wie bei der gewöhnlichen Hyperventilation. In einer Reihe von Versuchen an Normalen und Hypertonikern habe ich Blutdruck und alveoläre CO₂-Spannung gleichzeitig bestimmt und gefunden, daß bei intensiv reagierenden Hypertonikern die Blut-

druckkurve mit der während der Hyperventilation abfallenden alveolaren CO_2 -Kurve annähernd parallel verläuft (s. Abb. 13), während bei Normalen die Blutdruckkurve trotz ebenso großen CO_2 -Verlusten unverändert bleibt (s. Abb. 12) und daß beim ansonsten reagierenden Hypertoniker die hyperventilatorische Drucksenkung ausbleibt, wenn die alveolare CO_2 -Kurve durch künstliche CO_2 -Zufuhr unverändert gehalten wird (s. Abb. 14). Hieraus ergab sich der Schluß, daß die Drucksenkungen im wesentlichen durch die Abatmung von CO_2 bedingt sind, also durch die Verminderung eines der wichtigsten auf die

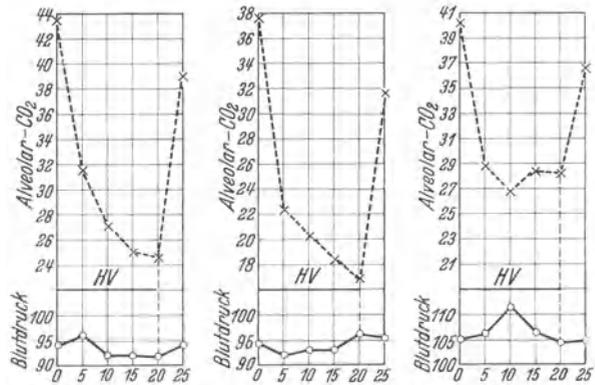


Abb. 12. Hyperventilation bei Normalen. Obere Kurven: Alveoläre CO_2 -Spannung; untere Kurven: Blutdruck. (nach RAAB).

Vasokonstriktionszentren wirkenden Blutreize. — Aus dem Unterschied der Reaktionsweise normaler und hypertonischer Individuen glaube ich auf eine erhöhte CO_2 -Empfindlichkeit der Vasomotorenzentren bei den letzteren schließen zu dürfen, um so mehr, als ich in den auf S. 483—85 angeführten eigenen Tierversuchen ein analoges Verhalten (verstärkten hyperventilatorischen Druckabfall) bei Säuerung der Zentren fand, wie wir sie ja nach den Darlegungen der vorangehenden Abschnitte bei der nicht nephrogenen Hypertonie anzunehmen berechtigt sind.

Eine künstliche Säuerung der Zentren durch Milchsäureperfusion oder durch künstliche Hypoxämie steigert beim Tier die Empfindlichkeit der Zentren aber nicht nur gegenüber CO_2 -Verminderungen, sondern auch gegenüber einer vermehrten CO_2 -Zufuhr (s.

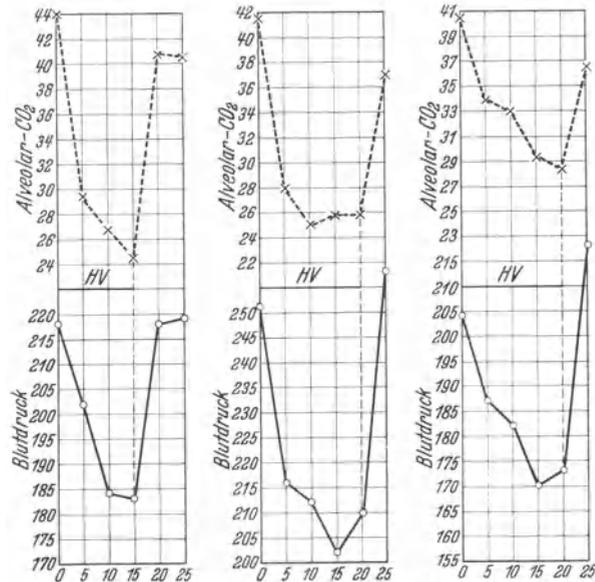


Abb. 13. Hyperventilation bei essentiellen Hypertonikern (Luft). Obere Kurven: Alveoläre CO_2 -Spannung; untere Kurven: Blutdruck (nach RAAB).

S. 479f.). Das gleiche scheint beim Menschen der Fall zu sein, denn ich fand den blutdrucksteigernden Effekt der Einatmung von CO_2 bei Hypertonikern zahlenmäßig bedeutend stärker ausgesprochen als bei Normalen (s. Tabelle 5), was von LUDWIG bestätigt worden ist.

Tabelle 5. Wirkung der Einatmung von CO₂ im geschlossenen System auf den Blutdruck von Normalen und essentiellen Hypertonikern.

Ver-such Nr.	Alter	Zeit	Alveoläre CO ₂ -Spannung (mm Hg)	Systo-lischer Druck mm Hg	CO ₂ -Span-nungs-differenz (mm Hg)	Druck-diffe-renz mm Hg	Höchster-gemes-sener Blut-druck
<i>Normale</i>							
1	27	0	42,8	100	—	—	
		5	45,7	103	2,9	3	
		10	52,1	107	9,3	7	
2	27	0	41,8	101	—	—	
		5	47,4	110	5,6	9	
		10	50,8	112	9,0	11	
3	28	0	40,6	108	—	—	
		5	52,4	120	11,8	12	
		8	56,1	121	15,5	13	
4	26	0	39,2	99	—	—	
		5	48,4	110	9,2	11	
		7	51,5	112	12,3	13	
5	28	0	41,3	95	—	—	
		5	49,6	102	8,3	7	
		10	58,6	108	17,3	13	
Maxima im Durchschnitt . . .					12,7	11	
<i>Essentielle Hypertoniker</i>							
6	57	0	37,5	220	—	—	280
		3	41,7	237	4,2	17	
		6	44,1	250	6,6	30	
7	56	0	33,4	205	—	—	280
		5	36,7	208	3,3	3	
		10	49,2	225	15,8	20	
8	60	0	33,4	179	—	—	260
		4	42,3	218	8,9	39	
		8	51,2	238	17,8	59	
9	47	0	41,3	150	—	—	310
		5	49,1	180	7,8	30	
		8	52,3	192	11,0	42	
10	53	0	36,3	143	—	—	238
		4	45,4	154	9,1	12	
		8	51,7	186	15,4	43	
Maxima im Durchschnitt . . .					13,3	39	

Meine Schlußfolgerungen aus diesen klinischen und tiereperimentellen Ergebnissen möchte ich folgendermaßen zusammenfassen: „Die Vasomotorenzentren des nicht glomerulonephritischen chronischen Hypertonikers sind übererregbar; unter anderem schon gegenüber dem Reiz der normalerweise im Blute vorhandenen CO₂-Spannungen, deren künstliche Verminderung eine gewisse Annäherung des Blutdruckes an die Norm gestattet; andererseits manifestiert sich diese Übererregbarkeit auch in einer Steigerung des Effektes eingeatmeter CO₂. Die abnorme Höhe des Ruheblutdruckes in diesen Fällen ist zum Teil durch die dauernde Übererregung der Zentren infolge lokalen Sauerstoffmangels und zum Teil auch durch die abnorm starke Reaktion auf den normalen CO₂-Reiz sowie auf andere von außen kommende Reize bedingt. Letzteres Verhalten beruht auf der durch lokale hypoxibiotische Säuerung bedingten Übererregbarkeit der Zentren (vgl. S. 479 f.).“

VOLHARD (2) hält meiner Deutung der Hyperventilationsversuche entgegen, daß ein stärkerer hyperventilatorischer Druckabfall von höherem Niveau aus selbstverständlich sei. Daß dies jedoch nicht zutrifft, ergibt sich aus dem Ver-

halten jener Hochdruckfälle, in denen ein Druckabfall überhaupt nicht oder in nur ganz geringem Ausmaße erfolgt, und zwar sind das, wie wir noch hören werden, in erster Linie solche mit glomerulonephritischem Hochdruck. Außerdem fand ich beim Gesunden die künstlich durch das peripher angreifende Adrenalin hervorgerufenen Blutdrucksteigerungen durch Hyperventilation nicht beeinflussbar. — PROGER und AYMAN konnten bei ihren Hypertonikern keine eindeutig feste Beziehung zwischen alveolarer CO_2 -Abnahme und Blutdruckabfall während der Hyperventilation feststellen. Da sie überdies eine ungefähr gleich starke drucksteigernde CO_2 -Inhalationswirkung bei einem auf Hyperventilation mit Blutdrucksturz reagierenden und bei einem nicht reagierenden Hypertoniker beobachteten, bezweifeln sie eine Verschiedenheit der zentralen Erregbarkeit gegenüber CO_2 in diesen Fällen und glauben auf eine rein mechanische Bedingtheit des Druckabfalles schließen zu sollen. Endlich halten sie die Verhinderung des Druckabfalles durch Hyperventilation mit CO_2 -Zusatz für einen Interferenzeffekt aus mechanisch drucksenkender und chemisch-zentral drucksteigernder Wirkung.

Hierzu ist folgendes zu bemerken: Wir haben zu berücksichtigen, daß in vielen, besonders in lang dauernden und „fixierten“ Hochdruckfällen die humoral-toxische peripher angrei-

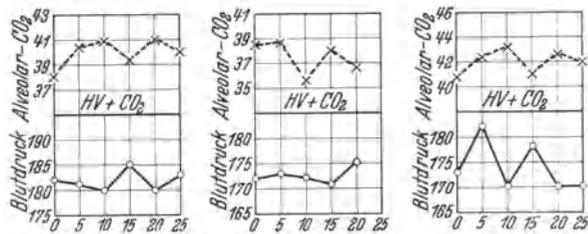


Abb. 14. Hyperventilation bei Hypertonikern mit 3% CO_2 . Obere Kurven: Alveoläre CO_2 -Spannung; untere Kurven: Blutdruck (nach RAAB).

fende Vasokonstriktionswirkung vom Typus des „blassen“ Hochdruckes nach VOLHARD als Folge zunehmender Nierenschädigung immer mehr in den Vordergrund tritt, auch ohne klinische Nachweisbarkeit des Nierenschadens, der sich sehr oft erst bei der Autopsie feststellen läßt [KUTSCHERA-AICHBERGEN (1) u. a.]. In dieser individuell wechselvollen Verteilung zentraler und peripherer drucksteigernder Faktoren scheinen mir auch die individuellen Verschiedenheiten der Reaktionsweise auf Hyperventilation zum Teil begründet zu sein. Außerdem ist zu bedenken, daß eine auch noch so schonend durchgeführte Hyperventilation für den Patienten eine ungewohnte Arbeit und Erregung bedeutet. Besonders bei drucklabilen Personen (siehe die hohen Drucksteigerungen der angestrengt hyperventilierenden labilen Hypertoniker MANDOWSKYS) kann das Moment der Anstrengung den reinen Effekt des drucksenkenden CO_2 -Verlustes als gleichzeitig reflektorisch-psychisch drucksteigernde Komponente verdecken oder sogar ins Gegenteil verkehren. Ich selbst habe zuweilen bei sonst auf Hyperventilation mit Drucksenkung reagierenden Hypertonikern Übergang in Drucksteigerung gesehen, sobald sie ermüdeten. — Es handelt sich also bei den Hyperventilationseffekten der Hypertoniker oft nicht um eine ganz reine ausschließliche Wirkung des CO_2 -Verlustes, sondern um Resultanten aus mehreren Faktoren: CO_2 -Verlust, Arbeits- und Erregungseffekt, vielleicht auch um gewisse mechanische Verschiebungen der Zirkulation. Die von PROGER und AYMAN auf Grund technisch einwandfreier, aber nur sehr kleiner Versuchsgruppen (je 2—3 Fälle) gezogenen Schlüsse gehen von der Voraussetzung aus, daß die Reaktionen verschiedener Individuen miteinander

gewissermaßen mathematisch exakt verglichen werden könnten, was aber, wie gesagt, wegen des Interferierens verschiedener druckbeeinflussender Momente nicht der Fall ist. — PROGER und AYMAN führen ferner folgendes Argument an: Fall 1 (auf Hyperventilation relativ stark reagierend) läßt den Druckabfall vermissen, wenn er mit 3% CO₂-Zusatz hyperventiliert; Fall 2 (auf Hyperventilation schwächer reagierend) zeigt bei Hyperventilation mit 3% CO₂ einen Druckanstieg um 24 mm, obwohl die Alveolar-CO₂ unverändert bleibt. Dies spricht meines Erachtens nicht, wie PROGER und AYMAN meinen, für einen durch mechanische Drucksenkung im Fall 1 verdeckten, im Fall 2 aber durch Fehlen dieser mechanischen Wirkung voll zur Geltung kommenden CO₂-Reizeffekt, denn ein solcher kam ja gar nicht in Frage: die Alveolar-CO₂ war unverändert; dagegen ist es möglich, daß in Fall 2 die hyperventilatorischen Drucksenkungen trotz CO₂-Verlust relativ unbedeutend ausfielen, weil dieser Kranke auf die Hyperventilationsarbeit gleichzeitig mit stärkerer reflektorischer Drucksteigerungstendenz reagierte. Diese zeigte sich in reiner, nicht durch CO₂-Verlust abgedämpfter Form während der Hyperventilation mit 3% CO₂, da hier jede CO₂-Veränderung der Alveolarluft fehlte. Beide Fälle reagierten dagegen auf ruhige Einatmung von CO₂ in gleicher Weise, da hierbei das Moment der verschieden-gradigen reflektorischen Reaktion auf die Arbeitsleistung der willkürlichen Hyperventilation keine Rolle spielte. — Jedenfalls widersprechen PROGER und AYMAN sich selbst, wenn sie, die Reaktionsweise des Falles 2 betreffend, sagen: “. . . the alveolar CO₂-tension remained practically unchanged. In this case only the blood-pressure raising effect of CO₂ was present.” Warum und wie sollte bei unverändertem alveolärem CO₂-Gehalt die *unveränderte* CO₂ blutdrucksteigernd wirken? Der Haupteinwand der amerikanischen Autoren gegen meine Schlußfolgerungen ist also völlig unbegründet. — Mögen mechanische Momente bei der hyperventilatorischen Drucksenkung der Hypertoniker auch eine gewisse Bedeutung besitzen, so halte ich doch nach wie vor die auch im Tierexperiment bestätigte Überempfindlichkeit der hypoxybiotisch gesäuerten Vasomotorenzentren gegenüber der Blut-CO₂ für die wesentlichste Ursache des den „essentiellen“ Hypertonikern eigentümlichen Verhaltens bei der Hyperventilation und CO₂-Einatmung.

Die Tatsache, daß hyperventilatorische Drucksenkungen beim Normalen nur in einer Minderzahl, bei essentiellen Hypertonikern dagegen fast immer eintreten, beweist, daß nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Reaktionsunterschiede vorhanden sind. Ferner besteht z. B. eine abnorm verstärkte drucksteigernde Reaktion auf CO₂-Einatmung schon von normalen Drucklagen aus, wenn der Erregbarkeitszustand der Zentren durch Anoxämie oder Säuerung künstlich gesteigert ist, ohne daß es hierbei noch zu manifesten dauernden Erregungseffekten gekommen wäre (vgl. die Tierversuche S. 482).

Ein Analogon zu diesem letztgenannten Verhalten habe ich in der *Reaktionsweise normotoner älterer Menschen auf CO₂-Atmung* gefunden. Daß CO₂-Inhalation auch beim Menschen regelmäßig zu zentral bedingten Drucksteigerungen führt; ist aus den Untersuchungen von SCHNEIDER und TRUESDELL, GOLDSTEIN und DUBOIS, LUDWIG u. a. bekannt, doch bestehen hierbei weitgehende individuelle Unterschiede, für die nach meinen Untersuchungen das Lebensalter wesentlich mitbestimmend ist. In einer Serie von 200 Versuchen an kreislaufgesunden Menschen, die in je 5 Jahre umfassende Gruppen à 20 Personen zwischen dem 20.

und 60. Lebensjahr unterteilt waren, ließ ich jede einzelne Versuchsperson im geschlossenen System eigene Expirationsluft mit Sauerstoff gemischt 6 Minuten lang hin und her atmen. Die Sauerstoffmenge war nach Geschlecht, Gewicht, Körpergröße und Alter in jedem Fall so berechnet, daß am Ende der 6. Minute eine CO_2 -Konzentration von etwa 7% erreicht wurde. Dieses Verfahren gestattet es, an verschiedenen Personen den Effekt eines gleich großen zentralen Vasomotorenreizes zu prüfen. Das Ergebnis war ein mit fortschreitendem Alter geradliniges Zunehmen des Durchschnittswertes der in den 5 jährigen Altersgruppen gefundenen Blutdrucksteigerungen durch CO_2 (s. Ta-

Tabelle 6. Blutdrucksteigerung durch CO_2 -Einatmung in verschiedenen Altersstufen. (CO_2 -Einatmung je 6 Minuten; Konzentration in jedem Versuch von 0,03—7,0% ansteigend.)

Altersklasse (Jahre)	Zahl der Versuchspersonen	Durchschnitt der Ausgangsdrucke pro Altersklasse	Variationsbreite der CO_2 -Effekte pro Altersklasse (mm Hg)	Durchschnitt der CO_2 -Effekte pro Altersklasse (mm Hg)
20—25	25	109	± 0 bis + 30	+ 6
25—30	25	103	± 0 bis + 20	+ 10
30—35	25	106	± 0 bis + 34	+ 12
35—40	25	108	+ 2 bis + 48	+ 20
40—45	25	110	+ 4 bis + 64	+ 23
45—50	25	112	+ 8 bis + 46	+ 25
50—55	25	116	+ 4 bis + 62	+ 33
55—60	25	118	+ 6 bis + 62	+ 36

belle 6). Die Höhe der einzelnen Drucksteigerungseffekte erwies sich hierbei als von der Höhe des Ausgangsdruckes weitgehend unabhängig (Beispiele s. Tabelle 7). — Wir sind nach diesen Untersuchungen berechtigt, eine im Alter gesteigerte Reaktivität der Vasomotorenzentren gegenüber dem CO_2 -Reiz des Blutes an zunehmen. Als Ursache dieses Verhaltens betrachte ich die mit vorrückendem Alter allmählich abnehmende Sauerstoffversorgung der zentralen Ganglienzellen (vgl. S. 496) und dadurch zunehmende Erregbarkeit der Zentren. Ob es neben der nachweisbar gesteigerten Zentrenerregbarkeit auch zu einer zentralen Dauererregung, also zum manifesten zentrogenen Dauerhochdruck kommt oder nicht, ist eine quantitative Frage des Grades der intrazentralen Zirkulations- und Gasaustauschbeeinträchtigung.

Neben den angeführten verhältnismäßig zahlreichen Untersuchungen über die CO_2 -Empfindlichkeit treten diejenigen über das Verhalten bei Verminderung der O_2 -Zufuhr an Zahl zurück, doch ergeben sich auch hier einige Anhaltspunkte für eine erhöhte Reaktivität alternder und hypertotonischer Menschen (Untersuchungen von LOEWY und GROSSMANN im Hochgebirge). LOEWY war meines Wissens der erste, der auf Grund seiner Beobachtungen die Annahme ausgesprochen hat, daß es sich in der Pathogenese des permanenten arteriellen Hochdruckes um einen Erregungszustand der Vasomotorenzentren infolge lokalen Sauerstoffmangels handeln dürfte.

Tabelle 7. Relative Unabhängigkeit des blutdrucksteigernden CO_2 -Effektes von der Höhe des Ausgangsdruckes klinisch gesunder Personen.

Alter	Ausgangsdruck	Drucksteigerung durch 7% CO_2 (mm Hg)	Durchschnittliche Drucksteigerungen der betreffenden Altersklasse durch 7% CO_2 (mm Hg)
21	146	+ 0	+ 6
23	136	+ 4	+ 6
25	136	+ 14	+ 10
54	90	+ 34	+ 33
55	94	+ 52	+ 36
60	76	+ 40	+ 36

Was die Wirkung der Einatmung reinen Sauerstoffes unter sonst normalen Umweltbedingungen betrifft, so hat zwar SIMON bei Hypertonikern im Gegensatz zu normotonen Individuen während der O₂-Inhalation Drucksenkungen beobachtet, doch spricht die Analogie mit den oben geschilderten Verhältnissen bei Hyperventilation dafür, daß es sich hierbei vorwiegend um die Effekte von CO₂-Verlusten infolge der wahrscheinlich vertieften Atmung bei der O₂-Inhalation gehandelt haben dürfte, um so mehr, als eine spezifische blutdrucksenkende Wirkung des Sauerstoffes bei arteriellem Hochdruck weder von LACHS noch von VOIT und CYBA, noch von mir selbst bestätigt werden konnte.

Anoxämie infolge des Einatmens O₂-armer Gasgemische führt nach COBET auch beim Menschen zu Steigerungen des arteriellen Blutdruckes, wobei unter sonst normalen Kreislaufverhältnissen eine Herabsetzung des O₂-Gehaltes des arteriellen Blutes um mindestens 25% erforderlich ist, um eine Drucksteigerung bis zu 30 mm hervorzurufen. Die Drucksteigerungen beruhen nach COBET auf der Wirkung des O₂-Mangels in den Vasomotorenzentren.

JÄNISCH und HAUG untersuchten den Blutdruck während zunehmender Luftverdünnung in der pneumatischen Kammer. Bei normalen Personen traten zumeist leichte Senkungen des Blutdruckes ein, auch bei einer Gruppe von Hypertonikern, die keine organischen Veränderungen der Nieren und des Gefäßsystems erkennen ließen, änderte sich der Druck nicht oder sank etwas ab, dagegen reagierten alle Hypertoniker, bei denen Symptome einer Hirngefäß- und Nierensklerose vorhanden waren, mit Drucksteigerungen um 20—40 mm.

25 Sekunden hindurch willkürlich eingehaltener Atemstillstand in tiefer Inspirationsstellung ändert den Blutdruck bei normotonen Individuen nach MOSLER nicht, bei kompensierten Hypertonikern steigt der Druck an, ebenso bei solchen Patienten mit normalem Ruhedruck, „bei denen aber mit großer Wahrscheinlichkeit aus der Art der Krankheit eine Erhöhung für eine spätere Zeit prognostiziert werden darf“. Bei sehr hohen Drucklagen (über 200 mm) kommen Drucksenkungen vor, was MOSLER als ein Anzeichen beginnender Dekompensation auffaßt.

Abnorme Verschiebungen des Blutchemismus infolge kardialer Insuffizienz und gestörten pulmonalen Gasaustausches, nämlich eine Anhäufung von Milchsäure und CO₂ im Blut, haben EPPINGER, KISCH und SCHWARZ gefunden und es darf angenommen werden, daß derart bedingte Säuerungen des Blutes bei kardial dekompensierten Patienten als auf die Vasomotorenzentren wirkender chemischer Blutreiz zur Erzeugung sekundärer zentrogener Blutdrucksteigerungen beitragen.

b) Über die Zentren ablaufende Kreislaufreflexe und Hochdruck.

Während wir es bei den Blutgasversuchen mit verhältnismäßig rein zentralchemisch bedingten Effekten zu tun haben, wirken bei den meisten anderen die Kreislaufregulation betreffenden experimentellen Anordnungen periphere und zentrale Momente zusammen, doch können auch aus solchen Untersuchungen mit der gebotenen Reserve gewisse Schlüsse auf das Verhalten der Vasomotorenzentren gezogen werden.

Hier möchte ich in erster Linie die Arbeiten von BARÁTH anführen, die sich mit der Reaktion des Blutdruckes auf psychische Reize und auf Muskelarbeit, also mit reflektorischen Effekten befassen (verstärkte Blutdrucksteigerungen

durch „Psychoreaktion“ und „Arbeitsversuch“ bei Hypertonikern und an sich normotonen älteren Individuen).

Die Beobachtungen BARÁTHS hinsichtlich der erhöhten pressorischen Wirkung von psychischen und von Nutritionsreflexen bei alternden Menschen und Hypertonikern decken sich im Wesen vollkommen mit dem, was wir über die Steigerung zentral-chemischer Reizeffekte bei alternden Menschen und Hypertonikern mitgeteilt haben. Ich glaube also, auch in den Versuchsergebnissen BARÁTHS eine weitere Stütze meiner Annahme einer gesteigerten Erregbarkeit der Vasomotorenzentren im Alter und noch mehr bei den zentrogenen „essentiellen“ Formen des arteriellen Hochdrucks erblicken zu dürfen. — BARÁTH selbst deutet den Ausfall seiner Versuche bei alternden Personen als Anzeichen eines Vorstadiums der Hypertonie.

Ich selbst habe in einigen dosierten Arbeitsversuchen an Normalen und Hypertonikern keine grundsätzlich großen Unterschiede in der Druckzunahme beobachtet (100 + 28; 107 + 20; 94 + 14 bei Normalen; 248 + 17; 250 + 26; 196 + 31; 189 + 56 bei Hypertonikern), doch dürfte dies daran liegen, daß es sich in 2 Fällen um extrem hohe Drucklagen handelte, denn von ungefähr 200 mm Hg aufwärts nehmen nach meinen Erfahrungen die zahlenmäßigen Effekte blutdrucksteigernder Reize (z. B. auch der CO₂-Einatmung bei Tier und Mensch) gewöhnlich wieder ab. In einer anderen eigenen Versuchsserie mit weniger hohen Ausgangsdrucken betrug nach Körperarbeit die Durchschnittswerte 101 + 23 mm bzw. 153 + 54 mm. — Auch EPPINGER, KISCH und SCHWARZ sowie BAUER und NEUBURGER fanden die Arbeitsdrucksteigerungen bei Hypertonikern erhöht.

Die Auslösung beträchtlicher arterieller Drucksteigerungen durch periphere sensible Reize, besonders durch Schmerzreize, bei Hypertonikern und „vasolabilen“ Personen ist eine altbekannte Tatsache [PAL (8), CURSCHMANN u. a.]. Sie ist in Parallele zu setzen mit den von mir im Tierexperiment festgestellten Intensivierungen des drucksteigernden Effektes peripher erzeugter Schmerzreize, wenn die Vasomotorenzentren durch Hypoxämie oder lokale Säuerung in einen erhöhten Erregbarkeitszustand versetzt sind. Hier möge auch die Beobachtung von KRAUS und von BING angeführt werden, daß bei Einatmung von Essigsäuredämpfen durch die Nase infolge der Trigemiusreizung bei normalen Personen, geringfügige bei „Vasolabilen“ und Hypertonikern aber bedeutend stärkere Blutdrucksteigerungen erfolgen. Ferner hat LUDWIG festgestellt, daß es während einer Absperrung der Gefäße dreier Extremitäten beim Normalen zu keiner Änderung des Blutdruckes kommt, während bei vasolabilen und hypertensiven Individuen Drucksteigerungen eintreten. — Ähnliches beobachtete BERG unter der Einwirkung von Seebädern usw. — Wahrscheinlich sind die Blutdrucksteigerungen älterer Männer mit Prostatahypertrophie und Harnretention, die nach Beseitigung des Abflußhindernisses verschwinden, ebenfalls reflektorisch bedingt (FULL u. a.).

Während des täglichen Lebens sind unsere Vasomotorenzentren ständig einer großen Zahl peripher-chemisch, psychisch, sensibel und sensorisch ausgelöster blutdrucksteigernder Refleximpulse ausgesetzt, die bei nicht fixierter Hypertonie zu weitgehenden Druckschwankungen Anlaß geben (FAHRENKAMP u. a.) und deren zumindest teilweiser Wegfall während des Schlafes ein Nachlassen

des zentralen Tonus und damit ein oft recht beträchtliches Absinken des Blutdruckes gestattet. Dies trifft nicht nur für den Gesunden (Literatur s. bei KYLIN, CASTEX), sondern in besonderem Ausmaße für viele Hypertoniker zu [ALLBUTT (2), BROOKS und CARROLL, KYLIN, KATSCH und PONS DORF u. a.]. Daß etwa ein Nachlassen der Herztätigkeit für das Absinken des Druckes im Schlaf verantwortlich wäre, kann kaum angenommen werden, da ja das suffizient arbeitende Herz für die Aufrechterhaltung eines pathologisch hohen arteriellen Druckes nicht unmittelbar wesentlich maßgebend ist (SCHNEIDER und TRUESDELL, SCHOENEWALD u. a.), außer etwa bei hochgradiger allgemeiner Starre des peripheren Gefäßsystems.

Auch während allgemeiner Narkose sind bei Hypertonikern Blutdrucksenkungen beobachtet worden, und zwar in einem Ausmaß, wie es im einfachen Schlaf nicht vorzukommen pflegt. LUNDY, der „Chief anästhetist“ der Mayo-Klinik, sah bei fixierten Hypertonikern Blutdruckstürze bis um 155 mm Hg ohne Anzeichen von Herzschwäche, während bei Normotonen der Blutdruck in der Narkose bedeutend weniger abnahm. Ein ganz ähnliches Verhalten zeigt sich bei Lumbalanästhesie (Percain) nach Untersuchungen von LATZKO, der bei hypertensiven Frauen während der Anästhesie bei guter Herztätigkeit Drucksenkungen bis zur Norm, ja sogar bis weit unter normale Werte feststellte, während der Druck normotoner Personen durch gleich große Dosen viel weniger stark beeinflußt wurde. Ähnliche Erfahrungen bei Lumbalanästhesie machten endlich auch DEEVER und ECKELS und HYMAN (Druckstürze bis um 150 mm). — CASTELLOTTI sah bei Hypertonikern Abnahmen des Blutdruckes unter Adalinwirkung, SINGER (1) unter Brommedikation usw.

Daß zentral-chemisch wirkende Reize, wie wir sie ja beim zentrogenen Hochdruck annehmen, durch Narkotica unwirksam gemacht werden, wissen wir aus den Untersuchungen von VAN ESVELD u. a. — Der Unterschied zwischen Schlaf und Narkose scheint bezüglich des Einflusses auf den krankhaft erhöhten Blutdruck der zu sein, daß der Schlaf, wie schon erwähnt, nur die von außen und von der Hirnrinde her den Zentren zuströmenden Reize abdämpft bzw. ausschaltet, ohne aber den in den Zentren selbst herrschenden Erregungs- und Erregbarkeitszustand wesentlich zu beeinflussen. In der Allgemeinnarkose dagegen werden die Zentren sowohl gegen äußere als gegen die innerhalb der Zentrenzellen selbst entstehenden chemischen Reizfaktoren unempfindlich gemacht; daher die weit stärkeren Senkungen des Blutdruckes; durch Lumbalanästhesie wird die Verbindung der Zentren mit dem wichtigsten für die Aufrechterhaltung des Hochdruckes maßgebenden Gefäßgebiet, dem Splanchnicusgebiet, funktionell unterbrochen. — Interessant sind die Beobachtungen von RAUSCH und von RECHT und GRÜNSFELD (mündliche Mitteilung) betreffend starken Druckabfall (50 bis 60 mm) während der Diathermie der Splanchnicusregion von Hypertonikern. Die nächstliegende Erklärung hierfür scheint mir eine direkte Wärmedilatation der kontrahierten Splanchnicusgefäße zu sein.

Wichtig für das Problem der krankhaften Blutdrucksteigerungen ist auch die Frage nach dem Verhalten der Blutdruckzügler-Reflexmechanismen beim Hochdruck. HERING (4) hat bei mehreren Hochdruckfällen durch den Carotissinusdruckversuch bedeutende Blutdrucksenkungen erzielt (z. B. von 213 auf 120 mm Hg) und schließt aus der Möglichkeit, bei Hochdruckkranken den Druck auf reflektorischem Wege bis zur Norm zu senken, daß die in solchen Fällen vor-

handene pathologische Druckerhöhung neurogen funktionell bedingt sein muß. MIES untersuchte 97 Hochdruckpatienten, von denen 17 in die Gruppe „essentielle“ Hypertonie einzureihen waren. Die letzteren zeigten sämtlich eine abnorm starke Senkung des Blutdruckes beim Carotissinusdruckversuch und einen negativen Ausfall des Carotidruckversuches, der normalerweise durch Verminderung des endosinualen Druckes den Gesamtblutdruck reflektorisch erhöht. Bei den anderen Fällen führte der Carotissinusdruckversuch zu gar keinen oder nur geringfügigen Blutdrucksenkungen, der Carotidruckversuch fiel auch hier negativ aus.

MIES scheint die Entstehung des essentiellen Hochdruckes durch „Entzügelung“ in seinen Fällen für erwiesen zu halten. KAUFFMANN (3) zweifelt dagegen an der Richtigkeit dieser Auffassung, da er nie einen Hypertoniker gesehen hat, bei dem nicht der Carotidruckversuch (Fingerdruck unterhalb des Sinus caroticus mit darauffolgender Blutdrucksteigerung) auszulösen gewesen wäre. — Das vollkommene Fehlen jedes Sinusreflexes in der Mehrzahl seiner nierengeschädigten Fälle zieht MIES als etwaiges Anzeichen einer Zerstörung oder sonstwie bedingten Reaktionsunfähigkeit der Sinusnerven gar nicht in Erwägung, wahrscheinlich deshalb, weil anatomisch für dergleichen keine Anhaltspunkte existieren und weil die beim künstlichen Entzügelungshochdruck im Tierversuch so auffallende Tendenz zu Drucksenkungen bei Hautreizen, Bewegungen usw. hier fehlt. — Bemerkenswert ist die Angabe KOCHS (2), daß die Wirkung der Blutdruckzügler durch Reizung der Vasomotorenzentren (wie wir sie ja beim zentrogenen Hochdruck annehmen) vollständig unterdrückt werden kann, ebenso nimmt DURIG an, daß ein dauernder zentrogener Hochdruck die Reflexerregbarkeit der Blutdrucksteuerungsapparate immer mehr vermindert und sogar endlich ganz versagen läßt. Vielleicht ist auf diesen Umstand der negative Ausfall des Carotissinus- und Carotidruckversuches in der Mehrzahl der Hochdruckfälle von MIES zurückzuführen.

Dem Verhalten der Herztätigkeit beim arteriellen Hochdruck haben wir bisher deshalb so wenig Beachtung geschenkt, weil, wie schon an anderer Stelle (s. S. 486—87) ausgeführt, weder Steigerungen der Schlagfrequenz, noch solche des Schlag- und Minutenvolumens für sich allein den arteriellen Blutdruck wesentlich zu steigern vermögen. Daß tatsächlich derartige Momente in der Entstehung des klinischen Hochdruckes praktisch kaum in Betracht kommen, geht schon daraus hervor, daß in der Mehrzahl der Hochdruckfälle Schlag- und Minutenvolumen gar nicht vergrößert, sondern im Gegenteil oft vermindert oder wenigstens der unteren Grenze der Norm angenähert sind [KROETZ (2), ERNST und WEISS, LAUTER und BAUMANN, EWIG und HINSBERG, WEISS und ELLIS u. a.], ebenso pflegt das gesamte zirkulierende Blutvolumen bei Hochdruck kleiner zu sein als in der Norm [EWIG und HINSBERG, HITZENBERGER und TUCHFELD, ERNST und STAGELSMIDT, WEISS und ELLIS (1) u. a.].

Nach Untersuchungen von GOLLWITZER-MEIER (5) betreffend reflektorische Erweiterungen der kleinen Venen bei Steigerung des arteriellen Druckes wäre es denkbar, daß die erwähnten Verminderungen des Gesamtzirkulationsvolumens beim Hochdruck auf eine derart unter Vermittlung der pressoreceptorischen Reflexmechanismen zustande gekommene entlastende Eröffnung peripherer Blutdepoträume zurückzuführen sind. Dies gilt insbesondere für den Typus des „roten“ Hochdruckes (O. MÜLLER und PARRISIUS). Andererseits aber scheinen

die direkt von den erregten Zentren dem Venensystem zufließenden konstriktorischen Impulse zu einer gewissen Erhöhung des Venendruckes beizutragen, wie er meistens bei Hochdruck gefunden wird, und zwar auch bei kardial kompensierten Fällen (BRANDT und KATZ, ROTKY und KLEIN, ERNST und STAGEL-SCHMIDT, siehe dort auch weitere Literatur).

c) Zentrogener Hochdruck und Atmung.

VOLHARDs (2) hauptsächlichstes Argument gegen die Annahme des Vorkommens primär zentral bedingter Hochdruckformen ist die Behauptung, es fehle der Nachweis, daß es Erregungs- oder Reizzustände der Vasomotorenzentren gibt ohne gleichzeitige, ja noch stärker in die Augen springende Erregung des Atemzentrums. Dieses Argument bezieht sich wohl in erster Linie auf die bekannten Beobachtungen über die blutdrucksteigernde und dabei noch stärker dyspnoeerzeugende Wirkung der Inhalation von CO_2 . Tatsächlich übertrifft hier die Empfindlichkeit des Atemzentrums gewöhnlich diejenige der Vasomotorenzentren. Nun gibt es aber, wie schon auf S. 488 ausgeführt, zahlreiche experimentelle Beispiele von weitgehenden Dissoziationen zentrogener Atem- und Vasokonstriktionsimpulse mit bedeutendem Überwiegen der letzteren. Auch in ganz sicher rein zentrogenen klinischen Hochdruckfällen, wie in denen von SALUS mit Poliomyelitis hielt sich der Blutdruck monatelang auf abnormer Höhe bei zwar anfangs durch einige Tage gestörtem, dann aber normalem Atemtypus. Eine befriedigende Erklärung dieser scheinbaren Widersprüche kann ich nicht geben, vielleicht ist die bei rein zentrogen gesteigertem Druck reflektorisch eintretende, durch den Sinus caroticus vermittelte Atemhemmung dafür verantwortlich zu machen. Jedenfalls aber kann VOLHARDs (2) gegen die Zentren-theorie gerichtete Argumentation nicht als stichhaltig anerkannt werden.

Immerhin schätzt ROMBERG (2) die Zahl „cerebraler“ Dyspnoefälle in seinem Hypertonikermaterial auf „reichlich ein Viertel“. HERING (8) denkt in solchen Fällen an ein teilweises Versagen des „Atemzügler“-Tonus infolge lokaler Sklerosierung des Sinus caroticus in Analogie zu der von ihm angenommenen funktionellen Ausschaltung der Blutdruckzüglerreflexe.

Nicht allzu selten tritt bei Hochdruckkranken der CHEYNE-STOKESSche Atemtypus auf, dessen primär zentrale Genese von WASSERMANN bestritten wird. Es handelt sich hierbei gewöhnlich um ausgesprochen kardial dekompen-sierte Fälle. Einatmung von O_2 vermag den Zustand zu beheben (R. BREUER).

d) Zentrogener Hochdruck und zentrale Stoffwechselregulation.

Erhöhungen des Grundumsatzes sind eine bei arteriellem Dauerhochdruck oft beobachtete Erscheinung. Sowohl bei essentieller Hypertonie [MANNA-BERG (2), HÄNDEL, BAUR, BRÖCKER und KEMPMANN u. a.] als bei Schrumpfnieren mit Hochdruck (MAURER, HÄNDEL, BRÖCKER und KEMPMANN u. a.) wurden übernormal hohe Grundumsatzwerte gefunden, während solche bei chronischer Nephritis weniger ausgesprochen sind (MANNABERG, HÄNDEL, BRÖCKER und KEMPMANN). Eine gesteigerte Schilddrüsenfunktion ist nach KAHLER und WINKLER nicht als Ursache anzusehen, vielmehr vermuten sowohl BRÖCKER und KEMPMANN als KAHLER und WINKLER, daß der Erhöhung des Blutdruckes und des Sauerstoffverbrauches koordinierte Funktionsstörungen

subcorticaler bzw. subthalamischer Kreislauf- und Stoffwechselzentren zugrunde liegen, eine Annahme, die durch den Nachweis einer den Gesamtstoffwechsel regulierenden Zentralstelle im Zwischenhirn (GRÜNTAL, MULHOLLAND und STRIECK) an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Auch gewisse Eigentümlichkeiten des Kohlehydratstoffwechsels beim Hochdruck werden mit gemeinsamen Störungen der zentralen Stoffwechsel- und Kreislaufregulation in Zusammenhang gebracht. Daß hochgradige Vermehrungen des Blutzuckers vom Zentralnervensystem her ausgelöst werden können, wissen wir seit CLAUDE BERNARD, zuckerregulatorische Stellen im Hypothalamus wurden von ASCHNER und LESCHKE (3) entdeckt, in jüngster Zeit hat sich HÖGLER eingehend mit der zentralen Regulation des Kohlehydratstoffwechsels befaßt. NEUBAUER hat nun als erster einen gewissen Zusammenhang zwischen Hochdruck und Hyperglykämie festgestellt, der seither von vielen Autoren (Literatur bei KYLIN) teilweise bestätigt worden ist, ohne allerdings eine feste Regel darzustellen. Besonders hohe Blutzuckerwerte haben MARAÑÓN (2) und HITZENBERGER und RICHTER-QUITTNER bei arteriellem Hochdruck gefunden. KYLIN, der im allgemeinen eine — wenn auch nur mäßige — Blutzuckererhöhung bei der essentiellen Hypertonie bestätigt, betont andererseits in Übereinstimmung mit VON NOORDEN, HÜLSE (2), WILLIAMS und HUMPHREY u. a. das Fehlen einer solchen bei der akuten diffusen Glomerulonephritis. — Bei der essentiellen Hypertonie wurde überdies wiederholt eine Herabsetzung der Kohlehydrattoleranz beobachtet [MARAÑÓN (2), O'HARE (1) u. a.]. LESCHKE (3) und CASTEX schließen aus diesen Tatsachen, auf koordinierte diencephale Störungen der Kreislauf- und Kohlehydratstoffwechselregulation.

e) Hirnzirkulation und zentrogener Hochdruck.

Am lebenden Menschen sind Untersuchungen der Hirnzirkulation nur in sehr beschränktem Umfange durchführbar, doch ist es mir (6) gelungen, direkte Bestimmungen der cerebralen Sauerstoffausnützung des durch das Gehirn strömenden Blutes vorzunehmen. Durch unmittelbar aufeinanderfolgende Arterienpunktionen (Arteria radialis, brachialis oder carotis interna) und Punktion der Vena jugularis interna an der Stelle ihres Austrittes aus der Schädelbasis (Technik von MYERSON, HALLORAN und HIRSCH) läßt sich ein Vergleich zwischen arteriellem und unvermischem venösem Hirnblut durchführen. (Die Versuche wurden im Boston City Hospital an freiwilligen Versuchspersonen ausgeführt und sind bei entsprechender Übung vollkommen gefahrlos.) Hierbei ergab sich bei Normotonen eine durchschnittliche O_2 -Ausnützung im Gehirn von 35%, bei nicht glomerulonephritischen Hypertonikern von 43% (s. Tabelle 8). Auch die Einzelwerte liegen bei den Hypertonikern zumeist höher als bei den Normalen. Die arteriovenöse Differenz für CO_2 und Milchsäure zeigt keine wesentlichen Unterschiede. Da kein Grund zur Annahme einer verlangsamten Blutströmung oder einer abnormen O_2 -Avidität des Hypertonikerhirnes vorlag, habe ich die bei den Hypertonikern gefundene Erhöhung der cerebralen O_2 -Ausnützung als Anzeichen eines verminderten Durchströmungsvolumens des Gehirnes aufgefaßt. Das gleiche Verhalten (erhöhte Sauerstoffausnützung bei verkleinertem Minutenvolumen) hat KROETZ (2) auch für den peripheren Kreislauf des essentiellen Hypertonikers nachgewiesen und schließt daraus indirekt ebenfalls auf einen lokalen Sauerstoffmangel im Gehirn mit daraus folgender lokaler Säuerung. —

Tabelle 8. Cerebrale O₂-Ausnützung bei Normalen und essentiellen Hypertonikern.*Normale.*

Versuch Nr.	Alter	Blutdruck	Punktirtes Blutgefäß	O ₂ %	Arterio-venöse O ₂ -Differenz	O ₂ -Ausnützung %
1	21	102/70	Arteria brachialis	16,9	— 4,0	24
			Vena jugularis interna	12,9		
2	19	138/80	Arteria brachialis	18,7	— 5,4	29
			Vena jugularis interna	13,3		
3	26	110/60	Arteria femoralis	13,7	— 4,4	32
			Vena jugularis interna	9,3		
4	20	126/80	Arteria radialis	19,9	— 6,6	33
			Vena jugularis interna	13,3		
5	23	130/90	Arteria radialis	19,8	— 6,6	33
			Vena jugularis interna	13,2		
6	37	119/66	Arteria brachialis	18,0	— 6,1	34
			Vena jugularis interna	11,9		
7	26	110/70	Arteria femoralis	21,3	— 8,3	39
			Vena jugularis interna	13,0		
8	27	115/72	Arteria radialis	17,8	— 7,1	39
			Vena jugularis interna	10,7		
9	36	110/70	Arteria carotis interna	16,8	— 7,0	41
			Vena jugularis interna	9,8		
10	42	103/66	Arteria radialis	20,6	— 9,4	45
			Vena jugularis interna	11,2		
Durchschnitt	28	116/73	Arterie	18,4	— 6,5	35
			Vena jugularis interna	11,9		

Essentielle Hypertoniker.

Versuch Nr.	Alter	Blutdruck	Punktirtes Blutgefäß	O ₂ %	Arterio-venöse O ₂ -Differenz	O ₂ -Ausnützung %
11	64	230/120	Arteria radialis	18,6	— 5,7	30
			Vena jugularis interna	12,9		
12	55	190/120	Arteria radialis	17,5	— 5,7	33
			Vena jugularis interna	11,8		
13	60	190/110	Arteria radialis	16,4	— 6,6	40
			Vena jugularis interna	9,8		
14	50	230/150	Arteria radialis	18,8	— 8,0	42
			Vena jugularis interna	10,8		
15	75	210/130	Arteria radialis	16,3	— 7,1	44
			Vena jugularis interna	9,2		
16	52	250/140	Arteria radialis	15,5	— 6,9	44
			Vena jugularis interna	8,6		
17	62	210/120	Arteria carotis interna	16,6	— 7,6	45
			Vena jugularis interna	9,0		
18	47	190/98	Arteria radialis	17,4	— 8,2	47
			Vena jugularis interna	9,2		
19	60	220/110	Arteria carotis interna	20,1	— 9,7	48
			Vena jugularis interna	10,4		
20	43	200/128	Arteria carotis interna	21,0	— 11,3	53
			Vena jugularis interna	9,7		
Durchschnitt	57	210/123	Arterie	17,8	— 7,7	43
			Vena jugularis interna	10,1		

KAUFFMANN wendet gegen meine Versuche ein, es habe sich um dekompensierte Fälle gehandelt, wahrscheinlich deshalb, weil bei einigen von ihnen „Dyspnoe“ vermerkt ist. Hier handelt es sich um ein Mißverständnis, denn die bloß auf Grund anamnestischer Angaben vermerkte Dyspnoe bestand nicht etwa im Zustand der Körperruhe und während der Durchführung der Versuche, sondern nach Aussage der Patienten nur bei körperlicher Anstrengung, was bei älteren Personen und Cerebralarteriosklerotikern noch nicht als Anzeichen einer cardialen Dauerdekompensation aufgefaßt werden muß. Ich habe deshalb auch in der betreffenden Arbeit betont, daß sich keiner der Fälle in einem Zustand ausgesprochener Herzdekompensation befand, was KAUFFMANN (3) offenbar entgangen ist. — Wesentlicher erscheint mir der Einwand, daß Versuche dieser Art an jungen Hypertonikern hätten durchgeführt werden sollen. Dies ist insofern richtig, als dann direktere Schlußfolgerungen bezüglich der kausalen Beziehungen zwischen cerebraler Durchblutungsverminderung und zentrogenen Erhöhung des Blutdruckes beim Menschen hätten gezogen werden können. Nun sind aber diese Beziehungen aus dem Tierexperiment schon hinlänglich bekannt und überdies ergibt sich aus Untersuchungen von WEISS und ELLIS (2) und von LENNOX (das Material des letzteren Autors umfaßt alle Altersstufen) fast genau

Tabelle 9. Cerebrale O₂-Ausnützung (bestimmt durch Punktion einer Arterie und der Vena jugularis interna).

Art der Fälle	Zahl der Fälle	O ₂ -Ausnützung im Gehirn in Prozenten des arteriellen O ₂ %	Untersucher
Normale	81	34	LENNOX RAAB
	10	35	
Hypertoniker . .	7	43	WEISS und ELLIS RAAB
	10	43	

das gleiche Verhältnis der durchschnittlichen cerebralen O₂-Ausnützung bei Normotonen und Hypertonikern (s. Tabelle 9). Eine verminderte Hirndurchblutung bei den letzteren darf also wohl als die Regel angenommen werden und wird durch die meisten autoptischen Befunde bestätigt (vgl. S. 492f.). Über die Blutversorgung der Vasomotorenzentren selbst ist damit allerdings noch nichts Sicheres ausgesagt. — Das Fehlen eines vermehrten Milchsäuregehaltes im Hirnvenenblut läßt eine vermehrte intracelluläre Milchsäurebildung und -stapelung nicht ausschließen. — Ferner schließt die von mir vermutete Störung des hämatocellulären Gasaustausches keineswegs eine perzentuell höhere O₂-Ausnützung im Gehirn, wie ich sie gefunden habe, aus, wenn die Verminderung des durch das Gehirn strömenden Blutvolumens entsprechend hochgradig ist.

Als geeigneter Weg, eine bessere Hirndurchblutung und eventuell auch einen besseren lokalen Gasaustausch in den Vasomotorenzentren herbeizuführen, erschien mir (7) die lokale Anwendung von Wärme in Form der sagittal gerichteten Kopfdiathermie und in der Tat ergab sich hierbei im Gegensatz zu normalen Individuen, deren Blutdruck sich nicht merklich änderte, bei Hypertonikern in etwa 50% der Fälle eine wiederholt reproduzierbare Senkung des systolischen (weniger des diastolischen) Druckes um durchschnittlich 31 mm, maximal 50 mm, wenn die Stromlinien in der Längsrichtung von der Stirn zum untersten Teil des Occiput, also durch die Medulla oblongata geführt wurden, während auch die sonst regelmäßig reagierenden Fälle bei quer von Schläfe zu Schläfe gerichteter Diathermie durchwegs geringe Drucksteigerungen (im Durchschnitt um

7 mm Hg zeigten; es scheint sich also um einen spezifisch die medullären Zentren betreffenden Effekt zu handeln (s. Tabelle 10 und Abb. 15). Die Wirkung hält nach Beendigung der halbstündigen Diathermie nie länger an als höchstens eine Stunde. Ganz bis zur Norm sinkt der Druck niemals, dagegen erreichen

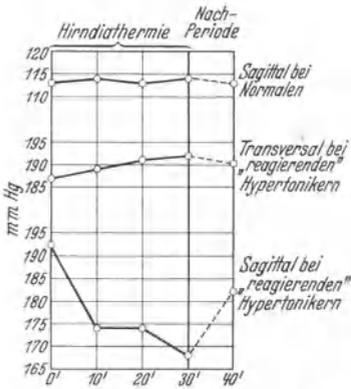


Abb. 15. Einwirkung der Hirndiathermie auf den normalen und hypertonen Blutdruck ohne und mit Durchwärmung der Medulla oblongata (RAAB) (Durchschnittskurven).

bei ein und demselben Patienten die von verschiedenen Drucklagen ausgehenden Senkungen ungefähr übereinstimmende Tiefpunkte, nehmen also bei spontan gesunkenem Druck ebenfalls ab. — LÁSZLÓ und WEISEL sowie EWIG kamen zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen hinsichtlich des drucksenkenden Effektes der Kopfdiathermie bei Hypertonikern (Senkungen um 30—40 mm) und hinsichtlich seiner Dauer. — Die lokale hochdruckauslösende Säuerung der Zentren wird wahrscheinlich durch bessere Blut- bzw. O₂-Zufuhr beseitigt, durch Steigerung der intracellulären Oxydationen werden saure Valenzen entfernt und der Tonus der Vasoconstrictoren wird herabgesetzt. Daß immerhin etwa die Hälfte der Fälle meines Materiales nicht reagierte (LÁSZLÓ und WEISEL scheinen günstigere Resultate gehabt zu haben), ist im wesentlichen wohl darauf zurückzuführen, daß in den betreffenden Fällen die anatomischen Veränderungen der Hirngefäße schon zu weit vorgeschritten waren, als daß diese

Tabelle 10. Durchschnittsresultate bei Hirndiathermie.

	Zahl der Fälle	Zahl der Versuche	Ausgangsdruck (Durchschnitt)	Durchschnitt der größten Druckabweichungen während Hirndiathermie
Normale	12	12	113	+ 1
Reagierende Hypertoniker sagittal (Medulla) . . .	15	47	192	— 31
Reagierende Hypertoniker transversal	10	10	187	+ 7

noch auf die recht milde Wärmewirkung hätten mit Dilatation antworten können; auch die Möglichkeit höhergradiger irreparabler Permeabilitätsstörungen mag zu berücksichtigen sein.

f) Zentrogener Hochdruck und Liquor cerebrospinalis.

Wir haben schon in einem früheren Abschnitt (s. S. 478) über die Folgen künstlicher intrakranieller Drucksteigerung und über die von DIXON und HELLER beim Hund durch Liquorblockade erzeugten arteriellen Dauerhochdrucke berichtet. Beim Menschen hat MEYER nach intralumbaler Lufteinblasung zum Zwecke der Encephalographie regelmäßig Blutdrucksteigerungen um 25—100 mm Hg gefunden.

Andererseits haben LAFITTE, DUPONT und MAUPETIT schon 1905 nach Lumbalpunktion bei Hochdruck Blutdrucksenkungen beobachtet, GRAMEGNA glaubte einen gewissen Parallelismus zwischen arteriellem und spinalem Druck zu erkennen, was CLAUDE und LAMACHE, DUMAS (1), GRAVIER, WAGENER und WOLTMANN u. a. nicht oder nur teilweise bestätigen konnten. VOLHARD und FAHR u. a. sahen bei Hypertonikern nach Lumbalpunktion Steigerungen des Blutdruckes und KAHLER hat sich bemüht, diese einander widersprechenden Befunde als diagnostische Kriterien in ein klinisch verwertbares System zu bringen. Einzelheiten darüber, ebenso wie über seine Begründung gewisser pathogenetischer Schlußfolgerungen mögen in KAHLERS Referat in diesen Ergebnissen (Jahrgang 1924) nachgelesen werden. Sie bilden die Grundlage für KAHLERS Lehre von der zentrogenen Hochdruckentstehung, die für viele Forscher richtunggebend geworden ist.

Die zentral bedingten Hochdruckfälle unterteilt KAHLER in „zentral-mechanische“ (bei gesteigertem Hirndruck; Lumbalpunktion wirkt blutdrucksenkend durch Entlastung), „zentral-läsionelle“ (bei cerebraler Sklerose; Lumbalpunktion wirkt drucksteigernd infolge Übererregbarkeit) und zentral toxische (Einwirkung hypothetischer Gifte, Lumbalpunktion wirkt drucksenkend durch Entgiftung).

Eine Sondergruppe der „zentral-toxischen“ Drucksteigerungen bilden diejenigen, die sich bei urämischen Zuständen (Typus der eklamptischen Urämie nach VOLHARD) im Verlauf akuter und chronischer Nephritiden, gelegentlich auch bei sklerotischen Schrumpfnieren einstellen und sich oft nur auf einen bestehenden nephrogenen Hochdruck aufpfropfen. Ein günstiger Einfluß der Lumbalpunktion ist hier auch schon von anderen Autoren [VOLHARD (4), FREY, PLEHN] beobachtet worden. BOHN hat im Liquor nephrogenen Hochdruckfälle pressorische Substanzen vorgefunden. — Wahrscheinlich gehört auch die Eklampsia gravidarum hierher, bei welcher von ZANGEMEISTER (1), BALARD und PETTIT starke Drucksenkungen durch Lumbalpunktion erzielt werden konnten.

Mehr oder weniger uncharakteristisch ist das Verhalten des Blutdruckes nach Lumbalpunktion beim klimakterischen Hochdruck, den KAHLER in seiner reinen, nicht durch einen der oben angeführten Mechanismen bedingten Form als selten bezeichnet, ferner bei den „peripher-reflektorischen“ Hochdrucken der akuten Nephritis und nephritischen Schrumpfniere beim „anatomischen“ Hochdruck und bei den „peripher-toxischen“ Hochdruckformen der KAHLERSchen Nomenklatur (Stauungshochdruck, Hochdruck durch hypothetische pressorische Stoffe ohne Nierenschaden).

Die von KAHLER sehr subtil ausgearbeitete klinische Differenzierung dieser verschiedenen Hochdrucktypen stützt sich zum großen Teil auf die Blutdruckreaktion nach Lumbalpunktion, deren Mechanismus aber noch nicht völlig geklärt ist. Ich würde vermuten, daß die Momente einer reflektorisch drucksteigernden Erregung der Zentren einerseits und einer durch cerebrospinale Druckänderung bedingten blutdrucksenkenden Zunahme der Zentrendurchblutung andererseits sich in individuell verschiedenem Ausmaß geltend machen, einander einmal in dieser, einmal in jener Richtung überbieten oder einander ganz aufheben und so zu verschiedenen Interferenzresultaten führen. — Meiner Meinung nach sind die meisten von KAHLER als „zentral-toxisch“ bezeichneten Fälle in die von ihm aufgestellte Kategorie der „zentral-läsionellen“ einzureihen, mit Ausnahme der urämischen.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis haben wenig Wert für die Erkennung des Wesens der zentrogenen Hochdruckformen. Bei den „zentral-läsionellen“ und „zentral-toxischen“ Formen fand KAHLER den Liquorzucker fast immer vermehrt, was er ebenso wie CASTEX als den Ausdruck eines cerebralen Reizzustandes deutet. CASTEX beobachtete Liquorzuckersteigerungen auch in Fällen von sog. Stauungs-hochdruck. KERPPOLA hält die Erhöhung der Zucker- und Eiweißwerte im Liquor der Hypertoniker für das Anzeichen einer gesteigerten Permeabilität der Meningen. — In manchen Fällen, insbesondere von „zentral-läsionellem“ Hochdruck, fand KAHLER eine Vermehrung des Reststickstoffes im Liquor, zieht aber selbst aus dieser Beobachtung keine weitgehenden Schlüsse.

HÜLSE (1) glaubte im Liquor essentieller Hypertoniker einen Stoff gefunden zu haben, der bei Katzen, intrazisternal injiziert, Blutdrucksteigerungen verursacht und deshalb von diesem Autor als für die zentrale Pathogenese des essentiellen Hochdruckes wichtig angesehen wird. Doch können diese Befunde schon aus technischen Gründen kaum als beweisend anerkannt werden. Sie sind übrigens meines Wissens von niemandem bestätigt, von BOHN sogar widerlegt worden.

Ob und wie weit toxische Effekte im Sinne einer Permeabilitätsstörung, einer Behinderung des hämatocellulären Gasaustausches in den Zentren, zur Entstehung krankhafter Blutdrucksteigerungen beitragen, ist eine noch nicht untersuchte Frage, die aber ernstliche Beachtung verdienen dürfte. Diesbezügliche Untersuchungen sind von mir in Angriff genommen worden.

g) Hormonale Effekte bei zentrogenem Hochdruck.

Das Adrenalin ist bekanntlich das in den Kreislauf am intensivsten eingreifende Hormon. Seine Wirkung ist eine ausschließlich periphere [OLIVER und SCHAEFER, BIEDL, HEYMANS (1), HELLER und KUSUNOKI], seine Sekretion aber steht zum Teil unter zentralnervösem Einfluß [ELLIOTT, CANNON und RAPPORT (2), TOURNADE und CHABROL u. a.]. Die Debatte über die Beteiligung in vermehrter Menge zirkulierenden Adrenalins an der Entstehung des arteriellen Hochdruckes schien (außer für den Fall von Hyperplasien oder Tumoren der Nebennieren) durch O'CONNOR im negativen Sinne erledigt zu sein, doch hat in neuerer Zeit KONSCHEGG Befunde erhoben, die ihm dafür zu sprechen scheinen, daß bei sowohl nephritischen als arteriosklerotischen bzw. essentiellen Hypertonien vermehrte Adrenalinmengen im Blut in einer an Lipide gebundenen Form kreisen. Möglicherweise stehen die Befunde KONSCHEGGS in einem gewissen Zusammenhang mit der von KUTSCHERA-AICHBERGEN (2) bei Hypertonien gefundenen eigentümlichen Verteilung der Lipide in den Nebennieren. Hier sei jedoch daran erinnert, daß künstlicher zentrogener Dauerhochdruck auch nach Abbindung bzw. Entnervung der Nebennieren in unvermindertem Ausmaß zustande kommt [HELLER (2), FALTA], daß also die Annahme zentrogener Adrenalinausschüttungen für die Erklärung der Pathogenese zentrogener Hochdruckformen zumindest entbehrlich ist.

Bezüglich der Frage von Hochdruckentstehungen durch die Anwesenheit für Adrenalin sensibilisierender Stoffe im Blut verweise ich auf die Arbeiten von HÜLSE (3) bzw. auf die große Monographie VOLHARDS (2) und möchte nur betonen, daß der Nachweis dieser sowie durch andere pressorische Stoffe

bedingter Blutdrucksteigerungen (BOHN, MARX und HEFKE, WEISER u. a.) das Vorkommen auch peripher humoral ausgelöster Hochdruckformen sehr wahrscheinlich macht, wenn nicht sicherstellt.

Die Blutdruckreaktion der Hypertoniker auf künstliche Adrenalinzufuhr ist sehr verschiedenartig, es wurden teils verstärkte Blutdrucksteigerungen [DEICKE und HÜLSE (1), HETÉNYI und SÜMEGYI], teils uncharakteristische Reaktionen [DEICKE und HÜLSE (1) KAHLER u. a.], teils inverse Reaktionen, also Blutdrucksenkungen gefunden, besonders bei der sog. essentiellen Hypertonie [KYLIN, KAUFFMANN (1), SCHMIDT (2), CASTEX u. a.]. Dieses letztere Verhalten erscheint mir insofern bemerkenswert, als DALE und RICHARDS und *ich* (1) während künstlicher Verminderung der cerebralen O₂-Versorgung, welche ich ja für die Hauptursache der essentiellen Hypertonie halte, im Tierversuch ebenfalls eine Umkehr der Adrenalinreaktion beobachteten (Abb. 16). Die englischen Autoren

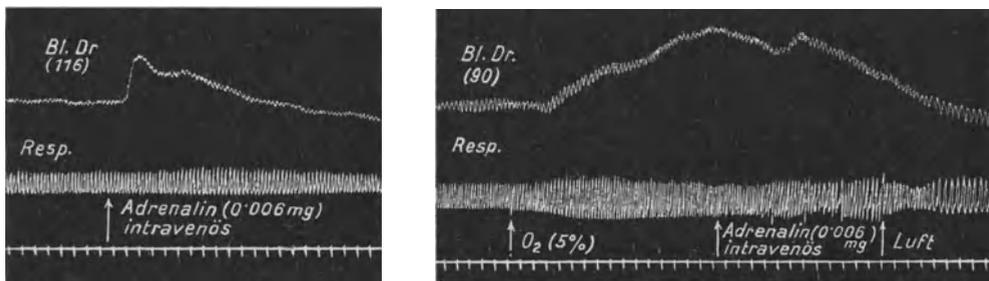


Abb. 16. Umkehr der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck bei Sauerstoffmangel (nach RAAB).

dachten hierbei ebenso wie ich an die dem Adrenalin vielfach zugeschriebene hirngefäßerweiternde Wirkung und dadurch ermöglichte Entsäuerung bzw. Erregungsherabminderung in den Vasomotorenzentren. — FALTA hat ein Fehlen der blutdrucksteigernden Adrenalinwirkung auch bei nach DIXON und HELLER zentrogen hypertensiv gemachten Hunden beobachtet.

Durch hochdosierte Ovarialpräparate (KAHLER, FELLNER u. a.) scheint sich der arterielle Hochdruck, insbesondere der labile vom klimakterischen Typus, zuweilen hinabdrücken zu lassen, doch gestattet dies keine weiteren Schlußfolgerungen bezüglich der Pathogenese. Das gleiche gilt von den Blutdrucksenkungen durch Insulin, die STRISOWER (1) für zentral bedingt hält.

Untersuchungen über eine etwaige hormonale Beeinflussung der zentralen Zellpermeabilität sind im Gang.

Zusammenfassung.

Eine Reihe am Menschen experimentell festgestellter Tatsachen spricht für eine wesentliche Beteiligung zentralnervöser Faktoren, insbesondere für eine Übererregbarkeit der Vasomotorenzentren, an der Pathogenese der nicht von Nierenschädigungen abhängigen dauernden Hochdruckformen. Diese Tatsachen sind: 1. Übererregbarkeit gegenüber Verschiebungen der Blut-CO₂ (abnorm starke Drucksenkungen bei Hyperventilation, abnorm starke Drucksteigerungen bei CO₂-Einatmung); zunehmende CO₂-Erregbarkeit der Zentren zeigt sich im Alter zumeist auch schon bei normalem Ruhedruck. 2. Erhöhte Empfindlichkeit der Zentren gegenüber O₂-Armut der Einatmungsluft im

Alter und bei Hypertonie. 3. Abnorm starke Drucksteigerungen alternder und hypertotonischer Personen bei psychischer Erregung, Muskelarbeit, Schmerz usw. 4. Abnahme des abnorm hohen Blutdruckes im Schlaf und besonders in der Narkose, eventuell bis unter die Norm, trotz guter Herztätigkeit. 5. Das Bestehen anscheinend zentral bedingter Stoffwechselanomalien beim essentiellen Hochdruck (erhöhter Grundumsatz, Hyperglykämie). 6. Eine erhöhte O₂-Ausnützung des zirkulierenden Hirnblutes bei Hypertonikern, woraus auf ein herabgesetztes cerebrales Strömungsvolumen geschlossen wird. 7. Blutdrucksenkungen bei Hypertonikern während Diathermie des Hirnstammes, anscheinend infolge gebesserter Durchblutung und Oxydationstätigkeit der sauerstoffbedürftigen Zentren. 8. Schwankungen des hypertotonischen Blutdruckes nach Lumbalpunktion. 9. Der häufig (infolge cerebraler Gefäßerweiterung?) blutdrucksenkende Adrenalineffekt bei Hypertonikern. —

Es wird die Annahme vertreten, daß die sog. „essentielle“ Hypertonie im Wesen durch eine Übererregung und Übererregbarkeit der Vasomotorenzentren infolge lokalen O₂-Mangels bedingt ist. — In manchen Fällen dürfte ein Mechanismus vom Typus des „Entzügelungshochdruckes“ (funktionelle Ausschaltung der Sinusnerven) mitspielen.

6. Klinische Abgrenzung der verschiedenen Hochdruckformen.

a) Hochdruck bei Poliomyelitis, Hirnblutung, Trauma und CO-Vergiftung.

Als klassische Beispiele zentrogener Hochdruckformen sind zunächst die bei Poliomyelitis und Encephalitis akut oder subakut auftretenden Blutdrucksteigerungen anzuführen. Der Fall von NORDMANN und O. MÜLLER (22jähriger Mann ohne Arteriosklerose und Nierenschaden) zeigte neben den spinalen Lähmungserscheinungen einen innerhalb einer Woche auf 209 mm ansteigenden systolischen Druck. Der Tod erfolgte durch Atemlähmung. — Ganz ähnlich verlief der ebenfalls infolge Atemlähmung ad exitum gekommene Fall von SALUS (21jähriger Mann). In 2 anderen Fällen erfolgte Heilung. Die Drucksteigerungen waren hoch (180—200 mm Hg), aber sehr stark schwankend, die Atmung beschleunigt und unregelmäßig, dies aber nur für wenige Tage, während weiterhin der Hochdruck bei normalem Atemtypus monatelang anhielt. — Von WEBER wurde ein Fall von paroxysmalen Blutdrucksteigerungen bis zu 225 mm Hg im Verlauf einer epidemischen Meningitis cerebrospinalis veröffentlicht. Die Nieren und der gesamte Kreislaufapparat wurden autoptisch normal gefunden. Encephalitische bzw. postencephalitische Fälle von arteriellem Hochdruck haben LIEBERMEISTER, GOLDSTEIN, KAUFFMANN (1), LESCHKE (2) u. a. beobachtet.

Hier möchte ich einen Fall eigener Beobachtung anführen, der vielleicht als encephalitisch bedingt aufgefaßt werden darf: 26jähriger Mann erkrankt plötzlich mit Fieber und wird in leicht benommenem Zustand in die Klinik eingeliefert. Blutdruck während dreiwöchiger Beobachtung zwischen 175 und 205 mm schwankend; Anstieg des diastolischen Druckes von 80—125 mm; anhaltende Tachykardie (um 140), Temperatur anhaltend um 38°, einige hohe Fieberzacken über 40°, beschleunigte Atmung (40—50 in der Minute); Wa.R. negativ; Harn, abgesehen von einer vorübergehenden leichten Glykosurie ohne Besonderheiten; 12600 Leukocyten; Herz nicht vergrößert. — Patient mußte wegen exzessiven

Benehmens in eine geschlossene Anstalt abgegeben werden, von wo er nach einigen Wochen gebessert entlassen wurde.

Als eindeutig zentrogen können auch jene Drucksteigerungen aufgefaßt werden, die sich nach cerebralen Insulten bei vorher normal oder wenigstens wesentlich weniger hoch gewesenem arteriellem Druck einstellen und gewöhnlich nach einiger Zeit wieder abklingen (vgl. S. 489), sowie solche, die hier und da nach Gehirnerschütterungen und Schädeltraumen auftreten (vgl. S. 499). Ein unlängst von BEIGLBÖCK beobachteter Fall von akutem Hochdruck (über 200 mm Hg) nach Gehirnerschütterung bei einem 36jährigen Mann reagierte auf Hyperventilation in der für zentrogene Hochdruckformen charakteristischen Weise mit einem Druckabfall um 28 mm, bei Kopfdiathermie um 20 mm.

Die einzige Form arterieller Drucksteigerung, die VOLHARD (2) als primär zentrogen anerkennt, ist die bei CO-Vergiftungen (HILLER, WEISSBERGER u. a.).

b) Hochdruck bei CUSHINGScher und GEISBÖCKScher Krankheit.

Fast immer findet sich arterieller Hochdruck bei der sog. CUSHINGSchen Krankheit, einem seltenen Syndrom, von dem bisher erst etwa 33 Fälle publiziert worden sind und welches mit dem Vorhandensein eines basophilen Adenoms des Hypophysenvorderlappens zusammenhängt. Es geht mit Fettsucht, Hypogonitalismus, Hirsutismus, Osteoporose, Polycythämie, Glykosurie, Hautpigmentationen, Entwicklung eigentümlich blaurot verfärbter Striae, herabgesetzter Resistenz gegen Infektionen und arteriellem Hochdruck einher. Einige von diesen Symptomen können allerdings gelegentlich fehlen, doch gehört der Hochdruck zu den konstantesten [Literatur bei RAAB (9)]. Schon bei einem 12jährigen Kind wurde ein Blutdruck von 190 mm Hg beobachtet (OPPENHEIMER und FISHBERG).

Die Drucksteigerungen treten teils in akuten heftigen Anfällen (Typus Nebennierentumor), teils im weiteren Verlauf in chronischer Form auf (Typus „essentielle“ bzw. arteriosklerotische Hypertonie), gehören also wohl zumindest in den späteren Stadien der Gruppe der zentrogenen Hochdruckformen an. Ähnlich scheint es sich bei den mit Polycythämie einhergehenden Hypertonien im Rahmen der GEISBÖCKSchen Krankheit zu verhalten (vgl. S. 505).

c) Stauungshochdruck.

Ein viel diskutiertes Krankheitsbild, dessen Mechanismus aber noch keineswegs restlos geklärt ist, ja dessen selbständige Existenz mehrfach angezweifelt wird (PORTOCALIS, BRANDAN u. a.), stellt der sog. Stauungshochdruck nach SAHLI dar. Es handelt sich hierbei um Zustände von ausgesprochener Herzdekompensation, die paradoxerweise mit einer anscheinend von der Herzinsuffizienz als solcher abhängigen Erhöhung des Blutdruckes einhergehen, welche bei erfolgreicher Herzbehandlung wieder verschwindet. LANG und MANSUETOWA fanden den „Stauungshochdruck“ bei Mitralfehlern und Lungenemphysem verhältnismäßig häufig. Als seine Ursache wird seit SAHLI zumeist eine Erregung der Vasomotorenzentren durch im Blut zurückgehaltene CO₂ und Milchsäure und durch O₂-Mangel, also ein rein zentral chemischer Drucksteigerungsvorgang angesehen. CASTEX vermutet eine mechanische Reizung der Vasomotorenzentren durch Steigerung des Liquordruckes, wie sie TZANCK und RENAULT bei Kreislaufinsuffizienz als Folge gesteigerten Venendruckes gefunden haben. Auch an eine

Störung des hämatocellulären Gasaustausches in den Zentren infolge ödematöser Durchtränkung des Gehirnes darf vielleicht gedacht werden. KAHLER dagegen reiht den Stauungshochdruck in seine „peripher-toxische“ Gruppe ein.

d) Hochdruck bei Saturnismus.

Bei der Bleiintoxikation scheinen mehrere blutdrucksteigernde Faktoren in wechselnder Verteilung zusammenzutreffen. Im Vordergrund der Erscheinungen steht der periphere Mechanismus einer direkten allgemein vasokonstringierenden Giftwirkung des Bleies, die allerdings das Splanchnicusgebiet besonders bevorzugt. Manche Autoren [VAQUEZ (2) u. a.] fassen auch die intestinalen Bleikolikolen als Folge der splanchnischen Vasokonstriktion auf. In vorgeschrittenen chronischen Stadien kommen hierzu Nierenschäden mit möglicherweise renal toxischer Wirkung auf das periphere und zentrale Gefäßsystem vom Typus „blasser“ Hochdruck nach VOLHARD. Die zentralen Vasomotorenapparate werden insofern in Mitleidenschaft gezogen, als der mit den Bleikolikolen verbundene heftige Schmerz zu reflektorischen Blutdrucksteigerungen auf dem Umwege über die Zentren führt (GELLMANN u. a.) und vor allem kommt es häufig zu cerebralen Gefäßkrämpfen, welche neben einer Reihe anderer durch sie bedingter Erscheinungen (vorübergehende Aphasie, Amaurose, Taubheit, epileptische Konvulsionen usw.: sog. Encephalopathia saturnina) mit paroxysmalen Drucksteigerungen verbunden sind [QUELLIEN, PAL (8), VAQUEZ (2), MAGNIEL, INVERNIZZI, MÉNÉTRIÉ u. a.]. Diesen letzteren dürfte wenigstens zum Teil eine Ischämisierung, vielleicht auch Permeabilitätsstörung und daraus folgende Erregung der Vasomotorenzentren zugrunde liegen. Für den mehr oder weniger stabilen Dauerhochdruck, der übrigens durchaus nicht in allen Fällen vorhanden ist, dürfte dagegen vorwiegend der peripher toxische Mechanismus maßgebend sein. In einem eigenen Fall von Saturnismus mit Hochdruck fiel sowohl die Hyperventilationsprobe als der Schädeldiathermieversuch (s. S. 507 f. und S. 521) negativ aus.

e) Hochdruck bei Schwangerschaftsnephropathien.

Die zuerst von VAQUEZ und NOBÉCOURT, später von WIESSNER, PAL (8) u. a. bei Schwangerschaftsnephropathien beschriebenen teils anhaltenden, teils paroxysmalen Blutdrucksteigerungen gehen weder streng parallel mit dem Grade der nachweisbaren Nierenstörungen, noch mit dem Auftreten eklamptischer Zustände (CASTEX). Diese letzteren beruhen größtenteils auf akuten cerebralen Gefäßspasmen bzw. auf akuter Ödembildung im Gehirn [ZANGEMEISTER (2)] und bestehen in transitorischen Aphasien, Amaurosen, Konvulsionen usw. KAHLER vermutet eine direkte toxische Einwirkung auf die Gefäßzentren, besonders deshalb, weil die Lumbalpunktion hier blutdrucksenkend wirkt, KYLIN nimmt vom Fetus oder seinen Hüllen stammende Giftstoffe an; allerdings kommen manchmal auch noch einige Zeit nach der Entbindung hohe Blutdruckanstiege vor [VAQUEZ (3)]. Zumeist tritt bald nach Beendigung der Gravidität vollständige klinische Heilung ein (SCHULTZ), doch bleibt hier und da eine gewisse Erhöhung des Blutdruckes und Diuresehemmung zurück (ZONDEK und JAKOBOWITZ). — Was den Mechanismus der Blutdrucksteigerung betrifft, so scheint es sich auch hier, ähnlich wie bei der Bleivergiftung, bei den anhaltenden Druck erhöhungen um eine direkte Einwirkung toxischer Substanzen auf das periphere

Gefäßsystem zu handeln, bei den paroxysmalen Druckanstiegen dagegen teils um eine reflektorische Erregung der Zentren infolge der Konvulsionen usw., noch mehr aber um eine schon vor den eklamptischen Anfällen einsetzende lokal ischämisierende Gefäßkonstriktion bzw. Ödembildung im Gebiet der Vasomotorenzentren mit den bekannten blutdrucksteigernden Folgen des zentralen O₂-Mangels. — Über die Natur der auf das periphere und cerebrale Gefäßsystem einwirkenden Giftstoffe wissen wir nichts Sicheres. HOFBAUER, ANSELMINO und HOFFMANN und FAUVET erblicken in den Schwangerschaftsnephropathien den Ausdruck einer Pituitrinautointoxikation (vgl. auch HELLER und KUSUNOKI, S. 478, 505). BOHN hat im Blut eklamptischer Schwangerer ebenfalls pressorische Stoffe festgestellt.

f) Hochdruck bei akuter und chronischer Glomerulonephritis.

Arterieller Hochdruck ist bekanntlich eine zwar nicht unbedingt obligatorische, aber doch sehr häufige Begleiterscheinung sowohl der akuten als der chronischen Glomerulonephritis.

KYLIN und KAHLER nehmen an, daß es sich um einen Reflexvorgang handelt, der von den primär geschädigten Capillaren aus durch Vermittlung der spinalen und höheren Vasomotorenzentren die Arteriolen in einen drucksteigernden Kontraktionszustand versetzt. HÜLSE (4) hat im Nephritikerblut Stoffe gefunden, welche die Gefäßwände für Adrenalin sensibilisieren. Nach HÜLSE und STRAUSS sollen es peptonartige Körper sein. Unter Berufung auf diese Befunde HÜLSES vertritt VOLHARD (2) die Ansicht, es handle sich beim nephritischen Hochdruck um eine rein peripher humoral bewirkte allgemeine Gefäßkontraktion, an der nebenbei auch die Capillaren teilnehmen. Eindrucksvolle Argumente zugunsten der VOLHARDSchen Auffassung ergeben sich aus dem Nachweis pressorischer Stoffe im Blut von Nephritiskranken durch BOHN sowie MARX und HEFKE. Letztere beobachteten bei der Abheilung von Nephritiden und Abnahme des Hochdruckes ein damit parallel gehendes Verschwinden der pressorischen Stoffe aus dem Blut. Eine strenge Übereinstimmung zwischen der Konzentration dieser Stoffe im Blut und den Nierenerscheinungen ergab sich jedoch nicht. Immerhin bestehen manche Anhaltspunkte dafür, daß die pressorischen Stoffe aus dem Parenchym geschädigter Nieren abstammen. So z. B. kommen sie auch im Blut von an Cystennieren mit Niereninsuffizienz leidenden Kranken vor (BOHN), ferner bei der großen Mehrzahl chronischer Nephritiden und maligner Nephrosklerosen (BOHN, MARX und HEFKE, WEISER), bei denen die dauernde Anwesenheit exogener Toxine kaum anzunehmen ist. Überdies hat BOHN bei Hunden nach Abbindung einzelner Nierenarterienäste Blutdrucksteigerungen und das Vorhandensein der erwähnten pressorischen Stoffe im Blut feststellen können.

Für die uns beschäftigende Frage der zentrogenen Hochdruckauslösung ist die Beobachtung BOHNS von besonderem Interesse, daß sich die gleichen pressorischen Stoffe wie im Blut oft auch im Liquor cerebrospinalis von Nephritiskranken vorfinden. Es kann also mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß neben dem wohl vorwiegend peripheren Mechanismus des nephritischen Hochdruckes auch toxisch bedingte zentrogene Extradrucksteigerungen vorkommen. Das Vorhandensein toxischer vasopressorischer Stoffe im Cerebrospinalraum stützt auch zum Teil die Behauptung von CASTEX, daß der nephritische Hochdruck durch toxische Einwirkung auf die Vasomotorenzentren bedingt sei.

Das, was wir bisher über den akut nephritischen Hochdruck gesagt haben, gilt im großen Ganzen auch für die Verhältnisse beim Übergang in die chronische Nephritis und in den Zustand der sekundären oder nephritischen Schrumpfniere. Die Blutdrucksteigerung kann auch hier zuweilen bis in die letzten Stadien der Erkrankung fehlen; wo sie aber vorhanden ist, beruht sie nach den Untersuchungen von BOHN, MARX und HEFKE, WEISER u. a. anscheinend ebenfalls auf der Wirkung im Blut kreisender peripher angreifender und vielleicht auch vom Liquor cerebrospinalis aus die Vasomotorenzentren erregender toxischer pressorischer Stoffe. — Wir haben es hier mit dem klinischen Bild des „blassen“ Hochdruckes nach VOLHARD zu tun, das sich in seinen vorgeschrittenen Stadien von dem der arteriosklerotischen „genuinen“ Schrumpfniere kaum durch etwas anderes unterscheidet als durch die nur anamnestisch zu erhebende Tatsache einer früher einmal durchgemachten akuten Glomerulonephritis. Allerdings sind bei den genuinen Schrumpfnieren häufiger die Anzeichen einer allgemeinen Arteriosklerose und einer Herzmuskelschädigung zu finden (Herzdilatation, Stauungsorgane, Urobilinogenurie [EPPINGER und KISCH]). Bei längerem Bestand einer chronischen Nephritis können zuweilen die Voraussetzungen zur gleichzeitigen Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen im Gehirn gegeben sein. Diese können zentrogene Blutdrucksteigerungen veranlassen, deren Mechanismus mit der chronischen Nephritis als solcher nichts zu tun hat und sich zu dieser bloß hinzugesellt. Wir haben also besonders bei älteren Fällen von mit Hilfe der Anamnese diagnostizierter chronischer Nephritis mit der Möglichkeit einer Entwicklung von Mischformen aus nephritischem peripherem und arteriosklerotischem zentralem Hochdruck zu rechnen.

Als verhältnismäßig verlässlichstes klinisches Kriterium des funktionellen Zustandes der Vasomotorenzentren haben wir ihre Reaktionsweise auf Verschiebungen der CO₂-Konzentration des Blutes (Hyperventilation bzw. CO₂-Einatmung) kennengelernt. In einer Versuchsreihe an Kranken mit teils akut, teils chronisch glomerulonephritischer Drucksteigerung habe ich nun in der Mehrzahl der Fälle ein Fehlen der bei „essentieller“ Hypertonie in der Regel drucksenkenden Wirkung der Hyperventilation gefunden. — Tabelle 11 zeigt das Verhalten von 16 Fällen, von denen nur 2 eine beträchtliche Blutdrucksenkung während der Hyperventilation erkennen lassen. Der erste dieser Fälle (Nr. 1) kam ad exitum. In der Niere fanden sich arteriosklerotische Veränderungen, die es wahrscheinlich machen, daß es sich hier um eine arteriosklerotisch-nephritische Mischform in dem oben erörterten Sinne gehandelt hat. Dasselbe gilt von dem zweiten Fall (Nr. 2), in dem nach völliger klinischer Heilung der Nephritis der Blutdruck dauernd erhöht blieb (150—170 mm). Fälle dieser Art: „primäre“ Hypertonie mit „aufgesetztem toxogenem Prozeß“ beschreibt unter anderen POPPER. — In jüngster Zeit sind VOLT und CYBA (Klinik STEPP, Breslau) zu dem gleichen Ergebnis wie ich gelangt: Fehlen des blutdrucksenkenden Hyperventilationseffektes bei glomerulonephritischem Hochdruck. Dieses Verhalten entspricht dem peripher-humoralen Typus des arteriellen Hochdruckes, wie wir ihn z. B. von der Adrenalinwirkung her kennen, bei welcher ich ebenfalls die Hyperventilation unwirksam fand. — CORBINI verzeichnet in einer Gruppe von Fällen mit „Nephropathie“ bei Hyperventilation unregelmäßige Senkungen des Blutdruckes um 5—30 mm Hg. Ob es sich hierbei aus-

Tabelle 11. Hyperventilation bei Nephritis.

Versuch.Nr.	Alter	Syst. Druck vor Hyperventilation	Dauer der Hyperventilation Minuten	Hyperventilation			Syst. Druck 5 Minuten nach Hyperventilation	Extreme Spontandrucke der Fälle	Anmerkungen
				größter Aus-schlag	nach Minuten	durchschnittlicher Aus-schlag			
1	39	200	20	- 29	15	- 28	192	216—147	Glomerulonephritis + Arteriosklerose der Nieren, Albumen $1\frac{1}{2}\%$, spez. Gew. 1010—1014.
2	41	190	15	- 40	15	- 30	—	150—200	Akute Nephritis bei essentieller Hypertonie, Albumen + + +. Rest-N 79, spez. Gew. 1004 bis 1038, Druck auch nach Heilung hoch
3	21	136	15	- 4	5	- 1	137	205—125	Chron. Nephritis. Albumen 1% , spez. Gew. 1005—1012, Rest-N. 56—128.
4	38	137	15	+ 21	5	+ 9	136	170—136	Bleinephritis, Albumen +, spez. Gew. 1004—1022, Rest-N 42.
5	35	141	15	- 4	5	- 1	143	165—136	Chronische Nephritis, Urämie, Albumen +, Indican im Serum + +
6	56	216	15	+ 11	15	+ 6	221	220—216	Chronische Nephritis, Urämie, Albumen 3% , Rest-N 91, Indican + +
7	25	190	15	- 10	15	- 4	182	250—190	Chronische Nephritis, Albumen +, Rest-N 63, Indican +
8	15	130	15	+ 2	10	+ 2	130	163—130	Subakute Nephritis, Albumen 5% , Rest-N 200, spez. Gew. 1009—1010
9	31	135	15	+ 4	15	+ 3	—	176—135	Subakute Nephritis, Albumen 13% , spez. Gew. 1001—1029.
10	29	206	20	- 5	20	- 4	—	236—190	Subakute Nephritis, Albumen 1% , spez. Gew. 1012—1023
11	43	222	15	+ 6	15	+ 4	—	220—226	Chronische Nephritis, Albumen positiv, Rest-N 47, Retinitis albuminurica
12	35	176	15	± 0	—	± 0	178	175—208	Schwangerschaftsnephropathie (7. Monat), Albumen $1-2\%$, Rest-N 35, spez. Gew. 1001 bis 1026
13	20	172	15	+ 4	5	+ 1	174	170—210	Subakute Nephritis, Albumen positiv, Rest-N 149, spez. Gew. 1012—1016, kleine retinitische Herde
14	49	232	15	± 2	10 bzw. 15	± 0	234	225—265	Chronische Nephritis, Albumen positiv, Rest-N 154, spez. Gew. 1009—1016, Neuroretinitis
15	42	160	15	- 8	5	- 5	—	160—185	Akute Nephritis, Albumen und Blut im Harn positiv
16	45	192	15	+ 2	15	+ 1	192	190—220	Chronische Nephritis seit 8 Jahren, Albumen positiv

schließlich um Fälle von Glomerulonephritis oder etwa auch um solche mit arteriosklerotischen Veränderungen der Nieren- und Hirngefäße gehandelt hat, geht aus seiner Darstellung nicht hervor. — Eine Überempfindlichkeit der

Vasomotorenzentren auch gegenüber einer Vermehrung der Blut-CO₂ durch CO₂-Einatmung besteht nach LUDWIG bei nephritischem Hochdruck im Gegensatz zum essentiellen nicht. — Nach alledem scheinen die Vasomotorenzentren an der Entstehung des bei der Glomerulonephritis auftretenden Hochdruckes, wenn überhaupt, nur in geringem Ausmaße beteiligt zu sein.

Wir haben an anderer Stelle (S. 518) darauf hingewiesen, daß gewisse Abweichungen zentralnervös regulierter Stoffwechselfvorgänge (Grundumsatz, Hyperglykämie) als Ausdruck einer gesteigerten Erregung cerebraler Zentren gedeutet worden sind und daß ihr Zusammentreffen mit bestimmten Hochdruckformen, insbesondere mit der „essentiellen“ Hypertonie, als Anzeichen des zentralnervösen Ursprunges dieser Drucksteigerungen angesehen wird. Es ist nun bemerkenswert, daß auch in dieser Hinsicht der glomerulonephritische Hochdruck eine Sonderstellung einzunehmen scheint (vgl. S. 518—519). MANNA-BERG, HÄNDEL, BRÖCKER und KEMPMANN fanden die Grundumsatzsteigerungen bei chronischer Nephritis weniger ausgesprochen als bei essentieller Hypertonie (vgl. S. 518). PECZENIK fand bei „toxogenem“ Hochdruck weder die für essentielle Hypertonie charakteristischen respiratorischen Blutdruckschwankungen, noch den von ihm bei essentieller Hypertonie beschriebenen drucksteigernden Apnoereflex. Auch hierin scheint sich also die grundlegende Verschiedenheit des peripheren nephritischen Hochdruckes vom zentrogenen essentiellen zu erkennen zu geben, ebenso im Verhalten des Blutdruckes während des Schlafes (KATSCH und PONS DORF) usw.

KAHLER faßt die glomerulonephritischen Drucksteigerungen, sowohl die akuten als die chronischen, als „peripher-reflektorisch“ bedingt auf, da die Lumbalpunktion keine Senkung des Blutdruckes verursachte.

Die Adrenalinblutdruckreaktion fällt bei den nephritischen Hochdruckformen regelmäßig positiv aus [KYLIN, DEICKE und HÜLSE (2), KAUFFMANN (5) u. a.], wir finden also auch hier wieder keinen Anhaltspunkt für einen zentrogenen Mechanismus im Gegensatz zu der essentiellen Hypertonie mit ihrer inversen Adrenalinreaktion (vgl. S. 525).

Wenn wir uns nun fragen, inwieweit sich zentrale vasokonstriktorische Impulse an den Blutdrucksteigerungen der Glomerulonephritis in ihren verschiedenen Phasen beteiligen, so kommen wir etwa zu folgender Anschauung: Im wesentlichen sind zwar die nephritischen Drucksteigerungen aller Phasen durch peripher angreifende pressorische Stoffe bedingt, die möglicherweise dem geschädigten Nierenparenchym entstammen, doch addieren sich vor allem im Anfangs- und im Endstadium hierzu noch zentrogene Extrablutdrucksteigerungen infolge der Anwesenheit toxischer bzw. vasopressorischer Stoffe im Cerebrospinalraum (BOHN, CASTEX), welche die Zentren entweder durch direkte Einwirkung auf ihre Ganglienzellen oder durch lokale angiospastische Ischämie (BARTELS, OSTHOFF, PAL u. a.) in Erregung versetzen. Diese Mechanismen wären insbesondere für die ganz hohen Drucksteigerungen urämischer Fälle verantwortlich zu machen. — Hierzu kommt noch besonders in chronischen Fällen, die ein höheres Alter erreichen, die Möglichkeit der Entwicklung einer nebenherlaufenden hirnarteriosklerotischen zentrogenen Drucksteigerungskomponente.

Bezüglich der klinischen Differentialdiagnose der akuten Nephritis und vor allem der chronischen gegenüber den arteriosklerotischen Nierenstörungen sowie bezüglich des Verhaltens der Hautcapillaren usw. sei auf die mono-

graphischen Darstellungen von KAHLER, VOLHARD (3), KYLIN, CASTEX und MÜLLER und PARRISIUS verwiesen. — Veränderungen des Augenhintergrundes werden bei der akuten und chronischen Glomerulonephritis verhältnismäßig häufig angetroffen.

g) Essentielle Hypertonie.

Wir sind gewöhnt, unter dem Ausdruck „essentielle“ Hypertonie jene chronischen Hochdruckformen zusammenzufassen, bei denen keine klinisch feststellbaren Anhaltspunkte für das Vorhandensein solcher krankhafter Organveränderungen vorliegen, die sonst für das Zustandekommen chronischer Blutdrucksteigerungen verantwortlich gemacht werden. Vor allem bezieht sich dies auf das Fehlen klinischer Anzeichen einer gestörten Nierenfunktion und einer allgemeinen Arteriosklerose. Schon daraus ergibt sich die Unzulänglichkeit und sachliche Unkorrektheit der üblichen Anwendung des Ausdruckes „essentielle“ Hypertonie, denn einerseits werden zahlreiche Fälle von Hochdruck mit klinisch normaler Nierenfunktion als „essentiell“, also nierengesund bezeichnet, bei denen schon längst weitgehende, nicht klinisch aber morphologisch faßbare Veränderungen der Nieren vorhanden sind [KUTSCHERA-AICHBERGEN (1) u. a.], die als drucksteigernde Faktoren mitwirken können, andererseits gibt weder das Vorhandensein noch das Fehlen einer klinisch feststellbaren Arteriosklerose der peripheren Gefäße einen sicheren direkten Anhaltspunkt bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens jener cerebralen Zirkulations- und Gasaustauschstörungen, die ich als ausschlaggebend für das Zustandekommen der eigentlichen reinen „essentiellen“ Hypertonie ansehe. Eine den pathogenetischen Verhältnissen im Einzelfall eindeutig entsprechende Diagnosestellung ist demnach auf Grund der landläufigen klinischen Untersuchungsmethoden überhaupt nicht möglich. Als reine „essentielle“ Hypertonien im strengen Sinne dieser Bezeichnung haben wir nur diejenigen (klinisch nicht genau abgrenzbaren) Fälle anzusehen, an deren Zustandekommen keine jener pressorischen Stoffe beteiligt sind, die sich im Blut bei der Nephritis und — wie wir noch hören werden — bei der „genuinen“ Schrumpfniere finden.

Auf Grund der in den vorhergehenden Abschnitten besprochenen tierexperimentellen, pathologisch-anatomischen und klinisch-experimentellen Befunde glaube ich die reine „essentielle“ Hypertonie als im wesentlichen zentral bedingt ansehen zu dürfen, und zwar derart, daß es sich um eine gesteigerte Erregung plus gesteigerte Erregbarkeit der Zentren gegenüber allen — auch den physiologischen — nervös-reflektorischen und chemischen Reizen handelt (vgl. S. 525—526).

Eine Steigerung des Erregungs- und Erregbarkeitszustandes der Zentren bei Sauerstoffmangel und lokaler Säuerung ergibt sich aus eigenen und fremden Tierversuchen (s. S. 479 f.). Für die Annahme lokaler Durchblutungsstörungen der Zentren bei der essentiellen Hypertonie sprechen zahlreiche morphologische Befunde (s. S. 492, 497), ferner eigene Befunde über erhöhte Sauerstoffausnützung des Hirnblutes (s. S. 519 f.) und Blutdrucksenkungen bei Diathermie des Hirnstammes (s. S. 522), vielleicht auch die Umkehr der Adrenalinwirkung bei essentieller Hypertonie (s. S. 525).

Die klinischen Kriterien einer gesteigerten Erregung und Erregbarkeit der Vasomotorenzentren bei der essentiellen Hypertonie haben wir im Abschnitt

„klinisch-experimentelle Beobachtungen“ ausführlich besprochen und können uns deshalb damit begnügen, hier nur kurz die wesentlichsten Punkte aufzuzählen:

- a) Abnorme Drucksenkung bei CO₂-Verlusten durch Hyperventilation.
- b) Verstärkte Drucksteigerung bei CO₂-Einatmung.
- c) Verstärkte Drucksteigerung bei Hypoxämie.
- d) Verstärkte Drucksteigerung bei Muskelarbeit, Schmerz, psychischer Erregung usw.

- e) Weitgehende Drucksenkungen im Schlaf und besonders in der Narkose.
- f) Abnorm starke Schwankungen des Blutdruckes nach Lumbalpunktion.
- g) Steigerung zentral regulierter Stoffwechselforgänge (Grundumsatz, Zuckermobilisierung ins Blut).

Was die differentialdiagnostische Verwertbarkeit der charakteristischen Eigenschaften des essentiellen Hochdruckes betrifft, so hat sich KAHLER besonders eingehend mit den Effekten der Lumbalpunktion befaßt (s. S. 523). Abgesehen von den praktischen Unannehmlichkeiten des Verfahrens scheinen mir seine Ergebnisse aus schon besprochenen Gründen differentialdiagnostisch nicht durchwegs eindeutig zu sein.

Nicht sehr viel besser steht es mit der von mir angegebenen Hyperventilationsprobe, wenn wir es bei dieser auch mit einer wohl besonders spezifisch zentralen Reaktion zu tun haben. Ihr Hauptnachteil liegt darin, daß es sich auch hier um einen Interferenzeffekt handelt, und zwar aus zentrenberuhigendem drucksenkendem CO₂-Verlust und einer gewissen zentrenerregenden blutdrucksteigernden Anstrengung und Erregung, wenn die Hyperventilation auch noch so schonend durchgeführt wird. Gewöhnlich überwiegt allerdings bei entsprechender Technik die erstere Komponente bedeutend. Einen positiven Ausfall (Senkung um mehr als 15 mm) glaube ich als Symptom für zumindest eine zentrogene Komponente in den meisten Fällen von arteriellem Hochdruck verwerten zu dürfen; ein Fehlen der Senkung kann dagegen auch bei rein zentrogenem, also „essentiellen“ Hochdruck durch ein stärkeres Hervortreten der Anstrengungs- und Erregungsreaktion bedingt sein (s. MANDOWSKY); andererseits fehlt die hyperventilatorische Blutdrucksenkung bei den nicht zentral bedingten Hochdruckformen, wie bei der reinen akuten und chronischen Glomerulonephritis (s. S. 530—531) und bei Fällen von genuiner Schrumpfniere (s. S. 538—539). — CORBINI fand zwar auch den Hyperventilationseffekt bei essentieller Hypertonie stärker ausgesprochen als bei anderen Hochdrucktypen, kommt aber zu dem Schluß, daß dieser Probe nur in frühen unkomplizierten Stadien der essentiellen Hypertonie ein gewisser differentialdiagnostischer Wert zuzuerkennen sei. — VOIT und CYBA beobachteten bei sämtlichen von ihnen untersuchten essentiellen Hypertonikern abnorm große Blutdrucksenkungen durch Hyperventilation, während solche bei nephritischem Hochdruck ausblieben.

Als verlässliche differentialdiagnostische Probe kann auch die CO₂-Inhalation nicht angesehen werden, da gerade bei ganz hohen Drucklagen der blutdrucksteigernde CO₂-Effekt oft nicht mehr so deutlich zur Geltung kommt wie von einem Druckniveau etwa zwischen 150 und 190 mm aus, offenbar deshalb, weil dem Aktivitätsgrad der Zentren sowie der Kontraktionsfähigkeit der Gefäße nach oben hin gewisse individuell verschiedene natürliche Grenzen gezogen sind. Vielleicht kommen überdies bei ganz hochgradigen intrazentralen Permeabilitäts-

störungen die Verschiebungen der Blut-CO₂ nicht mehr voll zur Geltung. — Bei den häufigen Mischformen aus zentrogenem und nephrosklerotisch peripherem Hochdruck können sich, wie wir noch hören werden, die peripher humoralen Mechanismen anscheinend so sehr in den Vordergrund drängen, daß die zentralen Reaktionen trotz bestehenden zentralen Veränderungen teilweise oder ganz verdeckt werden. — Auch die Hirnstammdiathermie läßt als Diagnosticum bei jenen essentiellen Hypertonien im Stich, bei denen die organischen Veränderungen der Hirngefäße und Zentrenzellen sehr weit gediehen sind.

Eine Untergruppe der „essentiellen“ Hypertonie stellen diejenigen Fälle dar, in denen es sich um einen „Entzügelungshochdruck“ durch funktionelle Ausschaltung der Sinusnerven nach HERING, KOCH, MIES, SUNDER-PLASSMANN u. a. zu handeln scheint. Näheres darüber findet sich auf S. 473, 499, 516. Hierher gehört vielleicht ein Teil der besonders drucklabilen Fälle.

Neben den bisher angeführten differentialdiagnostischen Funktionsproben, deren Wert, wie gesagt, beschränkt ist, gibt es noch eine Reihe anderer Unterscheidungsmomente zwischen der essentiellen Hypertonie und den bei chronischer Nephritis bzw. genuiner Schrumpfniere bestehenden Hochdruckformen. Das Fehlen pressorischer Stoffe im Blut des reinen essentiellen Hochdruckes (BOHN, MARX und HEFKE) ist theoretisch von besonderer Wichtigkeit. — Ein augenfälliges und leicht erkennbares Unterscheidungsmerkmal bietet der äußere Habitus der Kranken, vor allem die rote Gesichtsfarbe der essentiellen, die blasse der nierenkranken Hypertoniker. Dieser Unterschied der Hautfärbung hat VOLHARD zu seinem Einteilungsprinzip der Hochdruckformen in „rote“ und „weiße“ geführt. Tatsächlich deckt sich diese anscheinend primitiv äußerliche Unterscheidung in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle mit den durch feinere Untersuchungsmethoden feststellbaren Differenzierungen. Das Wesen der Farbverschiedenheit der beiden großen Hauptgruppen des Hochdruckes besteht teils in konstitutionell vorgebildeten, teils in pathologisch erworbenen Eigenschaften des Capillarsystems, wie sie besonders von O. MÜLLER und seinen Mitarbeitern eingehend studiert worden sind. Sie finden sich in der Monographie von MÜLLER und PARRISIUS ausführlich beschrieben und wenn sie auch keine unmittelbaren Schlußfolgerungen hinsichtlich der uns beschäftigenden Frage der Beteiligung oder Nichtbeteiligung einer krankhaft veränderten Zentrenfunktion gestatten, so bilden sie doch wertvolle Hilfsmittel für die klinische Unterscheidung der zentrogenen und der peripher-humoral bedingten Hochdruckformen. Ganz eindeutig sind freilich auch sie nicht, vor allem nicht in den Übergangs- bzw. Kombinationsfällen. — Ähnliches gilt von den Veränderungen der Blutgefäße des Augenhintergrundes. Nach GUIST besteht das Charakteristicum des Retinabildes bei essentieller Hypertonie in einer korkzieherartigen Schlingelung der Venolen der Macula bei relativ geringer Verdickung der Stammvene, ein Befund, der bei den rein peripher toxischen Hochdruckformen fehlt. Von LAUDA sowie SALLMANN und KAHLER wird allerdings der differentialdiagnostische Wert dieser Erscheinung bestritten.

Das Herz ist beim essentiellen Hochdruck gewöhnlich stärker hypertrophiert und dilatiert als beim nephritischen, nicht nur, weil die essentielle Hypertonie sehr häufig mit einer Sklerose der Coronargefäße und organischen Schädigungen des Herzmuskels einhergeht, sondern auch deshalb, weil die zum Hochdruck führenden hämodynamischen Bedingungen bei der essentiellen Hypertonie

höhere Anforderungen an das Herz stellen als bei der nephritischen [PAL (1), NORDMANN]. Urobilinogenurie bzw. Urobilinurie findet sich bei der chronischen Nephritis so gut wie niemals, bei der kardial dekompensierten essentiellen Hypertonie dagegen häufig (EPPINGER und KISCH).

Eine Reihe subjektiver Beschwerden, über die bei essentiellem Hochdruck häufig geklagt wird, weist auf das Bestehen cerebraler Gefäßveränderungen hin: Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Vergeßlichkeit und sonstige psychische Veränderungen.

Abschließend möchte ich wiederholen, daß wir die essentielle Hypertonie heute im wesentlichen als ein zwar sich funktionell manifestierendes aber durch organische Gefäßwand- und wohl auch Permeabilitätsveränderungen im Gebiet der Vasomotorenzentren bedingtes Krankheitsbild betrachten können. Nur in jenen besonders labilen Fällen, deren Druck nach zeitweiligen starken Anstiegen vorübergehend oder dauernd ohne Herzinsuffizienz zur Norm oder gar unter das ursprüngliche Niveau zurückkehrt [KYLIN, AYMAN (1) u. a.], wird man an einem organischen Grundprozeß zweifeln und funktionelle irgendwie peripher ausgelöste Gefäßkontraktionen annehmen müssen oder solche, die ihr Zustandekommen einer funktionell angiospastisch bedingten O₂-Verarmung der Vasomotorenzentren verdanken. Manche klimakterischen Fälle dürften hierher gehören (SCHLESINGER, WIESEL, KYLIN u. a.).

In vollentwickelten Fällen von „essentieller“ Hypertonie würden wir nach den von mir vertretenen Vorstellungen folgende Faktoren für die jeweilige Höhe des Blutdruckes verantwortlich zu machen haben:

- a) Normalen Basaldruck.
- b) Plusdruck infolge eines abnormen Erregungszustandes der Zentren durch innere Säuerung.
- c) Plusdruck infolge abnorm gesteigerter Reaktion der Zentren auf alle Arten von physiologischen Reizen (CO₂ des Blutes, Refleximpulse von der Peripherie und vom Großhirn her), ebenfalls infolge innerer Säuerung.

Dazu kommt vielleicht eine drucksteigernde Komponente der peripheren Arteriorigosis nach VOLHARD und in manchen Fällen eine Herabsetzung der Ansprechbarkeit der Sinusnerven infolge lokaler Arteriosklerose des Sinus caroticus (s. S. 499).

h) Hochdruck bei genuiner Schrumpfniere und zentro-nephrogene Mischformen.

Als nephrosklerotische Hochdruckformen bezeichnen wir diejenigen, in welchen arteriosklerotisch und vor allem arteriolosklerotisch bedingte Schädigungen des Nierenparenchyms so weit geführt haben, daß es zu höhergradigen Durchblutungsstörungen (KIMMELSTIEL) bzw. zum Auftreten pressorischer Stoffe (BOHN, MARX und HEFKE, WEISER) im Blut und zu dadurch bedingten Blutdrucksteigerungen gekommen ist, wobei es sich allem Anschein nach um den gleichen peripher humoralen Mechanismus der Blutdrucksteigerung handelt wie bei der chronischen Nephritis. Jedenfalls zeigen diese beiden Hochdrucktypen, die VOLHARD (2) in die Kategorie „blasser“ oder „weißer“ Hochdruck zusammenfaßt, weitgehende Übereinstimmungen in ihrer klinischen Symptomatologie und in ihrer Verlaufsart. Da BOHN durch Abbindung einzelner Äste der Nierenarterien das Auftreten pressorischer Stoffe im Blut bewirken konnte,

darf vielleicht angenommen werden, daß es nicht nur bei der malignen Schrumpfnierens, sondern auch bei der sog. blanden Nierensklerose, die nur einzelne Partien des Nierengewebes zugrunde richtet, mitunter zur Bildung pressorischer Substanzen kommt, daß aber deren Konzentration im Blut zu gering ist, um mit der bisherigen Technik im Tierversuch deutlich nachweisbar zu sein.

Wenn wir die klinische Diagnose „nephrosklerotischer Hochdruck“ stellen, so geschieht es auf Grund der nachgewiesenen Nierensymptome (Albuminurie, Sediment, Hypostenurie, eventuell Vermehrung des Reststickstoffes und des Indicans im Serum, urämische Erscheinungen) und auf Grund des anamnestischen Ausschlusses einer durchgemachten Glomerulonephritis. Daß die Anamnese in dieser Hinsicht allerdings oft unverläßlich ist und daß ein selbst vor Jahrzehnten absolvierter Scharlach die Grundlage einer späteren genuinen Schrumpfnierens bilden kann, ja daß „sekundäre“ und „genuine“ Schrumpfnierens vielleicht überhaupt eine pathogenetische Einheit darstellen, hat jüngst KUTSCHERA-AICHERBERGEN (1) zu beweisen versucht. — Wie dem auch sei, die klinische Abgrenzung des nephrogenen blassen Hochdruckes im Endstadium der malignen Nephrosklerose von der zentrogenen reinen essentiellen (kardial kompensierten) Hypertonie begegnet keinen sonderlichen Schwierigkeiten. Neben der Feststellung einer gestörten Nierenfunktion stehen uns noch andere Unterscheidungsmerkmale zur Verfügung: Blässe, Verhalten der Hautcapillaren, Retinitis angiospastica, geringere Labilität, bzw. völlige Stabilität des Blutdruckes auf zumeist hohem Niveau.

Nun aber finden sich bei der Mehrzahl chronischer Fälle von klinisch als „essentiell“ aufgefaßtem Hochdruck ohne klinisch manifeste Nierenläsion post mortem arteriosklerotische Veränderungen der Nieren (s. S. 501). Wir müssen also damit rechnen, daß auch in einer bedeutenden Anzahl scheinbar rein essentieller Hypertonien in den Nieren die Voraussetzungen für die Bildung pressorischer Stoffe und für ihre Mitwirkung an der Erhöhung des Blutdruckes gegeben sind. In der Tat hat BOHN manchmal im Blut „roter“ Hochdruckfälle die von ihm entdeckten pressorischen Substanzen gefunden und auch bei einigen der „essentiellen“ Hypertoniker von MARX und HEFKE gab das Blut eine pressorische Reaktion.

Eine scharfe Grenze zwischen essentieller und nephrosklerotischer Hypertonie läßt sich mit klinischen Methoden nicht ziehen, beide verdanken ihre Entstehung arteriosklerotischen bzw. arteriosklerotischen Gefäßveränderungen im Gehirn einerseits, in den Nieren andererseits und in einem großen Teil der Fälle, die klinisch als rein essentiell oder als rein nephrosklerotisch erscheinen, dürfte es sich um Mischformen handeln, in denen der eine der beiden pathogenetischen Faktoren gegenüber dem anderen nicht deutlich erkennbar zur Geltung kommt. Dies ist schon von FALTA, DEPISCH und HÖGLER betont worden, auch LÖHLEIN hat darauf hingewiesen, daß die „maligne“ und „benigne“ Sklerose der Nieren klinisch oft nicht voneinander abzugrenzen sind.

In Tabelle 12 habe ich 21 Fälle zusammengestellt, bei denen außer der üblichen klinischen Untersuchung unter dankenswerter Mithilfe von Frau Dr. F. HAAS auch Hyperventilations- und Hirnstammdiathermieproben durchgeführt worden sind. Aus diesen, sowie aus 18 weiteren von mir durchuntersuchten Fällen ergibt sich die Feststellung, daß die beiden von mir angewendeten, die

Tabelle 12. Differentialdiagnostische Zusammenstellung.

Versuch Nr.	Alter	Geschlecht	Albumen	Wasserversuch			Maximale Konzentration	Reststickstoff	Augenbefund	Cerebrale Insulte
				Aufgenommene Wassermenge	Abgegebene Wassermenge (4 Stunden)	Maximale Verdünnung				
1	31	♀	+++	1000	290	1010	1019	60	Neuroretinitis albuminurica und Hämorrhagien	—
2	37	♀	+	1000	770	1007	1017	50	Neuroretinitis albuminurica	Vor 3 Jahren
3	39	♂	++	—	—	—	1028	39	„Fadendünne Arterien“	—
4	41	♀	+++	1000	870	1004	1038	79	Enge Arterien und geschlängelte Venen	—
5	48	♂	++	1500	985	1007	1030	107	Neuritis optica, Hämorrhagien	Vor 2 Jahren
6	44	♀	++	—	—	—	1025	39	Retinablutungen	—
7	72	♀	+	1000	1050	1005	1023	31	Enge Arterien	Vor 2 Jahren
8	64	♀	++	1000	64	1013	1020	62	Geringe zentrale Veränderungen	Vor 2 Wochen
9	60	♀	++	1500	890	1004	1017	61	Retinablutungen	—
10	34	♂	±	1000	580	1005	1030	40	Einzelne Retinablutungen, geschlängelte Gefäße	Vor 2 Wochen
11	66	♀	+	1000	1200	1005	1033	40	Normal	—
12	65	♀	±	1000	700	1005	1036	36	Kleine Retinablutungen	—
13	50	♀	±	1500	1150	1002	1031	?	Einseitig blasse Papille	—
14	44	♀	—	1000	950	1005	1036	20	Normal	Vor 3/4 Jahr
15	67	♀	—	1000	1140	1002	1030	36	Fundi wegen Hornhauttrübung unsichtbar	—
16	58	♀	—	1000	1180	1004	1027	53	Normal	Vor 3 Jahren
17	47	♀	—	1000	600	1004	1032	31	Normal	—
18	50	♂	—	1500	1520	1001	?	?	Normal	—
19	49	♂	—	1500	1170	1002	1019	?	Normal	—
20	65	♀	±	1000	1170	1002	1026	38	Enge geschlängelte Arterien	—
21	35	♀	++	1500	1100	1001	1026	35	Normal	—

Vasomotorenzentren betreffenden Funktionsproben ebenso bei nachweisbar nierengeschädigten Patienten positiv wie bei anscheinend nierengesunden schwach positiv oder negativ ausfallen können. — Die oft schweren Veränderungen des Augenhintergrundes [Literatur bei SACHS (2)] geben keine näheren differentialdiagnostischen Aufschlüsse als das übrige klinische Bild (POPPER).

Tabelle 12 (Fortsetzung).

Eintritt der Menopause	Spontanvariation des systolischen Druckes	Hyper-ventilations-versuch		Kopfdiathermie-versuch		Anmerkungen (Vermutungsdiagnose)
		Ausgangsdruck	Reaktion	Ausgangsdruck	Reaktion	
—	240—260	222/146	— 16	242/150	+ 10	Scharlach in der Kindheit, Chronische Nephritis (?)
—	180—230	250/140	± 0	235/140	+ 15	Scharlach in der Kindheit, Chronische Nephritis (?)
—	130—180	180/80	+ 2	—	—	Scharlach in der Kindheit, Chronische Nephritis (?)
—	150—200	190/110	— 40	175/90	— 30	Akute Nephritis bei essentieller Hypertonie, Druck auch nach Heilung hoch
—	165—190	180/95	— 15	185/90	— 10	Nephrosklerotischer Hochdruck
—	225—265	255/130	— 20	245/140	— 5	Nephrosklerotischer Hochdruck
Vor	170—210	172/72	+ 12	172/68	— 4	Nephrosklerotischer Hochdruck
24 Jahren						
Vor	155—180	160/85	— 10	155/85	— 15	Nephrosklerotischer Hochdruck mit Hirnsklerose
16 Jahren						
Vor	165—250	180/80	— 18	190/88	— 22	Cerebro-nephrosklerotische Mischform
8 Jahren						
—	195—210	176/140	— 22	185/120	— 20	Vor 9 Jahren Nephritis, Hirnsklerose
Vor	140—180	165/90	— 25	165/90	— 30	Essentielle Hypertonie mit Nephrosklerose
26 Jahren						
Vor	206—212	206/90	— 32	212/84	— 32	Scharlach in der Kindheit, Diabetes, latente chronische Nephritis (?) und Hirnsklerose
8 Jahren						
Vor	170—220	226/116	+ 2	206/130	+ 18	Nephrosklerotischer (?) Hochdruck
1/2 Jahr						
Vor	150—250	182/80	— 14	184/74	— 2	Nephrosklerotischer (?) Hochdruck und Hirnsklerose
3/4 Jahr						
Vor	170—220	170/80	— 25	—	—	Essentielle Hypertonie
28 Jahren						
Vor	165—230	180/80	— 20	200/80	— 40	Essentielle Hypertonie
5 Jahren						
—	180—250	180/80	— 20	200/80	— 40	Scharlach in der Kindheit
—	145—215	174/86	— 44	172/110	+ 14	Essentielle Hypertonie
—	165—210	210/95	— 25	170/90	— 35	Diabetes
Vor	210—260	—	—	220/80	— 25	Essentielle Hypertonie
20 Jahren						
—	175—208	176/122	± 0	—	—	Stenokardische Beschwerden
						Essentielle Hypertonie
						Schwangerschaftsnephropathie (7. Monat)

Wenn von „arteriosklerotischem“ Hochdruck gesprochen wird, so versteht man darunter im allgemeinen einen Hochdruck, bei dem Anzeichen für eine Arteriosklerose am peripheren Gefäßsystem vorliegen: coronarsklerotische Beschwerden, geschlängelte Radialarterien usw. Dies trifft aber nicht das Wesen der Sache, denn die genannten Erscheinungen am peripheren Gefäßsystem sind

für den Blutdrucksteigerungsmechanismus nicht maßgebend, sie deuten nur an, daß in dem betreffenden Organismus überhaupt arteriosklerotische Veränderungen vorhanden sind. Für die Höhe des Blutdruckes gewinnt die Arteriosklerose erst dann Bedeutung, wenn sie die Hirngefäße oder Nierengefäße oder beide ergreift, eventuell auch bei Schädigung des Sinus caroticus.

Zusammenfassung.

Eindeutig rein zentrogene Hochdruckformen sind die bei Poliomyelitis und Encephalitis mehr oder weniger akut einsetzenden, ferner die Drucksteigerungen nach cerebralen Insulten solcher Fälle, bei denen nicht schon vorher ein Hochdruck bestanden hatte, Hochdruck nach Schädeltrauma, psychisch bedingte Drucksteigerungen, wahrscheinlich auch die Drucksteigerungen bei CO-Vergiftung.

Der sog. „Stauungshochdruck“ wird vielfach als zentral-chemisch bedingt aufgefaßt.

Ein peripher toxischer Mechanismus scheint dem Bleihochdruck und dem Hochdruck bei Schwangerschaftsnephropathien zugrunde zu liegen, doch werden beide durch cerebral-angiospastische, vielleicht auch zentral-toxische Zustände kompliziert, die zu zentrogenen Extradrucksteigerungen Anlaß geben können.

Die Erhöhungen des Blutdruckes in den akuten und chronischen Stadien der Glomerulonephritis beruhen wahrscheinlich auf der Anwesenheit anfangs bakteriell toxischer, später nephrogener pressorischer Stoffe im Blut, also ebenfalls auf einem peripheren toxischen Mechanismus; auch hier treten fallweise funktionelle Verengerungen der Hirngefäße hinzu. Die chronischen Fälle werden zuweilen durch cerebrale Arteriosklerose kompliziert, können also später einen teilweise zentrogenen Charakter annehmen.

Die reine sog. essentielle Hypertonie beruht im wesentlichen auf einem Zustand der Übererregung und Übererregbarkeit der Vasomotorenzentren infolge lokalen Sauerstoffmangels, welcher durch Veränderungen der Hirngefäße, vielleicht auch durch eine Störung des hämatocellulären Gasaustausches in den Zentren bedingt zu sein scheint.

Ein hoher Prozentsatz der klinisch als „essentiell“ diagnostizierten Hypertonien ist entweder von Anfang an oder im weiteren Verlauf mit arteriosklerotischen Nierenveränderungen verbunden, die ihrerseits durch das Auftreten pressorischer Stoffe im Blut zu peripher bedingten Blutdrucksteigerungen führen. Dies kann schon zu einer Zeit der Fall sein, in der die Nierenfunktion klinisch noch normal erscheint. Ein beträchtlicher Teil der „essentiellen“ Hypertonien stellt also Mischformen aus zentrogenen und nephrogenen Blutdrucksteigerungen dar. Eine exakte pathogenetische Analyse dieser Fälle ist klinisch nicht durchführbar. — In manchen Hochdruckfällen mag auch eine besonders hochgradige anatomische Starre der peripheren kleinen Gefäße und eine funktionelle Ausschaltung der pressoreceptorischen Nerven durch Arteriosklerose des Sinus caroticus zur Blutdrucksteigerung beitragen.

Im Endstadium der malignen arteriosklerotischen Schrumpfniere treten die peripher vasokonstriktorischen Erscheinungen durch zirkulierende pressorische Stoffe so sehr in den Vordergrund, daß sich ein klinisch dem Endstadium der chronischen Nephritis sehr ähnliches Bild ergibt. — Der sog. „klimakterische“ und der „myomatöse“ Hochdruck gehören in die Gruppe der essentiellen bzw.

arteriosklerotischen Hypertonie. Ebenso dürften die Blutdrucksteigerungen bei der GEISBÖCKSCHEM Polycythämie und bei einem Teil der Fälle von CUSHINGSCHEM Krankheit in die Gruppe der cerebronephrosklerotischen Hypertonien zu zählen sein.

7. Ätiologie.

Mit der Ätiologie und Prophylaxe der poliomyelitischen, encephalitischen, CO- und bleitoxischen Hochdruckformen brauchen wir uns nicht eingehender zu beschäftigen, da es sich hier — abgesehen von der verhältnismäßigen Seltenheit dieser Erkrankungen — um Spezialfragen der Infektionspathologie und Gewerbehygiene usw. handelt. — Der vorwiegend peripher bedingte Schwangerschaftshochdruck und der ebenfalls peripher toxische glomerulonephritische Hochdruck fallen aus dem engeren Rahmen unseres Themas, dagegen wollen wir unsere Aufmerksamkeit den Umständen zuwenden, die für die Entstehung des unübersehbaren Heeres jener Hochdruckerkrankungen verantwortlich zu machen sind, die wir auf arteriosklerotisch bedingte Störungen der O₂-Versorgung der Vasomotorenzentren und der Nierendurchblutung zurückführen (vgl. S. 540).

a) Endogene Ursachen.

Im allgemeinen gilt der nicht nephritische arterielle Hochdruck als eine ausgesprochene Alterserscheinung. VOLHARD (2) baut seine Theorie der Entstehung des roten Hochdruckes auf den Elastizitätsverlust der alternden peripheren Gefäße auf. Dennoch kommen mitunter krankhafte Blutdrucksteigerungen von „essentiellen“ und nephrosklerotischem Typus schon in verhältnismäßig jungen Jahren, ja sogar in der Kindheit zur Beobachtung (Literatur bei DOXIADES, AMBERG). DIETRICH (2) hat den Fall eines 15jährigen Knaben veröffentlicht, der einen Blutdruck von 275 mm aufwies und an Hirnblutung starb. Wenn also das Altern für die Hochdruckentstehung auch nicht eine unbedingte Voraussetzung bildet, so sprechen doch Statistiken, wie z. B. die von WIECHMANN und PAL, die unter 500 Hypertonikern nur 25 unter 40 Jahren und nur 11 unter 30 Jahren fanden, eindringlich dafür, daß die Entwicklung des arteriellen Hochdruckes durch das fortschreitende Alter begünstigt wird. (In diesem Sinne sprechen auch meine Befunde über eine mit dem Alter zunehmende CO₂-Empfindlichkeit der Zentren und der Ausfall der Arbeitsversuche von BARÁTH bei alternden Personen; vgl. S. 512—513 und 514—515.) Dabei handelt es sich meines Erachtens im wesentlichen um die Altersveränderungen nicht der peripheren, sondern der cerebromedullären und eventuell der Nierengefäße als hochdruck-erzeugende Faktoren. Von größter Bedeutung für das Zustandekommen der genannten Gefäßveränderungen und für ihre Auswirkung auf die Reaktionsweise der Vasomotorenzentren sind hereditäre und konstitutionelle Momente. Mit den Erblichkeitsverhältnissen beim arteriellen Hochdruck haben sich WEITZ (1), KÄMMERER, WIECHMANN und PAL, ZIPPERLEN, KYLIN u. a. beschäftigt und das familiäre Auftreten von erhöhtem Blutdruck bzw. sonstigen arteriosklerotischen Erkrankungen eindeutig dargetan. Konstitutionelle Eigentümlichkeiten, vor allem hinsichtlich der Tendenz zur Entwicklung der roten und blassen Hochdrucktypen sind von der Schule OTFRIED MÜLLER studiert worden, wobei sich eine besondere Häufigkeit der sekundären Schrumpfnieren bei leptosomen Individuen ergab, während essentieller Hochdruck die pyknischen Typen bevorzugt.

Daß auch rassenmäßige Eigenschaften für die Disposition zur Hochdruckentstehung von Bedeutung sein dürften, kann wohl mit Sicherheit angenommen werden.

Das endokrine Kräfteverhältnis scheint für die Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und damit indirekt auch für die Entstehung von arteriellem Hochdruck in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung zu sein.

Man darf z. B. annehmen, daß die bekannte adrenalinmobilisierende Wirkung körperlicher Anstrengungen und seelischer Erregungen [CANNON (2)] allmählich zu Schädigungen des Gefäßsystems führen wird, besonders dann, wenn es Jahrzehnte hindurch immer wieder zu so intensiven inneren Adrenalinstößen kommt, wie sie die gehetzte Lebensweise der zivilisierten Menschheit erfordert und wie sie durch die weitverbreitete konstitutionelle vegetative Labilität noch weiter gesteigert werden. — In jüngerer Zeit hat besonders PAUL auf die Bedeutung des Adrenalins für die Entstehung der menschlichen Arteriosklerose hingewiesen.

Daß hormonale Einflüsse von seiten der Hypophyse, und zwar insbesondere von seiten der basophilen Zellen des Vorderlappens, die Entstehung hochgradiger Arteriosklerosen und Blutdrucksteigerungen zu fördern vermögen, zeigt u. a. das Syndrom der CUSHINGSchen Krankheit (s. S. 505, 527); für eine gewisse arteriosklerose- und hochdruckverhindernde Bedeutung der Keimdrüsenfunktion spricht nicht nur das verhältnismäßig häufige Einsetzen von essentieller Hypertonie nach dem Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit, sondern auch die erhöhte Empfindlichkeit der Blutgefäße kastrierter Tiere gegenüber den schädigenden Einflüssen von Cholesterin und Vitamin D, (LÖWENTHAL, HÄNDEL und MALET), welche an den Gefäßen arterioskleroseähnliche Veränderungen hervorrufen. Auch sonst sollen Störungen im endokrinen Gleichgewicht die Cholesterinempfindlichkeit der Gefäße steigern (ANITSCHKOW, CHALATOW, JOËL).

b) Exogene Ursachen.

Infektionskrankheiten kommen nicht nur als Ursachen der Glomerulonephritis und ihrer Folgeerscheinungen in Betracht, sondern können wohl auch zur rascheren Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen beitragen. In Tierversuchen sind von ANITSCHKOW Anhaltspunkte in dieser Richtung gefunden worden. Das gleiche gilt vielleicht auch von der Lues (ROSIN).

Bezüglich einer etwaigen Bedeutung exogener Gifte, wie Nicotin und Alkohol, für die Entstehung von Arteriosklerose und Hochdruck liegen keine verlässlichen Statistiken vor; DURIG, WEITZ (2), KYLIN äußern sich diesbezüglich skeptisch, doch betont DURIG, daß beim Vorhandensein einer konstitutionellen Neigung zum Hochdruck exogene Faktoren der genannten Art vielleicht doch fördernd mitwirken können.

Inwieweit eine mit besonderen körperlichen Anstrengungen und seelischen Erregungen verbundene Lebensweise die Entstehung von Arteriosklerose und Hochdruck begünstigt, läßt sich nicht genau sagen, immerhin scheinen hier gewisse Zusammenhänge zu bestehen, für die vielleicht die schon erwähnte gefäßschädigende Wirkung einer lange Zeit hindurch allzu intensiven Adrenalinsekretion mit maßgebend sein mag.

Für einen besonders wichtigen und bisher zu wenig beachteten Faktor in der Ätiologie der Arteriosklerose und des Hochdruckes halte ich die Zusammensetzung der täglichen Nahrung. Ich möchte hier, um nicht mißverstanden zu

werden, ausdrücklich betonen, daß ich nicht etwa glaube, jedes beliebige junge und konstitutionell widerstandsfähige Gefäßsystem sei durch bestimmte Bestandteile der Ernährung gefährdet, wohl aber scheint vieles dafür zu sprechen, daß in alten abgenutzten und eventuell auch in minderwertigen jungen Gefäßwänden die charakteristischen Veränderungen der Arteriosklerose besonders leicht dann zustande kommen, wenn Jahre und Jahrzehnte hindurch zwei Stoffe reichlich zugeführt werden, die sich in Tierversuchen bei hoher Dosierung als elektiv gefäßschädigend erwiesen haben, nämlich Cholesterin und aktiviertes Ergosterin bzw. Vitamin D. Die Tätigkeit der basophilen Zellen der Hypophyse sowie der Nebennierenrinde scheint hierbei eine besondere Empfänglichkeit schaffen zu können.

c) Die Bedeutung von Cholesterin und aktiviertem Ergosterin für Arteriosklerose und Hochdruck.

Wir haben an anderer Stelle ausgeführt, daß die Intimaverdickungen und Lipoidinfiltrationen der Gefäßendothelien der kleinsten Hirngefäße und -capillaren [ASCHOFF (2), HACKEL, MÜHLMANN, WOLKOFF, BÖHNE, NEUBÜRGER (2) u. a.], die Sklerosierung der Medullargefäße (BORDLEY und BAKER, CUTLER, TUTHILL) und die Atheromatose der basalen Hirngefäße (RÜHL, CUTLER u. a.), sowie die permeabilitätsschädigende Wirkung des Cholesterins (WESTPHAL und HERRMANN) zu jener ungenügenden O₂-Versorgung der Vasomotorenzentren führen, die ich für die Entstehung der meisten zentrogenen Hochdrucke verantwortlich machen zu dürfen glaube.

Nach der Einteilung von ASCHOFF bilden die Cholesterinlipidose der Intima und die Nekrose der Media mit Kalkeinlagerung (Calcinose) zwei Hauptbestandteile des anatomischen Bildes der menschlichen „Arteriosklerose“. Bekanntlich lassen sich diese beiden voneinander bis zu einem gewissen Grade unabhängigen Veränderungen der Gefäßwand im Tierversuch getrennt in höchstem Ausmaß erzeugen, und zwar die Intimalipidose durch Cholesterinverfütterung (ANITSCHKOW, WACKER und HUECK u. a.), die Mediaschädigung durch bestrahltes Ergosterin (KREITMAIER und MOLL, SCHRETTNER und HASLHOFER, HERZENBERG u. a.). Das Kombinationsbild: Intimalipidose plus Mediaschädigung bzw. -calcinose, wie wir es in der menschlichen Pathologie so oft antreffen, entsteht bei der gleichzeitigen Verfütterung von Cholesterin und Ergosterin oder bei der Verfütterung von solchen Nahrungsmitteln, welche diese beiden Substanzen besonders reichlich enthalten, vor allem von Eidottern (ANITSCHKOW, IGNATOWSKI, STUCKEY) oder Milch (ANITSCHKOW, SALTYKOW). Die manchmal an den großen Gefäßen von Säuglingen gefundenen Lipoidinfiltrationen schreibt ASCHOFF (2) dem Cholesteringehalt der Nahrungsmilch zu.

Daß andererseits die gewöhnlichen Altersveränderungen der Intima der Gefäße die Infiltration mit Cholesterin stark begünstigen, haben ANITSCHKOW, ASCHOFF und HUECK festgestellt. JOSLIN hat darauf aufmerksam gemacht, daß durch die Verlängerung der Lebensdauer der Diabetiker seit Einführung des Insulins die Arteriosklerosehäufigkeit bei Diabetes mellitus bedeutend gestiegen ist. Er führt dies auf die fettreiche Nahrung und häufige Hypercholesterinämie der Diabetiker zurück. In seinem Diabetikermaterial beträgt die Mortalität durch Arteriosklerose 47% ! — DURIG erwähnt den Fall eines 4¹/₂jährigen Knaben mit einem Blutdruck von 160 mm und einem über das Doppelte der Norm erhöhten

Cholesteringehalt des Blutes. Die Literatur über das quantitative Verhalten des Blutcholesterins bei arteriellem Hochdruck ist allerdings sehr widerspruchsvoll (s. WESTPHAL) und läßt keine eindeutigen Schlüsse zu.

Die Frage, ob das Cholesterin auch eine auf chemisch-physikalischem Wege zustande kommende direkt vasokonstringierende Wirkung ausübt, ist bisher nur im Tierversuch und am Gefäßstreifen geprüft worden (DRESEL und STERNHEIMER, WESTPHAL und HERRMANN). Blutdrucksteigerungen bei cholesteringefütterten Tieren beobachteten VAN LEERSUM, FAHR (2), WESTPHAL, SCHÖNHEIMER, SCHMIDTMANN (2), KANOCZ und LÁSZLÓ, DEICKE, THOMAS (1), im Gegensatz zu DOMINGUEZ und THÖLDTE. Hierbei kann es sich aber um den Effekt einer Lipoidose der Gehirncapillaren gehandelt haben, wie wir sie beim Menschen finden, da Cholesterin permeabilitätshemmend wirkt (WESTPHAL), also vielleicht auch zu einer blutdrucksteigernden Störung des intrazentralen Gasaustausches zwischen Blut und Ganglienzellen beiträgt. —

Als Cholesterinquelle für den menschlichen Organismus ist außer der im Körper selbst vor sich gehenden Synthese (BEUMER und LEHMANN, THANNHAUSER) vor allem das Eigelb mit 1,342% Cholesterin zu berücksichtigen, ferner Butter (0,185%), tierische Fette, Fleisch, verschiedene Mehlsorten und Kuhmilch (Literatur bei THANNHAUSER).

Das zweite alimentäre Gefäßgift ist das die Media schädigende aktivierte Ergosterin.

STRISOWER (2) konnte zwar beim Kaninchen durch Vitamin D trotz schweren Gefäßschädigungen keine Blutdrucksteigerung erzielen, dagegen beobachteten jüngst APPELROT und DOXIADES (2) eine solche bei Hunden nach mäßiger Vigantoldosierung.

Besonders große Mengen von Vitamin D finden sich im Lebertran und anderen Fischölen, die allerdings in der gewöhnlichen Ernährung keine große Rolle spielen. Praktisch viel wichtiger ist auch hier wieder das Eigelb, die ergiebigste Vitamin-D-Quelle unserer Alltagsnahrung [McCOLLUM (1), SCHEUNERT u. a.], an zweiter Stelle folgen so wie bezüglich des Cholesterins Butter und Milch (McCOLLUM, SCHEUNERT u. a.).

Die in früherer Zeit sehr hoch eingeschätzte Bedeutung von Eiweißkörpern, insbesondere von Fleischgenuß, für die Entstehung von Arteriosklerose und Hochdruck wird heute vielfach nicht mehr anerkannt, da die zugunsten einer solchen Annahme vorgebrachten experimentellen Ergebnisse nicht eindeutig sind [Literatur bei RAAB (8) und BISCHOFF]. Die Gefahren der Fleischkost scheinen ausschließlich in ihrem Cholesteringehalt zu liegen.

Die Höhe des Blutdruckes wird durch eiweißreiche Ernährung weder beim Tier [NEWBURGH und Mitarbeiter (2), SCHMIDTMANN (2)], noch beim Menschen (STROUSE und KELMAN, HARPUDER, O'HARE, CHRISTIAN u. a.) merklich beeinflusst.

Systematische Untersuchungen an Vegetariern sind in Europa meines Wissens nur von SAILE vorgenommen worden. In zwei Gruppen von insgesamt 225 Mönchen deutscher Klöster, von denen die einen dauernd vollkommen vegetabilisch ernährt waren (auch mit Ausschluß von Eiern, Butter und Milch), während die anderen einem Orden mit gemischter Kost angehörten, ergaben sich wesentliche Unterschiede. Die durchschnittliche Höhe des Blutdruckes und die Anzahl von Hochdruckfällen wurden in der vegetarischen Gruppe niedriger gefunden, ob-

wohl das durchschnittliche Alter der Mönche dieser Gruppe höher war. — Angaben über vereinzelte Beobachtungen von Vegetariern mit Hochdruck finden sich bei MCKENZIE, FABER (2) und FLEISCHMANN, doch fehlen dort Einzelheiten über die Dauer und Zusammensetzung (Milch, Butter, Eier?) der angeblich „vegetarischen“ Diät.

Während der Hungerjahre der Kriegs- und Nachkriegszeit zeichnete sich die Nahrungszusammensetzung in Mitteleuropa durch einen besonderen Mangel an Cholesterin- und Vitamin-D-Trägern (Eier, Milch und Butter) aus. ASCHOFF (2) verzeichnet einen zahlenmäßigen Rückgang der Atheromatosefälle in diesem allerdings nur verhältnismäßig kurzen, etwa 4—6 Jahre umfassenden Zeitabschnitt. Auch während der Hungerjahre in Rußland (1918—1922) soll der Verlauf arteriosklerotischer Erkrankungen ein „leichterer“ gewesen sein (WASSILJEWSKI). — Bei der von MAASE und ZONDEK auf den Fettmangel der Nahrung zurückgeführten Ödemkrankheit beobachteten SCHITTENHELM und SCHLECHT abnorm niedrige Blutdruckwerte.

d) Ernährungsweise der Völker und Hochdruck.

Es ist unwahrscheinlich, daß auch noch so sorgfältig durchgeführte statistische Untersuchungen an den unter sehr verschiedenartigen Bedingungen lebenden und rassenmäßig stark durchmischten Bevölkerungen der hochzivilisierten Länder Europas und Amerikas jemals brauchbare Anhaltspunkte für die Frage alimentärer Einflüsse auf die Entstehung von Arteriosklerose und Hochdruck werden liefern können. Als das einzige erfolgversprechende Vorgehen erscheint mir ein streng zentralistisch organisierter, mit einheitlich standardisierten Methoden arbeitender internationaler Forschungsfeldzug, der besonders jene halb-zivilisierten und un-zivilisierten Bevölkerungen zu erfassen hätte, deren einförmige Lebens- und Ernährungsweise verhältnismäßig eindeutige Untersuchungsergebnisse erwarten läßt. Ich habe mich diesbezüglich vor der letzten Tagung der Société de Pathologie Géographique in Genf an deren Vorsitzenden, Herrn Professor ASKANAZY, gewendet. Gegenwärtig ist eine damals von dieser Gesellschaft in Genf beschlossene internationale Sammelforschung betreffend die geographische Verbreitung der Arteriosklerose unter Berücksichtigung der Ernährungsverhältnisse im Gang. — Außerdem habe ich durch Korrespondenz mit ausländischen Forschern, Sanitätsbehörden und Versicherungsgesellschaften einen ungefähren Überblick über die Verhältnisse in verschiedenen Ländern zu erlangen getrachtet, der sich allerdings auf zumeist nur sehr unvollständige und spärliche Angaben stützen muß, und zwar gerade hinsichtlich derjenigen Völker, von denen die interessantesten Aufschlüsse zu erhoffen wären. — Das Ergebnis ist kurz folgendes:

Nordamerika. Nach MAJORS beträgt die Zahl der Hypertoniker in den U.S.A. etwa 5 Millionen unter 120 Millionen Einwohnern, die jährliche Mortalität an Folgen des arteriellen Hochdruckes erreicht 140000 [FAHR (3)]. Ähnlich lauten die statistischen Angaben von FROST, FISK, KOPF und DUBLIN und FOSTER. Eier, Butter und Milch bilden wesentliche Bestandteile der Volksernährung in den Vereinigten Staaten. Nach HINDHEDE wurde der durch amerikanische Interessentengruppen der Fleischkonserven-, Milch- und Eierindustrie propagandistisch geförderte Konsum jener Lebensmittel in den Vereinigten Staaten von einer proportionalen Vermehrung der Hochdruckschäden gefolgt.

Südamerika. In Argentinien ist arterieller Hochdruck außerordentlich verbreitet, nach CASTEX in „erschreckendem“ Maße. Fleisch wird in Stadt und Land reichlich konsumiert, Molkereiprodukte weniger. In Buenos Aires werden mehr als 30% des täglichen Calorienverbrauches durch Fett gedeckt. Auf den Kopf entfallen pro Tag etwa 85 g Ei (CASTEX und SCHTEINGART). BUSSE beobachtete in der Bevölkerung der argentinischen Pampas, die sich hauptsächlich von Fleisch nährt, auffallend viele Fälle von Hochdruck, bei denen durch eine cholesterinarme Kost der Blutdruck zum Absinken gebracht werden konnte.

Afrika. In Ägypten kommt bei Kranken der mittleren und oberen Klassen sehr häufig arterieller Hochdruck vor, dagegen fehlt er in der ärmeren Bevölkerung, die fast keine tierischen Fette und Eier, sondern vorwiegend Cerealien genießt, beinahe gänzlich (ISMAIL).

Unter 1800 Spitalpatienten von Negerstämmen der ostafrikanischen Kolonie Kenia fand sich kein Fall von Hochdruck und keiner von allgemeiner Arteriosklerose. Der Durchschnittsdruck ist niedrig, im 6. Jahrzehnt 105 mm (DONNISON). Nach GILKS und ORR leben manche Stämme der Kolonie Kenia rein vegetarisch, andere ernähren sich vorwiegend von Fleisch, Milch und Blut. Die von DONNISON untersuchten Kawirondostämme verwenden in ihrer Kost zwar Milch und Fleisch, aber in geringerem Ausmaß als die Weißen. — Dr. F. KRÖBER berichtet über die außerordentliche Seltenheit von arteriellem Hochdruck bei ostafrikanischen Eingeborenen, bei 30 Sektionen fand sich keine sichere Arteriosklerose. — Ausführlichere Angaben über die Ernährung der Naturvölker finden sich bei SEYFFERT.

China. Im Hunan-Yale-Hospital (Changsha) wurde unter 4000 Kranken nur einmal ein Blutdruck von 160 mm Hg gemessen (FOSTER). CADBURY, CRICKSHANK und KILBORN berichten über einen besonders niedrigen durchschnittlichen Blutdruck der Chinesen. — In der Medizinischen Klinik des Peking Union Medical College wurde in den Jahren 1929 und 1930 unter 1924 Patienten nur 50mal allgemeine Arteriosklerose diagnostiziert (Mitteilung von Professor DIEUAIDE). Nach Angaben in größeren Städten Chinas praktizierender Ärzte kommen Hochdruckfälle zwar nicht selten zur Beobachtung, jedoch zumeist aus wohlhabenderen Patientenkreisen. — Die Ernährung der chinesischen Landbevölkerung ist so arm an Eiern, Butter, Milch und Fleisch bzw. an Cholesterin und Vitamin D (VON BONIN, HSIEN WU, MILES und CHIH TUNG FENG), daß die Osteomalaciehäufigkeit eine außerordentlich große ist (MAXWELL, WAMPLER u. a.). Nach MAXWELL besteht die Kost der chinesischen Bauern aus 9% Eiweiß, 87% Kohlehydraten und 4% pflanzlichen Fetten. — In den Küstengebieten und Städten wird mehr tierische Kost genossen. — Für das Mitspielen klimatischer Faktoren bei dem Zustandekommen des niedrigen Blutdruckes der Chinesen spricht eine häufige Abnahme des Blutdruckes in China lebender Amerikaner (FOSTER und TUNG). —

Niederländisch-Indien. Der durchschnittliche Blutdruck der Malaien ist niedrig, Arteriosklerose kommt nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen von SITSSEN „wenigstens in stark ausgebildeter Form selten“ vor. Die Nahrung besteht vorwiegend aus Cerealien (Reis), der Cholesteringehalt des Blutes der Malaien ist niedrig, steigt aber zu den in Europa üblichen Werten an, wenn von den Eingeborenen holländische Nahrung genossen wird (DE LANGEN). — Nach einer Mitteilung von Professor AALSMEER aus Soerabaya kommt essentielle

Hypertonie und Schrumpfniere in Soerabaya bei den eingewanderten Chinesen häufig, bei den Javanern dagegen „auffallend wenig“ vor.

Neu Guinea. Arteriosklerose soll nicht vorkommen (DANIELS).

Philippinen. Der Blutdruck der Eingeborenen wird im Gegensatz zu CHAMBERLAIN von MUSGRAVE und SISON sowie CONCEPCIÓN und BULATAO als niedrig angegeben.

Britisch-Indien. Nach Mitteilung von Colonel Professor HAKUMAT RAI wurden in einem Krankenhaus in Lahore (Punjab) unter etwa 12000 Kranken, die sich aus Stadt und Land rekrutierten, in 6 Jahren 95 Fälle (= 0,8%) von Arteriosklerose bzw. arteriosklerotischen Kreislaufferkrankungen festgestellt. In der wohlhabenden Privatpraxis kommen Hochdruckfälle und sonstige arteriosklerotische Krankheiten dagegen sehr oft zur Beobachtung. Bei überreichlich ernährten fettleibigen Personen tritt essentielle Hypertonie besonders häufig auf (Dr. JITENDRA NATH DUTT, Calcutta). — Der durchschnittliche Blutdruck der Hindus ist niedrig. In Bengalen beträgt er 100 mm gegenüber 115—130 mm bei den dort lebenden Europäern (McCAY), wobei allerdings die verhältnismäßig kurze Lebensdauer der indischen Bevölkerung zu berücksichtigen ist. — Die Ernährungsweise ist je nach der sozialen Stellung sehr verschieden. In der Provinz Punjab lebt die 90% betragende Landbevölkerung rein vegetarisch, auch sonst ist die Nahrung der zahlenmäßig weit überwiegenden armen Klassen hauptsächlich aus Cerealien zusammengesetzt. McCARRISON gibt folgende Zahlen an:

Der Hauptunterschied liegt also in dem höheren Kohlehydrat- und weit geringeren Fettkonsum der unbemittelten Schichten. D-Avitaminosen sind in einigen Städten (Delhi, Simla, Lahore usw.) ungemain

	Eiweiß %	Kohlehydrate %	Fett %
Arme Hindus	7,6	91	1,4
Wohlhabende Hindus	9,4	80	10,6

verbreitet (STAPLETON, WILSON und Mitarbeiter, HUTCHINSON und Mitarbeiter). Bemerkenswert ist auch die große Diabeteshäufigkeit unter den fettreich ernährten wohlhabenden Hindus (s. ADLERSBERG und PORGES).

Kirgisensteppe. Die Kirgisen ernähren sich fast ausschließlich von Hammelfleisch und Stutenmilch. Atherosklerose, Hirnblutungen, arteriosklerotische Schrumpfniere und Fettleibigkeit kommen nach KUCSYNSKI unter ihnen sehr häufig vor.

Japan. Die Ernährung der Japaner besteht nach RUBNER aus etwa 13,7% Eiweiß, 81,4% Kohlehydraten und 4,9% Fett, ist also jedenfalls fettärmer als die der mittel- und westeuropäischen Völker, bei denen die Fette ungefähr 10,4% ausmachen (nach RUBNER berechnet). — Arteriosklerose soll auch in der ärmeren japanischen Bevölkerung verhältnismäßig spärlich auftreten, doch konnte ich diesbezüglich keine Einzelheiten in Erfahrung bringen.

Eine Zusammenstellung der durchschnittlichen Blutdruckwerte aus verschiedenen Völkern gibt FOSTER:

Amerikaner (USA.)	117—128
Filipinos	115—118
Chinesen	101—114
Hindus	90—105

Eine mir von einer amerikanischen Versicherungsgesellschaft zur Verfügung gestellte Statistik der Todesfälle an Kreislaufferkrankungen (Tabelle 13) umfaßt

zwar wohl in dem Material der außeramerikanischen Länder einen hohen Prozentsatz dort ansässiger Amerikaner und Europäer und wohlhabender Einheimischer, deren Ernährungstypus von dem der breiten Volksmassen abweicht, zeigt aber doch ebenfalls ein gewisses Zurücktreten arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen, besonders in Indien und China. Erstaunlich ist allerdings die geringe Zahl von registrierten Hirnblutungen in den Vereinigten Staaten.

Tabelle 13. Todesstatistik einer amerikanischen Versicherungsgesellschaft.

Todesursachen	Canada %	U.S.A. %	Süd- amerika %	Japan %	China %	Britisch- Indien %
Hirnblutungen	7,5	6,2	10,7	17,7	7,6	4,3
Angina pectoris	4,8	5,4	3,3	1,4	0,5	2,7
Kreislaufkrankungen in toto.	27,7	33,1	22,4	21,8	18,9	13,0

Gegen eine rein rassenmäßige oder klimatische Bedingtheit der angeführten Eigentümlichkeiten der Arteriosklerose- und Hochdruckverteilung scheinen unter anderem die in Ägypten und Indien gemachten Beobachtungen zu sprechen, wo offenbar die verschiedene Ernährungsweise verschiedener Schichten der Bevölkerung gleicher Rasse in gleichem Klima das ausschlaggebende Moment darstellt.

Ein schwerwiegendes Gegenargument gegen die Annahme einer besonderen Bedeutung des Cholesterin- und Vitamin-D-Gehaltes der Nahrung für die Entstehung der Arteriosklerose scheinen die bisher vorliegenden, allerdings recht spärlichen Untersuchungen an den Eskimos von Grönland und Alaska zu bilden. THOMAS (2) verzeichnet bei den Grönlandeskimos, die sich vorwiegend von rohem Fleisch ernähren und Fett nur in mäßigen Mengen zu sich nehmen, unter 142 Personen zwischen 40 und 60 Jahren einen durchschnittlichen Blutdruck von 129 mm, der höchste Wert war 170 mm, nur 8 Fälle überschritten 140 mm. — HOLBEK fand bei Männern zwischen 40 und 55 Jahren einen durchschnittlichen Druck von 141 mm, bei Frauen 131 mm. Auch nach Mitteilungen des dänischen Medizinalkonsulenten für Grönland, Dr. A. BERTELSEN und des in Alaska tätigen amerikanischen Arztes Dr. MCCOLLUM (2) scheinen Arteriosklerose und exzessiver Hochdruck unter den Eskimos nicht besonders häufig zu sein. Stellenweise ist der Fett- und Vitamin-D-Konsum sehr hoch. Umfangreichere Untersuchungen verschiedener Gruppen von Eskimos wären jedenfalls von Interesse.

Da ich, wie schon einmal betont, den alimentären Faktor durchaus nicht etwa als allein für arterioskleroseerzeugend, sondern erst auf der Grundlage einer durch andere Bedingungen geschaffenen Disposition für wirksam halte, muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß bei der anscheinend bestehenden Resistenz der Eskimos doch rassische und klimatische Momente eine Rolle spielen.

Verschiedentliche Beobachtungen betreffend die spontanen Gefäßveränderungen unter natürlichen Verhältnissen lebender Tiere scheinen ebenfalls auf alimentäre Einflüsse hinzudeuten [Literatur bei RAAB (8)], ich möchte hier nur die interessante Beobachtung erwähnen, daß sich zwar bei den rein herbivoren erwachsenen Kaninchen [STEINBISS, ROSENOW und LOEB (2)] fast nie Lipoidinfiltrationen der Gefäßwände finden, wohl aber häufig bei saugenden jungen Tieren, solange sie sich von der cholesterinhaltigen Muttermilch nähren (SSOLOWIEW), ein Analogon zu der reversiblen Atheromatose menschlicher Säuglinge.

Zusammenfassung.

Unter den endogenen Faktoren, welche die Entwicklung von Arteriosklerose und Hochdruck begünstigen, stehen die Altersveränderungen des Gefäßsystems an erster Stelle. Sie werden unterstützt durch hereditäre und konstitutionelle Veranlagung. Daneben dürfte auch hormonalen Einflüssen (Nebennieren, basophile Zellen der Hypophyse, Keimdrüsen) eine gewisse Bedeutung zukommen. Infektionskrankheiten verschiedener Art, Nicotin- und Alkoholabusus fördern eine etwa vorhandene Neigung zu Arteriosklerose und Hochdruck. — Für die organischen Veränderungen der Hirngefäße und für die Störung der Zellpermeabilität in den Zentren, welchen ich eine entscheidende Bedeutung für die Hochdruckgenese zuschreibe, sowie für die Arteriosklerose überhaupt kommt als ein Hauptfaktor der Gehalt der Jahrzehnte hindurch genossenen Alltagsnahrung an Cholesterin und aktiviertem Ergosterin (Vitamin D) in Betracht. (Die genannten Substanzen sind vor allem im Eiertotter, in Butter, Milch und tierischen Fetten enthalten). Nicht nur zahlreiche Tierexperimente, sondern auch Beobachtungen an außereuropäischen Völkern, die eine besonders cholesterin- und Vitamin-D-arme Kost genießen und bei denen Arteriosklerose und Hochdruck auffallend selten vorkommen, sprechen für diese Annahme. Ausgedehnte statistische Untersuchungen in dieser Richtung wären wünschenswert. — Die schädigende Wirkung der genannten Nahrungsbestandteile scheint beim Menschen erst dann zustande kommen zu können, wenn das Gefäßsystem bereits durch Alter oder andere äußere oder innere (insbesondere hormonal bedingte) Umstände abgenutzt bzw. minderresistent ist. — Die Vermeidung dauernder Überernährung ist prophylaktisch wichtig.

8. Prognose.

Die Prognose derjenigen zentrogenen Hochdruckformen, die mehr oder weniger akut durch infektiöse Prozesse im Zentralnervensystem, Steigerung des Hirndruckes, CO-Vergiftung usw. bedingt sind, richtet sich nicht so sehr nach den Vorgängen, die sich im Gefäßsystem abspielen, als nach dem Grade der Beteiligung des Atemzentrums. Von den vier in der Literatur beschriebenen Fällen mit arteriellem Hochdruck bei Poliomyelitis der Medulla oblongata (NORDMANN und MÜLLER, SALUS) starben zwei an Atemlähmung, bei den zwei anderen kehrte mit Ausheilung des Grundleidens der Blutdruck nach einigen Monaten zu normalen Werten zurück.

Die akuten Drucksteigerungen nach cerebralen Hämorrhagien sind nicht etwa als Signum mali ominis zu bewerten, im Gegenteil, ein Druckanstieg nach cerebralem Insult wird von DUMAS (2) u. a. als günstiges Symptom betrachtet, während ein Abfallen des Druckes schlechtere Aussichten quoad vitam eröffnet.

Der klinische Verlauf des sog. Stauungshochdruckes wird in erster Linie durch den Funktionszustand des Herzens bestimmt, gleichgültig, ob es sich im einzelnen Fall wirklich um eine durch die kardiale Stauung erst geschaffene Blutdrucksteigerung oder um eine sekundär dekompensierte Hochdruckform anderer Art handelt. Bettruhe, Digitalis und Entwässerung können besonders im ersteren Fall den Hochdruck beseitigen; bleibt der Druck aber nach therapeutisch erreichter Herzkompensation hoch, so geht daraus hervor, daß er in eine andere Kategorie gehört. Er wird aber auch dann unter dem Gesichtspunkt drohender neuerlicher Dekompensation zu betrachten sein. — Wenn auch das

Absinken eines dauernd hoch gewesenen Blutdruckes bei eintretender Herzinsuffizienz als prognostisch ungünstig anzusehen ist — dies trifft besonders bei Coronarverschlüssen zu — so darf doch andererseits ein etwaiges Verharren des Blutdruckes auf hohem Niveau nicht zu allzu optimistischen Schlußfolgerungen verleiten, wenn das klinische Bild im übrigen bedrohlich aussieht. So kann z. B. nach FAHR (3) der Blutdruck auch bei höchstgradiger Herzdekomensation bis kurz vor dem Tode unverändert hoch bleiben.

Der Hochdruck bei Schwangerschaftsnephropathien als im wesentlichen peripher bedingte Form interessiert uns hier nur insoferne, als ihm zentrogene Drucksteigerungen infolge von cerebralen Gefäßspasmen und Hirnödem aufgesetzt sind. Die prognostische Bedeutung derartiger präeklaptischer und eklaptischer Zustände ist naturgemäß eine ziemlich ungünstige, ZONDEK und JAKOBOWITZ erwähnen, daß das Auftreten von Augenhintergrundveränderungen während der Schwangerschaft eine Neigung zur Eklampsie ankündigt und auch für den weiteren Verlauf nach überstandener Schwangerschaft als relativ ungünstiges Vorzeichen zu bewerten ist.

Im klinischen Bilde der akuten und chronischen Glomerulonephritis überwiegt das peripher vasokonstriktorische Moment. Im akuten Stadium kommt es nur selten zum Exitus, bei entsprechender Behandlung läßt sich eine Gefahr für das Leben nach VOLHARD fast völlig ausschalten. — Während des oft sehr symptomarmen chronischen Zwischenstadiums, dessen Verlaufsart zum Teil vom Bestehenbleiben oder der Beseitigung des auslösenden Infektionsherdes abhängt (KOLLERT), spielen zentrogene Faktoren wohl nur eine ganz untergeordnete Rolle, es sei denn, daß sich sklerotische Veränderungen der Hirngefäße einstellen. In diesem Fall kann es zu gemischt zentral-peripheren Hochdruckformen und zum frühzeitigen Tod durch Hirnblutung kommen, noch bevor das urämische Endstadium des Nierenprozesses erreicht worden ist.

An den letalen Zufällen des Saturnismus beteiligen sich zentrogene Drucksteigerungen bei toxisch cerebral-angiospastischen Zuständen (Epilepsia saturnina u. dgl.), im akuten Stadium auch ohne Nierenläsion (BOUILLAND, ROSENSTEIN), außerdem im Fall der Entwicklung einer bleitoxischen Schrumpfniere (PAL) bei urämischen Anfällen. Das chronische Stadium vor Eintritt der Urämie kann völlig frei von Blutdrucksteigerungen verlaufen (INVERNIZZI).

Als wichtigste und am weitesten verbreitete Form zentrogenen Blutdrucksteigerungen haben wir die sog. „essentielle“, durch cerebrale Gefäßveränderungen bedingte Hypertonie kennengelernt. Wie schon erwähnt, geht dieser zentrogene Hochdrucktypus in der Regel mit morphologisch erkennbaren Nierenschädigungen einher, die jedoch lange Jahre hindurch klinisch gänzlich symptomlos oder funktionell nebensächlich bleiben können. Kommt es aber zur manifesten Niereninsuffizienz bei hochgradiger Arteriosklerose der Nieren (KIMMELSTIEL), so wird sowohl die symptomatologische als die prognostische Bedeutung des „essentiellen“ zentrogenen Faktors durch das beherrschende Bild des peripher toxischen Hochdruckes und der drohenden Urämie verdrängt, man kann dann überhaupt nicht mehr von essentieller Hypertonie sprechen. Solange jedoch die Funktion der Nieren nicht gelitten hat, spielen ihre anatomischen Veränderungen in der näheren Prognose des klinisch mehr oder weniger rein „essentiell“ erscheinenden Hochdruckes kaum eine Rolle, es drohen vielmehr zwei andere Gefahren: die Hirnblutung und die kardiale Dekompensation.

Auf Grund der Sichtung eines großen 10jährigen Materiales der Abteilung Professor PAL in Wien hat POPPER eine sehr lehrreiche Übersicht über das Schicksal von 1031 Hypertonikern gegeben, von denen 754 nach der PALSchen Nomenklatur „primäre“, also nicht ursprünglich toxisch renale Fälle waren. 249 Fälle verliefen tödlich, und zwar 71% durch cerebralen Insult, 26% durch kardiale und 1,7% durch Niereninsuffizienz. 87% der überhaupt beobachteten Hirnblutungen waren auf der Basis einer „primären“ Hypertonie entstanden. Dies stimmt gut mit den Angaben von HERXHEIMER und SCHULZ überein: essentieller Hochdruck in 91% der Hirnblutungen. Solche fanden sich bei 44% der Hypertonikerleichen. In Statistiken von JANEWAY und EHRSTRÖM befinden sich allerdings die cerebralen Todesfälle gegenüber den kardialen und urämischen stark in der Minderheit. — Vor dem 45. Lebensjahr tritt der Tod an Hirnblutung nur selten ein, jedoch wurden ausnahmsweise auch schon ganz jugendliche Fälle beobachtet, z. B. ein 15jähriger Knabe [DIETRICH (2)], dessen Blutdruck 275 mm hoch gewesen war. Die Mehrzahl tödlicher Insulte fällt zwischen das 45. und 65. Lebensjahr. — Bezüglich der Lebensdauer bei essentiellem Hochdruck überhaupt kann heute noch nichts Zuverlässiges gesagt werden. EHRSTRÖM schätzt die Durchschnittsdauer des krankhaften Zustandes auf 20 Jahre, nach BENNI wird von den meisten Kranken ein Alter von 60—70 Jahren erreicht, die Prognose quoad vitam scheint also nicht besonders übel zu sein, doch muß immer mit plötzlichen Zwischenfällen cerebraler Art gerechnet werden. Eine gewisse Bedeutung für das Eintreten von Insulten wird, abgesehen von Erregungen, Anstrengungen usw. vielfach auch klimatischen und Witterungseinflüssen zugeschrieben [BARTEL, CRUCHET und LAMBERT, CASTEX, SINGER (2) u. a.], wobei insbesondere plötzlichen Barometerstürzen eine deletäre Wirkung zukommen scheint.

Aussicht auf gänzliche Heilung, d. h. auf Rückkehr des Blutdruckes zu dauernd normalen Werten, besteht nur in wenigen Fällen (KYLIN), verhältnismäßig günstig scheinen diesbezüglich die jugendlichen Hypertonien [DOXIADIS (1)] und manche klimakterischen Drucksteigerungen gestellt zu sein. Ob hierbei etwa die von ANITSCHKOW im Tierversuch beobachtete Reversibilität von Lipoidablagerungen in den Gefäßwänden eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben.

Auf den Verlauf interkurrenter Erkrankungen hat ein bestehender essentieller Hochdruck — Intaktheit des Herzmuskels vorausgesetzt — gewöhnlich wenig Einfluß, bei Operationen besteht erhöhte Blutungs- bzw. Nachblutungsgefahr.

Die CUSHINGSche Krankheit mit oder ohne Hochdruck geht mit einer verminderten Resistenz gegen Infektionen einher und endet verhältnismäßig häufig septisch.

Zusammenfassung.

Bei der reinen zentrogenen essentiellen Hypertonie spielen als Todesursachen die Hirnhämorrhagie infolge cerebraler Gefäßveränderungen sowie die kardiale Dekompensation infolge dauernder Überlastung des Herzens, zum Teil in Gemeinschaft mit coronarsklerotischen Veränderungen eine Hauptrolle. Wirkliche dauernde Ausheilungen essentieller Hochdrucke vom zentral-sklerotischen Typus kommen kaum je vor, dagegen kann die Lebensdauer eine sehr lange sein. Als lebensbedrohende mit zentrogenen Blutdrucksteigerungen verbundene Ereignisse kennen wir die eklamptischen bzw. urämischen Zustände

bei der akuten und chronischen Glomerulonephritis, bei der genuinen Schrumpfnieren im Stadium der Niereninsuffizienz, bei der Bleinephritis und Schwangerschaftsnephropathie. — Durch poliomyelitische Zentrenläsion bedingte Hochdrücke können ausheilen, falls nicht der Tod durch Atemlähmung erfolgt. — Blutdruckanstiege nach Hirnhämorrhagien sind verhältnismäßig günstig zu beurteilen.

9. Therapie.

Die Therapie jener Erkrankungen, bei denen eine Erhöhung des Blutdruckes bloß als mehr oder weniger unwesentliches Nebensymptom auftritt, hat natürlich in erster Linie das Grundleiden zu berücksichtigen. Gegen den Hochdruck als solchen gerichtete Maßnahmen werden hier nur eine geringere Rolle spielen. Dies gilt z. B. von den Drucksteigerungen bei Poliomyelitis, bei CO-Vergiftung, beim Stauungshochdruck.

Die Behandlung der mitunter exzessiv hohen Extradrucksteigerungen vor und während eklamptischen Zuständen, bei der Glomerulonephritis, bei der Bleiintoxikation und bei den Schwangerschaftstoxikosen deckt sich ebenfalls zum Teil mit dem gegen die auslösenden Ursachen gerichteten Vorgehen. Der akut drohende oder bereits ausgebrochene eklamptische Zustand selbst wird durch eine radikale Einschränkung der Wasser- und Salzzufuhr bekämpft, die den Faktor der cerebralen Ödembildung zurückzudrängen bestimmt ist; nach EWIG bewährt sich auch Diathermie des Kopfes; die Ernährung soll sich vorwiegend aus Kohlehydraten bzw. Zucker zusammensetzen, nötigenfalls in Form rectaler oder intravenöser Zuckerzufuhr. Durch Lumbalpunktion bis zur Erreichung eines normalen oder etwas unternormalen Liquordruckes kann mitunter rasch Erleichterung geschaffen werden, hier und da auch durch einen Aderlaß. Auf alle Fälle ist eine medikamentöse Beschwichtigung der im akuten Anfallstadium hochgradig gesteigerten cerebralen Impulse durch Chloralhydrat, Luminal, Paraldehyd, Morphin usw. indiziert.

Die echte Urämie bei ausgesprochener Niereninsuffizienz, also vor allem im Endstadium der chronischen Nephritis und der malignen genuinen Schrumpfnieren, welche ebenfalls mit auf den peripher toxischen Hochdruck aufgesetzten zentrogenen Drucksteigerungen einhergeht, ist letzten Endes als therapeutisch aussichtslos zu betrachten. Zur Verhütung akuter urämischer Anfälle, bzw. zum Zweck einer „Entgiftung“ des Organismus wird die alimentäre Stickstoffaufnahme energisch eingeschränkt und durch orale oder parenterale Zuckerzufuhr ersetzt, die Flüssigkeitsaufnahme soll gleichzeitig möglichst hoch getrieben werden. Bei drohenden oder ausgebrochenen Anfällen sind ebenso wie bei der Eklampsie Lumbalpunktion und Aderlaß am Platz, ferner warme Ganz- oder Teilbäder, unter Umständen auch Hypnotica; wo einige Neigung zur Wasserretention infolge renaler oder kardialer Insuffizienz bemerkbar ist, muß auch die Kochsalzzufuhr stark vermindert und bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme ein Mittelweg gesucht werden. Zentrogene Extrasteigerungen des Druckes können durch diese Maßnahmen zum Teil vermieden werden, der fixierte Dauerhochdruck aber läßt sich kaum beeinflussen. — In Fällen mit vorwiegend angiospastisch bedingtem Versagen der Nierenfunktion allerdings scheinen sich auch bezüglich des Blutdruckes noch Erfolge durch Nierenentnervung erzielen zu lassen (MÜLLER und RIEDER, BERNHARDT, ZINNER). Die Nierendiathermie reicht dagegen für diesen Zweck gewöhnlich nicht aus (EWIG).

In der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen bei der großen Gruppe der zentrogenen Hochdrucke vom Typus „essentielle Hypertonie“ muß berücksichtigt werden, daß das psychische Moment eine so bedeutende Rolle im Mechanismus der zentrogenen von der Hirnrinde her psychoreflektorisch geförderten Blutdrucksteigerungen spielt (FAHRENKAMP u. a.), daß selbst objektiv betrachtet ganz absurde Behandlungsmethoden nicht selten für den Kranken von mindestens ebenso großem subjektivem Nutzen sein können als andere, wissenschaftlich wohlbegründete therapeutische Versuche. — Bei kritischer Ausschaltung aller spontanen und rein subjektiven Besserungen müssen wir eingestehen, daß wir trotz der ungeheuren für dieses Ziel aufgewendeten Arbeit heute noch kein auch nur halbwegs verlässliches Verfahren zur Beseitigung des der „essentiellen“ Hypertonie zugrunde liegenden Krankheitsprozesses in Händen haben.

Nach dem, was wir über die Bedeutung der Ernährungsweise für Gefäßveränderungen und Hochdruck gesagt haben (s. S. 543 f.), könnte man versucht sein, auf eine entsprechende Umstellung der Diät (Ausschaltung von Eiern, Butter, tierischem Fett) besondere Hoffnungen zu setzen. Nun sind aber Gefäßveränderungen der hier in Betracht kommenden Art, wenn überhaupt, nur sehr langsam reversibel und besonders bei älteren Kranken mit lange bestehendem Hochdruck wird von einer auch noch so streng durchgeführten Diätbehandlung schwerlich eine Restitutio ad integrum erwartet werden können. Immerhin berichten BIRCHER, ENOCH, DOXIADES (1) u. a. über gute Resultate bei Anwendung von Diätformen mit teilweiser oder gänzlicher Ausschaltung der erwähnten Nahrungsmittel. Zwar dürfte von einer dauernden Einhaltung solcher Diätregeln prophylaktisch mehr zu erwarten sein als therapeutisch, doch müßte mit der Möglichkeit anderer Nachteile derartiger Kostformen gerechnet werden (DURIG).

Die durch Hyperventilation bei essentieller Hypertonie zustande kommenden Blutdrucksenkungen (s. S. 507 f.) halten nur so lange an, als die alveoläre CO₂ vermindert ist, d. h. nur einige weitere Minuten nach Beendigung der Hyperventilation. Ich möchte deshalb die optimistischen Angaben von RAPPAPORT und TIRALA sehr skeptisch beurteilen, besonders die Behauptung des letzteren, daß die Hyperventilation ein „Heilmittel der Hypertonie und Atherosklerose“ sei.

Eine direkte medikamentöse Beeinflussung der erregten Zentren im Sinne einer Beruhigung ist theoretisch durch verschiedene Narkotica möglich, doch sind die für eine fortlaufende Behandlung ohne störende Nebenwirkung in Betracht kommenden Dosen meistens zu schwach, um den Blutdruck wesentlich hinabdrücken zu können. Die sedative Wirkung von Luminal, Brom [SINGER (1), HENTUS], Adalin [CASTELLOTTI, MEYER (2)], Opiaten usw. dürfte zu dem mitunter günstigen Allgemeineffekt solcher Mittel beitragen.

Als unmittelbar dem Grundübel der essentiellen Hypertonie, nämlich der ungenügenden Zentrendurchblutung, entgegenwirkende Maßnahme bewährt sich die von LÁSZLÓ und WEISEL und von mir eingeführte Diathermie des Hirnstammes (s. S. 521—522) insofern, als bei Kranken, die über Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen usw. klagen, die subjektiven Symptome nach wiederholter halb- bis einstündiger Behandlung oft bedeutend geringer werden bzw. für einige Zeit gänzlich verschwinden. Von einer dauerhaften therapeutisch bedingten Senkung des Blutdruckes durch Kopfdiathermie konnte ich mich jedoch nicht in einwandfreier Weise überzeugen.

Fraglich erscheint auch der Wert der Spinalanästhesie mittels Tropicocain, welche jüngst von HYMAN zum Zweck der Blutdrucksenkung bei drohender Apoplexie empfohlen worden ist. Der Blutdruck kehrt hier mit dem Abklingen der Wirkung des Anaestheticums allmählich zur ursprünglichen Höhe zurück.

Die von L. R. MÜLLER und RIEDER, BERNHARDT und ZINNER durchgeführte Nierenentnervung kommt zwar in erster Linie bei bestehender oder unmittelbar drohender Insuffizienz der Nieren in Betracht, doch läßt die erfolgreiche Verhinderung extrarenal bedingter Hochdrucke im Tierversuch durch BRAUN und SAMET an eine etwaige Anwendbarkeit dieses Verfahrens auch bei gewissen Fällen von vorwiegend zentrogenem Hochdruck beim Menschen denken.

Unter den medikamentösen Behandlungsmethoden kommt vielleicht noch am ehesten der Anwendung von Nitriten, z. B. von Bismutum subnitricum (STIEGLITZ), eine gewisse fördernde Wirkung auf die Hirndurchblutung zu. — Auch das früher Kallikrein, jetzt Padutin genannte, aus dem Pankreas gewonnene kreislaufwirksame Präparat wirkt zwar im Tierversuch erweiternd auf die Hirngefäße (FREY und KRAUT), übt aber ebensowenig wie die Cholerivate und Histamin einen direkten Einfluß auf die Vasomotorenzentren aus (HELLER und KUSUNOKI).

KYLIN gelangte auf Grund theoretischer Erwägungen zu einer Kombinationstherapie aus Calcium, Atropin und Luminal, KEN KURÉ und Mitarbeiter empfehlen neuerdings wieder Atropin.

Wenig geklärt ist noch die Frage der günstigen Wirksamkeit und — falls eine solche überhaupt vorhanden ist — des Wirkungsmechanismus von Jodmedikationen. Durch das oft wahllos verordnete Jod-Calcium-Diuretin werden nicht selten schwere, ja lebensbedrohende Vergiftungen erzeugt. Die Cholesterinarteriosklerose der Kaninchen soll allerdings durch Jod verhindert werden (MORI und SHINOI, TURNER und KHAYAT).

Die Anwendung von Ovarialextrakten, zuerst von KYLIN empfohlen und seither vielfach mit wechselndem Erfolg durchgeführt, verspricht nach FELLNER erst dann gute Resultate, wenn die Dosierung weit höher eingestellt wird, als dies bisher üblich war (mehrere Tausend Mäuseeinheiten pro die). Sie kommt vor allem beim sog. „klimakterischen“ Hochdruck in Betracht. Eine direkte Einwirkung auf die Zentren ist fraglich, es sei denn, daß die zentrale Zellpermeabilität günstig beeinflußt wird.

Aderlässe haben bei der essentiellen Hypertonie — auch bei den roten Hochdruckformen (abgesehen von drohenden Insulten) — wenig Berechtigung, da die Größe des zirkulierenden Blutvolumens in der Pathogenese dieser Drucksteigerungen von verhältnismäßig geringer Bedeutung ist.

Auch der so oft verordnete Kochsalzzug erscheint im Verhältnis zu der dem Kranken verursachten Unbequemlichkeit kaum zweckmäßig, solange nicht Nieren- oder Herzinsuffizienzerscheinungen dazu zwingen. Wo allerdings das Bestehen einer ödematösen Durchtränkung des Gehirnes anzunehmen ist, wird Kochsalzzug durch Entquellung auch zentrogenen drucksteigernden Faktoren entgegenwirken können.

Das Wesentlichste unseres therapeutischen Handelns bei der essentiellen Hypertonie besteht entsprechend der Unzulänglichkeit der uns zur Verfügung stehenden Behelfe vorläufig nicht in der Herabsetzung des Druckes um jeden

Preis, sondern in dem Bemühen, dem Kranken einerseits mit allen Mitteln der Überredung und Suggestion zu einem um die Höhe des Blutdruckes unbekümmerten subjektiven Wohlbefinden zu verhelfen und ihm andererseits die Gefahr ernster Komplikationen von seiten des Hirnes, des Herzens und der Nieren fernzuhalten, solange es eben geht.

Zusammenfassung.

Als unmittelbar gegen zentrogene drucksteigernde Faktoren gerichtete therapeutische Maßnahmen kennen wir die Anwendung von Narkoticis, die Lumbalpunktion, die Diathermie des Hirnstammes, die Anwendung solcher Medikamente und Präparate, die eine verbesserte Hirndurchblutung veranlassen und eventuelle Versuche, auf diätetischem Wege eine teilweise Rückbildung jener organischen Veränderungen der Hirngefäße und -zellen herbeizuführen, die zu den zentrogenen Drucksteigerungen Anlaß geben. Verlässliche objektive Dauererfolge sind aber von allen diesen Behandlungsmethoden ebensowenig zu erwarten wie von den rein symptomatischen medikamentösen, physiotherapeutischen und diätetischen, die eine periphere Vasodilatation, Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens usw. zum Ziel haben. Besonders wichtig ist bei den meisten zentrogenen Hochdruckformen eine möglichst weitgehende Einschränkung psychischer Erregungsmomente.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Aalsmeer, W. C. 208, 226, 453, 546.
 Abderhalden, E. 1, 151, 165, 166, 167, 170, 175, 270, 290, 292, 294, 305, 310, 313.
 Abe, Y. 1, 73, 94.
 Abel 239.
 Abeles, M. 151, 174.
 Abelin 94, 141, 270, 272, 290, 292, 296, 310.
 Abeloff, A. J. 351, 441.
 Aburel 351, 378.
 Acél, D. 151.
 Adamcsik, F. 351, 385.
 Adamsohn 236.
 Adler, A. 1, 64.
 — E. 1.
 — L. 351, 377.
 Adlersberg 272, 312, 401, 402, 453, 547.
 Aiello, G. 151, 190.
 Akiya 1.
 Albacht 81.
 Albert, B. 152, 177.
 Albrecht 2.
 Albright 386, 387.
 — F. 351.
 Albu, A. 1.
 Aldenhoven 6, 38, 208, 229, 232.
 Alder 2, 17.
 — A. 2.
 Alkan 351, 436, 437.
 Allan 2, 27.
 Allbutt 453, 504, 516.
 Allen 236, 245, 270, 311, 312.
 — B. M. 412.
 Allmén 177.
 Alsheimer 347.
 Altenburger, H. 351.
 Altmann, M. 351, 403.
 Altschuler 236, 244.
 — M. 6, 33.
 Amberg 453, 541.
 Andresen 2.
 Anitschkow, S. W. 208, 217, 453, 542, 543, 551.
 Anrep 453, 476.
 Anselmino 2, 38, 94, 98, 106, 119, 453, 505, 529.
 Anson, M. L. 152, 160, 175.
 Antal 6.
 Anthony, A. 208, 221, 229.
 d' Antona, 94.
 Aoki, K. 351, 396.
 Appelrot 453, 544.
 Araki 453, 475.
 Ardisson 319, s. a. Péhu.
 Arndt 95, 371.
 — -Schulz 80.
 Arnep 453.
 Arneth 2, 22, 30, 78, 81, 236, 248, 261.
 Aron 95.
 Arrak 453.
 Artom, C. 152, 171, 174.
 Aschinger 428.
 Aschner 95, 122, 505, 519.
 — Bernh. 453.
 — Berta 453.
 Aschoff 453, 493, 543, 545.
 Ascoli, G. 152, 168, 175, 193.
 Asher, L. 2, 352, 399, 406.
 Ask-Upmark, E. 49, 352, 384, 404, 420, 422, 440.
 Askanazy, M. 352, 441, 545.
 Abmann, H. 2, 69.
 Atzler, E. 2, 35.
 Aub, J. C. 351, 386, 387.
 Auerbach 431.
 Austin 97, 461, 471.
 — W. C. 352, 396, 403.
 Autenrieth, W. 12, 152.
 Ayman 453, 466, 507, 508, 511, 512, 536.
 Backus 402.
 Baq 472.
 Bär 470, 498.
 — G. F. J. M. 352, 391.
 Bailey 95.
 Bainbridge 453, 474.
 Bakács, Gy. 352, 438.
 Baker 454, 493, 543.
 — W. 156, 169, 182, 183.
 Balard 453, 523.
 Ball, L. 164.
 Bang, J. 12, 16, 152, 166, 168, 169, 171, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 198, 203, 270, 289.
 Banguess 270, 292.
 Bansi, H. W. 210, 221, 222, 453, 501.
 Banti 261.
 Banting 95, 102.
 Baqu 453, 485, 488.
 Barach 2.
 Barat, I. 152, 203, 204.
 Baráth 453, 454, 514, 515, 541.
 Barcroft 38, 454.
 Barkan 236.
 Barner 27, 28.
 — K. 2.
 Barr, D. 49.
 — D. P. 352, 383, 402, 411, 415, 422, 443.
 Barral, Ph. 354, 437.
 Barre, La 95.
 Barrenscheen, H. K. 49, 152, 181.
 Bartel 454, 551.
 Bartels 454, 532.
 Basch 414.
 Basset 99.
 Batelli 454, 482.
 Baudouin, A. 152, 174.
 Bauer 386, 387, 412, 454, 515, 518.
 — J. 352.
 — W. 351.
 Baumann 74, 463.
 — H. 211, 233.
 Baumgartner, L. 352, 406.
 Baur 270, 286, 454.
 Bayer 217.
 — G. 352, 394, 395.
 — R. 3.
 Bayliss 454, 473.
 Beatty, W. 159, 178.
 Beauchamp, L. 360, 386.
 Becher, E. 152, 153, 167, 168, 177, 178, 180, 184, 187, 194, 196, 199, 202, 203, 204, 205, 207.
 Bechhold 172.
 Becht 98.
 Bechterew 454, 471.
 Becka 175, 241.
 Becke, E. 153.
 Beckmann 9.
 Beebe 236, 237, 263, 264.
 Behrendt 399, 409, 410, 411, 433.
 Beiglböck 454, 527.
 Bell 12, 454.
 Bellucci, L. 352, 402.
 Bénard, H. 2, 45.
 Benatt 11.
 Bendien, W. 2, 66, 67.

- Benedict, St. R. *95, 101, 153, 180, 188.*
 Beneke *454.*
 Benjamin, H. R. *357, 371.*
 Benni *454, 551.*
 Benvenuti *2, 68.*
 Berberich *454, 497.*
 Berblinger *95, 454, 504, 505.*
 Berchthold *9, 85.*
 Berchtold, F. *9.*
 Berencsy, G. *352, 382, 392, 395, 422.*
 Berg *270, 272, 292, 299, 306, 454, 515.*
 Bergamo *76.*
 Berger *100, 272, 299, 443.*
 Berglund *187, 270, 291.*
 Bergmann, G. v. *2, 153, 166, 454, 493.*
 Bergomano *3.*
 Bergonzini, M. *352, 384, 385.*
 Bergstrand, H. *352, 369, 398, 403, 413, 440.*
 Bernard, Cl. *2, 471, 519.*
 Bernhard, A. *351, 441.*
 Bernhardt *2, 270, 300, 310, 314, 454, 552, 554.*
 — H. *502.*
 Bernstein *95.*
 Bertelsen *454, 548.*
 Bertram, B. *2, 30.*
 Bery *270.*
 Best *95, 102.*
 Bethe *2, 454, 482.*
 Betke *374, 431.*
 Beumer *95, 114, 454, 544.*
 Beznák, A. v. *351, 352, 385, 390.*
 Biasotti *98, 131, 135.*
 Bickel *208, 221, 270, 313.*
 Biedl, A. *46, 95, 352, 380, 394, 409, 410, 412, 414, 418, 435, 444, 454, 524.*
 Bielschowsky, P. *95, 352, 445.*
 Bierling, A. *208.*
 Biermer *241, 254, 264, 282, 303.*
 Bierstein *2, 74.*
 Bigwood *2.*
 Bilderback *315, 317, 322, 329, 340, 342.*
 Biljsma, U. G. *208, 216, 218.*
 Billi, A. *352, 386.*
 Billingsley *466, 472, 488.*
 Bing *454, 515.*
 Bingold, K. *353, 438.*
 Binswanger *379, 422.*
 Bircher *454, 553.*
 Birner *8, 33.*
 Bischoff *95, 114, 454.*
 — G. *353, 382, 383, 407, 423, 544.*
 Biscons *454, 499.*
 Bisgaard *449.*
 Bittorf *454, 499.*
 Blach *10, 57.*
- Blätter, E. *153.*
 Blair, J. E. *358, 439.*
 Blankenstein *270, 283.*
 — A. *153.*
 Blatherwick *395, 397.*
 Blau, N. F. *153, 179, 184.*
 Bliss *96, 374.*
 Bloomfield *237.*
 Bloor *270, 287.*
 Blum *95, 141, 197.*
 — F. *353, 376, 379, 380, 392, 399, 400, 403, 411, 419, 422.*
 Bock *217, 237, 247, 353, 454, 464.*
 — E. H. *209, 216.*
 — I. *209, 217.*
 — J. C. *153.*
 Bodanski, A. *353, 358, 383, 422, 439.*
 Bode *237, 243, 246, 249, 250, 254, 264.*
 Bodechtl *454, 498.*
 Boehm *270, 305, 454, 482.*
 — R. *209.*
 Böhme *95.*
 Boehn *215.*
 Böhne *454, 494, 496, 543.*
 Böhringer *217.*
 Boenheim *95.*
 Bogert, L. J. *353, 415.*
 Bogomolez *390.*
 Bohn *454, 501, 523, 524, 525, 529, 530, 532, 535, 536, 537.*
 Bohnenkamp *457, 485.*
 Bohr *270, 278.*
 Bojew, W. T. *353, 436.*
 Bokelmann *2.*
 Bokorny, Th. *153, 178.*
 Boldyreff *398, 399.*
 Boller *95, 97.*
 Bolt, N. A. *4, 63.*
 Bolten *433.*
 Bomskov *8.*
 — Chr. *352, 382, 383, 391, 417, 419, 428.*
 Bong, E. *153, 190, 204.*
 Bonin, v. *454, 546.*
 Bonis, F. *353, 446.*
 Bonsmann, S. *210, 220, 221, 233.*
 Borchardt *454, 491, 493.*
 — W. *2, 86, 87, 95, 108, 116.*
 Borchers, E. *352, 375, 377.*
 Bordet *45.*
 Bordley *454, 493, 543.*
 Borgbjaerg *237.*
 Bornstein *270, 289, 290.*
 Boros, v. *237, 267.*
 Bouckaert *454, 460, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 482, 488, 492, 496.*
 — I. *210, 215.*
 Bouilland *455, 550.*
- Bourguignon, G. *352, 411, 421, 422.*
 Bowman *464, 472.*
 Boy, J. D. *353, 440.*
 Boycott *459.*
 Boyd *396, 403.*
 Brahdy, M. B. *357, 387.*
 Braier *95.*
 Brailsford *455, 482.*
 Brandan *455, 527.*
 Brandes *45.*
 Brandis *95.*
 Brandt, I. *232, 455, 518.*
 — F. *209.*
 Brasch, W. *153, 194.*
 Brauer, L. *209, 229.*
 Braun *271, 283, 455, 486, 502, 503, 554.*
 Bregmann *467.*
 Brehme, Th. *357, 384, 387, 388, 401.*
 Bremer *95, 237, 254.*
 Bremm, H. *352, 419.*
 Brenniel *455, 499.*
 Brenning *95.*
 Breuer, R. *455, 518.*
 Briggs, F. *154, 191.*
 Britton *95, 96.*
 Brodskij *449.*
 Brodsky, J. *353, 447.*
 Bröcker *455, 518, 532.*
 Bronstet, P. *366, 407.*
 Brooks *455, 546.*
 Brougher, J. C. *353, 400, 403, 404, 405, 407, 415.*
 Brouha *453, 472, 485, 488.*
 Brown *6, 202, 385, 407, 455, 477.*
 — A. *154.*
 — D. *2, 50.*
 — H. *387.*
 — M. *361.*
 — S. *355.*
 Brucke *18.*
 — K. *2.*
 Brugsch, T. *96, 126, 153.*
 Brun, G. *153, 201.*
 Bruns *455, 499.*
 — O. *212, 219.*
 Brustein *455, 472.*
 Buchbinder *403.*
 Buchwald *456.*
 Budge *471.*
 Bücking, W. *354, 399.*
 Bühler *455, 497, 503.*
 Bülbinger, E. *209, 217.*
 Büngeler, W. *2, 76.*
 Bürger, M. *2, 57, 58, 60, 61, 153, 198, 202, 203, 205, 207.*
 Bürker *2, 38.*
 Büttner, G. *354, 432, 443.*
 Bulatao *455, 547.*
 Bulger, H. A. *352, 383, 403, 411, 416, 422, 443.*
 Bume, G. F. *353, 400, 438.*

- Bunge 291.
 Burgarzky, S. 153.
 Burghardt, G. 153, 181.
 Burmeister 63.
 Burns 394, 395, 468.
 Burrows 457, 478.
 Burstein, A. J. 2.
 Burton 455.
 Buschke 96.
 Businco, O. 354, 402.
 Busse 455.
 Bußmann, M. 153, 182.
 Byfield 315, 317, 322, 326,
 327, 329, 330, 331, 333,
 334, 344.
 Byrom, F. B. 2, 42.
- Cabitto, A. 354, 395.
 Cadbury 455, 546.
 Cade, A. 354, 437.
 Cahane, M. 362, 384.
 Cahn-Bronner 270.
 Calcar, van 413.
 Cambier, P. 157.
 Cameron 237, 389, 390.
 Cammidge, P. J. 354, 398, 417.
 Campbell 97.
 Campé 270.
 Camus, S. 96, 362, 376, 437.
 Candler 459.
 Canniff 188.
 Cannon 38, 96, 455, 457, 472,
 480, 485, 487, 524, 542.
 Cantarow, A. 354, 356, 357,
 382, 390, 397, 399, 432,
 437, 438.
 Capelle, W. 3.
 Cario 96.
 Carlson 402, 403, 409.
 Carroll 455, 516.
 Cartin 317.
 Cary 157, 173.
 Cascao, de Anglaes 153, 171.
 Caselli 417.
 Casper 3.
 Castellotti 455, 516, 553.
 Castex 455, 471, 491, 492, 497,
 505, 516, 519, 524, 525,
 527, 528, 529, 532, 533,
 546, 551.
 Castle 237, 238, 239, 244, 253,
 263, 266.
 Castro, de 440, 455, 499.
 Catell, R. B. 354, 376.
 Cathcart 270, 306.
 Caulaert, van 154, 197.
 Caven, W. R. 354, 365 382,
 399.
 Cayen 416.
 Ceelen 455, 491, 498, 500.
 Cervera 487.
 Chabanier 195.
 Chabrol 469, 487, 524.
 Chailley-Bert, C. 154, 193.
 Chalataw 455, 542.
- Chamberlain 455, 547.
 Chardon 317, 319.
 Charrin 413.
 Chasatzki, J. S. 154, 199.
 Chauffard 61.
 Cheyne-Stokes 229.
 Chi Tung Feng 464, 546.
 Chiari 455.
 Chinassi, A. 359, 444.
 Christ, A. 354, 404, 405, 407.
 Christian 237, 455, 544.
 Christiansen, E. 157, 184, 187.
 Christoffersen 96.
 Christomanos 154, 184, 192,
 200.
 Chvostek 401, 410, 428.
 Ciba 217.
 Ciminata 96.
 Citron, J. 354, 446.
 Clark 96, 394, 401.
 Clarkson 465.
 Claude 447, 455, 523.
 Claussen 8, 33.
 Clawson 454.
 Clemens, L. 208.
 Cloetta 217.
 Clusmann 270, 313.
 Cobb 455, 463, 485, 497.
 Cobet 455, 474, 475, 514.
 Cockerill, J. R. 351, 387.
 Coester 96.
 Cohen, M. 154, 201.
 Cohn 96.
 — E. A. 154, 198, 199, 209,
 212, 218, 220, 221, 233.
 Cohnheim, O. 154, 175.
 Cole 360, 407.
 Colin 96.
 Collier 455.
 Collin 507.
 Collip, 3, 42, 47, 95.
 — J. B. 354, 377, 381, 382,
 383, 385, 387, 393, 394,
 399, 401, 402, 403, 418, 419.
 Comby 318.
 Compere, E. L. 49, 393, 411,
 420.
 Comroe 358, 420.
 Concepción 455, 547.
 Condorelli, L. 354, 392.
 Coombs 456, 476.
 Corbini 94, 456, 507, 530,
 534.
 Corelli 237.
 Cori 456, 475.
 Corréard 315, 328, 333.
 Corria, A. 3, 24.
 Corten, M. H. 354, 389.
 Costa, da 237, 241, 243.
 Costopanagiotis, B. C. 209,
 216.
 Courtney 154, 202.
 Creveld, van 96, 101.
 Crew 96.
 Cristiani 380.
- Cristol, P. 154, 167, 178, 179,
 180, 187, 190.
 Cruchet 456, 551.
 Cruickshank 391, 456, 546.
 Csapó, J. 354, 402.
 Csépai, K. 354, 382, 401, 409,
 413, 417, 422.
 Curschmann 456, 515.
 — H. 3, 32, 72.
 Curupi, C. 354, 397, 418, 437.
 Cushing 96, 97, 102, 456, 478,
 488, 492, 504, 505.
 Cushny, A. R. 209, 213.
 Cutler 456, 493, 495, 543.
 Cyba 469, 507, 514, 530, 534.
 Cyon 473.
 Czermecki, W. 154, 166, 170,
 185, 192.
- Dahmlos 54, 55.
 Dale 456, 474, 477.
 Dally 456.
 Dalmas-Marsalet, P. 366.
 Dalmatov, M. 154.
 Damashek 237, 243, 244, 245,
 246, 247, 248, 249, 254,
 256, 261.
 Daniels 456, 547.
 — A. Polak 8, 26, 27, 51.
 Danilewsky 456, 471.
 Danish, F. 354, 369, 370, 371,
 374, 431, 439.
 Daumas 40.
 Dautrebande 460, 473, 477,
 478.
 Davidoff 96.
 Davidson 237, 245, 262, 263,
 267.
 Davies 237, 238, 239, 252.
 Davis 315.
 — D. M. 159, 205.
 Deaver 456, 516.
 Degkwitz 54.
 Deicke 456, 532 544.
 Delbanco, E. 353, 438.
 Delcourt, E.-Bernhard 154,
 171, 180.
 Delmas 407.
 Deloré, P. 3, 76.
 Demant, B. 154, 175.
 Démétriades 468, 472.
 Demole, V. 354, 355, 404, 405,
 407.
 Denecke 7, 73.
 — G. 3.
 Dengler 272, 301.
 Denis, W. 154, 156, 167, 168,
 170, 174, 176, 180, 181,
 182, 191, 194, 195, 196,
 198, 202, 270, 289.
 Densham 455, 507.
 Depisch 96, 457, 537.
 Derевич, H. 362, 417.
 — M. 362, 417.
 Determann 12.

- Detre, L. 3, 27, 28, 36, 37, 38, 39.
 Deuber 315, 324, 325, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 338, 339, 340, 341, 342, 344, 347.
 Deusch, G. 3, 72.
 Deutsch, G. 3.
 Deutschberger, O. 154, 166, 170, 185.
 Deviller, Ch. 163.
 Devoto, L. 154.
 Dietrich 456, 491, 541, 551.
 Dietschy, R. 160, 166.
 Dieuaide 456, 546.
 Disque 440.
 Dixon 403, 411, 416, 456, 478, 479, 484, 485, 486, 488, 502, 522, 525.
 Dock, W. 209, 215.
 Dörle, M. 3, 63.
 Doisy 12.
 Domarus, von 3.
 Dominguez 456, 544.
 Donath-Landstein 63.
 Donati 96.
 Donnison 456, 546.
 Douglas 238, 456.
 Doxiades 300, 456, 541, 544, 551, 553.
 Dragstedt, L. R. 355, 362, 380, 381, 386, 392, 393, 394, 397, 400, 402, 406, 422, 430.
 Dresel 456, 471, 544.
 — K. 3, 54, 55, 96.
 Dreyfuss 237.
 Drouet 96.
 Drury 458, 477.
 Dublin 456, 545.
 Dubois 458, 512.
 — F. G. I. 154.
 — R. 360.
 Duensing 100.
 Duken 441.
 Dumas 457, 523, 549.
 Dunham 457, 505.
 Dunin 457, 504.
 Dupont 463, 478, 523.
 Durig 457, 470, 485, 487, 496, 517, 542, 543.
 Dutt 457.
 Duzár, J. 355, 416, 429.
 Dworkin 96.
 Dzsiniich, A. 3, 54, 55.

 Eaves 96.
 Ebner, H. 155, 202.
 — v. 368.
 Eckels 456, 516.
 Eckerström 457.
 Edens, E. 209, 216, 218.
 Edmunds 380, 439.
 — W. 412.
 Edwards 455.

 Eggleton 395.
 — G. P. 355.
 — P. 355.
 Egoroff 3.
 Ehrlich 3, 11, 22, 181.
 Ehrström 457, 551.
 Eichelberger, M. 355, 396.
 Eidesberg 96.
 Eimer, K. W. 209, 234.
 Einhorn 237, 241, 243.
 Eisler 101, 457, 467.
 — B. 3, 8.
 Eitel 97.
 Elden 52.
 Elias 457, 482.
 Elkourie, L. A. 355, 360, 393, 395.
 Elliott 457, 472, 487, 524.
 Ellis 469, 517, 521.
 Ellsworth, R. 351, 387.
 Elvehjema 237.
 Embden, G. 42, 155, 166, 175.
 Emerson 317.
 Enderlen 457, 485.
 Engel 464, 475.
 — E. 370, 371.
 — St. 355, 440.
 Engels 369.
 Enoch 457, 553.
 Eppinger 398, 416, 417, 429, 457, 474, 475, 487, 505, 514, 515, 530, 536.
 — H. 3, 63, 73.
 Erb 401.
 Erdheim 369, 370, 371, 376, 380, 415, 418, 437, 439, 441, 443, 447, 448.
 Erdős, J. 155, 177.
 Erikson, St. E. 160, 191.
 Ernst 457, 517, 518.
 — C. 209, 233.
 Esau, J. N. 355, 387.
 Esch 237.
 Eshner 239.
 Essick 457, 478.
 Esveld, van 457, 474, 477, 483, 516.
 Ettel 96.
 Ettinger, S. 363, 399, 402.
 Eufinger, H. 155, 191.
 Euler, v. 270, 313, 460, 473, 477, 478.
 Evans 97, 101, 118, 456, 474.
 — H. M. 357, 372.
 Eve 247.
 Ewald 458, 473.
 Ewig 457, 517, 522, 552.
 — W. 209, 233.
 Ewing 461, 474.
 Eychmüller, H. 209, 220.
 Eyster 457, 478.

 Faber 237, 241, 243, 244, 263, 457, 505, 545.
 Fabrer 97.

 Fabrykant 44.
 Fahr 457, 469, 489, 492, 502, 523, 544, 545, 550.
 Fahrenkamp 457, 515, 553.
 — K. 209, 216, 231.
 Fahrig 457.
 Falcon-Lesses 465.
 Falkenhausen, M. v. 4, 45.
 Falta, W. 3, 42, 48, 95, 97, 113, 123, 155, 170, 186, 209, 223, 398, 410, 416, 417, 457, 487, 524, 525, 537.
 Fanton, E. 355, 434.
 Fauvet 458, 529.
 Feer 315, 318, 319, 326, 327, 328, 330, 331, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 348.
 Feigl, J. 42, 155, 156, 166, 168, 169, 170, 172, 176, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 192, 195, 196, 198, 199.
 Feinblatt, H. 156.
 Feissli 3, 45.
 Fellinger, K. 3, 74.
 Fellner 458, 525.
 Fendel, H. 209, 234.
 Feng Chi Tung 443.
 Fenn 458, 475.
 Ferguson 370.
 — J. S. 363, 375, 377.
 Feringa 3, 34.
 Fernbach 97.
 — J. v. 354, 362, 400, 417.
 Ferrari 373.
 Field 315, 318.
 Fiessinger, N. 156, 171, 178.
 Filinski 3.
 Findlay 392, 394, 404, 409, 410.
 Fine, J. 355, 407.
 — M. S. 160, 195.
 Fischer 166, 176, 177, 182, 183, 186, 193, 439.
 — A. 270, 283.
 — E. 167, 279.
 — H. 156.
 — -Wasels 77.
 Fischl 414.
 Fischler 270, 285.
 Fishberg 465, 527.
 Fisher, N. F. 355, 360, 419.
 Fisk 456, 545.
 Fiske 355, 395.
 Flack 460, 507.
 Fleisch 458, 486.
 — A 3, 229.
 Fleischer, H. 355, 424.
 Fleischmann 437, 458, 545.
 Fletcher 458, 475.
 Florentin 96.
 Florey 458, 477, 485.
 Földes, E. 4, 26, 27, 36, 37.
 Foerster 447.

- Folin, O. 156, 167, 168, 170, 174, 176, 179, 180, 181, 182, 184, 187, 188, 191, 194, 195, 196, 198, 270, 289, 291.
- Fong-Yen Hsu 365.
- Fonseca, F. 156, 171, 176, 180.
- Fontana, A. 355, 440.
- Forbes 458, 486, 497.
- Form, O. 352, 394, 395.
- Forrest, W. D. 355, 398, 417.
- Forschbach 97.
- Forsgren, E. 156, 190.
- Forsyth 369.
- Foster 458, 545, 546, 547.
— W. I. 69, 358, 408.
- Foulger 238.
- Fraenkel, A. 209, 213, 220, 222, 223, 227, 232.
- Franchini 97.
- Francioni 315, 346.
- Franck, François 458, 476.
- Françon, F. 366, 445.
- Frank 156, 197, 315, 334, 438.
— E. 355, 395.
- Frankl, v. 355, 410.
- Fraser, F. 49.
- Frazier 97.
- Freeman 458, 472, 485, 487.
- Frehse 458.
- Frei 70.
- Freire 440.
— L. Castro 362.
- Freud 97.
- Freudenberg 387, 391, 399, 401, 409, 410, 411, 433.
- Freund 85, 86, 270, 314.
— E. 156, 165, 175, 176.
- Frey 7, 188, 233, 458, 523, 554.
— H. 355, 446.
— H. C. 4, 66, 69.
— M. 156, 193, 197.
— W. 4, 209.
- Fridericia 270, 277.
- Fried 3, 45.
- Frieder, A. 357, 418.
- Friedmann, G. A. 355, 403, 417, 436.
- Fritsch 239.
- Fritz, G. 355, 429.
- Froboese, C. 209, 224.
- Frohmaier 4, 17.
- Frost 458, 545.
- Fuchs 200, 434.
— A. 355.
— H. J. 4, 45.
- Fünfgeld 355, 411.
- Fürst, K. 159, 176, 184, 186.
- Full 4, 458, 515.
- Fullerton 237.
- Funk 12.
- Funzi 97, 108.
- Furuya, K. 4, 73.
- Gad-Andresen, K. L. 156, 187, 205.
- Gänsslen, M. 156, 205, 237, 355, 429.
- Gaisböck 4, 26.
- Galhardo 195.
- Gallavardin 458, 473.
- Gambarra 49.
- Ganter 458, 476, 485.
— G. 209, 220.
- Garland 465.
- Garnier, M. 355.
- Gates 407, 408.
- Geddie, K. B. 362, 403, 411, 441.
- Geelmuyden 271.
- Geesink 98.
- Geigel, R. 209, 235.
- Geiger, E. 210, 217.
- Geiling 97.
- Geisböck 458, 505.
- Gellmann 528.
- Gelman 458, 489.
- Generali 369, 371, 412.
- Genest 318, 319, 326, 327, 329.
- Genner 455.
- Geppert 20.
- Gerard 458, 475.
- Gerloczy 4, 55, 58.
- Germer 499.
- Gerschman, R. 360, 376.
- Greson 97.
- Gesell 458, 464, 472, 474, 475.
- Gessler 271, 296.
- Gettler, A.O. 156, 169, 182, 183.
- Getzowa 370.
- Gibson 458, 489.
- Gierke, v. 97, 114, 115.
- Gigon 4, 271, 286, 294.
- Gilbert, M. 153.
- Gilks 458, 546.
- Gimmerich, F. 156, 189.
- Ginsburg, Th. M. 361, 439.
- Ginzberg, R. 4, 86.
- Girgensohn, L. 156, 177.
- Glas, S. 157.
- Glaser 458, 472, 487.
- Glauber 315, 328, 337, 338.
- Glaubitz 199.
- Glaume, C. 156, 190.
- Gley, E. 356, 367, 368, 375, 380, 412.
- Gloetzl 158, 202.
- Gloor 4, 81.
- Godden 237.
- Goebel 391.
- Goetsch 97.
- Gold, E. 356, 363, 442, 443.
- Goldberg 380, 386, 406.
- Goldbloom 208, 221.
- Goldmann, A. 356, 402.
- Goldscheider 464, 475.
- Goldschmidt, F. 157.
- Goldstein 96, 362, 458, 489, 512, 526.
- Gollwitzer-Meier, K. 4, 33, 210, 232, 356, 402, 458, 474, 476, 486, 487, 488, 517.
- Goltz 458, 473.
- Gonda 271, 307.
- Goodale 408.
- Gordon, B. 354, 356, 382, 397, 399, 418, 438.
- Gorrieri 4.
- Gossmann, H. P. 356, 371.
- Gottesmann, J. 355, 417.
- Gottlieb, R. 210, 216.
- Gottschalk 4.
- Gottsegen, G. 4, 30.
- Govaerts, P. 157.
- Grab 97.
- Graeff 4, 34.
- Gränacher 174.
- Grafe 85, 86, 97, 271, 286, 290, 291, 295, 300, 306, 314.
- Gram 237, 262.
- Gramegna 458, 523.
- Grant, S. B. 356, 402, 407, 408.
- Grasset 458, 498.
- Grassmann, W. 210, 221, 233.
- Grauhan, M. 153, 198, 205, 207.
- Gravir 458, 523.
- Greeley u. Greeley 459, 488.
- Green, C. W. 210, 215.
- Greenfield, s. u. Paterson.
- Greenwald, I. 157, 167, 168, 172, 174, 176, 179, 180, 184, 185, 356, 384, 385, 387, 388, 394, 398, 401, 404, 407.
- Greenway 455, 492.
- Gremels, H. 210, 216.
- Grevenstueck 177.
- Greving 459.
— R. 4.
- Grieshammer 8.
- Griesinger 88.
- Grigaut 61.
- Grimm 4.
- Groak, B. 157, 179.
- Gröbel 8, 47.
- Groll 237.
- Groscurth, G. 210, 221, 222.
- Groschuff, K. 356, 368.
- Gross, J. 356, 357, 384, 385, 388, 404, 407, 445.
- Grosser 374, 431.
- Grossmann 99, 459, 513.
- Grove 356, 447.
- Gruber 271, 306.
- Grünsfeld 516.
- Grünthal 4, 86, 459, 519.
- Grunke 97.
- Guassardo, G. 356, 392.
- Gudernatsch 271, 283.
- Günther 459.
- Guillaumin 421.
- Guist 459, 535.

- Guizetti 371.
 Guleke 416.
 Gull 459, 493, 503.
 Gurdijan 459, 472, 477.
 Guthrie 468.
 Gutmann, S. 157, 207.
 Guttman 245.
 Gutzeit 237, 263.
 György, P. 4, 356, 357, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 391, 392, 395, 401, 404, 405, 421, 422, 432, 433, 459.
 Haagen, W. 8, 34.
 Haas, Frau D. 537.
 — G. 157, 196.
 — W. 415.
 Haberer, H. v. 357, 441, 442.
 Haberfeld 369, 412, 415, 436.
 Hackel 459, 496, 543.
 Haden 237.
 Häbler 8, 33, 46.
 — C. 4, 34.
 Händel 459, 518, 532, 542.
 Haeußler, H. 157.
 Hagedorn-Jensen 12, 171.
 Hagemann 4.
 Hagen, W. 157, 170, 174.
 Hahn, A. 157, 166, 167, 169, 178.
 Hahndel 99, 100.
 Hajós, K. 357, 393, 399, 437, 438.
 Hakumat Rai 547.
 Haldane 456, 459.
 Haldi 459, 475.
 Halfer, G. 4, 63.
 Halliburton 459.
 Halloran 465, 519.
 Halsted, W. S. 357, 372, 376, 442.
 Hamburger 46, 51.
 Hamilton 272, 295.
 — A. 4, 76.
 Hammet, F. S. 357, 394, 397, 398, 416.
 Hamperl 459, 479, 502.
 Hantschmann 4, 66.
 Hanzlik, P. J. 157, 176.
 Hara, T. 357, 398, 413.
 Harding 157, 173.
 Hare 237.
 Hari, P. 271, 300.
 Harpuder 459, 544.
 Harris, L. J. 357, 406.
 Hart 237, 267, 414.
 Hartfall 237, 252, 253.
 Hartl, K. 210, 219, 220, 221, 233.
 Hartwich 374, 431, 459, 479, 486.
 d'Harvier 368, 370, 375, 431, 437.
 Hase, W. 157.
 Hasenöhrl 96.
 Hashimoto, M. 157, 175.
 Haskell, B. 357, 437.
 Haslhofer 468, 543.
 Hasselbach 278, 459, 499.
 Hasselbalch 21, 270.
 Hastings 389, 390, 398, 401.
 Hatcher, R. A. 210, 227.
 Hauer 47.
 Haug 461, 514.
 Haushalter 318.
 Havard 387.
 Hawley, E. 364, 381.
 Heard, J. D. 357, 418.
 Heath 237, 238, 240, 243, 244, 253, 254, 263, 266, 267.
 Hechler 100.
 Hedinger, M. 210, 222.
 Hedon, L. 154.
 Heer, J. L. de 210, 216.
 Heeres 63.
 Hefke 464, 525, 529, 530, 535, 536, 537.
 Heilmeyer 210, 212, 221, 235.
 — L. 4, 86.
 Heimann 95.
 Heineke, A. 210, 223, 234.
 Heinsheimer 4, 26.
 Heitz 463.
 Hekma 46, 51.
 Heller 175, 456, 459, 477, 478, 479, 484, 485, 486, 487, 488, 502, 505, 522, 524, 525, 529.
 — H. 210, 234.
 Helmreich, E. 357, 381.
 Henderson 459, 474, 486.
 — L. J. 4, 21, 91.
 Henius 459, 553.
 Henle, Jacob 323.
 Henriques, V. 157, 184, 187.
 Hensch, V. 355, 416.
 Herbain, M. 156, 159, 171, 178.
 Hering 459, 473, 487, 488, 500, 516, 518, 535.
 — H. 210, 215, 217.
 Herles 466, 500.
 Hermann 97, 398.
 Herold 94, 106, 119.
 Herres, P. A. 4.
 Herrmann 470, 497, 543, 544.
 — E. 152, 153, 167, 178, 180, 184, 187, 199.
 Hertz 97.
 Herxheimer 4, 371, 394, 460, 493, 494, 501, 502, 551.
 Herz, B. 357, 385.
 Herzenberg 460, 543.
 Herzfeld 5, 10, 47, 173, 175, 176, 271, 302.
 — E. 157, 357, 418.
 Herzog, F. 210, 221, 233, 235.
 Heß 3, 12.
 — A. F. 357, 387, 404, 429, 445.
 — W. R. 460, 473, 486, 503.
 Hesse, R. 357, 439.
 Hetényi 172, 198, 203, 204, 460, 525.
 — G. 97, 152, 161.
 — I. 157.
 Hetterschy, C. W. G. 162, 163, 179, 180.
 Heubner, W. 5, 357, 381, 386, 388, 389, 390, 392.
 Heydemann 100.
 Heyden, W. 210, 219.
 Heymans 97, 215, 453, 454, 460, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 482, 485, 487, 488, 492, 496, 524.
 — C. 210, 488.
 — C. I. 210.
 — I. F. 210.
 — J. F. 488.
 — u. Heymans 460.
 Heyn 5.
 Heynsius, A. 157, 173, 175, 180, 204.
 Higgins, G. M. 358, 408.
 Hilgenberg, L. 153, 190, 204.
 Hill 460, 477, 497, 507.
 Hiller 460, 491, 497, 498, 499, 527.
 — A. 157, 166, 176, 179, 180.
 Himmelmann, W. 358.
 Himmerich, F. 157, 170, 179.
 Hindhede 460, 545.
 Hinsberg 177, 457, 517.
 Hintzelmann 406.
 Hirai 271, 307.
 Hiroshi 439.
 Hirsch 460, 465, 499, 519.
 — C. 358.
 — M. 358.
 — R. 5, 54, 55, 58.
 Hirschfeld 34, 82.
 — H. 5, 48.
 Hirschler, A. 157, 168, 177.
 His, W. 157, 170, 174.
 Hittmair, A. 5, 26, 34, 39.
 Hitzenberger 460, 505, 517, 519.
 Hitzig 460, 471.
 Hitzrot 358, 420.
 Hjort, A. M. 358, 418.
 Hochrein, M. 210, 229.
 Hochwart 355, 410.
 Hodes, H. L. 359, 404, 407.
 Höber, R. 5, 70.
 Högl 97, 98, 123, 128, 457, 460, 519, 537.
 Hoekstra 75.
 Hößlin, H. von 158, 201, 207, 210, 234, 271, 291.
 Hofbauer 460, 529.
 Hoff 8, 26, 27, 28, 29, 33, 42, 45, 48, 58, 61, 71, 85, 86, 238, 460, 471, 479, 483, 484.
 — F. 5, 358, 392, 406, 407, 419.
 — G. 5.

- Hoffheinz 358, 440.
Hoffmann 2, 38, 94, 98, 106,
119, 378, 453, 505, 529.
Hoffstaedt, E. 358, 437.
Hofmann 271, 283.
Hofmeister, F. 158, 166, 173,
175, 176, 177, 178.
Hohlweg, H. 158, 166, 167,
172, 175, 182, 183, 189,
192, 194.
Holbek 460, 548.
Holler 5, 36, 238.
Hollo, J. 5.
Hollo, L. 10, 74.
Holm 270, 290.
Holmes, W. H. 358, 437.
Holste, A. 210, 227.
Holzer, E. U. P. 162, 195.
— H. 6.
Holzweissig, M. 5, 69.
Homann 49, 406, 407.
— E. 358, 392, 419.
Honda, I. 271, 293.
Hoobler, B. R. 361, 385.
Hoof, van der 238, 267.
Hoogland 272.
Hooker 457.
Hopkins 458, 475.
Hoppe-Seyler, F. 5, 55.
Horowitz 361, 445.
Horster 10.
Horsters 98.
Horwitz, S. 5, 36, 37.
Hoskins 191, 378, 381, 409,
417.
— F. M. 358.
— R. G. 358.
Hosoda, N. 159, 199.
Hotta 454, 497.
Hottinger, A. 358, 406, 443.
Houssa 95.
Houssay 98, 117, 118, 131,
135, 461, 487, 505.
Howard 238.
Howell 45, 461, 471.
Howie 237.
Howland, J. 358, 361, 387,
388, 391, 392.
Hsien Wu 461, 546.
Hsu s. Yen.
Hutchinson 315, 348.
Hueck 461, 469, 543.
Hüchel 100.
Hülse 456, 461, 519, 524, 525,
529, 532.
— W. 158, 167, 172, 179, 184.
Hueper, W. 358, 384, 397, 399.
Hürthle 98, 461, 476.
Hug 98.
Hughes, T. A. 358, 443.
Huizinga, D. 158, 181.
Humphreys 470, 519.
Hunsberger, A. 49, 363, 440.
Hunscher, H. 361, 385.
Hunter 238, 461, 505.
— D. 358, 411, 416, 440.
Hurst 238.
Hutchinson 461, 547.
Hutton, F. 163, 174.
Hyman 461, 516.
Hymans 554.
— van den Berg, A. A. 208.
Ichimi, T. 40, 158, 186, 187.
Ignatowski 461, 543.
Ihm 315, 337.
Inaba 461, 478.
Inglesi, E. 362, 436.
Invernizzi 461, 528, 550.
Isaac 98, 272.
— S. 358, 398.
Ischida, M. 160.
Iselin 378, 437.
Isenschmid, R. 5, 85, 86, 358,
399.
Ishida, N. 177, 178, 211, 216.
Ishikawa 97.
Isinski, W. v. 160.
Ismail 461, 546.
Itami 461, 474.
Ito, T. 158, 180.
Itoh, S. 6, 46.
Ivković 457.
Iversen 7.
Iwatsuru 158, 180.
Izumi 418.
Jacobson 97, 102, 402, 403,
409, 461.
Jacoby, M. 158, 168, 358, 368.
Jäderholm, Y. 158, 193, 196.
Jäger 316, 334, 337.
Jaenisch 461, 514.
Jaffé 49.
— H. L. 353, 358, 383, 422,
439.
Jagič 7, 238, 256.
Jakobowitz 470, 528, 550.
Jaksch, R. von 158, 166, 189.
Janeway 461, 474, 551.
Janney 401, 402.
Jansen, W. H. 6, 17, 358, 391.
Janssen 98.
Jaquet 20, 41, 461, 499.
Jarisch, A. 210, 217.
Jasinsky 186, 187.
— W. v. 362, 391.
Javal 195.
Jeandelize 431.
Jelliffe 447.
Jendrassik 6.
Jeney, A. v. 6, 74.
Jenny 316, 334, 348.
Jerusalem 461, 487.
Jitenda Nath Dutt. 547.
Jochims, J. 6, 34.
Joel 461, 542.
Johan, B. 359, 444.
Johannessohn, F. 211, 227.
John 461, 493.
Johns 98, 118.
Johnston 465.
Jokl, E. 6, 38.
Jones 391, 404, 407, 408.
— J. H. 359.
— M. R. 359.
Jonescu, D. 211, 216.
Jores, A. 49, 211, 234.
Josam 3, 6, 73.
Joseph 68.
— R. 211, 216.
Joslin 27, 461, 505, 543.
Jost 271, 287.
Judina, N. D. 359.
Jürgens 69.
— R. 6, 39, 70.
Jürgensen, E. 162.
Jung, A. 359, 360, 444, 445.
— F. T. 359, 398, 405.
Junkersdorf, P. 153, 158, 165,
190, 203, 204, 271, 272,
286, 287, 305, 313.
Junkmann 98, 461, 480.
Kämmerer 461, 541.
— H. 359, 438.
Kahler 461, 467, 470, 487, 489,
491, 492, 499, 504, 518,
523, 524, 525, 528, 529,
532, 533, 534, 535.
Kahlson, G. 211, 231.
Kahn 110, 416.
— F. 3.
Kalmykoff, M. P. 159, 168,
173, 189, 190.
Kanai 5, 70.
Kanczó 461, 544.
Kant 92.
Kaplansky, S. 158, 199, 203,
204, 205.
Karplus 461, 471, 472, 485.
Kashida 399.
Kasztan, M. 211, 216.
Katsch 461, 516, 532.
Katz 100, 455, 518.
— G. 158, 187.
Kauffmann 6, 34, 462, 489,
491, 499, 517, 521, 525,
526, 532.
Kay 42.
Kaya 462, 482.
Kaznelson 238, 239, 243, 244,
245, 248, 249, 253, 255,
261, 265, 267.
Keefe 238.
Keele 462, 499.
Keeton 98, 402, 436.
Kehrer, E. 359, 415.
Keller 316, 317, 337, 338.
Kellogg 238, 264.
Kelly 238, 250.
Kelman 463, 544.
Kels 5, 71.
Kempmann 455, 518, 532.
Ken Kuré 554.

- Kennedy s. Kernohan.
 Kern, R. 359, 403, 413.
 Kernohan-Kennedy 316, 346.
 Kerpel-Fronius, E. 158.
 Kerppola 462, 524.
 Kerr 158.
 Kestner 6, 38, 98.
 Khayat 469, 554.
 Kiefferle 158, 202.
 Kilborn 462, 546.
 Kill, W. E. 159.
 Killian, A. 154, 201.
 Kim, M. H. 359, 403.
 Kimmelstiel 462, 501, 502, 536, 550.
 Kind, E. 6.
 Kindler 100.
 King, E. J. 352, 406.
 Kings, E. L. 154, 191.
 Kisch 457, 462, 474, 475, 476, 487, 514, 515, 530, 536.
 Kishi 359, 385.
 Kjeldahl 165, 181.
 Klein, D. 6.
 — G. 271, 283.
 — O. 100, 158, 161, 171, 178, 194, 195, 196, 198, 462, 466, 467.
 Klewitz, F. 158, 167, 173.
 Klima 238, 256.
 Klinger 271, 302, 394.
 — R. 157, 175.
 Klinke, K. 6, 41, 359, 388.
 Klose 414.
 Klug 98.
 Knoll 217.
 Knoop, F. 155, 166, 175.
 Knorre, H. v. 359.
 Knox 447.
 Kobayashi, K. 158, 180.
 Koch 271, 300, 394, 462, 473, 474, 484, 486, 502, 517, 535.
 — E. 211, 218, 462.
 — F. C. 158.
 Kocher, Th. 6, 73.
 Kögl 271.
 Koehler, G. 366.
 Königstein 369, 371.
 Köster 462, 473.
 Kohn, A. 367, 368, 369.
 Kohnstamm 462, 472.
 Kojima, M. 359, 417.
 Koldajew, B. 6, 33.
 Koller 462.
 Kollert 462, 550.
 Kon 462, 524.
 Konschegg 462, 524.
 Kopf 456, 545.
 Korányi, A. v. 6, 38, 359, 397.
 Kossel, A. 271, 279, 280, 281, 282.
 Koster 98.
 Kotschneff, N. P. 159, 166, 167, 188.
 Kozowa, S. 159.
 Kramer 12.
 Kramer, B. 358, 359, 387, 388, 391, 392.
 Krane, W. 366, 392.
 Krapf 462, 497.
 Krassowitzkaja, S. 163, 188.
 Kraus 47, 98, 99, 104, 105, 119, 126, 166, 379, 446, 462, 505, 515.
 — E. J. 359, 462, 504.
 — F. 6, 46, 54.
 Krause, A. C. 159, 201.
 Krauss, E. 359, 396.
 Kraut 458, 554.
 Krayner, O. 211, 217.
 Krebs 96.
 Krehl 5, 85, 86, 271, 303.
 — L. v. 211, 234, 271, 288, 296, 297.
 Kreidl 461, 471, 472, 485.
 Kreindler, A. 361, 362, 411, 421.
 Kreitmaier 462, 543.
 Kreitmair 406.
 Kriser, A. 355, 446.
 Kroeber 462, 546.
 Kroeger 100.
 Kroetz 6, 462, 517, 519.
 — Chr. 211, 232, 233.
 Kroll, F. W. 351.
 Krüger 5, 47.
 — F. v. 162, 182.
 Krumm 237, 243, 249, 250, 254.
 Krummacher, O. 271, 291.
 Kuczynski 462, 547.
 Kühl 316, 337, 338, 341.
 Kühnau, J. 355, 359, 394.
 Külbs, F. 211, 218, 219.
 Külz 28.
 Kugelmann 99.
 Kuhn 6, 38.
 Kuiper 316, 322, 327, 328.
 Kulka 5, 36.
 Kunde, M. M. 359, 413.
 Kunstmann, H. K. 273, 283, 293, 302.
 Kunze, J. 162, 206.
 Kuré Ken 462.
 Kurie, J. 366, 399.
 Kurokawa, K. 359, 376.
 Kurz 6.
 Kuschinsky 99.
 Kuschnarjew, M. A. 6, 46.
 Kusmine 271, 305.
 Kusunoki, M. 159, 199.
 Kusunoki 459, 478, 505, 524, 529.
 Kutscher, Fr. 159.
 Kutschera-Aichbergen, H. 211, 218, 219, 462, 511, 524, 533, 537.
 Kutzenock, B. 6.
 Kuzowa 199.
 Kylin, E. 6, 46, 99, 118, 136, 140, 359, 360, 382, 416, 417, 462, 505, 516, 519, 525, 528, 529, 532, 533, 536, 541, 551, 554.
 Labbé, M. 44, 360, 398, 463.
 Lachs 463, 514.
 Lafite 463, 478, 523.
 Lamache 455, 523.
 Lambert 456, 551.
 Lamers, A. J. M. 360, 391.
 Lamoth, J. 159, 171, 180.
 Landergreen 271, 285.
 Landsberg, M. 159, 181, 202.
 Landsteiner 159, 176, 177.
 Lang 463, 527.
 — K. 9, 44, 45, 271, 283.
 Lange 99.
 — Cornelia de 316, 346, 348.
 Langen, de 463, 546.
 Langerhans 105, 119.
 Langley 463.
 Langstein 6, 65, 153, 166, 175.
 — L. 159.
 Lapin, L. N. 159.
 Laquer 99.
 Laroche 61.
 Larson, E. 355, 360, 393, 395, 419.
 Larsson 152, 175.
 Laspeyres, R. 211, 234.
 László 177, 457, 461, 463, 522, 544, 553.
 Latzko 463, 516.
 Lauda 463, 535.
 Laudat, M. 366, 445.
 Lauder-Brunton, T. 211, 216, 463, 472.
 Loughton 98.
 Lauter 463.
 — S. 211, 233, 271, 306.
 Lazarus 3.
 Learner, A. 360, 384.
 Leathes 271, 287.
 Lebert 63.
 Ledalleau 362, 422.
 Lederer, E. v. 360, 396, 420, 424, 425, 426, 427, 430, 435, 436, 438, 447, 449.
 Leersum, van 463, 544.
 Leeuwen, van 233, 243, 244, 245, 248, 249, 250, 252.
 Leffkowitz, M. 6, 57, 68.
 Lehmann 360, 407, 454, 544.
 — G. 2, 35.
 Leiboff, S. L. 159.
 Leicher, H. 360, 382, 446.
 Leichtentritt, B. 360.
 Leimdörfer 463, 478.
 Leitner, N. 159, 197.
 Lematte, L. 360, 386.
 Lenart, G. 360, 396, 423, 424, 425, 426, 427, 430, 435, 436, 438, 440, 447, 448, 449.
 Lenhartz 238, 256.
 Lennox 463, 485, 521.
 Lenormand, J. 2, 45.
 Leövey, F. 158, 159, 179, 204.
 Leoni 466.

- Lepeschkin, W. W. 159, 174.
 Leriche, R. 360, 445.
 Leschke 463, 489, 519, 526.
 Lesné, E. 360.
 Lesser 99, 271, 291.
 Leulier 362, 422.
 Levene, P. A. 159, 178.
 Lewin, J. 152.
 — S. 174.
 Lewis 98, 99, 236, 263, 273, 291.
 — H. B. 163.
 — J. T. 360, 376.
 — Th. 211, 218.
 — W. H. 6, 35.
 Leyden, E. v. 211, 222.
 Lhota, C. L. v. 211, 227.
 Liborius, P. 159, 175.
 Lichtwitz 99, 192, 193, 194, 271, 308, 463.
 — L. 159, 199.
 Lickint 195.
 Liebermann, L. 153.
 Liebermeister 463, 489, 526.
 Liebesny, P. 360, 396.
 Liegmann 394.
 Lierenfeld, F. 158, 190.
 Liesegang, R. E. 361, 415.
 Lièvre, J. A. 361, 384, 403, 407, 411, 416, 422, 439, 440, 441, 442, 443, 445.
 Lignac, G. D. E. 6, 76, 77.
 Lim 6.
 Limbeck, R. R. v. 159, 182, 197.
 Linch 238.
 Lindberg 238.
 Lindbom, O. 6, 63.
 Lindemann 463.
 Linhardt, St. Ritter von 5, 85.
 Lippert 29.
 Lippich, F. 159.
 Lippmann 463, 493, 494.
 Lisser, H. 361, 382, 412.
 Littlejohn 316, 317.
 Liu, T. C. 353, 438.
 Livini 371.
 Loeb 99, 463, 493, 548.
 — J. 361, 386, 392.
 Löffler 398, 468.
 Löhlein 6, 33, 463, 537.
 Lohr 272, 285.
 — H. 209, 233.
 Loeschke 95, 99, 114, 115.
 Loeser 96, 97, 98, 99.
 Loewe, S. 211, 218.
 Loewenthal 463, 542.
 Loewi, O. 211, 216.
 Löwit, M. 6.
 Loewy 463, 513.
 Löwy, J. 159, 207.
 London, E. S. 159.
 Long 97.
 — M. L. 361, 385.
 Lorber, L. 159, 177.
 Lotmar 316, 347.
 Lottrup 237, 238.
 Lowenburg, H. 361, 439.
 Lubarski 5.
 Lublin 99.
 — A. 159.
 Lubowski 47.
 Lucchini, C. 6, 82.
 Luce, E. M. 361, 408, 442.
 — H. 156, 198, 199.
 Lucien, M. 361, 372, 400, 414, 432, 447, 449.
 Lucke 99, 100, 463, 505.
 Luckhardt 380, 392, 393, 394, 397, 406, 430.
 — A. B. 361, 386.
 Ludwig 508, 512, 515, 532.
 — C. 473.
 — W. 463, 471.
 Lühje 272, 299, 308.
 Lukas, A. 351, 403.
 Lundagen 387.
 Lundborg 371, 378.
 Lunde 177.
 Lundy 463, 516.
 Lusena 412, 413.
 Lusk 272, 290, 295.
 Lustig, B. 156, 159, 175, 176, 184, 186.
 Maase 463, 545.
 McCallum, W. G. 361, 381, 385, 386, 400, 409, 410.
 McCann, W. S. 361, 396, 397.
 McCarrison 464, 547.
 McCay 464, 547.
 McClure 414.
 Macciotta, G. 361.
 McCollum 272, 464, 544, 548.
 McCullagh, E. P. 236, 245, 361, 413.
 McCutcheon 7, 35.
 McGinty 464, 475.
 McGuire 184.
 McIver 96.
 McKenzie 464, 545.
 McKim, W. 361.
 McLachland 317.
 McLean 9, 36, 463.
 McLeod 95.
 McLester 238.
 McMeekin, T. L. 158.
 Mach, E. 6, 93.
 Machiela, I. 211, 218.
 Macy, I. G. 361, 385.
 Madlener, M. 361, 375, 377.
 Madsen, J. 361, 449.
 — T. S. 159, 169, 194, 205.
 Magath 69.
 Magendantz, H. 211, 234.
 Magenta 98, 99.
 Magistris 100.
 Magniel 463, 528.
 Magnus, R. 208, 210, 211, 216.
 — Levy, A. 361, 386.
 Mahnert 467, 493.
 Majors 463, 545.
 Majus 361, 416.
 Malamos 239.
 Malamud 98.
 Malet 459, 542.
 Mandl, F. 361, 384, 407, 442, 443.
 Mandowsky 463, 507, 508, 511, 534.
 — C. 352, 445.
 Mandula, M. 164.
 Manguio 154, 197.
 Mann 69.
 Mannaberg 464, 518, 532.
 Mansfeld 6, 38.
 Manswetowa 463, 527.
 Marañon 368, 371, 464, 505, 519.
 Marchand 169.
 Marcovici 6, 16.
 Marcus 68.
 Maresch 361.
 Marie, P. 320.
 Marimura, Hiroshi 75.
 Marine, D. 361, 380, 392, 393, 404, 408, 417, 442.
 Marinesco, G. 361, 421.
 Markwälder 270, 292.
 Marriott, W. 361, 391.
 Marsalet 407.
 Marshall, E. K. 159, 205.
 Martens, R. 159, 167, 179, 184, 187, 199.
 Martini, P. 211, 222.
 Marvin 458, 477.
 Marx 7, 18, 464, 525, 529, 530, 535, 536, 537.
 — J. 361, 439.
 Mascré, M. 159.
 Masuno, J. 7, 73.
 Matthes 271, 303.
 Matthews, S. A. 352, 396.
 Matthias 468.
 Matthison 464, 472, 474, 475, 476.
 — G. C. 211, 218.
 Matti 414.
 Maupetit 463, 478, 523.
 Maurer 368, 464, 518.
 Maxwell 464, 546.
 May, F. 5, 45.
 Mayer 6, 65, 272, 301, 464, 492.
 Mayr 7, 34, 83.
 — K. 8, 51.
 Mazgon, R. 357, 393.
 Mazzocco, P. 361, 415.
 Means 2.
 Medvel 464.
 Mehrmann 464, 500.
 Meinert 378.
 Melicher 5.
 Melland 238.
 Mendel 272, 294, 464, 475.
 Mendl, R. 159, 207.
 Meneal 317.

- Meneghetti 51.
Ménétrier 464, 528.
Mercier, P. 363, 401, 454, 499.
Merck 217.
Mering, v. 100, 102.
Merklen, F. P. 2, 45.
Messerli 272, 305.
Mettier 238, 244, 264.
Metzger, N. 154, 201.
Meulengracht 7, 238, 243.
Meulenhoff, I. S. 208.
Meyer 8, 97, 101, 172, 175, 464, 522, 553.
— E. 74.
— E. Chr. 356.
— G. 273, 289.
— H. 158.
— H. H. 211, 216.
— L. 499.
— -Bisch, R. 7.
Meyerhof 42.
Meyers 195.
Meythaler 97.
Michaelis, L. 159, 161, 165, 176, 177.
Michaud 272, 290.
Miculicich 100.
Mies, H. 211, 234, 462, 464, 474, 484, 486, 502, 517, 535.
Miescher 272, 281.
Mikulicz, v. 361, 442.
Miles 443, 464, 546.
Milgram, J. E. 353, 396, 403, 441.
Milheiro, E. 160, 190.
Milian 361, 445.
Miller 317, 464, 472.
Millot, J. L. 363, 411.
Mills 238, 243, 245, 249, 254, 267.
Minich, J. 160, 170, 174.
Minkowski 20, 100, 102, 319, 320.
Minor 437.
Minot, A. S. 154, 202, 238, 244.
Minvielle 363, 393.
Mirsky, A. E. 152, 160, 175.
Mislawsky 454, 471.
Mislowitzer, E. 160, 161, 172, 177.
Mitchell 272, 295.
Mittelbach 491.
Miyazaki 272, 310.
Mjassnikow 464.
Mochizucki 8, 33.
Möller, P. 1.
Möllgaard 411.
Mörner 175.
Moldawski, I. 5, 82.
Molinelli 98, 461, 487.
Moll 316, 317, 335, 462, 543.
Molteni 7, 73.
Monakow, P. v. 160, 182, 183, 184, 189, 201, 206, 464, 493, 501.
Moncorps 7.
Monnier, P. 154, 187.
Moog 464.
— D. 7, 38.
Moorhouse 389, 390.
Morawitz, P. 7, 65, 160, 166, 238, 263.
Morel, L. 362, 368, 371, 375, 398, 411, 413, 417, 444.
Moretti 100.
Mori 464, 554.
Moritz 381, 391, 464, 499.
— F. 211.
— -Tabora 232.
Moro 317, 330.
Moron, R. Bustos 361, 415.
Morris 238, 253, 429.
Moschowitz 238, 256.
Mosler 464, 514.
Mouriquand 362, 422.
Moussu 380, 412, 413.
Moutier 464, 499.
— L. 362, 437.
Mühlmann 464, 496, 543.
Müller 316, 328, 330, 331, 338, 339, 340, 344, 347, 371, 472, 489, 533, 549, 552.
— E. F. 7, 53, 79, 464, 502.
— Fr. v. 272, 287, 464, 492.
— L. R. 7, 371, 464, 487, 554.
— O. 212, 220, 464, 465, 517, 526, 535.
— Otfried 541.
— P. 7.
— -Deham 493.
Münzer 465, 503.
Muggia, A. 362, 402.
Mulholland 459, 519.
Munk 464, 465.
Murakami 462.
Murphy 238, 266, 267.
Murray 389, 390, 398, 401.
— H. A. 272, 278.
Musgrave 465, 547.
Muthmann 100.
Myers, V. C. 160.
Myerson 465, 519.
Myfeldt 237.
Myrgay, A. 3.
Naegeli, O. 7, 16, 17, 22, 36, 68, 72, 73, 78, 81, 239, 257.
Nägelsbach, E. 362, 396, 403.
Naeslund 191.
Naessens 226.
Nakai, R. Y. 158, 180.
Nakao, H. 7.
Nakaya 462.
Nakazawa, M. 7, 160, 198.
Nasse, H. 7, 36.
Naunyn 20, 21, 223, 465, 478.
Needham, J. 272, 276, 277, 278, 279, 287.
Nelken 394.
Nellans, Ch. T. 366, 398.
Neri 412.
Nessler 181.
Neubauer 465, 519.
— O. 160, 195.
Neuberg, C. I. 160, 170, 177, 178, 197.
Neubürger 465, 496, 497, 498, 499, 543.
Neuburger 454, 515.
Neumeister, R. 160, 166, 175, 177, 178, 181.
Neuschlosz, S. M. 7, 212, 219.
Neuweiler 362, 416.
Newburgh 465, 544.
Newton 180.
Nicholas, J. S. 362, 365, 375.
Nielsen, O. I. 7, 27, 28.
Niemeyer 74.
Nikolitch, S. 154, 180.
Nishikawa, Y. 364, 410.
Nissen, H. 353.
Nitschke 415, 429.
Nobécourt 469, 528.
Noble 95.
Noel 54, 394, 410.
Nolen 239, 245, 248.
Nolf 69.
Nonidez 408.
Nonnenbruch 465.
Noorden, v. 7, 73, 100, 108, 160, 201, 272, 299, 300, 312, 465, 519.
Nordmann 414, 462, 465, 474, 484, 486, 489, 490, 502, 526, 536, 549.
Norvig 449.
Nothmann 100.
— M. 362, 382.
Novi 386.
Nuzum 465.
Nyary, A. v. 212, 227.
O'Brien, C. S. 160, 201.
O'Connor 465, 524.
O'Hare 465, 519, 544.
O'Mulvenny 98.
Obermayer, F. 160, 169, 179, 194, 196, 197.
Odin, M. 160, 189.
Oehrli 3, 45.
Oertel, H. 160, 197, 199.
Ogawa 212, 227.
Oguro 465, 499.
Okey, R. 160, 191.
Okinaka 462.
Okuneff, M. 7, 55, 56, 465, 499.
Oliver 465, 524.
Omonsky 96.
Opitz 455.
— H. 7, 41, 70.
Oppel, W. A. 362, 444, 445.
Oppenheimer 100, 166, 175, 227, 465, 527.
— C. 151.
— E. 212.

- Ornstein 351, 378.
 Orosz, L. 210, 217.
 Orr 237, 458, 546.
 Orzechowski, K. 355, 446.
 Osborne 272, 290, 294, 465.
 Oschereljew 362, 436.
 Osler 465, 497.
 Oslund, R. 359, 413.
 Osthoff 465, 532.
 Oszacki, A. 160, 172, 177.
 Ott 179.
 — I. 362, 418.
 Outhouse, J. 361, 385.
 Overton, E. 362, 386.
 Oxiades 272.
- Paal 100, 489.
 Päßler 478, 483.
 Pagano 465, 476.
 Page, I. H. 352, 406.
 Pagel 40.
 Pagès 40.
 Paillard 465, 489.
 Pal 465, 470, 471, 491, 493,
 497, 498, 499, 500, 503,
 515, 528, 532, 536, 541,
 550, 551.
 Paoli 368.
 Papp 239.
 Pappenheim 22.
 Pappenheimer, A. M. 362, 407,
 437.
 Parhon, C. I. 361, 384, 387,
 411, 417, 421.
 Parisot, J. 361, 372, 414, 432,
 447, 449, 465.
 Park 414.
 Parnas, J. K. 100, 102, 160,
 186, 187, 362, 391.
 Parreira, H. 362, 440, 447.
 Parrisius 464, 517, 533, 535.
 Parsons 239, 245.
 Partos, A. 7, 45, 100.
 Paschkis 272, 291.
 Patel 470.
 Paterni 7, 68.
 Paterson 239, 250, 316, 318,
 348.
 — -Greenfield 316, 346; s. a.
 Thursfield.
 Paton 54, 392, 394, 400, 404,
 409, 410.
 Paul 465, 504, 542.
 Pauli, W. 160.
 Pauly 419.
 Pawinski 465, 499.
 Pawlow 202.
 Peacock, S. C. 362, 393, 402.
 Pearson, K. 29.
 Peczenik 466, 532.
 Peeler, J. O. 210, 215.
 Péhu 318, 324, 326, 330, 333,
 335, 336, 340.
 — -Ardisson 316, 319.
 — -Mestrallet 316.
- Peiper, A. 362, 421.
 Pelchrzim, H. v. 162, 182.
 Pelláthy, St. von 7, 354, 362,
 400, 413.
 Pelling, W. 7, 38.
 Pemberton, J. de H. 49, 362,
 403, 411, 441.
 Pencharz 77, 101.
 Peneke 362, 440.
 Penfield 466, 486, 497.
 Peola, F. 362, 436.
 Pepere 369, 370, 371, 372, 414,
 415, 442.
 Percival, G. H. 364, 391.
 Peretti, V. R. 362, 444.
 Périn, L. 361, 445.
 Peritz, G. 363, 399, 402, 412,
 417, 418, 419, 420, 428,
 429, 430, 432, 436, 438,
 446, 447, 448, 449, 450.
 Petersen 7, 387, 404.
 Petrán, K. 160, 183, 189, 272,
 311.
 Petresco 44.
 Petroff 466, 476, 477, 479, 488.
 Petschacher, L. 160, 171.
 Petterson 100, 112.
 Pettit 453, 523.
 Peyre, Ed. 154, 193.
 Pezarskaja 7, 16.
 Pfaundler 316, 323.
 Pfiffner 102, 141.
 Pflüger 272, 286, 287, 295, 298,
 299.
 Phänomen 402.
 Phélizot, G. 160, 197.
 Philipp, R. 160, 161, 166, 168,
 169, 171, 175, 185.
 Philipsborn, E. von 8, 35, 74,
 84.
 Phillips 392, 393.
 Phleps, E. 357, 439.
 Pick 101, 175, 179, 216.
 — E. P. 157, 161, 212, 216.
 Pickat 100.
 Pietrkowski, G. 212, 217, 218.
 Pijper 247.
 Pike 468.
 Pincus 3, 387, 404.
 Pincussen, L. 8.
 Pinkussen 12.
 Pineles, F. 363, 380, 414.
 Piung Hun Ri 363, 402.
 Plass, E. D. 353, 415.
 Plehn 466, 523.
 Plummer-Vinson 244, 250,
 254, 261.
 Podvinec 315, 334.
 Pogáni 97.
 Pohle 4.
 Poll 100.
 Pollak 100, 461, 491.
 Ponsdorf 461, 516, 532.
 Pontoni 6, 82.
 Pool 410.
 Poór, F. v. 363, 445.
- Popoff 100.
 Popoviciu, G. 366, 404, 407.
 Popper 466, 530, 538, 551.
 — H. 160, 169, 194, 196, 197.
 Porges 272, 312, 401, 402, 453,
 547.
 Porter 317.
 Portocalis 466, 527.
 Pottick, D. 161.
 Potts 98.
 Poulton 459.
 Preuß 37.
 Pribram 100, 161, 171, 178,
 194, 195, 198, 466.
 Price-Jones 247.
 Pringsheim 8, 63.
 Proger 466, 507, 508, 511, 512.
 Prus 466, 471.
 Prusik 466, 500.
 Puxeddu 466.
 Puech, A. 154, 167, 179, 180,
 187, 190.
 Pulfrich 12, 181.
 Pupko 97.
 Putnam 95, 101.
 Putschar 101, 114.
- Quellien 466, 528.
 Quervain, de 372.
 Quest 386.
 Quick, A. J. 49, 363, 440.
 Quincke, H. 212, 234.
 Quittner 51.
- Raab 466, 472, 474, 484, 504,
 527, 544, 548.
 Rabe, F. 8, 70.
 Rabinowitch, J. M. 161, 192,
 199.
 Rabinowitsch 2.
 Radosláv 101.
 Radsma, W. 161, 190.
 Rai 466.
 Raida 394.
 Ranson 466, 472, 488.
 Ranzi 414.
 Raper 271.
 Rapoport, M. 359, 404, 407.
 Rappaport, F. 161, 465, 507,
 553.
 Rapport 457, 472, 524.
 Rausch 466, 516.
 Re, P. M. 161.
 Reay 387.
 Recht 516.
 Reding, R. 363, 401.
 Redwood 466, 501.
 Reed, C. I. 363, 364, 398, 404,
 405, 417.
 Régnier 407.
 Régniers, P. 210, 215.
 Rehn, E. 7, 65.
 Reiche 101.

- Reichert 97, 101.
 Reimann 238, 239, 243.
 Rein 457, 466, 485, 486.
 Reinhold 8, 38.
 Reis, Chr. 360.
 Reiss 63, 101, 384, 424, 425.
 — M. 363.
 Reiter 5.
 Remesow 466.
 Rémond 363, 393.
 Renault 469, 527.
 Reuss 448.
 Reye 101.
 Reznikoff, P. 9.
 Rich 238.
 Richard, G. 361, 372, 398, 414,
 432, 447, 449.
 Richards 456, 476, 477, 525.
 Richter 51, 54, 170, 197, 272.
 — N. 212, 219.
 — P. F. 160.
 — Quittner, M. 155, 161, 170,
 171, 173, 174, 176, 177,
 179, 180, 186, 460, 519.
 Ricker 466, 497.
 Riebold 466, 492.
 Rieder 263, 464, 552, 554.
 — W. 502.
 Rigler 466, 473, 478.
 Rinchart 238, 264.
 Ringer 394, 430.
 Ritschel 316, 320.
 Rivkin, H. 357, 404.
 Roberts 466, 468, 472, 474,
 476, 477, 488.
 Robertson 455, 482.
 Robison, S. C. 358, 418.
 Robscheidt 52.
 Rocaz 316, 322.
 Rodda 316, 322, 331, 334, 337,
 345.
 Röse 272, 306.
 Rösler 47.
 Roessingh, M. J. 208, 216, 218.
 Rogers 8, 19, 461, 471, 505.
 — J. 363, 370, 375, 377.
 Rogoff 101.
 Roholm 238.
 Romberg 466, 467, 469, 478,
 483, 501, 518.
 — F. v. 212, 222, 223.
 Rominger 8.
 Rona, P. 8, 49, 159, 161, 165,
 172, 176, 177, 357, 386, 392.
 — Michaelis 198.
 Roos, E. 8, 73.
 Root 27.
 Ropes, M. 351, 386, 387.
 Rosenberg 101, 112, 170, 179,
 182, 183, 184, 192, 193,
 194, 195, 196, 199, 202,
 203, 206, 413.
 — D. 6, 57.
 — M. 161.
 Rosenbloom, P. J. 361, 392,
 394, 397, 430.
 Rosenblüth 458, 467, 472, 485,
 487, 495.
 Rosencrantz, H. 212, 219.
 Rosenfeld, G. 272, 285.
 Rosenow 8, 85, 86, 467, 548.
 Rosenstein 467, 550.
 Rosenthal 8, 173, 239, 245,
 246, 248, 252, 264, 265,
 266, 267.
 — M. 161.
 Rosin 467, 542.
 Rossier, P. H. 363, 401.
 Rosso, C. 354, 395.
 Rothberger 466, 473, 478.
 — C. J. 212, 215.
 Rothe, H. 363, 421.
 Rother 2.
 Rothlin 101.
 Rothman 467, 471, 485.
 — St. 363, 445.
 Rotky 467, 518.
 Rousseau 11.
 Roussy 96.
 Roux 443.
 Rouxeau 412.
 Roy 467, 492.
 Rubitschung 8.
 Rubner 272, 274, 275, 285,
 287, 290, 293, 295, 300,
 307, 467, 547.
 — M. 8.
 Rudinger 398, 412, 416, 417.
 Rüdiger 434.
 Rühl 467, 491, 493, 496, 499,
 501, 543.
 — A. 212, 218, 219.
 Runge 467.
 Rupp 101.
 Ruzsnyak, S. 161, 172.
 Rutishauser 467, 504.
 Ryffel 467, 475.
 Sachs 467, 471, 538.
 — I. 363, 448.
 Sack 467, 493.
 Sahai, P. N. 358, 443.
 Sahli 212, 231, 467, 527.
 Saile 467, 544.
 Sainton, P. 353, 363, 411, 421,
 422.
 Saito, Hiroshi 8, 17, 101, 468,
 478.
 Sakai 462, 476.
 Sakkar 6.
 Salit, P. W. 160, 201.
 Salkowski, E. 161, 175.
 Sallmann 467, 535.
 Salomon, E. 8, 70.
 Saltykow 467, 543.
 Salus 467, 489, 490, 491, 518,
 526, 549.
 Salvesen, H. A. 363, 379, 380,
 387, 394, 398, 401, 407,
 417, 422.
 Samet 455, 486, 503, 554.
 Sanchirico 190.
 Sanchiro, F. 161.
 Sanders, R. 212, 216.
 Sandford 161.
 Sandström, J. 367, 368, 370.
 Sandmeier 273, 284.
 Savitch 366, 402, 403.
 Sawada 467, 504.
 Schade 21, 32, 33, 51.
 — H. 8, 34, 82.
 Schäfer 465, 524.
 Schäffer, H. 410.
 Schall 101, 115.
 — L. 355.
 Scheiff, W. 161, 203.
 Schellong 101.
 Schemensky 212, 216.
 Schenck, E. G. 271, 273, 278,
 280, 281, 282, 283, 284,
 286, 289, 291, 292, 293,
 297, 306.
 Schenk, F. 161, 173, 177, 178,
 179, 302.
 Scheunert 467, 544.
 — A. 162, 182.
 Schiff 238.
 — E. 1, 8.
 — M. 409.
 Schilder 412.
 Schill, J. 162, 206.
 Schilling 22, 76, 162, 195.
 — E. 8, 47.
 — V. 8, 28.
 Schiötz, C. 363.
 Schirlitz 273, 290.
 Schittenhelm, A. 3, 8, 17, 101,
 153, 212, 222, 467, 545.
 Schklarewski 8, 35.
 Schlagenhauser 444.
 Schlayer 212, 222, 467.
 Schlecht 17, 46, 212, 222, 467,
 545.
 Schlesinger 467, 536.
 — H. 356, 363, 443.
 Schliephake, E. 8, 74.
 Schliomensun, R. 212.
 Schlossmann, H. 162, 167, 191,
 364, 378.
 Schlüter, H. 273, 282, 283,
 293, 306.
 Schmidlechner, K. 364.
 Schmidt 8, 16, 165, 167, 168,
 203, 445, 467, 485, 525.
 — H. 151.
 — K. H. 8.
 — W. 162.
 — Mühlheim, A. 162, 175.
 Schmidtmann 467, 544.
 Schmiergeld 447.
 Schmitz, F. 162, 165, 202.
 Schmorl 364, 443, 447, 448.
 Schneider 468, 507, 512, 516.
 Schneyer 210, 229.
 Schöller 98.
 Schoen 9, 85, 162, 166, 167,
 169, 184.

- Schoen, R. 212, 217, 218.
 Schönbauer 96.
 Schönborn 439.
 Schöndorff, B. 162, 168, 169, 178, 179, 196, 200, 203, 205.
 Schoenewald 12, 234, 468, 516.
 Schönheimer 101, 116, 468, 544.
 Schötz 439.
 Scholtz, H. G. 9, 51.
 Scholz, H. G. 364, 392.
 Schottmüller 239, 241, 253.
 Schreiber 371, 465, 478.
 Schretter 468, 543.
 Schridde 33.
 Schrottenbach 468, 471.
 Schteingart 455, 546.
 Schürer 464.
 Schürmeier 457.
 Schürmeyer 10, 36, 234.
 — A. 212.
 Schütz, J. 162, 168.
 Schulhof 468.
 Schulten 239, 244, 246, 247, 256, 262, 265.
 Schultz 239, 468, 528.
 Schulz 460, 493, 494, 501, 502, 551.
 — E. 9, 34, 81, 83.
 — F. N. 162, 182.
 Schulze, E. 162, 178.
 — W. 364, 412.
 Schumacher 415, 418.
 — F. L. 357.
 — H. M. 364.
 Schumm, O. 162.
 Schwab 101.
 Schwartz 468, 498.
 — G. 209, 220, 223, 233.
 Schwarz 457, 474, 475, 487, 514, 515.
 Scipiadès, E. 364, 414.
 Scott 468, 472, 488.
 — J. C. 362, 418.
 Sebelien, J. 162, 168, 177.
 Secher, K. 364, 399, 429.
 Seeds, L. 363, 364, 404, 405.
 Seegen, J. 162, 173, 177, 203.
 Segall 453, 465.
 Segerath 468, 499.
 Seidel 101.
 Seitz, L. 364, 415.
 Sellei 445.
 Selter, E. 316, 324, 328, 330, 337, 344.
 Sendroy 389, 390.
 Seppänen 239, 240.
 Severin, J. B. 97, 162, 165, 202.
 Sewall 463, 473.
 Seyderhelm, R. 9, 74, 75.
 Seyfarth 9, 38, 238.
 Seyffert 463, 546.
 Seyle, H. 364.
 Shah 461.
 Shapiro, J. 156.
 Sharpe 394.
 Shaw 468, 489.
 Sheard, Ch. 358, 408.
 Shepardson, H. C. 361, 382, 412.
 Sherman 238.
 — E. 357, 381, 404.
 — H. C. 364.
 — J. 4, 26, 27.
 Sherrington 467, 492.
 Shinoi 464, 554.
 Shrivastava, D. L. 358, 443.
 Sicher, G. 163, 203, 204.
 Siebeck, R. 18, 162, 193, 195.
 Siegel 98.
 — R. 358, 398.
 Sievers 5, 58.
 Sigler 468.
 Sikes 459.
 Silberberg, M. 7, 70.
 Silberstein 101.
 Silfversvärd, B. 360.
 Silvette 96.
 Simanek, A. 153, 175.
 Simbriger 468, 471.
 Simchowitz 163, 186, 187.
 Simmonds 110, 112, 123, 124.
 Simon 468, 514.
 — G. 162, 168.
 Simonini, A. 364, 434.
 — R. 364, 434.
 Simonnet, H. 360.
 Simpson 97, 101, 118, 380.
 Sinek 239, 245.
 Singer 468, 516, 551, 553.
 Sinkler 239.
 Sison 470, 547.
 Sitsen 468.
 Sjöström, P. M. 364, 422.
 Sjollema, B. 162, 166, 179, 180.
 Slonaker 283.
 Slosse, A. 363, 401.
 Slyke, D. D. van 9, 12, 20, 36, 157, 166, 176, 179, 180, 273, 289.
 Smith 101, 236, 366, 417, 463.
 Snapper, I. 2, 66, 67, 101, 162, 169, 364, 439.
 Snowball 317, 324.
 Snyder, F. F. 162, 191.
 Sobel, I. Ph. 351, 441.
 Soerensen 273, 294.
 — S. P. L. 162.
 Sörensen und Sörensen 175.
 Soetbeer, F. 162, 165, 166, 195, 202.
 Solarino, G. 9, 41.
 Solé 54, 55.
 Somogyi, M. 162, 182, 183.
 Soper, W. P. 9, 63.
 Sophian 364, 418.
 Sotti, G. 9, 63.
 Sowton, S. C. M. 211, 216.
 Spadolini, I. 364, 393, 402.
 Spenson 239, 261.
 Sperling 232, 233.
 — A. 213.
 — R. 3, 63.
 Sperry 52.
 Spiegel 468, 472, 478.
 — E. A. 364, 410.
 Spiegel-Adolf, M. 163.
 Spiegler 364, 383, 388, 389, 391, 401, 418.
 Spielmeyer 468, 497, 498.
 Spiro 175.
 — K. 163.
 — P. 9.
 Ssamarin, N. N. 364, 445.
 Ssolowiew 468, 548.
 Stacy 238.
 Stadelmann, E. 163.
 Stadler 460, 499.
 Stäubli 16.
 Stagelschmidt 457, 517, 518.
 Stanley 158.
 Stapleton 461, 468, 547.
 Starckenstein 9, 239, 264, 265.
 Starling 217, 453, 461, 462, 476, 482, 487.
 Starlinger 273, 303.
 Starr, P. 358, 437.
 Stary, Z. 164.
 Staub 220, 273, 307.
 — H. 212.
 Stearns, G. 353, 396, 401, 402, 403, 441.
 Steenbock 237.
 Steiger, George 12.
 Stein 421.
 Steinbiß 468, 548.
 Steiner 468, 473.
 — G. 364.
 Steinitz, H. 163, 186, 187.
 Steinmaurer, J. 9, 26, 39.
 Stenström 101, 112.
 Stepp 61, 178.
 — W. 163, 166.
 Steppuhn 468, 505.
 Stern 364, 383, 388, 389, 390, 401, 418; s. a. u. Wyllie.
 Sternbach, L. von 7.
 Sternberg 361, 416.
 Sternheimer 456, 544.
 — R. 3, 54, 55.
 Stettner 9.
 Steube 4, 66.
 Stévenin 360, 398.
 Stewart 101, 468, 492.
 — C. P. 364, 391.
 — H. J. 209, 212, 218, 220, 221, 233.
 Stieglitz 468, 554.
 Stimson, B. 213, 216.
 Stocker, H. 365, 413.
 Stockheim, W. 163, 189, 198.
 Stockinger, W. 9, 72, 73, 82, 84.
 Stöhr, H. 3, 63.
 — R. 163.
 Stöwsand 428.
 Stoland, O. O. 355, 387, 402.
 Stoltenberg, E. 365, 408.
 Stoyanova, J. 2, 50.
 Strada 444.
 Stratmann, F. 211, 234.

- Straub 216, 273.
 — H. 9, 25, 212, 223, 235.
 — W. 212, 216, 227, 284.
 Strauss 237, 238, 239, 262, 263, 403, 461, 529.
 — H. 158, 163, 165, 167, 168, 169, 170, 172, 175, 179, 182, 184, 192, 193, 194, 196, 197, 200, 201.
 Streit 468.
 Strieck 459, 519.
 Strisower 468, 525, 544.
 Strobl, A. 365, 438.
 Stross 461, 468, 472, 480, 485.
 Strouse 468, 544.
 Strübel 299, 305.
 Strümpell 101, 108, 320.
 Stuber, B. 9, 44, 45, 64.
 Stucky 468, 543.
 Stuckey 468, 543.
 Stübel, H. 273, 299.
 Sturgis 239, 268.
 Sturm, A. 10, 44.
 Subbarow 355, 395.
 Suchanek 462.
 Sucher, A. 365, 397, 418, 437.
 Suchier 102.
 Sudan 380, 381, 386, 392, 393, 394, 400, 406.
 Sümegyi 460, 525.
 Sürü, J. 155, 177.
 Süßmann, H. 365, 394, 413.
 Sulzer, R. 212, 216.
 Sundberg 102.
 Sunder-Plassmann 468, 499, 500, 535.
 Surányi, L. 10, 55, 60.
 Surie 470.
 Sutherland 380.
 Sutton 459, 493, 503.
 Suzman 239, 250.
 Svedberg, A. 156, 187, 188.
 Swann 157, 173.
 Swanson, W. W. 163, 167, 180.
 Sweet 316, 341.
 Swift 316, 317, 324, 330.
 Swingle 102, 141.
 — W. W. 362, 365, 375.
 Synder, F. F. 358, 378, 382.
 Syz 469, 482.
 Szondi, L. 365, 404, 412.

 Tabora, D. v. 211, 213, 215.
 Taege, H. 152.
 — K. 10, 45.
 Tainter, M. L. 209, 215.
 Takahashi, T. 8, 50, 365, 392, 413.
 Takasu, Misao 75.
 Takats, v. 102.
 Tammann, H. 9, 74.
 Tanböck 271.
 Tandler 414.
 Tappeser 337.
 Taubenhaus, M. 365, 422.

 Taylor 388, 401, 416, 469.
 — A. E. 163, 174, 365.
 — N. B. 365.
 Tebb, M. 163, 174.
 Tebbe 316, 322, 337, 347.
 Teel 95, 101.
 Tendick, F. H. 358, 418.
 Thaddea, S. 10, 72, 102, 117.
 Thaler, H. 351.
 Thannhauser, S. J. 10, 55, 273, 365, 381, 395, 445, 469, 544.
 Theorell 10, 66.
 Therman 273, 285.
 Thimann, K. V. 163, 178.
 Thöldte 469, 544.
 Tholozan 319.
 Thomas 63, 469, 544, 548.
 — E. 365, 377, 379.
 — L. Canniff 163.
 Thompson 469, 507.
 Thoms 217.
 Thurlow 401.
 Thursfield 316, 317, 348.
 Tiralá 469, 507, 553.
 Tisdall, F. F. 12, 359, 391, 392.
 Tobler, W. 365, 441.
 Todyo 444.
 Toenissen 10.
 Togawa, T. 365, 401.
 Tomita, M. 163.
 Tonietti 4.
 Torres-Umana 10.
 Torri, O. 9, 63.
 Toth, A. 163, 173.
 Tournade 469, 487, 524.
 Townsend 237, 244.
 Traube 462, 469, 474, 505.
 — L. 213, 215.
 Traut 365, 394.
 Trautmann, S. 163.
 Trautwein, H. 6, 70, 273.
 Trendelenburg 102, 119, 142, 148, 391.
 — P. 208, 217.
 Triebenstein 439.
 Troell 10, 68, 469, 505.
 Tron, E. 365, 439.
 Troussseau 402, 410.
 Truchot, P. 366, 445.
 Truesdell 468, 512, 516.
 Truffi 10, 73.
 Tsahi, H. 365.
 Tsai-Fong 403.
 Tscharny, A. M. 163, 188.
 Tschermak 462, 473.
 Tsuda-Minoru 10.
 Tuchfeld 460, 517.
 Tuck, R. C. 365.
 Türk 10, 22, 84.
 Tung 469, 546.
 Tunncliffe, F. W. 211, 216.
 Turner 469, 554.
 Turpin, A. 355, 421.
 Tuthill 469, 495, 543.
 Tutkewitsch, L. M. 10, 54.

 Tweedy, W. R. 365, 418.
 Tzanck 469, 527.

 Ucko, H. 366, 419.
 Ueberrack 95.
 Uhlenhuth, E. 365, 414, 415.
 Uhlirz, R. 159, 176, 177.
 Uiberall 467.
 Ullmann 195.
 Ulrich 102, 109.
 Umber 469.
 — F. 163, 365, 445.
 Underhill, F. P. 366, 395, 397.
 Unshelm, E. 10, 102.
 Urbach, C. 163, 181.
 — E. 163, 203, 204.
 Urban 460, 471, 479, 483, 484.
 Urechia, C. J. 366, 404, 407.
 Urquarth 463.

 Vagt, O. 213, 220.
 Valer 273, 282.
 Vanderhoof 239.
 Vaquez 469, 491, 528.
 Varga, L. v. 10, 67.
 Vartan 158.
 Vassale 369, 371, 377, 378, 412, 434, 447.
 Vatrín 96.
 Vaughan 239, 247, 263.
 Veil 213, 221.
 — W. H. 10, 44.
 Velden, von den 213, 229.
 Velhagen 102, 117.
 Verdun 368.
 Verebély, T. v. 366, 369, 371.
 Verger, H. 366, 407.
 Verron 102.
 Verzár, F. 10, 74, 102.
 Vessiolkina 366, 402, 403.
 Vessiolkine 366, 402, 403.
 Viale 102, 366, 399.
 Viaud 99.
 Vigi 315.
 Vignier 412.
 Vincent 469, 507.
 Vines 356, 447.
 — H. W. C. 366, 394.
 Vinson 239.
 Vipont 317.
 Virchow 10, 11, 16, 22, 88, 164, 174, 367.
 Vögtlin 381, 385, 386.
 Vogel 385.
 Vogt, E. 366, 378, 414.
 Voigt, W. 209, 234.
 Voit 469, 507, 514, 530, 534.
 — C. v. 273, 274, 275, 298, 299.
 — E. 164, 174.
 Volhard, F. 10, 16, 18, 30, 31, 164, 169, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 207, 213, 223, 234, 430, 469, 478, 479, 486, 497, 502, 503,

- 510, 511, 518, 523, 524,
527, 528, 529, 530, 533,
535, 536, 541, 550.
Vollmer, H. 4, 357, 395.
Vries, de 428.
- Waard, de 12.
Wachsmuth, W. 213, 235.
Wacker 457, 469, 543.
Waddel 237.
Wade, P. A. 366, 387, 404, 407.
Waele, de 437.
Wagener 469, 523.
Wagner 100, 102, 216, 239.
— R. 212.
Wahl 102.
Wahlberg 239, 244.
Walinski 10.
Walker, B. S. 164, 198.
Walkins 244.
Wallbach, G. 10, 76, 79, 81.
Waller 5, 439.
— H. 10.
Walter 366, 438.
Waltershöfer 10, 85.
Waltner, K. 366, 403, 408.
Wampler 469, 546.
Wanner, F. 164, 165, 175, 201.
Warburg, E. J. 10, 36.
Ward 459, 475.
Warkany, J. 10, 43.
Waser, A. 10.
Wasjutotschkin 445.
Wassermann 273, 256, 293,
295, 467, 469, 495, 518.
Wassiljewski 469, 545.
Watanabe 394, 395.
Watkins 239.
Watson 409, 410.
Waugh 239, 244, 249.
Weber 239, 318, 330, 348, 469,
491, 526.
— C. 4, 34.
— E. 213.
— J. 366, 392.
— Parkes 316, 343.
— und Weber 232, 233.
Webster, L. T. 6, 35.
Wechsler, E. 164, 178.
Weden 9.
Weed 102.
Weese, H. 213, 219, 227.
Weichardt 8, 10.
Weil 422.
Weil, M. P. 448.
— P. E. 10, 76.
Weilguny, F. 211, 213, 218, 219.
Weill 362.
Weinberg 239.
Weiner 238, 239, 243.
Weinstock, M. 357, 404, 445.
Weise, W. 156, 164, 182.
Weisel 463, 522, 553.
Weiser 469, 525, 529, 530, 536.
Weiss 457, 469, 517, 521.
- Weiss, G. 10.
— O. 164.
— R. 209, 233.
— S. 469.
— St. 5, 74, 354, 401, 410.
Weissberger 469, 491, 499, 527.
Weissenbach, R. J. 366, 445.
Weisswange 239.
Weitz 469, 541.
Wells 455.
Welsh 369, 371.
Weltmann, O. 10, 57, 152, 181.
Wenckebach, K. F. 208, 213,
226, 231.
Wepler 101.
Werber, E. 353, 400, 438.
Werner, Gh. 362, 387.
Werschinin, W. 213, 226.
Wertheimer 270, 273, 310, 313,
314.
Wesselkin 469, 476.
Wesselow 42.
Westergren 10, 12, 66.
Westhues 362.
Westphal 470, 497, 498, 543, 544.
Weston 316, 317, 339.
Weth, van der 32.
Wetterdal, P. 164, 191.
Weyl, Th. 164.
Wheelon, H. 358, 409, 417.
Whipple 52, 69, 74.
White 27, 469.
Widal 167, 193, 195.
Wiechmann 10, 36, 470, 541.
Wiechowski, W. 164, 175.
Wieland, E. 366.
Wiesel 470, 536.
Wiesner 96.
Wiessner 470, 528.
Wiggelendam 316, 322, 330.
Wiggers, C. J. 213, 216.
Wildner 102, 109, 112.
— R. M. 49, 366, 384, 407, 422.
Wildström 10, 66.
Wilenski, B. A. 164, 171, 173.
Will, G. 164, 198.
Willheim 164.
William, J. A. M. 164, 181.
Williams 470, 519.
Willie 346.
Wilson 273, 291, 401, 402, 470,
489, 547.
— A. 470.
Winands 273, 303.
Windans 470.
Winkin 470, 476.
Winkler 461, 518.
— E. 4, 30.
Winogradoff 213, 221.
Winter 101, 366, 417.
Winterberg, H. 212, 215.
Winternitz 164.
Winterstein 21, 162, 178, 470,
482.
Wintrobe 237, 239, 243, 245,
247, 250, 254, 263, 264.
- Wirtz 29.
Witsch, K. 164, 190.
Witthauer 102, 111.
Witts 237, 239, 240, 240, 244,
245, 246, 249, 250, 252,
253, 256, 261, 262, 263,
265, 266, 267.
Wodon 180.
Wodon, J. L. 366.
— R. 11, 164.
Wohlfeil 273.
Wolf 167.
— L. 157, 207.
Wolff 458, 470, 485, 486, 497.
Wolkoff 470, 496, 543.
Wollheim 11, 46, 47.
— E. 213, 234.
Wollschitt, H. 273, 282, 284,
286, 289, 292, 293, 297.
Wolpe, G. 164.
Woltmann 469, 523.
Woo 459, 476.
Wood 316, 317, 348.
Woodwell 2.
Worringer 316, 341, 346.
Wu, H. 9, 36, 156, 164, 174,
175, 180, 191.
Wulfert 177.
Wyllie-Stern 316.
Wyman, L. C. 164, 198.
- Yamaoka, H. 366, 394.
Yanase 368, 431.
Yandell 459, 474.
Yen Hsu 403.
Yoshimoto, M. 366, 394.
Yuasa 468.
Yudkin, A. M. 159, 201.
- Zahorski 317.
Zajewloschin, M. N. 366, 437.
Zamorani 424.
Zanetti 175.
Zanfognini 415.
Zangenmeister 470, 523, 528.
Zárday, J. 3.
Zechlin 316, 318, 320, 321, 322,
323, 327, 328, 330, 331, 333,
334, 337, 341, 344, 348.
Zeller 273, 286.
Zeynek 470, 505.
Zibordi, F. 366, 434.
Zih, A. 10, 74.
Zimmermann 240, 250.
— L. M. 366, 381, 400.
Zinhobel, K. 352.
Zinner 470, 502, 503, 552, 554.
Zipf 99.
Zipperlen 470, 541.
Zloczower 102, 118.
Zondek 102, 463, 470, 528,
545, 550.
— H. 164, 196, 366, 419.
— S. G. 11, 47.
Zunz, E. 164, 175.
Zweig 41.

Sachverzeichnis.

- | | | |
|---|--|--|
| <p>Abnutzungsquote, sog. 287.
Acrodynie s. Encephalitis vegetativa 315.
Aderlaß, Einfluß auf Rest-N 206—207.
Adrenalinhyperglykämie bei Hypophysenstörungen 110 bis 111.
Adrenalsystem 142.
Adsorbentien zur Ent-eiweißung 176.
Agranulocytose, Theorie de. 82.
Akromegalie, Kohlehydrat-stoffwechsel bei 107—110.
Albumin, Umwandlung in Globulin 302.
Alimentäre Hyperglykämie bei Hypophysenstörungen 110 bis 111.
Alkalose und lymphatische Tendenz 25.
Alkoholfällung zur Ent-eiweißung 173.
Allergische Erkrankungen 437.
Amino-N des Reststickstoffes 184.
— — Verteilung 187.
Aminosäuren, Bedeutung der 279.
— Bestimmung einiger 280.
— Darmwand, Durchtritt durch die 292.
— Einfluß auf den Blutzucker 291.
— Fehlen lebensnotwendiger 295.
— -Komplexe 301.
— -N im Blut 289.
— Schicksal der, im Blut 289.
— spezifisch-dynamische Wirkung der 290.
Arsenvergiftung, Eiweißstoff-wechsel bei 298.
Aminosäurenfraktion des Rest-N 169, 184.
Anämie, agastrische 263.
— — aplastische 261.
— — — Einteilung 242, 258.
— — — essentielle hypochrome 236f.
— — — — Abtrennung von perniziöser 256, 259.
— — — — Achlorhydrie 252.
— — — — Achylie und Ätio-logie der 263.</p> | <p>Anämie, essentielle hypo-chrome:
— — — Altersdisposition 245.
— — — Anisocytose 247.
— — — — aplastische und 261.
— — — — Ausgang 255.
— — — — Blutbild 246f.
— — — — Blutungsanämie und 258—259, 263.
— — — — Carcinom und 260, 262.
— — — — Chlorose und 261.
— — — — Darmerscheinungen 253.
— — — — Differentialdiagnose 258.
— — — — Eisentherapie 254, 264.
— — — — Endocarditis lenta, Abgrenzung von 260.
— — — — Farbeindex 246.
— — — — Gelenkerschei-nungen bei 257.
— — — — Genese 261.
— — — — Häufigkeit 240.
— — — — Haut bei 248.
— — — — Historisches 243.
— — — — Infektionen, chro-nische und 260.
— — — — Knochenmark bei 261.
— — — — Komplikationen 257.
— — — — konstitutioneller Faktor 245, 253, 262.
— — — — Krankheitshypo-thesen 261.
— — — — Lebertherapie, Wir-kungslosigkeit der 267.
— — — — Leukopenie 248.
— — — — Lues 260.
— — — — Magenerschei-nungen 244, 251, 263.
— — — — Mikrocytose 244, 247.
— — — — Milz bei 249.
— — — — Nagelstörungen 249.
— — — — Nahrung und 262.
— — — — Namengebung 243.
— — — — Nervensystem 254.
— — — — Ödeme bei 249.</p> | <p>Anämie, essentielle hypo-chrome:
— — — Parästhesien 254.
— — — pathologische Ana-tomie 261.
— — — — PLUMMER-VINSON-sches Syndrom 244, 250.
— — — — Poikilocytose 247.
— — — — Reticulocyten bei 247.
— — — — rotes Blutbild 246.
— — — — Schwangerschafts-anämie und 260, 263.
— — — — Sprue und 261.
— — — — Symptomatologie 246.
— — — — Therapie 264.
— — — — Thrombocyten 248.
— — — — Übergang in perni-ziöse 256.
— — — — Verlauf 254.
— — — — vitalgranulierte Zellen 247.
— — — — Vorkommen 241, 245.
— — — — weißes Blutbild 248.
— — — — Zunge bei 250.
Anämien und physikalische Chemie des Blutes 17.
— sekundäre sog. 241, 258.
Anaphylaktischer Shock, Blutbild im 46.
Angiospasmus 428.
Anionen des Blutes und Blut-bild 40.
Antiperniciosastoff (CASTLES) 253, 264.
Apoplexie und arterieller Hochdruck 493.
Arteriosklerose, Bedeutung des Cholesterins für die 543.
— Ernährungsweise der Völ-ker und 545.
B-Avitaminose 313.
Azidose, Definition der 20 bis 21.
— Erythrocytenvolumen bei 35.
— Leukocytenreaktion und 23f., 83.
— örtliche bei Entzündung 32, 83.
— Vasodilatation bei 35.
Azotämie 197, 207.</p> |
|---|--|--|

- Bakterienstoffe und Blutbild** 77 f.
 — und Knochenmark 80.
BASEDOWsche Krankheit, Eiweißstoffwechsel bei der 298, 310.
Bicarbonat des Blutes, und Blutbild 41.
Blut, Rest-N im 181—200.
 — Wassergehalt und Blutbild 15.
Blutbezirke, Rest-N verschiedener 188.
Blutbild, morphologisches s. Blutmorphologie.
 — und Bakterienstoffe 77.
 — und Bluteiweißkörper 65.
 — und Blutzucker 52.
 — und Faktoren, beeinflussende 91.
 — nach Halsmarkdurchschneidung 85—86.
 — und Hormone 72 f.
 — und Keimdrüsen 73.
 — und körpereigene Stoffe im Blut 71.
 — und Lipide des Blutes 54.
 — und Mineralstoffe des Blutes 39.
 — und Ovarialhormon 73.
 — nach Pyrifereinjektionen 79.
 — und Säurebasenhaushalt 20—26, 50.
 — im Schüttelfrost 79.
 — und Thyroxin 72.
 — Ursachen der Veränderungen 92.
 — und Wassergehalt des Blutes 15.
Blutbildende Organe, Einfluß humoraler Faktoren auf 85.
Blutbildung, Regulation der 74—75.
Blutcalcium s. Calcium und Blutkalk.
Blutchlor s. Chlor.
Blutdruck s. Hochdruckformen.
 — Carotidenabklemmung und 477.
 — Hirnzirkulation 519.
 — Hormoneinfluß auf den 477, 524.
 — Hyperventilation und 507.
 — Kohlensäure des Blutes und 474, 509.
 — Lumbalpunktion und 523.
 — Milchsäure des Blutes und 474.
 — Narkose und 516.
 — Schädelinnendruck und 478.
 — Toxine, bakterielle, und 478.
- Blutdruck**:
 — Wasserstoffionenkonzentration 474.
Blutdruckerhöhung bei FERRERscher Krankheit 338.
 „Blutdruckzügler“ 473, 499.
 — Reflexmechanismen 516.
Blutkalk, Regulation des 422.
 — Schicksal des 386.
 — Zustandsformen 388.
Blutkörperchen, Rest-N in den roten 186.
 — Senkung 65—69.
Blutmorphologie und humorale Blutveränderungen 15f., 83f.
Blutungsanämie 258—259, 263.
Blutveränderungen, humorale und Blutbild 15f., 83f.
Blutverdünnungen s. Hydrämien.
Blutzucker und Blutbild 52.
- Calcium** im Blut und Blutbild 47.
Carcinomanämie 260.
Chlor im Blut und Blutbild 40.
Chloranämie, achylische 243.
Chlorose 243.
 — Anämie, hypochrome, und 261.
 — Hirnvenenthrombose bei 257.
Cholera, Bluteindickung bei 16.
Cholesterinspiegel im Blut und Erythrocyten 63.
 — — bei Krankheiten 60 bis 61, 543.
Cholesterinzufuhr und Blutbild 58.
Chorea minor und Nebenschilddrüse 434.
CUSHINGSches Gesetz 478.
- Dermatopolyneuritis** s. Encephalitis vegetativa.
Diabetes, Azidose und Blutbild bei 25, 27, 31.
 — — und Erythrocytose 37.
 — Eiweißeinfluß auf Glykoseurie 285.
 — Ernährungsformen 311.
 — mellitus, Begriff des 102 bis 103.
 — — Hypophyse bei 104.
 — — kontrainsuläres Vorderlappenhormon und 126.
 — Wasserhaushalt bei 18.
Dialyse, zur Enteiweißung 173.
- Digitalis**, Affinität zum insuffizienten Herzen 217.
Digitaliswirkung, akute, als Funktionsprüfung 226.
 — Ausbleiben bei Herzinsuffizienzen 223, 225.
 — extrakardiale 215.
 — Gefäße, auf die 216—217.
 — Herzgesundem, beim 220.
 — herzspezifische 215, 220.
 — Lues und 225.
 — Theorien der 218.
 — toxischen Herzschädigungen bei 226.
 — Vagus, auf den 215.
 — Vergleich mit Strophanthin 228.
Diphtherie, Nebenschilddrüse und 436.
Dysparathyreose, Begriff der 420.
 — Zustände bei 427f.
Dysphagie bei Anämie 250.
Dyspnoe und respiratorische Insuffizienz 229.
- Eisentherapie** 264—266.
 — parenterale 266.
Eiweiß, Beteiligung am Fett- und Kohlehydratstoffwechsel 284 bis 285.
 — — an Lebensvorgängen 269f.
 — — — Bau 279, 282.
 — Gewebs- und Nahrungs- 288, 300.
 — — und Reserveeiweiß 298.
 — Nahrungs- und Gewebs- 288.
 — Strukturwandel des 283.
 — Tryptophangehalt des 282.
 — Übergang in Zucker 285.
 — Umsatzquote 288.
 — Veränderungen beim Altern 301.
 — — beim Wachstum 303.
 — — Verluste, bei einseitiger Ernährung 294.
 — Wandlung des 280.
 — — beim Lachs 281.
 — — zirkulierendes 289, 298.
Eiweißchemie, Wesen der 279.
Eiweißminimum und Kohlehydratverbrennung 286.
Eiweißumsatz bei experimenteller Pankreasdiabetes 308.
Eiweißreagenzien 180—181.
Eiweißzerfall, Bestimmung des 195, 197, 199.
 — postoperativer 198.
Elektrokardiographie, Bedeutung für Digitalisdosierung 231.

- Embryo, Ammoniakbildung beim 277.
 — Ansatz von Stoffen 277.
 — Dotterproteine 281.
 — Hexonbasen, Anteil am Körpereweiß des 280.
 — Material, energielieferndes, für den 276.
 — Nährstoffe 278.
 — Stickstoff-Stoffwechsel 278.
 — Verbrennungsvorgänge 278.
 — Wärmeproduktion 278.
 Encephalitis epidemica, Nagelveränderungen 330.
 — — Nekrosen 330.
 — — Ödeme 325.
 — — Psyche 339.
 — — Rash. bei 326.
 — — Rötungen bei 323.
 — — Schmerzen 329, 330, 340.
 — — Schwellungen bei 325.
 — — Speichelfluß 331.
 — — Symptome 317.
 — — Temperaturen bei 344.
 — — Verlauf 347.
 — — Wesen der 319, 322.
 — — Zeichen der 323.
 — vegetativa 315.
 — — Abschuppung 327.
 — — Auftreten 321.
 — — Bronchitis bei 334.
 — — Dauer 348.
 — — Durchfälle 332.
 — — Echymsen 325.
 — — Gefühlveränderungen 328.
 — — Genese 320.
 — — Haarausfall 329.
 — — Haut bei 323.
 — — Initialexanthem 326.
 — — Keratitis bei 333.
 — — Kreislauf 337—339.
 — — Lähmungen bei 335.
 — — Liquor cerebrospinalis 345.
 — — Mortalität 348.
 Encephalographie, Blutveränderungen bei 89.
 Encephalomyelopathie bei FEERScher Krankheit 347.
 Endocarditis lenta 260.
 Enteiweißung, Methodik 171 bis 180.
 — — durch Adsorbentien 176.
 — — durch Alkaloidreagenzien 177.
 — — durch Alkoholfällung 173.
 — — durch Dialyse 173.
 — — durch Hitzekoagulation 175.
 Enteiweißung, Methodik:
 — — durch Kochen 175.
 — — durch Metaphosphorsäure 180.
 — — durch Neutralsalze 174.
 — — durch Phosphormolybdänsäure 178.
 — — durch Phosphorwolframsäure 177.
 — — durch Schwermetallsalze 177.
 — — durch Trichloressigsäure 179.
 — — durch Ultrafiltration 172.
 — — durch Wolframsäure 180.
 Epilepsie, genuine und spasmophile Konstitution 447.
 — symptomatische 451.
 Epithelkörperchen s. Nebenschilddrüse.
 Epithelkörperchenhormon und Blutbild 47—49.
 Ergotamin und Kohlehydratstoffwechsel 147.
 Ernährung, Anämie und 262.
 Erythrocyten, Flächendurchmesser der 246.
 Erythrocytenresistenz und Cholesterin 63.
 Erythrocytenvolumen und Kohlensäurespannung 36.
 Erythrocytose, symptomatische 38.
 Erythrödem s. Encephalitis vegetativa.
 Exsudative Diathese 438.
 FEERSche Krankheit 316.
 Fett, Stoffwechsel 287.
 — Übergang in Zucker 287.
 Fettsucht und Hypophyse 136.
 Fieber, Stoffwechsel beim 296 bis 297.
 Fluor im Blut und Blutbild 44.
 — — bei Hämophilie 45.
 Fokale Infektion und Anämien 267.
 Gangrän bei Aerodynie 330.
 Gesamtenergieverbrauch 300.
 Gewebe, Rest-N der 203.
 — Wechselbeziehungen zu Körperflüssigkeiten 204.
 Gewebeeiweißstoffe, Bau und Menge der 282, 301.
 — Peptone 305.
 — Umbau der Proteine 302.
 Globuline und Agglutination im Blut 70.
 Globuline:
 — Beziehung zum Albumin 302.
 — Charakteristik der 305.
 — Vermehrung 303.
 Glykogenspeicherungskrankheit (v. GJERKE) 114—116.
 Halsmarkdurchschneidung und Blutbild 85.
 Hämoglobine, verschiedener Tierarten 282.
 Hämolyse, Cholesterinwirkung auf 63.
 Hämophilie, Fluorgehalt des Blutes bei 44—45.
 Hämorrhagische Diathese und Serumeiweiß 70.
 — Erkrankungen und Nebenschilddrüse 438.
 Harnsäure im Blut, bei Nierenleiden 195.
 Harnstoff, Durchlässigkeit für 187, 205.
 — Verteilung im Organismus 205.
 — Einfluß auf die Gewebsproteine 306.
 — -Fraktion des Rest-N 169, 184, 194.
 Haut, Stickstoffbestandteile in der 204.
 Hepatolienale Erkrankungen 261.
 HERTER-HEUBNERScher intestinaler Infantilismus 437.
 Herz, Digitaliskapazität 227.
 Herzinsuffizienz, Coronarsklerose, bei 225.
 — Finalstadien 225.
 — Sensibilisierung gegen Digitalis 218.
 — Strophanthindiagnostik 208, 218.
 Hexonbasen des Eiweißes 280.
 Hirngefäße, Arteriosklerose der 492f.
 Hirnstamm, Diathermie des 553.
 Hitzekoagulation des Eiweißes 175.
 Hochdruckformen, klinische, Ätiologie 541.
 — — alimentäre Einflüsse 545.
 — — Bleivergiftung 528.
 — — CO-Vergiftung 526.
 — — CUSHINGSche Krankheit 527.
 — — endogene Ursachen 541.
 — — exogene Ursachen 542, 545.
 — — GERSBÖCKSche Krankheit 527.

- Hochdruckformen, klinische:
 — — Glomerulonephritiden 529, 550.
 — — Hirnblutung 526.
 — — Nephritiden 529, 550.
 — — Nephropathien der Schwangerschaft 528, 550.
 — — Nephrosklerose, genuine 536.
 — — Poliomyelitis 526.
 — — Saturnismus 528, 550.
 — — Stauungshochdruck 527, 549.
 — — Therapie 552.
 — — Trauma 426.
 — zentrogene 452, 570.
 — — Abgrenzung, klinische 526.
 — — Adrenalin und 487, 525.
 — — Arteriosklerose, cerebrale 492.
 — — Blutgase und 506.
 — — chemische Erregungsfaktoren 474, 506 bis 514, 516.
 — — Cholesterin und 543.
 — — endokrine Einflüsse auf Hirngefäße 504.
 — — Entlastungsreflexe 473.
 — — entzündliche Veränderungen der Zentren 489.
 — — Ergosterin, Bedeutung des aktivierten 543.
 — — Ernährungsweise der Völker und 545.
 — — Gehirnzirkulation und 520.
 — — Herzfähigkeit und 486, 517.
 — — Hirndruck bei 489, 522.
 — — Hirnhämorrhagie nach 489.
 — — Kreislaufreflexe 514.
 — — mechanische Einwirkungen 478.
 — — morphologische Grundlagen 489.
 — — „Nutritionsreflexe“ 473.
 — — peripheres Gefäßsystem und 503.
 — — Prognose 549.
 — — renale und 500.
 — — Stoffregeneration, zentrale, und 518.
 — — Therapie 552.
 — — vasoconstrictorische 485.
 — — vasomotorische Reflexmechanismen 472.
 — — Zentrenläsion, infolge toxischer 491.
- Hochdruckformen, zentrogene:
 — — Zirkulationsstörungen, infolge cerebromedullärer 492, 497.
 Hormone und Blutbild 72, 84.
 — als Regulatoren des Eiweißstoffwechsels 307.
 Hühnchens, Entwicklung des 276.
 Hunger, Stoffwechsel im 295 bis 296.
 Hydrämien 16—19.
 Hypalbuminose des Blutes 18.
 Hypertonie (s. Hochdruck) 533.
 — Differentialdiagnose 534.
 — Prognose 550.
 Hyperventilation, Hypertonie, bei essentieller 508, 534, 553.
 — Nephritis bei 531.
 — normaler 507.
 — Schrumpfnieren bei 537.
 Hyperventilationsalkalose und Blutbild 26.
 Hypocalcämie, bei Krankheiten 436.
 Hypophysäre Kachexie 112.
 Hypophyse, Anteile der, und Krankheitsbilder 107.
 Hypophysenbild, bei veränderter Inselfunktion 103.
 Hypophysenvorderlappen, Antagonismus zum Insulin 123.
 — eosinophile Zellen des 104.
 — und Genitalfunktion 137.
 — und Kohlehydratstoffwechsel 94, 103, 110.
 — und Pankreasbild 105.
 — pankreatrope Substanz aus dem 119.
 — und Schilddrüse 137.
 — Unterfunktion und Kohlehydratstoffwechsel 110.
- Ikterus, hämolytischer, Erythrocyten bei 36.
 Indikanämie bei Nierenleiden 196.
 Infektionskrankheiten, Rest-N bei 198—199.
 Insulin, Antagonismus zum Hypophysenvorderlappen 123.
 — -Mastkur, Indikationen 113.
 Insulinproduktion, Regulation der 127.
 Insulinschock, Blutbild im 53.
- JACKSON-Epilepsie 450.
 Jod im Blut und Blutbild 44.
- Kalium und Blutbild 46.
 Kationen des Blutes und Blutbild 45.
 Keimdrüsen und Nebenschilddrüse 415.
 Knochenmark, Veränderungen durch Bakterienstoffe 80.
 Kochenteiweißung 175.
 Kohlehydratstoffwechsel bei Akromegalie 107.
 — Ergotamin und 147.
 — und Hypophysenvorderlappen 94, 103, 107, 110, 116.
 — und Nebenniere 141.
 — und Schilddrüse 141.
 — und thyreotropes Hormon 131.
 — nach Vorderlappeninsuffizienz, künstliche 120.
 — und Wachstumsstörungen 139.
 Kolloid der Nebenschilddrüse 371.
 Kontrainsuläres s. Vorderlappenhormon.
 Körperflüssigkeiten, Rest-N in den 200f.
 — Wechselbeziehung zu den Geweben 204.
 Korrelationsmethode von PEARSON 29.
 Kreatinin im Blut, bei Nierenleiden 195.
 Kreislaufreflexe und Hochdruck 514.
 Kreislaufregulation 473.
 — und Atmung 488, 518.
 Kriegslymphocytose 25.
 Kupfer und rotes Blutbild 52.
- Lebensvorgänge, Rolle des Eiweißes 269f.
 Leberkrankheiten, Rest-N und 197, 199—200.
 Lecithin, Basophilie nach Injektion von 57.
 Leukämien, Entstehung der 76.
 Leukocyten, Chemotaxis und Azidose 34, 83.
 — gesetzmäßige Reaktionsfolge 22—23, 77.
 — Rechtsverschiebung der 248.
 — toxische Veränderungen 81—82, 84.
 Leukocytose, Mechanismus der 76, 85—87.
 — nichtinfektiöse 31.
 Leukopenie, vor Leukocytose 76, 79.
 Lipoide des Blutes und Blutbild 54, 64.
 Lipoid-N 167, 185.

- Liquor cerebrospinalis, vasoconstrictorische Stoffe im 501.
 — — zentrogener Hochdruck und 522.
 Lues und hypochrome Anämie 260.
 Lumbalflüssigkeit, Rest-N in der 201.
- Magenresektion, Anämie nach 263.
 Magnesium im Blut und Blutbild 51.
 Malaria, Alkalireserve und Leukocytenreaktion bei 24.
 — Blutkörperchensenkung bei 68.
 Metaphosphorsäure zur Enteiweißung 180.
 Milchsäure, anoxydative Vermehrung im Gehirn 475.
 Mineralstoffe des Blutes und Blutbild 39.
 Muskularbeit, Erythrocytose infolge 38.
- Nahrungskalk, Schicksal des 384.
 Natrium im Blut und Blutbild 46.
 Nebennierenmark und Nebenschilddrüse 416.
 Nebenschilddrüse, Blutungen in die, bei Tetanie 431.
 — Exstirpation einer oder aller 374.
 — Fett in der fetalen 370.
 — Gefäßversorgung 371.
 — Glykogen 371.
 — Histologie der 369.
 — jugendliche 369.
 — kindliche 370.
 — Lage 368.
 — Morphologie 367—369.
 — Ontogenese 368.
 — Transplantation 376.
 — Veränderungen, experimentelle 374.
 — Zahl 369.
 — Zellen, chromophile 369.
 Nebenschilddrüsenfunktion 350, 367f.
 — Beurteilung der 419.
 — Blutmorphologie und 400.
 — Chronaxie 421.
 — Drüsen mit innerer Sekretion, andere 411.
 — Eiweißstoffwechsel 392.
 — erhöhte 376.
 — Erregbarkeitssteigerung, galvanische 409.
 — — mechanische 410.
- Nebenschilddrüsenfunktion:
 — fetalem Leben, im 377.
 — Grundumsatz 398.
 — Hypophyse und 417.
 — Kalkhaushalt 381, 405, 422.
 — Kohlehydratstoffwechsel 397.
 — Kreislauf und 399.
 — Mineralstoffwechsel 381.
 — Nervensystem 408.
 — Pathologie 373.
 — Physiologie 372.
 — Säure-Basenhaushalt 401.
 — Schilddrüse 412.
 — Stoffwechsel und 379.
 — TROUSSEAU'S Phänomen 410.
 — Untersuchung, Weg der 372.
 — verminderte 374.
 — Verdauungsapparat 402.
 — Vitamin-D und 404.
 — Vorkommen im Organismus 418.
 — Wärmehaushalt 398.
 — Wasserhaushalt 396.
- Nebenschilddrüsenhormon, chemische Zusammensetzung 418.
 — Chorea minor und 434.
 — dysparathyreotische Zustände 427f.
 — Einheit 418.
 — Epilepsie, gemeine und 447.
 — HERTER-HEUBNERScher Infantilismus 437.
 — Kalkstoffwechsel 381, 405, 422.
 — hyperparathyreotische Zustände 438.
 — hypoparathyreotische Zustände 428.
 — kalkerhöhender Effekt 418.
 — kalksenkende Fraktion 419.
 — Ostitis fibrosa cystica 439.
 — Tetanie 430.
 — Vorkommen im Organismus 418.
 — Wasserhaushalt 396.
 — Zufuhr von 376, 401.
 Nervus depressor 473, 499.
 Neutralsalze zur Enteiweißung 174.
 Nieren und zentrogener Hochdruck 500.
 Nierenfunktion, Rest-N und 192.
 Nierenkrankheiten, Hydrämie bei 18.
- Ödeme bei Anämien 17.
 Ödemkrankheit, Blut bei 17.
- Osteomalacie 443.
 Ostitis fibrosa cystica generalisata s. RECKLINGHAUSENSche Krankheit.
 — — — localisata 442.
 — — Blutbild bei 49.
 Otosklerose und Nebenschilddrüse 446.
 Ovarialhormon, Einfluß auf das Blutbild 73.
 Oxyproteinsäuren im Blut 166, 185.
- Pankreasbild und Hypophysenvorderlappenfunktion 105—106.
 Pankreasdiabetes s. Diabetes mellitus.
 Parodontose und Nebenschilddrüse 446.
 Parathormon 439.
 — -Eosinophilie 424, 435, 438, 449.
 — -Wirkung auf Kalkstoffwechsel 405.
 Parathormonempfindlichkeit 382.
 Parenterale Injektionen und Blutbild 56.
 Paroxysmale Hämoglobinurie, Blutbild bei 71.
 Peptone, Begriff der 165, 305.
 — Beziehung zum Rest-N 166—167.
 — Vorkommen im Organismus 166—167.
 Perikardobliteration, Strophanthin bei 225.
 Perniziöse Anämie, Zusammenhang mit essentieller hypochromer 256, 259.
 Phagocytose und Hormone 73.
 — und humorales Milieu 84.
 Phosphat im Serum und Blutbild 42.
 — — bei Leukämie 44.
 Phosphatämische Kurve 43.
 Phosphor im Blut 387.
 Phosphormolybdänsäure 178.
 Phosphorwolframsäure und Enteiweißung 177.
 Phosphorvergiftung, Eiweißstoffwechsel bei 298.
 Pink disease s. Encephalitis vegetativa.
 Plasma, Rest-N im 186.
 PLUMMER-VINSON-Syndrom 244, 250.
 Polyarthritis und Blutkörperchensenkung 68—69.
 Polyarthritis ankylostica und Nebenschilddrüse 444.
 Polyglobulien, symptomatische 16.

Präphyson 117.
 Prolan und Blutzucker 131.
 Prolane 137.
 Proteine, Umbau der, im Organismus 281.
 Pulsverlangsamung durch Digitalis 215—216, 220.
 Pyrufer, Einfluß auf das Blutbild 79.

Rachitis, Blutbild bei 48.
 — und Säuglingstetanie 437.
RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit 439 f.
 — — Funktionszustand der Schilddrüse 420.
 — — Polyurie bei 396.
 Refraktometrie des Blutes 16.
 Regulationsvorgänge, vegetative 88.
 Residual-N 169.
 Reststickstoff, Alter und 188.
 — Amino-N des 184.
 — Anstieg des 192, 194.
 — Bedeutung des 151, 200.
 — Begriff 165, 168, 172.
 — Bestimmung des N 181.
 — Bestimmungsmethoden 170—180.
 — im Blut 182, 186—188.
 — Einteilung nach BANG 169.
 — Enteiweißung zur Bestimmung des 171—180.
 — Ernährung und 189.
 — bei Fieberkrankheiten 198, 199.
 — der Gewebe 203.
 — Harnstoff-Fraktion des 169, 184—185, 194.
 — bei Herzleiden 196.
 — Höhe des 181.
 — Kochsalzhaushalt und 196.
 — Komponenten des 169, 184, 194.
 — körperliche Anstrengungen und 190.
 — menstrueller Zyklus und 191.
 — Nichtharnstoff-Fraktion 184—185.
 — Normalwerte im Blut 182 bis 183.
 — Oxyproteinsäuren im 185.
 — pathologischen Bedingungen, unter 191, 205.
 — im Plasma 186.
 — bei postoperativem Eiweißzerfall 198.
 — Sekretion, vikariierende, des 202.
 — im Serum 186.
 — bei Urämie 193.
 — im Vollblut 186, 188.
 Reticulocyten im Blut 247.

Salmiakazidose, myeloische Tendenz bei 25.
 Sauerstoffmangel, Erythrocytose infolge 38.
 Säuglingsatrophie, Eiweißstoffwechsel bei 298.
 Säuglingstetanie 432, 437.
 Säurebasenhaushalt und Blutbild 20 f., 50.
 — und Erythrocytenzahl 36.
 — und Thrombocyten 39.
 Schilddrüsenhormon s. Thyroxin 72.
 Schwangerschaftsanämie 260, 263.
 Schwangerschaftshypophyse 138.
 Schweißexanthem bei Acro-dynie 326.
 Schweißfriesel 327.
 Schwermetallsalze, zur Enteiweißung 177.
 Serum, Rest-N im 186.
SÉLTER-SWIFT-FEERSCHE Krankheit 315.
 Serum, Wassergehalt des 15.
 Serumproteine, Zusammensetzung der 283.
 — — wechselnde 302.
SIMMONDSSCHE Krankheit 112.
 Sinus caroticus 499.
 Sinusnerven 473, 499.
 Sklerodermie und Nebenschilddrüse 445.
 Spasmophile Konstitution, Begriff der 428.
 — — Magen-Darmgeschwüre und 436.
 — — Symptome 428.
 Speichel, Rest-N im 201.
 Spezifisch-dynamische Wirkung 290.
 — — beim Fieber 297.
 — — im Hunger 295.
 Splanchnicus, Bedeutung für Adrenalinwirkung 142.
 Stickstoffausscheidung im Harn 287.
 Stoffwechsel, Energetik des 274.
 — Fieber im 294—295.
 — Hunger im 295—296.
 — Regulierung des 301, 306.
 — -Vorgänge, Maß für die Größe der 279.
 — Zusammenbruch bei Fehlen der Aminosäuren 295.
 Strophanthin, arterieller Druck nach 231.
 — Atmung, Einfluß auf die 229.
 — Diurese, Einfluß auf die 234.
 — Einverleibungsweg, Bedeutung des 226.

Strophanthin:
 — Lungenstauung, Rückbildung nach 235.
 — Minuten- und Schlagvolumen 233.
 — periphere Kreislaufregulation nach 232.
 — röntgenologisch feststellbare Veränderungen nach 235.
 — Schicksal oral verabreichten 227.
 — subjektive Erleichterung durch 228.
 — Überleitungszeit, Einfluß auf die 231.
 — Vergleich mit peroraler Digitaliswirkung 228.
 — Vorsicht bei langsamer Flimmerarrhythmie 231.
 — Wasserausscheidung und 234.
 — zirkulierende Blutmenge 233.
 — Zuckerkomponente 227.
 Strophanthininjektion, diagnostische 208, 226, 229.
 Strophanthinwirkung, Indikatoren 228.
 — Nykturie, auf die 234.
 — Venendruck, auf den 232.

Tetanie 430 f.
 — Ausbruch 394, 399.
 — Blutbild bei 48.
 — Entstehung 390.
 — Guanidin und Derivate 394—395.
 — idiopathische 404, 430.
 — infantile 433.
 — parathyreoprive 374, 432.
 — Säuglings- 432.
 — Wärmeschwankungen und Anfall 399.

Tetaniegift, sog. 394, 400.
 Thrombocyten, bei Azidose 39.
 — Serumeiweißbild und 70.
 Thymus und Nebenschilddrüse 414.
 Thyreotropes Hormon und Kohlehydratstoffwechsel 131, 137.
 Thyroxin und Blutbild 72.
 Trichloressigsäure zur Enteiweißung 179.
 Trophodermatoneurose s. Encephalitis vegetativa.
TROUSSEAU'S Phänomen 410.
 Tryptophan, Anteil am Gesamteiweiß 282.
 — — — im Hunger 284.

Ultrafiltration zur Enteiweißung 172.

- Urea s. Harnstoff.
 Urämie, Rest-N bei 293.
- Vasoconstrictorenzentrum
 471.
 — cerebrale 471.
 — medulläre 472.
 — spinale 472.
- Vasodilatation, aktive nervöse
 487.
- Vasomotorenzentren 471.
 — Erregbarkeitsverhältnisse
 479.
 — Gefäßversorgung 494.
 — Refleximpulse der 515.
 — Venensystem, Wirkung auf
 das 486.
 — Wirkungsweise 484.
- Vegetative Zentren und Leuko-
 cytose 85.
- Viscosimetrie des Blutes 16.
- Vitamin D und Nebenschil-
 drüsenhormon 418.
- Vorderlappenhormon, kontra-
 insuläres 94, 126.
 — — chemisches Verhalten
 135.
 — — und, Hypophysenhor-
 mone, andere 135.
 — — und Kohlehydratstoff-
 wechsel 116, 120.
 — — im Liquor 149.
 — — Nebenniere und Wir-
 kung des 143.
 — — und Pankreasdiabetes
 126.
 — — und Prolane 138.
 — — und Wachstumshor-
 mon 139.
 — — Wirkungsmechanismus
 140, 145, 149.
 — — zentraler Angriffspunkt
 144.
- Wachstumsstörungen u. Kohle-
 hydratstoffwechsel 139.
- Wasserausscheidung, extra-
 renale 234.
 Wasserhaushalt des Organis-
 mus 18.
 — und Kochsalzgehalt des
 Blutes 40.
 Wolframsäure, zur Enteiwei-
 ßung 180.
- Zelleiweiß, Definition 298.
 — Insulinwirkung auf das
 308.
 — Thyroxinwirkung auf das
 309.
- Zirkulationsstörungen, cere-
 bro-medulläre 492, 497.
- Zucker, Übergang in Fett 287.
- Zuckerausscheidung nach Ei-
 weißnahrung 284.
- Zweiphasenablauf der vege-
 tativen Regulation 88.
- Zwischenhirn, Einfluß auf Fie-
 ber und Leukocytose 86.

Inhalt der Bände 26—46.

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
Alberts, G. G. (Bonn). Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie	43	114—148
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
Beek, Alfred (Kiel). Die Methodik der Bluttransfusion und die Vermeidung ihrer Gefahren	30	150—220
Behnke, Heinz (Berlin). Der Infekt des Menschen mit <i>Lambliia 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
Bertram, Ferdinand (Hamburg). Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum	43	258—365
Blum, K. (München). Die Psychosen im Kindesalter	44	45—69
Blum, Robert (Augsburg). Das Krankheitsbild der genuinen Hypertension. (Die Bluthdruckkrankheit.) Neuere Anschauungen und Erkenntnisse	35	255—285
Boeckelman, 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
— (Budapest). Die Diphtherie seit Bretonneau	43	428—638
Boller, R. Die Bluttransfusion in der inneren Medizin	45	531—588
Bormann, F. v. Zur Frage der Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) Diphtherie.	45	433—484
Brugsch, H. Die Klinik der Milzvenenerkrankungen	45	43—78
Boros, J. v. (Budapest). Die Behandlung der Anämien	42	635—740
Bremer, Friedrich Wilhelm (München). Zentralnervensystem und perniziöse Anämie	41	143—201
Brüning, Hermann (Rostock). Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern	44	1—44
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

	Band	Seite
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
Chrometzka, Friedrich (Kiel). Der Purinstoffwechsel des Menschen	44	538—591
Claussen, F. (München). Die Diurese der Herzkranken	43	764—839
Creveld, S. van s. I. Snapper.		
Dautrebande, Lucien (Brüssel). Der Gaswechsel in den Lungen und in den Geweben; Physiologie und Physiopathologie	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
Domagk, G. (Münster). Das Amyloid und seine Entstehung	28	47—91
— (Elberfeld). Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlungen	33	1—62
Doxiades, L. (Berlin). Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären 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, Erich (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
Fetzer, H. Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik	45	485—530
Flügel, F. E. (Leipzig). Die Encephalographie als neurologische Untersuchungsmethode	44	327—433
Fraenkel, A. und R. Thauer (Heidelberg). Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz	46	208—235
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 Dreitagefiebersantherm 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

	Band	Seite
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
Gundel, M. (Heidelberg). Die Pneumokokken und das Pneumonieproblem	44	592—654
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
Hamperl, H. und K. Wallis. Über renalen Zwergwuchs, ohne und mit renaler Rachitis	45	589—642
Harpuder, Karl (Wiesbaden). Ergebnisse der experimentellen Balneologie	42	100—155
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
— (Königsberg i. Pr.). Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes	46	1—93
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
Jacobi, J. und F. Meythaler. Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung	45	189—213
Jacobowitz, Leo (Charlottenburg). Die Rolle des Auslöschphänomens in Theorie und Praxis des Scharlachs	41	113—142
Juhasz-Schäffer, A. Das E-Vitamin	45	129—188
Kaczander, Paul (Berlin). Die bakterielle und abakterielle Genese von Pankreaserkrankungen	43	639—666
Kahn, Herbert (Karlsruhe). Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebserkrankten 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, Renjirō 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
Kinkel, 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

	Band	Seite
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
Kreyenberg, Gerhard (Hamburg). Über eine Diphtherieendemie in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931	44	316—326
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.		
Lauber, Heinrich (Greifswald). Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand	44	678—799
Lauda, E. (Wien). Das Problem der Milzhämolyse. Kritische Betrachtungen vom Standpunkt der Physiologie, der experimentellen Pathologie und der Klinik	34	1—110
— 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
— — (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
Leichtentritt, B. (Breslau). Die rheumatische Infektion im Kindesalter	37	1—99
Lenart, Georg (Budapest). Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters	46	350—451
Levine, Phillip (New York). Menschliche Blutgruppen und individuelle Blutdifferenzen	34	111—153
Lewin, Carl (Berlin). Die Klinik der Bleivergiftung als Grundlage ihrer Begutachtung	35	286—354
Lueke, Hans (Göttingen). Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung	44	499—537
— (Göttingen). Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon	46	94—150
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

	Band	Seite
Mark, Robert E. (Köln). Untersuchungen über die Wärmemehrung nach Nahrungseiweiß	42	156—212
— (Köln). Zur normalen und pathologischen Stoffwechselfysiologie der Milz	43	667—763
Mautner, H. (Wien) s. H. Lehdorff.		
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
Nassau, Erich (Berlin). Die angeborene Syphilis	44	70—213
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
— und Hermann Paal (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Opitz, Hans (Berlin). Über Hämophilie	29	628—685
Paal, Hermann, s. Oehme, Curt, und Hermann Paal (Heidelberg). Die Reid-Hunt-Reaktion	44	214—256
Parade, G. W. Die arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen	45	337—432
Paschkis, K. Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel	45	682—736
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
Quinke, H. (Heidelberg). Klinische Erfahrungen bei der Serumbehandlung der Pneumonie	44	655—677
Raab, W. (Wien). Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes	46	452—555
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 Leberextirpation für Pathophysiologie und Klinik	33	63—142
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 Sphygmobolometrie 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
Schenck, Ernst Günther (Heidelberg). Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen	46	269—314

	Band	Seite
Schiff, Erwin (Berlin). Das Exsiccoseproblem	35	519—603
Schlesinger, Eugen (Frankfurt a. M.). Das Wachstum des Kindes . .	28	456—579
Schlesinger, E. Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen	45	79—128
Schulten, H. (Hamburg). Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder	46	236—268
Schwartz, Ph. (Frankfurt a. M.). Die traumatischen Schädigungen des Zentralnervensystems durch die Geburt. Anatomische Unter- suchungen	31	165—372
Schwarz, Emil, s. Lehdorff, Heinrich und Emil Schwarz (Wien). Das Drüsenfieber	42	775—888
— — (Wien). Drüsenfieber	43	1—113
— Heinrich (Wien) s. Kisch.		
Secher, Knud (Kopenhagen). Die Behandlung von Tuberkulose mit Sanocrysinserum Möllgaard	29	213—390
Selter, Paul (Solingen). Von „Acrodynie“ bis Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit	46	315—349
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 gegen- wärtige Stand unserer Kenntnisse von den Spirochäten im mensch- lichen und tierischen Magendarmtrakte	35	355—428
Singer, S. (Wien). Die Bronchographie	35	429—464
Simmel, Hans (Jena). Die Prüfung der osmotischen Erythrocyten- resistenz	27	506—545
Simon, Hans (Berlin). Die Ergebnisse und Methoden der Pankreas- funktionsprüfung	32	83—118
Snapper, I. und S. van Creveld (Amsterdam). Über okkulte Blutungen .	32	1—45
Sopp, J. W. (Bonn). Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung	46	151—207
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 Paratyphusbacillienstuhlausscheider	33	143—173
Stoekinger, W. Das leukocytäre Blutbild und das leukopoetischen Ge- webe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone	45	214—336
Storch, Alfred (Tübingen). Der Entwicklungsgedanke in der Psycho- pathologie	26	774—825
Teschendorf, Werner (Erlangen). Der gesunde und krankhafte Zwölf- fingerdarm 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
Ueko, H. (Berlin). Kropf und Jodmangeltheorie	43	366—427
Vedder, A. (Amsterdam). Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersehe Krankheit)	38	272—354
Verschuer, O. v. (Tübingen). Die vererbungsbiologische Zwillings- forschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Dril- lingspaaren. Unter Mitarbeit von W. M. Kinkelin und V. Zipperlen .	31	35—120
Volhard, Ernst (Frankfurt a. M.). Über die hämatogene Hyperbilirubin- ämie und den hämato-hepatogenen Ikterus der Neugeborenen. .	37	465—501

	Band	Seite
Wagner, Richard s. Priesel.		
Wagner, R. und E. Nobel. Die Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter („Milzvenenstenose“)	45	1—42
Wallbach, Günter (Berlin). Über einige grundsätzliche Probleme der Leukocytose	44	434—498
Waterman, N. (Amsterdam). Einführung in die Chemotherapie des Carcinoms	30	304—376
Weil, Alfred (Frankfurt a. M.). Das Röntgenbild des Zwerchfells als Spiegel pathologischer Prozesse in Brust- und Bauchhöhle	28	371—389
Wendt, H. (Breslau). Die Fettersorption 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
Wildtgrube, F. Zusammenfassung neuerer Erkenntnisse über Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens	45	643—681
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
Wolter, Friedrich (Hamburg). Das epidemische Auftreten der Diphtherie in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknerschen Klimaschwankungen	44	257—315
Zappert, J. (Wien). Die Epilepsie im Kindesalter	43	149—257
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.		
Allergiebegriff , Der — Pirquets und seine Entwicklung bis 1929 (E. Mayerhofer, Zagreb)	36	241—272

	Band	Seite
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.		
— perniziöse, Pathogenese der — — (A. Vedder, Amsterdam)	38	272—354
— Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheits- bilder (H. Schulten, Hamburg)	46	236—268
— 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.		
Arhythmia cordis s. Herzschlag.		
Arsenpräparate , Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhl- ausscheider.		
Arterielle Blutströmung in normalem und krankhaftem Zustand (Heinrich Lauber, Greifswald)	44	678—799
Arterielle Blutversorgung des Herzens und ihre Störungen (G. W. Parade, Breslau)	45	337—432
Arterieller Hochdruck:		
— Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes (W. Raab, Wien)	46	452—555
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 Krank- heitsfaktoren (B. de Rudder, Würzburg)	36	273—324
Atmung:		
— der Frühgeburten s. d.		
— s. Gaswechsel.		
— nach der Geburt und während des Sterbens s. Atemstörungen.		

	Band	Seite
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 Schar- lachs (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.		
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 Leff- kowitz).	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 Rosen- thal, 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
— Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemi- schen Verhältnissen des Blutes (F. Hoff, Königsberg)	46	1—93
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

	Band	Seite
Blutbild:		
— parasympathicotonisches 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, Blutcholesterinspiegel 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
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
Blutkrankheiten:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Grundumsatz s. d.		
Blutmauserung und Urobilinstoffwechsel (K. Paschkis, Wien)	45	682—736
Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung, unter besonderer Berücksichtigung der Farbstoffmethode (R. Seyderhelm und W. Lampe, Göttingen)	27	245—306
Blutmorphologie s. Blut.		
Blutstrom s. Herz.		
Blutströmung s. Arterielle Blutströmung.		
Bluttransfusion:		
— Isoagglutininreaktion und (Philip Levine, New York)	34	141—146
— und die Vermeidung ihrer Gefahren (Alfred Beck, Kiel)	30	150—220
— s. Coeliakie.		
Bluttransfusion in der inneren Medizin (R. Boller, Wien)	45	531—588
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.		
Bronchialdrüenschwellung, 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.		

	Band	Seite
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 Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
Cholesterin:		
— Chemie des s. Cholesterinhaushalt.		
— 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 Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
Cholin in Biologie, Physiologie und Pathologie (G. G. Alberts, Bonn) .	43	114—148
Coma diabeticum , Pathogenese und Prognose des — (Ferdinand Bertram, Hamburg)	43	258—365
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 , Traumatische, mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung (J. Jacobi, Bonn und F. Meythaler, Rostock)	45	189—213
Diabetes mellitus:		
— — Behandlung schwerer Fälle (Karl Petrén, 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

	Band	Seite
Diabetes mellitus:		
— — 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:		
— Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) (F. v. Bormann, Würzburg)	45	433—484
— Das epidemische Auftreten der — in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima, im besonderen von den Brücknersehen Klimaschwan- kungen (Friedrich Wolter, Hamburg)	44	257—315
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	42	463—634
— Die — seit Bretonneau (Johann v. Bókay, Budapest)	43	428—638
— Zivilisationsseuchen s. d.		
Diphtherieendemie , Eine — in den Alsterdorfer Anstalten im Jahre 1931 (Gerhard Kreyenberg, Hamburg)	44	316—326
Diurese (W. Nonnenbruch, Würzburg)	26	119—206
— der Herzkranken (F. Claussen, München)	43	764—839
Dreitagefieberexanthem , kritisches, der kleinen Kinder (E. Glanzmann, Bern)	29	65—89
Drillinge s. Zwillingforschung.		
Drüsenfieber (Heinrich Lehdorff und Emil Schwarz, Wien)	42	775—888
— (Heinrich Lehdorff und Emil Schwarz, Wien)	43	1—113
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-Dysphalantie s. Turmschädel.		
Dysplasia osteoneuro-endocrina s. Turmschädel.		
Dyspnoe s. Bronchiektasie im Kindesalter.		
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
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
Eiweiß:		
— Über die Beteiligung des Eiweißes an den Lebensvorgängen (E. G. Schenck, Heidelberg)	46	269—314
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

	Band	Seite
Encephalitis vegetativa:		
— Von „Acrodynie“ bis „Encephalitis vegetativa“, die Geschichte einer Krankheit (P. Selter, Solingen)	46	315—349
Encephalogramme, Cerebrale Krankheiten des Kindesalters in typischen — (Friedrich Kruse, Halle a. S.)	37	333—464
Encephalographie, s. a. Liquordiagnostik.		
— Die — als neurologische Untersuchungsmethode (F. E. Flügel, Leipzig)	44	327—433
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
Entzündungsödeme s. Ödementstehung.		
Ephedrin:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
Epilepsie:		
— Allergische Erkrankungen s. d.		
— Geburtstrauma s. d.		
— Die — im Kindesalter (J. Zappert, Wien)	43	149—257
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.		
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

	Band	Seite
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.		
Gallensteinpathogeneseproblem (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
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

	Band	Seite
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, encephalographische 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.		
Genitalcarcinom 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.		
Gewebsexplantate:		
— 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, Hypothyreosen.		
— und seine klinische Bedeutung (H. W. Knipping, Hamburg)	31	1—34
— im Kindesalter (Egon Helmreich, Wien)	35	604—637
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.		

	Band	Seite
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.		
Harnsäureproblem, Das — und seine klinische Bedeutung (Hans Lucke, Göttingen)	44	499—537
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
„Hertterbauch“ s. Coeliakie.		
Herz:		
— Coeliakie s. d.		
— Dextrokardie s. d.		
— Mißbildungen, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
— Das Ösophagogramm des normalen — (A. J. Boekelman, 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
Herzarhythmie 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
Herzhypertrophie, dilatative (O. Bruns, Königsberg)	34	217—218
Herzinsuffizienz:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235
Herzranke, Diurese der — (F. Claussen, München)	43	764—839
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

	Band	Seite
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 entlebten Hund (Felix Rosenthal, Breslau)	33	95—96
Hyperkinetisch-dystonisches Syndrom s. Extrapyramidales 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: — Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontra-insuläre Vorderlappenhormon (H. Lucke, Göttingen)	46	94—150
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
Infektion , dentale fokale s. Streptokokkenkrankungen.		
Infektionen: — Die Beeinflussung der Kindertuberkulose durch hinzutretende — (F. Goebel, Halle)	36	126—152
— Leukocyten s. d. — Milz und s. Milzhämolyse.		

	Band	Seite
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.		
Jodmangeltheorie, Kropf und — (H. Ucko, Berlin)	43	366—427
Jodpräparate, Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlaus- scheider.		
Kalkgicht, s. Calcinosis universalis.		
Kalomeldiurese s. Quecksilberdiurese.		
Kardiovaskuläres System:		
— Konstitutionelle Schwäche des, im Kindesalter (L. Doxiades, Berlin)	35	98—168
Keimdrüsen s. Grundumsatz.		
Kerniges Symptom s. Encephalitis epidemica.		
Kernschwund, infantiler s. Geburtstrauma.		
Keuchhusten, Ätiologie und Pathogenese (F. Wildtgruber, Berlin) . .	45	643—681
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.		
— Die Epilepsie im — (J. Zappert, Wien)	43	149—257
— 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
— Lungenerkrankungen, Röntgendiagnostik s. d.		
— nervöse Komplikationen bei den Infektionskrankheiten im (Curt Boenheim, Berlin)	28	598—637

	Band	Seite
Kindesalter:		
— Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im — (Fritz von Bernuth, Jena)	39	69—142
— Die rheumatische Infektion im — (B. Leichtenritt, 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
Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen (E. Schlesinger, Frankfurt a. M.)		
	45	79—128
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.		
Kreislaufuntersuchung s. Arterielle Blutströmung.		
Kriegslymphocystose (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	244
Kropf s. a. Struma.		
— und Jodmangeltheorie (H. Ucko, Berlin)	43	366—427
Kupferpräparate:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
Lage- und Bewegungssinn s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Lähmungen:		
— Encephalitis epidemica s. d.		
Laktagoga s. Natürliche Ernährung.		
Lambli 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.		
Leberextirpation , 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.		
Leukoocyten:		
— Reaktionsfolge, gesetzmäßige bei Infektionen und anderen Zuständen (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	221—225
— Säurebasengleichgewicht und gesetzmäßige Reaktionsfolge der (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	225—229
Leukozytäres Blutbild und die leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet, und deren Beeinflussung durch Hormone (W. Stockinger, Kiel)	45	214—336
Leukocytose , Einige grundsätzliche Probleme der — (Günter Wallbach, Berlin)	44	434—498
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
Little'sche Krankheit s. Geburtstrauma.		
Luftkörperwechsel und atmosphärische Unstetigkeitsschichten als Krank- heitsfaktoren (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
Lungenabsesse im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
Lungenerkrankungen , Röntgendiagnostik der kindlichen (E. 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.		

	Band	Seite
Magendarmtrakt, Spirochäten im menschlichen und tierischen (Alfred Luger und Ernst Silberstern, Wien)	35	355—428
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. Gröer 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 Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
Methylenblau:		
— Anwendung s. Typhus- und Paratyphusbacillienstuhlausscheider.		
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
— Zur normalen und pathologischen Stoffwechselfysiologie der — (Robert E. Mark, Köln)	43	667—763
Milzhämolyse, Problem der (E. Lauda, Wien)	34	1—110
Milzhämolyse s. Milzhämolyse.		
Milzvenenerkrankungen , (H. Brugsch, Leipzig)	45	43—78
Milzvenenstenose, Thrombose und Phlebitis der Milzvene im Kindesalter (I. Nobel und R. Wagner, Wien)	45	1—42
Mineralstoffwechsel:		
— Diabetes mellitus s. d.		
Mineralwässer:		
— Gallensekretion und (Richard Kühn, Münster i. W.)	33	186—188

	Band	Seite
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.		
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. Extrapyramidales motorisches System.		
Nackensteifigkeit s. Encephalitis epidemica.		
Nahrungseiweiß , Wärmemehrung nach — (Robert E. Mark, Köln) . .	42	156—212
Nahrungsmitteldiosynkrasien 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.		
Nebenschilddrüse:		
— Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters (G. Lenart, Budapest)	46	350—451
Neosalvarian:		
— 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.		

	Band	Seite
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.		
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
Pankreaserkrankungen, Die bakterielle und abakterielle Genese von — (Paul Kaczander, Berlin)	43	639—666
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, schwierige tuberkulöse beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Percussion 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.		

	Band	Seite
Pleuropulmonale Schrumpfung s. Röntgendiagnostik.		
— Schwartenbildung beim Kinde s. Röntgendiagnostik.		
Pneumokokken und Pneumonieproblem (M. Gundel, Heidelberg)	44	592—654
Pneumonie:		
— Cholesterinhaushalt s. d.		
— lobäre im Kindesalter s. Röntgendiagnostik.		
— Serumbehandlung der — (H. Quincke, Heidelberg)	44	655—677
Pneumothoraxbehandlung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Poliomyelitis acuta , epidemiologische Studien über die zweite große Epidemie (1911—1913) in Schweden (Wilh. Wernstedt, Stockholm)	26	248—350
Polyarthrits 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.		
Pseudoklerose s. Extrapiramidales motorisches System.		
Psychiatrie:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Psychopathologie , Entwicklungsgedanke in der (Alfred Storch, Tübingen)	26	774—825
Psychosen im Kindesalter (K. Blum, München)	44	45—69
Pubertät , Über die körperliche Entwicklung in der — (J. Rosenstern, Berlin)	41	789—901
Puerperalinfektion s. Streptokokkenerkrankungen.		
Pufferung:		
— s. Gaswechsel.		
— der Faeces s. Wasserstoffionenkonzentration	40	296
Pulsuntersuchung s. Sphygmobolometrie.		
Pulsus alternans s. Herzschlag.		
Purinstoffwechsel , Der — des Menschen (Friedrich Chrometzka, Kiel)	44	538—591
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 —		
Rattenbißkrankheit s. Sodoku.		
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.		
Reid-Hunt-Reaktion (Curt Oehme und Hermann Paal, Heidelberg)	44	214—256
Resorption:		
— Cholesterin- s. Cholesterinhaushalt.		
Respiratorischer Quotient , Hochstand des, nach Leberexstirpation (Felix Rcsenthal, Breslau)	33	93—95

	Band	Seite
Reststickstoff:		
— Der Reststickstoff, seine Bestimmung und seine Bedeutung (J. W. Sopp, Bonn)	46	151—207
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.		
— Lymphogranulomatose s. d.		
Röntgenbestrahlungen:		
— Gewebsveränderungen nach (Gerhard Domagk, Elberfeld)	33	1—62
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
Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik (H. Fetzer, Köln)	45	485—530
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.		
Salzorgan s. Quecksilber.		
Salzsäurevergiftung:		
— Blutveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	229
Sanocrysinserum 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

	Band	Seite
Stoffwechsel:		
— 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.		
Strophanthin:		
— Die intravenöse Strophanthininjektion als Diagnosticum für die Herzinsuffizienz (A. Fraenkel und R. Thauer, Heidelberg)	46	208—235
Struma, s. a. Kropf.		
Struma substernalis, Trachealstenose bei s. Röntgendiagnostik.		
Stuhl, Blutfarbstoffderivate im, Eigenschaften der (J. Snapper und S. van Creveld, Amsterdam)	32	34—39
Stuhlintersuchung s. Pankreasfunktionsprüfung.		
Suspensionsstabilität des Blutes s. Senkungsreaktion.		
Syphilis:		
— Die angeborene — (Erich Nassau)	44	70—213
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Serodiagnose der s. Flockungsreaktionen.		
— Zusammenhänge der Gelbsucht mit — und Salvarsan (Heinrich Ruge, Kiel)	41	1—112
Syphilis congenita, klinisch-radiologische Diagnostik (Hans Wimberger, Wien)	28	307—370
Syringomyelie 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- u. Paratyphusbacillenstuhlausscheider.		
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.		

	Band	Seite
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.		
— Grundsatz 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.		
Schmerzsin s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schreckreaktion des Säuglings s. Hirntätigkeit des Säuglings.		
Schultzesche Schwingungen s. Geburtstrauma.		
Schutzpockenimpfung:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Schwachsinn szustände 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.		
Serumbehandlung der Pneumonie (H. Quincke, Heidelberg)	44	655—677
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.		
Sodoku (Rattenbißkrankheit) bei Kindern (Hermann Brüning, Rostock)	44	1—44
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
Sphygmo-manometrische Kreislaufuntersuchung s. Arterielle Blutströmung.		
Spirochäten im menschlichen und tierischen Magendarmtrakte (Alfred Luger und Ernst Silberstein, 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. Odementstehung.		
Sterblichkeitskurven Neugeborener s. Geburtstrauma.		
Stillfähigkeit s. Natürliche Ernährung.		
Stillverbot s. Natürliche Ernährung.		
Stoffwechsel:		
— Coeliakie s. d.		
— Diabetes mellitus s. d.		

	Band	Seite
Toluylendiamin s. Milzhämolyse.		
Torsionsdystonie s. Extrapyramidales 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
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
Urobilinstoffwechsel und Blutmauserung (K. Paschkis, Wien).	45	682—736
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
Verdauungsinsuffizienz , Heubners schwere, jenseits des Säuglingsalters s. Coeliakie.		
Verdauungsorgane s. Encephalitis epidemica.		
Vererbung s. Zwillingsforschung.		
Vergiftungen:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
Veterinärmedizin:		
— Blutkörperchensenkung s. d.		
— Thermometrie s. d.		
Vitamin-E (A. Juhász-Schäffer, Bern)	45	129—188
Vitaminlehre:		
— Bedeutung der — mit besonderer Berücksichtigung der Kinderheilkunde (A. Frank, Mannheim)	38	513—739
Vorhofflimmern s. Herzschlag.		

	Band	Seite
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.		
Wärmeregulation, 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. Extrapiramidales motorisches System.		
Widalsche Krise:		
— — Blutbildveränderungen bei (Ferdinand Hoff, Erlangen)	33	214—221
Wilsonsche Krankheit s. Extrapiramidales 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
Zwergwuchs, renaler, ohne und mit renaler Rachitis (H. Hamperl und K. Wallis, Wien)	45	589—642
Zwillingsforschung, vererbungsbiologische (O. v. Verschuer, Tübingen)	31	35—120
Zwölffingerdarm, Röntgenuntersuchung in gesundem und krankem Zustande (Werner Teschendorf, Erlangen)	29	1—64

Normale und pathologische Physiologie des Blutes und der Lymphe. („Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“, 6 Band.)

1. Teil: **Blut.** Bearbeitet von E. Adler, A. Alder, G. Barkan, R. Brinkman, K. Bürker, H. Fischer, A. Fonio, R. Höber, G. Liljestrand, W. Lipschitz, E. Meyer†, L. Michaelis, P. Morawitz, S. M. Neuschlosz. Mit 74 Abbildungen. IX, 665 Seiten. 1928. RM 58.—, gebunden RM 64.—*

2. Teil: **Blut** (Fortsetzung). **Lymphsystem.** Bearbeitet von W. Griesbach, B. Huber, F. Laquer, E. Meyer†, C. Oehme, H. Oehler, V. Schilling, R. Seyderhelm. Mit 69 Abbildungen. VII, 470 Seiten. 1928. RM 46.—, gebunden RM 52.—*

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie.

Von Dr. med. **Otto Naegeli**, LL. D. h. c., o. Professor der Inneren Medizin an der Universität Zürich und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik. Fünfte, vollkommen neu bearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 104 zum größten Teil farbigen Abbildungen. XVII, 704 Seiten. 1931. RM 86.—, gebunden RM 89.60*

Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bearbeitet von L. Aschoff = Freiburg, M. Bürger = Kiel, E. Frank = Breslau, H. Günther = Leipzig, H. Hirschfeld = Berlin, O. Naegeli = Zürich, F. Saltzman = Helsingfors, O. Schauman † = Helsingfors, F. Schellong = Kiel, A. Schittenhelm = Kiel, E. Wöhlisch = Würzburg, herausgegeben von **A. Schittenhelm.**

In zwei Bänden. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“, Spezieller Teil.) Mit 211 Abbildungen. XVII, 1308 Seiten. 1925. RM 150.—, gebunden RM 156.—*

Die Spezifität der serologischen Reaktionen. Von Dr. **K. Landsteiner**, The Rockefeller Institute for Medical Research New York. Mit 1 Abbildung und 22 Tabellen. III, 123 Seiten. 1933. RM 8.80, gebunden RM 9.80

Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 66.—, gebunden RM 69.—*

Die Hypertoniekrankheiten. Von Dr. **Eskil Kylin**, Direktor der Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses zu Jönköping, ehem. beitr. Lehrer für Innere Medizin am Karolinischen Institut zu Stockholm. Zweite, vollständig umgearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 28 Abbildungen. X, 270 Seiten. 1930. RM 22.—*

Ⓜ **Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße.** Ihre Biologie und Therapie. Von Professor Dr. **J. Pal**, Wien. Mit 20 Textabbildungen. VIII, 228 Seiten. 1934. RM 18.—

Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Von **Gustav Ricker**, Direktor der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg. IV, 193 Seiten. 1927. RM 10.50*

Strophanthin-Therapie. Zugleich ein Beispiel quantitativer Digitalisanwendung nach pharmakologischen Grundsätzen. Von Professor Dr. **A. Fraenkel**, Heidelberg, unter Mitarbeit von Dr. R. Thauer, Frankfurt a. M. Mit 34 Abbildungen. VI, 148 Seiten. 1933. RM 12.60

Die Digitalis und ihre therapeutische Anwendung. Im Auftrag des niederländischen Reichsinstituts für pharmakotherapeutische Untersuchungen bearbeitet von Dr. U. G. Bijlsma, Professor Dr. A. A. Hijmans van den Bergh, Professor Dr. R. Magnus, Dr. J. S. Meulenhoff, Dr. M. J. Roessingh. Autorisierte deutsche Übersetzung von Professor Dr. P. Neukirch. Mit 32 Abbildungen und einem Bildnis. IV, 119 Seiten. 1923. RM 5.65*

* Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher des Verlages Julius Springer in Berlin wird ein Notnachlaß von 10% gewährt. Ⓜ Verlag von Julius Springer-Wien.

Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Von Dr. med. et phil. **S. J. Thannhauser**, o. ö. Professor der Medizin, Direktor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf. Mit 94 teils farbigen Abbildungen im Text. XX, 741 Seiten. 1929. RM 56.80, gebunden RM 59.80*

Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung. Von Professor Dr. **E. Grafe**, Direktor der Medizinischen und Nervenkl. der Universität Würzburg. (Bildet Band XIV der „Fachbücher für Ärzte“, herausgegeben von der Schriftleitung der „Klinischen Wochenschrift“.) Mit 34 Abbildungen und 56 Tabellen. XI, 519 Seiten. 1931. Gebunden RM 29.60*

Klinische Chemie. Von Professor Dr. med. **L. Lichtwitz**, Ärztlicher Direktor am Städtischen Krankenhaus zu Altona. Zweite Auflage. Mit 52 Abbildungen. VIII, 672 Seiten. 1930. RM 47.—, gebunden RM 49.60*

Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung: Von Geheimem Medizinalrat Professor Dr. **C. von Noorden**, Wien, und Professor Dr. **S. Isaac**, Frankfurt a. M. Achte Auflage. Mit 30 Abbildungen. XI, 627 Seiten. 1927. RM 46.50, gebunden RM 49.50*

Physiologie und Pathologie der Leber nach ihrem heutigen Stande. Von Professor Dr. **Franz Fischler**, München. Zweite Auflage. Mit 5 Kurven und 4 Abbildungen. IX, 310 Seiten. 1925. RM 15.—*

Correlationen II. (Bildet Band XVI vom „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“.)

Erste Hälfte: **Physiologie und Pathologie der Hormonorgane. Regulation von Wachstum und Entwicklung. Die Verdauung als Ganzes. Die Ernährung des Menschen als Ganzes. Die correlativen Funktionen des autonomen Nervensystems. Regulierung der Wasserstoffionen-Konzentration.** Bearbeitet von I. Abelin, G. v. Bergmann, A. Biedl, O. Fürth, K. Gollwitzer-Meier, G. Hertwig, P. Hertwig, R. Isenschmid, O. Kestner, G. Koehler, A. Kohn, O. Marburg, F. Pineles, W. Schulze, H. Staub, J. Wiesel, H. Zondek. Mit 245 Abbildungen. XIII, 1159 Seiten. 1930.

RM 121.—, gebunden RM 129.—*

Zweite Hälfte: **Correlationen des Zirkulationssystems. Mineralstoffwechsel. Regulation des organischen Stoffwechsels. Die correlativen Funktionen des autonomen Nervensystems II.** Bearbeitet von L. Asher, H. Eppinger, A. Fleisch, P. György, W. Heubner, S. Isaac, Chr. Kroetz, R. Meyer-Bisch, E. Schilf, M. B. Schmidt, R. Siegel, W. H. v. Wyss, W. Zielstorff. Mit 73 Abbildungen. XI, 700 Seiten. 1931.

RM 78.—, gebunden RM 86.—*

Der Band ist nur vollständig käuflich.

Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie. Von **Paul Trendelenburg** †, ehem. Professor an der Universität Berlin.

Erster Band: **Keimdrüsen. Hypophyse. Nebennieren.** Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 28.—, gebunden RM 29.60*

Zweiter Band: **Schilddrüse. Nebenschilddrüsen. Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Thymus. Epiphyse.** Herausgegeben von Otto Krayer, a. o. Professor der Pharmakologie an der Universität Berlin. Mit 62 Abbildungen. X, 502 Seiten. 1934. RM 45.—, gebunden RM 46.80

Innere Sekretion. Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Von Professor Dr. **Julius Bauer**, Wien. Mit 56 Abbildungen. VI, 479 Seiten. 1927. RM 36.—, gebunden RM 39.—*

*) Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.