

VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

OBERARZT DR. A. GÉRONNE

DIREKTOR DER ABTEILUNG
FÜR INNERE UND NERVENKRANKHEITEN
AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

SECHSUNDVIERZIGSTER KONGRESS
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 9.—12. APRIL 1934

MIT 186 ABBILDUNGEN IM TEXT

Enthält die Referate bzw. Vorträge:

1. Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen. Fischer-Berlin-Dahlem.
2. Allgemeine Erbpathologie. v. Verschuer-Berlin-Dahlem.
3. Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten. Naegeli-Zürich.
4. Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem. Foerster-Breslau.
5. Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone. Butenandt-Danzig.
6. Die normale und krankhafte Ovarialfunktion. Schröder-Kiel.
7. Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre. Stepp-München.
8. Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung. Rominger-Kiel.
9. Der Mechanismus der Vitaminwirkungen. Kühnau-Breslau.
10. Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C. Szent-Györgyi-Szeged (Ungarn).



SPRINGER-VERLAG
BERLIN HEIDELBERG GMBH

1934

*Ein neues perorales
Antidiabetikum*

für leichte und mittelschwere Fälle.
Bei verhältnismäßig leichter Diät rasches Verschwinden des Harnzuckers und des Acetons, sowie gleichzeitige einsetzende, langsame Senkung des Blutzuckerspiegels.

Anticomantabletten

Preis RM. 3,60 — Originalpackung (60 Tabl.)
RM. 1,80 — Kassenpackung (30 Tabl.)
Jede Tablette enthält 3,6 mg Dekamethylendipicramidin
Literatur steht auf Wunsch zur Verfügung
ANTICOMAN G.M.B.H., BERLIN-HALENSEE



Kinderheilstätte **Bad Dürrhein**

710 m ü. d. M. (Schwarzwald)

Das ganze Jahr geöffnet; infolge seiner geschützten Lage und äußerst günstigen Strahlungsintensität der Sonne auch im Winter für **Winterkuren** ganz besonders geeignet. Hauptamtl. Ärzte, staatl. geprüfte Schwestern und Kindergärtnerinnen. Röntgen- und Quarzlichtbehandlung. — Solbäder in der Anstalt, Freiluftkuren.

Aufnahme finden Knaben und Mädchen von 1½ bis 16 Jahren.

Spezialfälle: Skrofulös-tuberkulöse Erkrankungen der äußeren und inneren Drüsen, der Lungenhilusgegend, des Knochen-systems, der Haut, der Schleimhäute; auch operierte Knochentuberkulose und Osteomyelitis.

Getrennte Abteilung

für schwächliche und gefährdete Kinder, Rachitiker, Asthmatiker und Bronchitiker.

Kinder mit offener Lungentuberkulose sind von der Aufnahme ausgeschlossen.

Pflegesatz 3,— RM, während der Wintermonate 2,80 RM täglich.

Prospekte und Aufnahmebedingungen durch die Anstaltsleitung.

Badischer Frauenverein vom Roten Kreuz (Landesverein)

Karlsruhe (Baden), Kaiser Allee 10.

SIAX der neue **Drabekker Zucker**
Drobe
und Literatur frei!

Alleinige Hersteller: **Dr. P. Fromm & Co., Kötzschenh**

**VERHANDLUNGEN DER
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT
FÜR INNERE MEDIZIN**

XLVI. KONGRESS

VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

OBERARZT DR. A. GÉRONNE

DIREKTOR DER ABTEILUNG
FÜR INNERE UND NERVENKRANKHEITEN
AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

SECHSUNDVIERZIGSTER KONGRESS
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 9.—12. APRIL 1934

MIT 186 ABBILDUNGEN IM TEXT

Enthält die Referate bzw. Vorträge:

1. Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen. Fischer-Berlin-Dahlem.
2. Allgemeine Erbpathologie. v. Verschuer-Berlin-Dahlem.
3. Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten. Naegeli-Zürich.
4. Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem. Foerster-Breslau.
5. Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone. Butenandt-Danzig.
6. Die normale und krankhafte Ovarialfunktion. Schröder-Kiel.
7. Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre. Stepp-München.
8. Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung. Rominger-Kiel.
9. Der Mechanismus der Vitaminwirkungen. Kühnau-Breslau.
10. Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C. Szent-Györgyi-Szeged (Ungarn).



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1934

ISBN 978-3-662-42643-2 ISBN 978-3-662-42920-4 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-42920-4

**Alle Rechte, insbesondere das Recht
der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten**

Inhaltsverzeichnis

Geschäftliches	Seite
Vorstands- und Ausschußmitglieder usw.	IX
Mitgliederverzeichnis	XIII
Gehaltene Referate und Referatvorschläge	XLVII
Protokoll	LX

I.

Eröffnungsrede des 46. Kongresses. Von Prof. Dr. A. Schittenhelm (Kiel)	1
---	---

II.

Referate

nebst den anschließenden Vorträgen und Aussprachen.

I. Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen. Von Prof. Dr. Eugen Fischer (Berlin-Dahlem). (Referat.) Mit 11 Abb. . .	9
II. Allgemeine Erbpathologie. Von O. Frhr. v. Verschuer (Berlin-Dahlem). (Referat.) Mit 7 Abb.	35
III. Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten. Von Prof. Naegeli (Zürich). (Referat)	54
IV. Die Vererbung der Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren. Von Prof. Dr. Weitz (Stuttgart)	73
V. Vererbung von Lungenkrankheiten. Von Karl Diehl (Sommerfeld). Mit 2 Abb. und 1 Tabelle	79
VI. Die Bedeutung der Erbanlage für exogene Nervenkrankheiten. Von Friedrich Curtius (Heidelberg)	84
VII. Vordringliche Tagesfragen auf dem Gebiete der psychiatrischen Erblichkeitsforschung. Von Hans Luxenburger (München)	88
VIII. Über die Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien. Von E. Hanhart (Zürich)	91
IX. Heredogeneration oder pathogene Erbeinheiten. Von F. W. Bremer (Berlin)	98
X. Die erbliche Diabetesanlage. Von R. Pannhorst	101
XI. Über erbliche Thrombopathien. Von Privatdozent Dr. Rudolf Jürgens . Mit 1 Tabelle	104

	Seite
XII. Über den Erbgang der Myotonia congenita. Von Stabsarzt Dr. Karl Nissen , leitender Arzt der Inneren Abteilung des Standortlazarets Berlin-Tempelhof. Mit 3 Abb.	108
XIII. Rankenneurome bei zwei Geschwistern. Von Privatdozent Dr. O. Gagel (Breslau). Mit 4 Abb.	113
XIV. Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem. Von O. Foerster (Breslau). (Referat.) Mit 88 Abb.	117
XV. Plastizitätslehre und Lokalisationsfrage. Von W. R. Hess (Zürich). Mit 4 Abb.	212
Aussprache: Herr Prof. Nießl von Mayendorf (Leipzig); Herr Prof. A. Bethe (Frankfurt a. M.); Herr Prof. W. R. Hess, Zürich (Schlußwort)	
	217
XVI. Erfahrungen in der Erkennung und Behandlung intrakranieller Geschwülste. Von W. Tönnis	218
XVII. Klinische Beiträge zur Lokalisationslehre der Hirntumoren. Von Hans-Robert Müller (Würzburg)	220
XVIII. Experimentelle Ergebnisse von Gehirn-Rückenmarkschädigungen und ihre Anwendungsmöglichkeiten für die Klinik. Von Prof. Dr. Slauck (Bonn)	223
XIX. Über die vegetativ-nervöse Beeinflussung des Stoffwechsels bzw. des Grundumsatzes. Von H. Regelsberger (Erlangen)	226
XX. Ein neues, sehr einfaches und doch sehr wirksames Verfahren zur künstlichen Beatmung. Von Dr. Hans Hans (Wiesbaden)	228
Aussprache: Herr Fritz Bandow (Gießen)	
	230
XXI. Der sogenannte Entzüglungshochdruck. Von Prof. Dr. Eb. Koch (Bad Nauheim)	230
XXII. Zur reflektorischen Steuerung des Kreislaufs bei Stellungs- und Haltungsänderungen des Körpers. Von Privatdozent Dr. Robert E. Mark . Mit 4 Abb. und 2 Tabellen	231
XXIII. Myodegeneratio angiospastica beim blassen Hochdruck. Von Prof. Dr. med. et phil. Erwin Becher , Oberarzt und Dr. med. Elisabeth Tönges	236
XXIV. Das Herz bei Arteriosklerose. Von Prof. Dr. Fritz Lange (München)	239
XXV. Grundsätzliches zur Bewertung des klinischen Elektrokardiogramms. Von F. Schellong . Mit 7 Abb.	242
Aussprache: Herr Schlomka (Bonn a. Rh.)	
	247
XXVI. Über die regulatorische Bedeutung der großen Arterien. Von A. Schretzenmayr (Köln-Lindenthal)	248
XXVII. Klinische und experimentelle Befunde zur rheumatischen Arteriitis. Von Dr. M. Ratschow . Mit 6 Abb.	250
XXVIII. Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bei Herzfehler und Pneumothorax. Von Privatdozent Dr. J. Jacobi und Dr. A. Heymer (Bonn)	257
XXIX. Über den Einfluß von Atmungsstörungen auf Lungen- und Kreislauf. Von O. Bruns (Königsberg)	259
XXX. Klinische Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Sympatol. Von Dr. K. Oberdisse (Würzburg)	262

	Seite
Aussprache: Herr Prof. E. Gabbe (Bremen); Herr Thiel (Königsberg i. Pr.); Herr Fritz Bandow (Gießen); Herr Prof. Bohnenkamp (Gießen)	265
XXXI. Über die Beeinflussung des Stoffwechsels überlebender Säugetiergewebe durch die Schilddrüse. Von Dr. Hermann Paal (Heidelberg)	267
XXXII. Kreislaufstudien beim Morbus Basedow. Von Privatdozent Dr. Robert Herbst (Königsberg). Mit 2 Abb.	270
XXXIII. Über die Wirksamkeit verschiedener Jodmengen und -verbindungen auf die Basedowsche Krankheit und über die Grenzen der Jodbehandlung. Von Prof. Dr. Helmut Dennig (Stettin). Mit 1 Abb.	273
Aussprache: Herr Prof. Schittenhelm (Kiel); Herr Oehme (Heidelberg)	275
XXXIV. Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone. Von Prof. Dr. A. Butenandt (Danzig). (Referat.) Mit 1 Abb.	276
XXXV. Die normale und krankhafte Ovarialfunktion. Von Robert Schröder (Kiel). (Referat)	295
XXXVI. Die Verwertung der Sexualhormone in der Therapie. Von Harald Siebke (Kiel)	308
XXXVII. Die chemischen Altersveränderungen im Organismus und das Problem ihrer hormonalen Beeinflußbarkeit. Von Prof. Dr. Max Bürger (Bonn a. Rh.). Mit 14 Tabellen und 26 Kurvenbildern.	314
Aussprache: Herr Büttner (Kiel); Herr Prof. A. Schittenhelm (Kiel); Herr Buschbeck (Würzburg); Herr Max Ratschow (Altona)	333
XXXVIII. Über Diverticulosis des Darmes. Von Prof. Hans Curschmann (Rostock)	337
XXXIX. Nebenniere und Wachstum. Von Privatdozent Dr. Hans Lucke (Göttingen)	341
XL. Zur Frage der Nebennierenrindenextrakte. Von Privatdozent Dr. Hermann Bernhardt (Berlin)	343
XLI. Über das Renin, einen körpereigenen kreislaufwirksamen Stoff. Von Georg Hessel und Hans Maier-Hüser (Frankfurt a. M.). Mit 3 Abb. und 1 Tabelle	347
XLII. Krankheitsbild der paroxysmalen Hypertension und Hochdruckproblem. Von Privatdozent Dr. Heinz Kalk (Berlin)	351
XLIII. Über allgemeine Xanthomathose. Von Fr. O. Hess . Mit 2 Abb.	355
Aussprache: Herr Kalk (Berlin); Herr Tiemann (Kiel); Herr Prof. Nonnenbruch (Prag); Herr Volhard (Frankfurt a. M.); Herr Bürger (Bonn); Herr Heubner (Berlin); Herr Kalk, Berlin (Schlußwort)	359
XLIV. Zur Frage der Standardisierung der Blutfarbstoffbestimmungen und Zählung der roten Blutkörperchen. Von Privatdozent Dr. H. E. Büttner (Gießen)	363
XLV. Ein neues Hämoglobinometer. Von Prof. Dr. Rostski (Dresden). Mit 2 Abb. und 1 Tabelle	365
Aussprache: Herr Schulten (Hamburg); Herr Bürker (Gießen); Herr Heilmeyer (Jena); Herr Bohnenkamp (Gießen); Herr Schilling (Berlin); Herr Rostski, Dresden (Schlußwort)	368
XLVI. Cholecystographie mit Detailstudium. Von Burkhard Kommerell (Dortmund). Mit 5 Abb.	372

	Seite
XLVII. Mikrogasanalyse als neue klinische Untersuchungstechnik. Von Fritz Meyer (Köln-Lindenthal). Mit 1 Abb. . . .	376
XLVIII. Über gezielte Transporte verschiedener Medikamente vom Injektionsort zum Erfolgsorgan (Evipan, Salvarsan, Atebrin, Trypaflavin). Von H. Bennhold (Hamburg)	378
II. Ansprache. Von Prof. Dr. A. Schittenhelm (Kiel)	380
L. Ansprache. Von Prof. Dr. C. Hegler (Hamburg)	382
LI. Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre. Von Prof. Dr. Wilhelm Stepp (München). (Referat)	384
LII. Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung. Von Prof. Dr. Erich Rominger (Kiel). (Referat.) Mit 1 Abb.	399
LIII. Der Mechanismus der Vitaminwirkungen. Von Joachim Kühnau (Breslau). (Referat)	415
LIV. Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C. Von A. Szent-Györgyi , Prof. der med. Chemie (Szeged-Ungarn). (Referat)	426
Aussprache: Herr H. Vogel gen. Eysern (Schweiz); Herr Rietschel (Würzburg); Herr Nitschke (Berlin); Herr Grafe (Würzburg); Herr Grabbe (Bremen); Herr Kreitmair (Darmstadt); Herr Rominger , Kiel (Schlußwort)	436
Schlußwort. Von Prof. A. Schittenhelm (Kiel)	440
Dankesworte an Prof. Schittenhelm. Von W. Zinn (Berlin)	440
LV. Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage des Kalkhaushaltes. Von Professor Dr. Ferdinand Hoff , Oberarzt der Klinik. Mit 6 Abb.	441
LVI. Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Tuberkulosekranken und darauf gegründete kombinierte Therapie mit Tebeptotin und Titrosalzdiät. Von Prof. Dr. Toenniessen (Kassel)	447
LVII. Stoffwechselstudien bei progressiver Muskeldystrophie. Von Dr. W. Linneweh (Würzburg)	452
LVIII. Die Beziehungen des Kreatins zum Kohlehydratstoffwechsel. Von Privatdozent Dr. Dietrich Jahn	455
Aussprache: Herr Friedrich Jamin (Erlangen); Herr W. Heubner (Berlin); Herr H. Bernhardt (Berlin); Herr Lothar Klotz (Köln); Herr Thomas (Leipzig); Herr Jung (Basel); Herr F. Hoff (Königsberg i. Pr.)	457
Namenverzeichnis	460
Sachverzeichnis	463

Vorsitzender:

Herr Professor Dr. Schittenhelm-Kiel

Schriftführer:

Herr Priv.-Doz. Fr. Tiemann-Kiel
 „ „ „ H. Schulten-Hamburg
 „ Dr. Klingner-Heidelberg

Vorstand für 1933/34:

Herr Professor Dr. Schittenhelm-Kiel
 „ „ „ Lichtwitz-Berlin
 „ „ „ Schottmüller-Hamburg
 „ „ „ Schwenckenbecher-Marburg a. d. L.
 „ Oberarzt „ Geronne-Wiesbaden

Kassenführer:

Herr Dr. E. Philippi-Wiesbaden

Vorstand für 1934/35:

Herr Professor Dr. Schottmüller-Hamburg
 „ „ „ Schittenhelm-München
 „ „ „ Schwenckenbecher-Marburg a. d. L.
 „ „ „ Schlayer-Berlin
 „ Oberarzt „ Geronne-Wiesbaden

Ausschuß 1933/34:

Herr Professor Dr. Nonnenbruch-Prag	1929
„ „ „ von Weizsäcker-Heidelberg	„
„ „ „ Stark-Karlsruhe	„
„ „ „ Külbs-Köln	„
„ „ „ Frey-Bern	„
„ Geh. Sanitäts-Rat Dr. Stauder-Nürnberg	1930
„ Professor Dr. Assmann-Leipzig	„
„ „ „ Martini-Bonn	„
„ „ „ von Koranyi-Budapest	„
„ „ „ Katsch-Greifswald	„
„ „ „ Gigon-Basel	1931
„ Dr. Heineke-Badenweiler	„
„ Professor Dr. Straub-Göttingen	„
„ „ „ Julius Bauer-Wien	„
„ „ „ Hegler-Hamburg	„
„ „ „ Arnsperger-Dresden	1932
„ „ „ Bingel-Braunschweig	„
„ „ „ Brugsch-Halle	„
„ „ „ Bürger-Bonn	„
„ „ „ Stepp-München	„

Herr Professor Dr.	W. Berger-Graz	1933
„	„ K. Bingold-Nürnberg	„
„	„ G. Ganter-Rostock	„
„	„ H. Kämmerer-München	„
„	„ Kissling-Mannheim	„
„	„ V. Schilling-Berlin	„

Ausschuß 1934/35:

Herr Geh. Sanitäts-Rat Dr.	Stauder-Nürnberg	1930
„ Professor Dr.	Assmann-Königsberg	„
„	„ Martini-Bonn	„
„	„ von Koranyi-Budapest	„
„	„ Katsch-Greifswald	„
„	„ Gigon-Basel	1931
„ Dr. Heineke	-Badenweiler	„
„ Professor Dr.	Straub-Göttingen	„
„	„ Julius Bauer-Wien	„
„	„ Hegler-Hamburg	„
„	„ Arnsperger-Dresden	1932
„	„ Bingel-Braunschweig	„
„	„ Brugsch-Halle	„
„	„ Bürger-Bonn	„
„	„ Stepp-München	„
„	„ W. Berger-Graz	1933
„	„ K. Bingold-Nürnberg	„
„	„ G. Ganter-Rostock	„
„	„ H. Kämmerer-München	„
„	„ Kissling-Mannheim	„
„	„ V. Schilling-Berlin	„
„ Reichsärztführer Dr.	G. Wagner-München	1934
„ Professor Dr.	Gutzeit-Berlin	„
„ Chefarzt Dr.	Klare-Scheidegg	„
„ Professor Dr.	Koch-Frankfurt a. M.	„
„	„ Schellong-Heidelberg	„

a) Ehrenmitglieder:

Herr Dr.	Prinz Ludwig Ferdinand von Bayern, München
„	„ Schultze, Geh. Rat, Professor, Bonn
„	„ Kraus, Geh. Rat, Professor, Berlin
„	„ Goldscheider, Geh. Rat, Professor, Berlin
„	„ His, Geh. Rat, Professor, Lörrach i. B.
„	„ von Jacksch, Hofrat, Professor, Prag
„	„ G. Klemperer, Geh. Rat, Professor, Berlin
„	„ von Koranyi, Professor, Budapest
„	„ von Krehl, Geh. Rat, Professor, Heidelberg
„	„ Moritz, Geh. Rat, Professor, Köln
„	„ F. von Müller, Geh. Rat, Professor, München
„	„ Wenckebach, Professor, Wien

b) Ehemalige Vorstandsmitglieder:¹

Name	Wohnort	Jahr	Vorsitz
v. Jaksch, Prof. Dr. Geh. Rat	Prag	1895/1900	1900
v. Müller, Prof. Dr. Geh. Rat	München	1902/1908	1908
Schultze, Prof. Dr. Geh. Rat	Bonn	1904/1909	1909
Kraus, Prof. Dr. Geh. Rat	Berlin	1905/1910	1910
v. Krehl, Prof. Dr. Geh. Rat	Heidelberg	1906/1911	1911
His, Prof. Dr. Geh. Rat	Lörrach i. B.	1911/1916	1916
Klemperer, Prof. Dr. Geh. Rat	Berlin	1914/1921	1921
Brauer, Prof. Dr.	Hamburg	1919/1922	1922
Wenckebach, Prof. Dr.	Wien	1919/1923	1923
Moritz, Prof. Dr. Geh. Rat	Köln	1921/1926	1925
Pässler, Prof.	Dresden	1922/1927	1926
Naegeli, Prof.	Zürich	1923/1928	1927
L. R. Müller, Prof.	Erlangen	1924/1929	1928
W. Zinn, Prof. Dr. Geh. San. Rat	Berlin	1925/1930	1929
F. Volhard, Prof.	Frankfurt a. M.	1926/1930	1930
G. v. Bergmann, Prof.	Berlin	1927/1932	1931
P. Morawitz, Prof.	Leipzig	1928/1933	1932
L. Lichtwitz, Prof.	New York	1929/1934	—
Schittenhelm, Prof.	München	1930/1935	1933/34

c) Ehemalige Ausschußmitglieder:¹

Name	Wohnort	Jahr
Schultze, Geh. Rat	Bonn	1887/91, 1896/1900
v. Jaksch, Professor Geh. Rat	Prag	1890/95
Goldscheider, Prof. Geh. Rat	Berlin	1897/1901, 1920/24
v. Müller, Friedrich, Prof. Geh. Rat	München	1898/1902, 1909/13
Kraus, Professor Dr. Geh. Rat	Berlin	1899/1904, 1911/20
Moritz, Professor Geh. Rat	Köln	1899/1904
Turban, Professor	Maienfeld- Graubünden	1899/1904, 1907/12
v. Krehl, Professor Geh. Rat	Heidelberg	1900/05, 1913/21
Stadelmann, Hofrat Professor	Berlin	1901/06
His, Professor Geh. Rat	Lörrach i. B.	1902/07, 1909/13
v. Noorden, Professor Geh. Rat	Wien	1902/07, 1912/20
Hering, Professor Geh. Rat	Köln	1905/10
Lorenz, Professor	Graz	1905/09, 1913/21
Voit, Professor	Giessen	1905/09
Fränkel, Professor	Heidelberg	1906/10, 1912/21
Klemperer, G., Prof. Geh. Rat	Berlin	1906/10
Pässler, Professor	Dresden	1909/13, 1920/24
Spatz, Hofrat Geh. San.-Rat	München	1909/13
Brauer, Professor	Hamburg	1910/20
Curschmann, Professor	Rostock	1910/20
Grober, Professor	Jena	1910/20
Umber, Professor	Berlin	1910/20

¹ Es sind in diesem Verzeichnis nur die jetzt noch Lebenden aufgeführt.

Name	Wohnort	Jahr
Müller, L. R., Professor	Erlangen	1911/21
Schittenhelm, Professor	München	1912/21
Deneke, Professor	Hamburg	1913/20
Neißer, Professor	Berlin	1913/21
Magnus-Levy, Professor	Berlin	1914/23
Wenckebach, Professor	Wien	1914/20
Morawitz, Professor	Leipzig	1918/21
Näegeli, Professor	Zürich	1920/24
Eppinger, Professor	Wien	1920/24
v. Bergmann, Professor Dr.	Berlin	1920/25
Schmidt, Rudolf, Professor Dr.	Prag	1920/25
Lichtwitz, Professor Dr.	New York	1920/25
Zinn, Professor Dr. Geh. San.-Rat	Berlin	1920/25
Volhard, Professor Dr.	Frankfurt a. M.	1921/26
Staehelin, Professor Dr.	Basel	1921/26
Hijmans van den Bergh	Utrecht	1921/26
Heubner, Professor	Berlin	1912
Meyer, Hans Horst, Professor	Wien	1922/27
Ortner, N., Professor	Wien	1922/27
Schottmüller, Professor	Hamburg	1922/27
Müller, Joh., Professor	Nürnberg	1922/27
Straub, Professor	Greifswald	1922/27
Falta, Professor	Wien	1923/28
Lommel, Professor	Jena	1923/28
Edens, Professor	Düsseldorf	1923/28
Faber, Knud, Professor	Kopenhagen	1923/28
Schwenckenbecher, Professor	Marburg a. d. L.	1924/29
Liebermeister, Dr.	Düren	1924/29
Bruns, Professor	Königsberg	1925/29
Grafe, Professor	Würzburg	1925/29
Stepp, Professor	München	1925/29
Strasburger, Professor	Frankfurt a. M.	1925/29
Siebeck, Professor	Berlin	1926/30
Römheld, Dr. Geh. Hofrat	Schl. Hornegg	1926/30
Thannhauser, Professor	Freiburg	1926/30
Schlesinger, H., Professor	Wien	1926/30
Veil, Professor	Jena	1927/31
Weitz, Professor	Stuttgart	1927/31
Stadler, Professor	Plauen	1927/31
Jamin, Professor	Erlangen	1927/31
Bittorf, Professor	Breslau	1927/31
Magnus-Alsleben, Professor	Würzburg	1928/32
Mollow, Professor	Sofia	1928/32
Rostoski, Professor	Dresden	1928/32
Salle, Dr.	Berlin	1931/32
Strube,	Bremen	1932/33
Nonnenbruch, Professor	Prag	1929/33
v. Weizsäcker, Professor	Heidelberg	1929/33
Stark, Professor	Karlsruhe	1929/33
Külbs, Professor	Köln	1929/33
Frey, Professor	Bern	1929/33

d) Ordentliche Mitglieder:

1. Herr Dr. Achelis, W., Oberarzt des Städtischen Krankenhauses,
Erfurt, Dalbergsweg 10.
2. „ „ Ackermann, Rudolf, Facharzt für innere Krankheiten,
Braunschweig, Kaiser-Wilhelm-Straße 8.
3. „ „ Adam, C., Professor, Berlin W 15, Joachimsthaler Str. 37.
4. „ „ Adler, Abraham, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Philipp-
Rosenthal Straße 22.
5. „ „ Adler, Hugo, Chefarzt der Lungenheilstalt „Weinmann-
stiftung“, Bockau bei Aussig a. E. (C. S. R.).
6. „ „ Adler, Oskar, Professor, Karlsbad, (C. S. R.), Marktplatz,
Drei Mohren.
7. „ „ Adlersberg, D., Facharzt für innere Krankheiten, Wien I,
Babenberger Straße 1.
8. „ „ Albacht, leitender Arzt der inneren Abteilung des Marien-
hospitals Siegen i. W., Bahnhofstraße 27.
9. „ „ Albert, A., Ebersteinburg (Baden), Post Baden-Baden.
10. „ „ Albracht, Kurt, leitender Arzt des Städtischen Kranken-
hauses, Stralsund, Tribseer Straße 30.
11. „ „ Aldenhoven, Heribert, Altona, Städt. Krankenhaus.
12. „ „ Allard, Eduard, Professor, Hamburg 13, Alsterchaussee 38.
13. „ „ Allendorf, Franz, Baden-Baden, Maria-Viktoria-Straße 16.
14. „ „ Alwens, Professor, Direktor des Krankenhauses Frank-
furt a. M., Sandhof, Paul Ehrlichstr. 28.
15. „ „ Amelung, Walther, Königstein i. Ts., Altkönigstraße.
16. „ „ Amrein, O., Chefarzt des Sanatoriums Altein, Arosa.
17. „ „ Angeloff, Stephan, Spezialarzt für innere und Nerven-
krankheiten, Sofia (Bulgarien), Denkgenstr. 17.
18. „ „ v. Angyán, János, o. ö. Prof., Direktor der Medizinischen
Klinik der kgl. ung. Universität in Pécs (Ungarn).
19. „ „ Anton, Günther, Assistent d. Med. Klinik, Priv.-Dozent, Gießen.
20. „ „ Arneht, Universitäts-Professor, Münster i. W., Piusallee 37.
21. „ „ Arnold, Julius, Wiesbaden, Parkstraße 30.
22. „ „ Arnoldi, Walter, Professor, Charlottenburg 2
Bismarckstraße 112.
23. „ „ Arnsperger, H., Professor, Dresden A 16, Comeniusstr. 75.
24. „ „ Aschoff, Albert, San.-Rat, Berlin W 62, Landgrafenstraße 9.
25. „ „ Assmann, Herbert, Professor, Königsberg, Schubertstr. 19.
26. „ „ Auer, Alois, Direktor der Med. Klinik, Städt. Krankenhaus,
Frankfurt a. M.-Höchst.
27. „ „ Bacmeister, A., Professor, St. Blasien (Baden).
28. „ „ Badt, San.-Rat, Wiesbaden, Bahnhofstraße 6.
29. „ „ Bäcker, Facharzt f. inn. Krankheiten, Stuttgart, Marienstr. 43.
30. „ „ Baer, J., Professor, Frankfurt a. M., Kl. Wiesenau 8.
31. „ „ Ballmann, E., Facharzt f. inn. Krankheiten, Oberarzt am
Landkrankenhaus, Fulda, Bahnhofstraße.
32. „ „ Bansi, Oberarzt, Priv.-Doz., Berlin-Charlottenburg 4,
Waitzstr. 14.
33. „ „ Barkan, Georg, Professor, Direktor des Pharmakologischen
Institutes der Universität Tartu-Dorpat (Estland), Stern-
straße 28.
34. „ „ Barner, Heinz, Facharzt für innere Krankheiten, Chefarzt
der Tuberkulose-Fürsorgestelle, Wuppertal, Hinsberg-
straße 5.
35. „ „ Barrenschén, Hermann, Prof., Universitäts-Laboratorium
Wien XIII/1, Spohrstr. 51/1.
36. „ „ de Bary, Frankfurt a. M., Gouillettestraße 19.

-
37. Herr Dr. Bass, Erwin, Professor, Oberarzt der Med. Klinik, Göttingen.
38. „ „ Bassenge, Generaloberarzt, Potsdam, Berliner Straße 3a.
39. „ „ Bauchwitz, Bamberg, Hainstraße 7.
40. „ „ Bauer, Julius, Professor, Wien IX., Mariannengasse 15.
41. „ „ Bauer, Otto, Saarbrücken, Beethovenstr. 29.
42. „ „ Baumann, Fritz, Neuwied, Heddesdorfer Straße 3.
43. „ „ Baumann, Hans, Priv.-Dozent, Bad Nauheim, Lutherstr. 3.
44. „ „ Baumgarten, Professor, Hagen i. W., Hohenzollernstr. 2.
45. „ „ Baur, Hanns, Priv.-Dozent für innere Medizin und Chefarzt am Städt. Krankenhaus München-Schwabing.
46. „ „ Baur, Ludwig, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Nauheim, Adolf-Hitler-Straße 40.
47. „ „ Beaucamp, C. II., Facharzt für innere Krankheiten, Aachen, Harscampstraße 49.
48. „ „ Becher, Erwin, Professor, Med. Klinik, Frankfurt a. M.
49. „ „ Becker, E., Direktor des Städtischen Krankenhauses Naumburg a. S., Raschstraße 9.
50. „ „ Becker, Victor, Facharzt für innere Krankheiten, Saarbrücken 1, Winterbergstraße 6.
51. „ „ Beckmann, Kurt, Professor, Direktor der inneren Abteilung des Katharinen-Hospitals Stuttgart.
52. „ „ Behn, W., Facharzt für innere Krankheiten, Dessau, Antoninettenstraße 3.
53. „ „ Behrend, leitender Arzt des christl. Kurhospitals der Kinderheilstätte Siloah, Kolberg.
54. „ „ Behrenroth, Erich, leitender Arzt des Krankenhauses Marienstift, Braunschweig.
55. „ „ Behrens, Alfred, leit. Arzt der inneren Abteilung des Krankenhauses der Diakonissenanstalten, Bad Kreuznach, Ringstraße 63.
56. „ „ Bein, G., San.-Rat, Berlin W 62, Kleiststraße 8.
57. „ „ Beisheim, Werner, leitender Arzt des Badehofsanatoriums Bad Salzschlirf.
58. „ „ Bellinger, Mainz, Kaiserstraße 48.
59. „ „ Beltz, Professor, Elisabeth-Krankenhaus, Aachen, Schillerstraße 59.
60. „ „ Bendixen, Hugo, Oberarzt der Med. Poliklinik, Halle a. d. Saale, Große Steinstraße 69.
61. „ „ Benninghaus, Franz, Essen, Bergstraße 1.
62. „ „ Berg, Hans Heinrich, Professor, Chefarzt der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Dortmund, Meisener Str. 76.
63. „ „ Berger, Wilhelm, Professor, Graz, Med. Klinik.
64. „ „ Bergfeld, Walter, Med. Universitätsklinik Frankfurt a. M.
65. „ „ v. Bergmann, Professor, Direktor der II. Med. Klinik der Charité, Berlin NW 7, Luisenstraße 13c.
66. „ „ Bergmann, Hans, Dresden, „Weisser Hirsch“, Dr. Lahmanns Sanatorium, Silberweg 2.
67. „ „ Berliner, Max, Professor, Facharzt für innere Krankheiten, Berlin-Charlottenburg 2, Bleibtreustraße 20.
68. „ „ Bernhardt, Privatdozent der I. Med. Univ.-Klinik, Berlin.
69. „ „ Bernsau, Helmuth, Essen (Ruhr), Kruppstraße 3.
70. „ „ Besch, Erich, Direktor der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Nordhausen a. H.
71. „ „ Besold, Badenweiler (Baden), Kurplatz 4.
72. „ „ Bessau, Professor, Univ.-Kinderklinik Charité, Berlin NW 7, Schumannstraße.
73. „ „ Bettinger, leitender Arzt des Kurhauses Höchenschwand im Schwarzwald.

74. Herr Dr. Bickel, A., Professor, Berlin-Steglitz, Forststraße 25.
75. „ „ Bickel, E., Geh. San.-Rat, Wiesbaden, Rheinstraße 79.
76. „ „ Bickenbach, Otto, Oberarzt der Med. Klinik Freiburg i. Br.
77. „ „ Bickhardt, Reg.-Med.-Rat, Klotzsche b. Dresden.
78. „ „ Biehler, Wilhelm, Dr. med. et phil., Ludwigshafen a. Rh.,
Frankenthaler Straße 196.
79. „ „ Bieling, Kurt, Sanitätsrat, Tannenhof, Waldsanatorium,
Friedrichsroda (Thür.).
80. „ „ Billigheimer, E., Spezialarzt für innere Krankheiten,
Frankfurt a. M., Wolfgangstraße 11a.
81. „ „ Bing, Leo, Facharzt für Lungenkrankheiten, Mainz,
Kaiserstraße 36.
82. „ „ Bingel, Professor, Braunschweig, Cellerstraße 37.
83. „ „ Bingold, Kurt, Professor, Ober-Med.-Rat, Vorstand der
I. Med. Klinik, Nürnberg.
84. Frl. „ Birnstiel, G., Zürich, Samariterstraße 10.
85. Herr „ Bittorf, Professor, Breslau, Parkstraße 6.
86. „ „ Blum, F., Professor, Frankfurt a. M., Arndtstraße 51.
87. „ „ Blum, J., München-Gladbach, Viersener Straße 28.
88. „ „ Blum, Robert, Oberarzt der inneren Abteilung des Städtischen
Krankenhauses, Augsburg.
89. „ „ Blümel, Karl Heinz, Facharzt für Hals, Nase und Lunge,
Halle a. d. Saale, Hindenburgstraße 43.
90. „ „ Blumenfeld, Professor, Wiesbaden, Taunusstraße 4.
91. „ „ Blumenfeldt, Ernst, Professor, Berlin W 15, Konstanzer
Straße 5.
92. „ „ Blumenthal, F., Geheimrat, Professor, Berlin W 10,
Bendlerstraße 20.
93. „ „ Bock, Georg, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marien-
hospital, Bottrop i. W., Hansastraße.
94. „ „ Bock, Hans Erhard, Med. Universitätsklinik Frankfurt a. M.
95. „ „ Bodechtel, Priv.-Dozent, Medizinische Klinik Erlangen.
96. „ „ Boden, Erich, Professor, Städt. Krankenhaus, Düsseldorf,
Kaiserstraße 44.
97. „ „ Boden, J., Spezialarzt für innere und Kinderkrankheiten,
Köln, Riehlerstraße 1.
98. „ „ Boeckheler, Thaner, leit. Arzt der inneren Abteilung am
Ev. Diakonissen - Krankenhaus Witten-Ruhr.
99. „ „ Boedeker, Sülzhayn.
100. „ „ Bøe, Gunnar, Chefarzt des Städtischen Krankenhauses,
Bergen-Norwegen.
101. „ „ Böhles, Richard, Wiesbaden, Rückertstraße 1.
102. „ „ Boehm, Gottfried, Professor, Med. Klinik, München 25,
Heilmannstraße 5.
103. „ „ Böhme, A., Professor, Bochum, Gersteinring 87.
104. „ „ Bönninger, Max, Direktor des Krankenhauses Berlin-
Pankow, Neue Schönholzerstraße 10.
105. „ „ Böttner, Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung
des Krankenhauses, Königsberg, Wehnerstraße 5.
106. „ „ Bofinger, San.-Rat, Bad Mergentheim.
107. „ „ Bogendorfer, L., Professor, Osnabrück, Stadt Krankenhaus.
108. „ „ Bohn, H., Priv.-Doz., Dr. med. et phil. nat., Oberarzt
der Med. Univ.-Klinik Frankfurt a. M. Süd, Eschen-
bachstraße 14.
109. „ „ Bohnenkamp, Professor, Direktor der Med. Klinik Frei-
burg i. Br.

110. Herr Dr. Bondi, Samuel, Privatdozent, Wien VIII, Langegasse 67.
 111. „ „ Borchartd, Professor, Königsberg, Tragheimer Kirchenstraße 25.
 112. „ „ Braitmaier, Heinrich, Spezialarzt für innere Krankheiten, Kiel, Jägersberg 23.
 113. „ „ Brandenburg, Kurt, Geh. Rat Professor, Berlin N 24, Friedrichstraße 105 b.
 114. „ „ Brauer, L., Professor, Hamburg.
 115. „ „ Braun, Ludwig, Lungenfacharzt, Worms, Goethestraße 9.
 116. „ „ Brauns, H., Hannover, Warm-Büchenkamp 1.
 117. „ „ Brednow, Walter, Priv.-Dozent der Med. Univ.-Klinik Göttingen.
 118. „ „ van Breemen, Amsterdam, Keizersgracht 489.
 119. „ „ Bremer, Eduard, Facharzt für innere Krankheiten, Bielefeld.
 120. „ „ Bremer, Friedrich Wilhelm, a. o. Univ.-Professor, Oberarzt, dirig. Arzt der inneren Abteilung des Elisabeth-Diakonissen-Krankenhauses Berlin W 35, Lützowplatz 24—26. Priv.-Adresse: Berlin-Dahlem, Kronprinzenallee 84.
 121. „ „ Brieger, Ernst, Primärarzt, Priv.-Doz., leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt.Tuberkulosekrankenhauses Herrnprotsch, Breslau.
 122. „ „ Brinkmann, Ernst, Braunschweig Fasanenstraße 6.
 123. „ „ Brinkmann, J., Professor, Direktor der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Glauchau (Jena), An der Rasenwiese 1.
 124. „ „ Brocher, W., Internist, 5 P. Claparède, Genf.
 125. „ „ Brogsitter, A. M., Univ.-Prof., Berlin W 35, Matthaikirchstraße 27.
 126. „ „ Brogsitter, C. M., dirigierender Arzt des St. Franziskastiftes, Bad Kreuznach, Rheingrafenstraße 36.
 127. „ „ Brucks, Friedrich, Grünberg i. Schl., Bahnhofstraße 3.
 128. „ „ Brühl, Th. J., Sanatorium Schönbuch b. Böblingen (Wttbg.).
 129. „ „ Brugsch, Heinrich, Essen, Isabellastraße 32 III.
 130. „ „ Brugsch, Th., Professor, Halle, Neuwerk 20.
 131. „ „ Bruman, F., Assistent a. d. Med. Klinik Bern (Schweiz).
 132. „ „ Bruns, Oskar, Professor, Königsberg (Preußen), Ernst-Wichert-Straße 11.
 133. „ „ Büllmann, G. A., Heidenheim-Brenz, Schnaitheimerstr. 25.
 134. „ „ Bürger, M., Professor, Med. Klinik, Bonn a. Rh.
 135. „ „ Bürger, Rudolf, Baden bei Zürich.
 136. „ „ Büttner, B., Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt des Stadtkrankenhauses Reichenbach i. V.
 137. „ „ Büttner, H.-E., Professor, Med. Klinik, Giessen.
 138. „ „ Burgdorf, A., Facharzt für innere Krankheiten, Oberarzt der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Wurzen.
 139. „ „ Burger, W., Facharzt für innere Krankheiten, Karlsruhe i. B., Hoffstraße 1.
 140. „ „ Burwitz, Ludwig, Siegen i. W., Adolf-Hitler-Straße 19.
 141. „ „ Cahn-Bronner, C. E., Priv.-Dozent, leitender Arzt der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Bad Homburg v. d. H., Luisenstraße 89.
 142. „ „ Campanacci, Domenico, Professor, Parma-Italien, Via Palestro 2.
 143. „ „ Carmena, Assistent der Mediz. Klinik in Madrid (Spanien).
 144. „ „ Christ, J., San.-Rat, Wiesbaden, Rheinstraße 48.

145. Herr Dr. Christa, Hans, Facharzt für innere Krankheiten, Köln, Beethovenstr. 10, Chefarzt der inneren Abteilung am Dreifaltigkeitskrankenhaus Köln-Braunsfeld.
146. „ „ Christian, W., Gen.-Oberarzt a. D., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen, Humboldtstraße 19.
147. „ „ Clairmont, P., Professor, Direktor d. chirurgischen Univ.-Klinik, Zürich 7, Schneckenmannstraße 17.
148. „ „ Clemens, Professor, Direktor der inneren Abteilung am Stadtkrankenhaus in Küchwald, Chemnitz, Kanzlerstraße 2.
149. „ „ Cobet, Rudolf, a. o. Professor der Univ. Breslau, ärztl. Direktor der Krankenanstalten der L. V. A. Berlin in Beelitz (Mark).
150. „ „ Coester, Curt, Med. Universitätsklinik Frankfurt a. M.
151. „ „ Cohn, Henrik, Dr. med. et phil., Berlin W 15, Kurfürstendamm 28.
152. „ „ Constam, Georg R., Spezialarzt für innere Krankheiten, Zürich 1 (Schweiz), Limmatquai 1.
153. „ „ von Conta, Gottlieb, Chefarzt der inneren Abteilung des Paul-Gerhardstiftkrankenhauses, Berlin NW 87, Händelstraße 15.
154. „ „ Cornet, Hans, San.-Rat, Bad Reichenhall, Franz-v.-Epp-Str. 9.
155. „ „ Cremer, Max, Professor der Tierärztlichen Hochschule, Berlin NW 23, Klopstockstraße 21.
156. „ „ v. Criegern, Hildesheim, Almsstraße 32.
157. „ „ Cserna, István, Budapest, Városhár u. 10, Charité-Poliklinikai Főorvos.
158. „ „ Curschmann, Hans, Professor, Direktor der Med. Klinik Rostock, Paulstraße 48a.
159. „ „ Damsch, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Göttingen, Nikolausstraße 22.
160. „ „ Daniel, J., Dozent, Bukarest IV, Str. Stefan Mihaileanu 2.
161. „ „ v. Dapper-Saalfels, Geh. Med.-Rat, Professor, Kissingen, Ringstraße.
162. „ „ Dautwitz, Rudolf, Pol.-Med.-Rat, Pasewalk.
163. „ „ David, D., Professor, Frankfurt a. M., Bleichstr. 72.
164. „ „ von Decastello, Alfred, Prof., Wien VII, Burggasse 30.
165. „ „ Deicher, Heinrich, Chefarzt des Friederikenstiftes, leit. Arzt der inneren Abtlg., Hannover S., Haeckelstraße 7,
166. „ „ Deike, Erich, München-Gladbach, Kaiserstraße 165.
167. „ „ Deist, H., Chefarzt der Lungenheilstätte, Facharzt f. inn. Medizin, Überrauch bei Isny (Württ. Allgäu).
168. „ „ Delhougne, Franz, Privatdozent, Med. Klinik, Heidelberg, Häußerstraße 33.
169. „ „ Denck, Paul, Stendal, Am Dom 1.
170. „ „ Denecke, G., Professor, Duisburg, Mühlheimer Straße 197.
171. „ „ Deneke, Theodor, Hamburg 37, Mittelweg 68.
172. „ „ Dengler, Baden-Baden, Hohenlohestraße 1.
173. „ „ Dennig, Helmut, Professor, Stettin-Nentorney, Arndstr. 27a.
174. „ „ Dercum, Wiesbaden, Friedrichstraße 16.
175. „ „ Dessauer, Josef, Facharzt, Nürnberg O, Feldmarschall-Hindenburg-Platz 26.
176. „ „ Determann, Hofrat, Prof., Wiesbaden, Paulinenstraße 4.
177. „ „ Deupmann, Chefarzt am Prosperhospital, Recklinghausen.
178. „ „ Deusch, Professor, Direktor des städtischen Krankenhauses Mainz.

179. Herr Dr. Deycke, Professor, Lübeck, Fritz-Reuter-Straße 9.
 180. „ „ Dietlen, Hans, Prof., Landeskrankenhaus, Homburg-Saar.
 181. „ „ Disqué, Ludwig, Spezialarzt für Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten, Potsdam, Seestraße 44.
 182. „ „ Doenecke, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.-Sachsenhausen.
 183. „ „ Doepke, Karl, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Bamberg, Bundleshof 8.
 184. „ „ Doerr, Fritz, Spezialarzt für innere Krankheiten, Ludwigshafen, Prinzregentenstraße 15.
 185. „ „ Donalies, Heinz, Assistent der Med. Univ.-Klinik Bonn.
 186. „ „ Döring, Dassow (Mecklenburg).
 187. „ „ Dörken, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Barmen-Wuppertal, Obere Lichtenplatzerstr. 257.
 188. „ „ Dorn, Erwin, Chefarzt der Lungenheilstätte Charlottenhöhe bei Calmbach (Württemberg).
 189. „ „ v. Domarus, Krankenhausdirektor, Berlin NW 87, Lessingstraße 53.
 190. „ „ Dorendorf, H., Professor, dir. Arzt des Krankenhauses Bethanien, Berlin W 15, Kurfürstendamm 215.
 191. „ „ Dotzel, Ed., Facharzt für innere Krankheiten, Krefeld, Ostwall 122.
 192. „ „ Dowszewski, Erwin, dirig. Arzt des Theresienkrankenhauses Mannheim, Chefarzt der inneren Abteilung.
 193. „ „ Dreesen, Hans, Chefarzt d. Krankenhauses d. barnh. Brüder, Trier, Katharinenufer 9.
 194. „ „ Drehsen, H., Facharzt für innere Krankheiten und Röntgenkunde, Chefarzt des Städt. Krankenhauses Saarlouis.
 195. „ „ Dresel, Kurt, a. o. Professor, Spez.-Arzt für innere Krankheiten, Dir. d. Städt. Krankenhauses Berlin-Britz, Berlin W 35, Margaretenstraße 4.
 196. „ „ Dreyfuss, Georges L., Prof., Direktor der Abtlg. für Nervenkrankhe am Städt. Krankenhaus, Frankfurt a. M., Waidmannstraße 18.
 197. „ „ Druckenmüller, San.-Rat, Wiesbaden, Taunusstraße 11.
 198. „ „ Dührenheimer, Felix, Nervenarzt, Wiesbaden, Wilhelmstraße 34.
 199. „ „ Dürbeck, Karl, Chefarzt des Krankenhauses Bethesta, Elberfeld.
 200. „ „ Edelmann, Adolf, Wien XIX, Kreindlgasse 15.
 201. „ „ Edens, Professor, Düsseldorf, Goltsteinstraße 17.
 202. „ „ Effing, Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Beuthen (Oberschlesien).
 203. „ „ Ehrhard, Geh. San.-Rat, Geisenheim a. Rh., Römerberg 9.
 204. „ „ Ehrmann, Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 48/49.
 205. „ „ Eichhorn, J. W., Lungenfacharzt, Köln, Hohenstaufenring 60.
 206. „ „ Eichler, Felix, Facharzt für innere Krankheiten, Mitinhaber des Sanatoriums Liebenstein, Bad Liebenstein i. Thür.
 207. „ „ Eickenbusch, Fritz, Oberarzt der medizinischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Essen, Kulshammer Wall 42.
 208. „ „ Eidt, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Frankenthal (Pfalz), Foltzring 2.
 209. „ „ Eimer, Karl, Professor, Marburg a. d. Lahn, Univ.-Klinik, Mannskopfstraße 2, I.

210. Herr Dr. Einstoss, Eduard, Wiesbaden, Wilhelmstraße 60.
 211. „ „ Eisenhardt, Willi, Reg.-Med.-Rat a. D., Berlin W 15, Hohenzollerndamm 4.
 212. „ „ Eisenschimmel-Eisen, Otto, Kurarzt, Bad Gastein, Hotel Salzburger Hof. Im Winter Wien IX, Alserstr. 20.
 213. „ „ Eismayer, Gottfried, Privatdozent, Assistenzarzt der Med. Klinik, Göttingen.
 214. „ „ Eisner, Gg., leitender Arzt des Krankenhauses am Südufer, Berlin W 15, Brandenburgische Str. 28.
 215. „ „ Eitel, Josef, Facharzt für innere Krankheiten, Düsseldorf, Am Wehrhahn 58.
 216. „ „ Elias, Herbert, Professor, I. Med. Klinik, Wien IX, Lazarettgasse 14.
 217. „ „ Ellinger, Philipp, Professor für Pharmakologie u. Direktor d. Pharmakolog. Instituts d. Med. Akademie Düsseldorf, Moorenstraße 5.
 218. „ „ Engel, Arthur, Boden (Schweden), Garnisonspital.
 219. „ „ Engel, Karl, Professor Dr., Chefarzt der int. Abteilung der Apponyipoliklinik Budapest.
 220. „ „ Engelhard, Arnold, Professor, Chefarzt der Med. Abt. am Krankenhaus r. d. I., München 8, Maria-Theresia-Straße 14.
 221. „ „ Enger, Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Frankfurt a. M.
 222. „ „ Enoch, Bad Nauheim, Kurstraße 11.
 223. „ „ Eppinger, Hans, Professor, Direktor der Med. Univ.-Klinik Wien.
 224. „ „ Ernst, Hans, Generaloberarzt a. D., Facharzt für inn. Krankheiten, Chefarzt des Kaiserin-Friedrich-Krankenhauses Cronberg i. Taunus.
 225. „ „ Eskuchen, K., Professor, Hamburg 36, Klopstockstr. 6/III.
 226. „ „ Eversbusch, Gustav, Schömburg b. Wildbad, San. Schwarzwaldheim.
 227. „ „ Ewig, W., Professor, Chefarzt des städtischen Krankenhauses Ludwigshafen a. Rh.
 228. „ „ Faber, Knud, Professor, Med. Klinik, Kopenhagen.
 229. „ „ Fackenheim, Willy, Wiesbaden, Friedrichstraße 6.
 230. „ „ Fahr, George, Professor d. inneren Medizin an der Universität von Minnesota, Minneapolis.
 231. „ „ Frhr. v. Falkenhausen, Mortimer, Professor, Primärarzt der inneren Abtheilung des Krankenhauses Bethesda, Breslau 2, Gustav-Freytag-Straße 7.
 232. „ „ Falta, W., Professor, Wien IX, Franckgasse 2.
 233. „ „ Feer, E., Professor, Zürich, Freiestraße 108.
 234. „ „ Fejes, Ludwig, Berlin W 62, Lützowplatz 5.
 235. „ „ Feldmann, Karl, Assistent am St. Hedwig-Krankenhaus Berlin.
 236. „ „ Felix, Kurt, a. o. Professor, München, Ruffinstraße 14.
 237. „ „ Fesevur, H. J. Ph., Geneesheer-Directeur van het Ziekenhuis Deventer (Holland).
 238. „ „ Feuereisen, Walter, Assistent der II. deutschen Med. Univ.-Klinik Prag II/499.
 239. „ „ Feuerhake, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Hannover O, Scharnhorststraße 20.
 240. „ „ Fingerhuth, Max, Spezialarzt für innere Med. F. M. H., besonders Herz- und Lungenkrankheiten, Zürich 8, (Schweiz) Feldeggstraße 80.

241. Herr Dr. Finkelnburg, Professor, Bonn, Lennéstraße 45.
 242. Frl. „ Firgau, Lotte, Königsberg, Steindamm 10a.
 243. Herr „ Fischer, A. Gustav, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik
 Giessen, Friedrichstraße 39.
 244. „ „ Fischer, Jos., Bad Nauheim, Goethestraße 8.
 245. „ „ Fischer, Moritz, Geh. San.-Rat, Stuttgart N, Herdweg 59.
 246. „ „ Fischer, Werner, Facharzt für Kinderkrankheiten, Stutt-
 gart N, Herdweg 59.
 247. „ „ Flach, Städt. Krankenhaus, leitender Arzt der inneren Ab-
 teilung, Frankenthal (Pfalz).
 248. „ „ Fleisch, Alfred, Professor, Institut de Physiologie de I. Uni-
 versite Lausanne (Schweiz).
 249. „ „ Foerster, Gummersbach i. Rhld.
 250. „ „ Foerster, Alfons, Univ.-Professor, Chefarzt der inneren
 Abteilung des Juliusspitals, Würzburg, Rennweg-
 ring 3.
 251. „ „ Foerster, Ottfr., Professor, Breslau 16, Hohenlohestraße 11.
 252. „ „ Fraenkel, Albert, Professor, Heidelberg, Blumenthalstr. 21.
 253. „ „ Fränkel, Kurt, Frankfurt a. M., Mainzer Landstraße 51.
 254. „ „ Franck, Rud., Ass.-Arzt d. Med. Univ.-Klinik, Leipzig N 22,
 Gohliserstraße 17.
 255. „ „ Franck, Facharzt für innere Krankheiten, Hof a. d. Saale,
 Altstadt 30.
 256. „ „ Frank, E., Professor, Breslau 13, Reichspräsidentenplatz 8.
 257. „ „ Franke, K., Assistent der Med. Klinik Halle a. d. Saale.
 258. „ „ Franke-Stehrmann, Wolfgang, Jena, Hausbergstraße 6.
 259. „ „ Frehse, Chefarzt des Kreiskrankenhauses, Cöthen (Anhalt).
 260. „ „ Freund, Professor, Dr. med. et phil., Münster i. W., West-
 ring 12.
 261. „ „ Freund, Rudolf, Assistent der II. Med. Klinik der Charité,
 Berlin NW 6.
 262. „ „ Frey, Walter, Professor, Bern, Direktor der Med. Universitäts-
 Klinik.
 263. „ „ Frick, Karl, dirigierender Arzt der inneren Abteilung des
 Marienhospitals, Köln, Riehlerstraße 23.
 264. Frl. „ Friedmann, Villingen (Schwarzwald), Niederestraße 24.
 265. Herr „ von Friedrich, L., Prof., Budapest IV Kosuth, Ulmos
 Cranosu 72.
 266. „ „ Friedrichsen, Fritz, San.-Rat, Facharzt für innere Krank-
 heiten, Bad Neuenahr, Mittelstraße 60.
 267. „ „ Fries, Wilhelm, Oberarzt am Städtischen Krankenhaus
 Pirmasens.
 268. „ „ Fritz, Ober-Reg.- und Med.-Rat, Wiesbaden, Versorgungs-
 kuranstalt.
 269. „ „ Fritzsche, Heinrich, San.-Rat, Bahnarzt, Leipzig, Felix-
 straße 6.
 270. „ „ Fürer, C., Stockdorf-Gauting, Zweigstraße 68.
 271. „ „ Fürth, Lothar, Wien VIII, Schmidgasse 14.
 272. „ „ Gabbe, Erich, Professor f. inn. Med., Chefarzt des evang.
 Diakonissenhauses, Bremen 1, Rembertistraße 88.
 273. „ „ Gäbert, Erich, Facharzt für innere Krankheiten und Röntgen-
 kunde, leitender Arzt der inneren Abteilung des Stadt-
 und Bezirkskrankenh., Freiberg i. S., Horst Wesselstr. 8.
 274. „ „ Gänsslen, Max, Professor, Tübingen, Med. Univ. Poliklinik.
 275. „ „ Gagel, Priv.-Dozent, neurologisches Forschungs-Institut,
 Breslau 13, Neudorfing 118/20.

276. Herr Dr. Gantenberg, Oberarzt der Med. Klinik, Münster i. W.
 277. „ „ Ganter, G., Professor, Med. Poliklinik, Rostock.
 278. „ „ Gaupp, O., Chefarzt der inneren Abteilung des Waldpark-Krankenhauses, Dresden-A., Prager Straße 57.
 279. „ „ Gebhardt, Fritz, Assistent an der Med. Univ.-Poliklinik, Leipzig.
 280. „ „ Gehrig, Hans, Reg.-Med.-Rat, Magdeburg, Breiter Weg 175/177.
 281. „ „ Geissler, Gerhard, Oberarzt d. inn. Abteilung des Städt. Krankenhauses, Heilbronn.
 282. „ „ Gerhartz, Heinrich, Professor, Dr. med. et phil., Beuel (Rh.), St.-Josefs-Hospital.
 283. „ „ Gernsheim, Fritz, Spezialarzt für Magen- und Kinderkrankheiten, Worms, Schloßgasse 2.
 284. „ „ Géronne, A., Oberarzt, Direktor der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten, Wiesbaden, Paulinenstr. 9.
 285. „ „ Gessler, Professor, Wuppertal-Barmen, Sanderstraße 12.
 286. „ „ Giegler, Gustav, Facharzt f. innere Medizin und Röntgenologie, Halberstadt, Lindenweg 38.
 287. „ „ Gierlich, N., Professor, Wiesbaden, Luisenstraße 6.
 288. „ „ Gigon, Professor, Basel, Feierabendstraße 15.
 289. „ „ Gillert, Ernst, Facharzt für innere und Infektionskrankheiten, Berlin-Lichterfelde, Drakestraße 10.
 290. „ „ Gissel, Heinrich, II. Med. Klinik Rostock, Chir. Klinik.
 291. „ „ Ritter von Gintl, Karlsbad (C.S.R.), Stadt Karlsruhe.
 292. „ „ Glanz, Facharzt für innere Krankheiten, Gotha, Walterhäuserstraße 22.
 293. „ „ Gleissner, Edgar, Facharzt für innere Krankheiten, Zweibrücken, Hauptstraße 24.
 294. „ „ Gloor, Hans Ulrich, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Zürich, Stockerstraße 47.
 295. „ „ Gloor, Walter, Dozent d. Med. Klinik, Zürich, Ilgenstr. 14.
 296. „ „ Glück, Martin, Facharzt für innere Krankheiten, Ulm a.D. Adolf-Hitler-Straße 3.
 297. „ „ Gmeiner, Med.-Rat, Dresden, Lüttichauerstraße 31.
 298. „ „ Goerdts, Chefarzt am Marienhospital Herne (Westf.), Schäferstraße 11.
 299. „ „ Goette, Kurt, Privatdozent, Leiter d. inneren Abteilung des Diakonissenhauses Freiburg i. Br., Med. Univ.-Klinik,
 300. „ „ Götting, Herm., Facharzt f. inn. Krankheiten, Rheydt, Litzmannstraße 16.
 301. „ „ Götz, Otto, Facharzt für innere Krankheiten, ärztl. Direktor des Marienhospitals Stuttgart S., Alexanderstraße 102.
 302. „ „ Goldscheider, Alfred, Geh. Med.-Rat, Professor, Berlin W, Steinplatz 3.
 303. Frau „ Gollwitzer-Meier, Prof., Altona, Museumstraße 23.
 304. Herr „ Gorbatow, Alex, Facharzt für innere Krankheiten in Helsingfors, Bangatan 1 B.
 305. „ „ Gorke, Hans, Chefarzt d. inneren Abtlg. d. Vinzenzspitals Duisburg, Böningerstr. 37.
 306. „ „ Gotsch, Karl, Assistent der II. deutschen Med. Univ.-Klinik Prag II/499.
 307. „ „ Gottschalk, Alfred, Facharzt für Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten, Stettin, Karkutschstraße 1.
 308. „ „ Grafe, Erich, Professor, Med. Klinik, Würzburg.
 309. „ „ Graubner, Berlin-Charlottenburg 9, Fredericiasstraße 28 III.

310. Herr Dr. Gress, F., Kissingen, Ludwigstraße 18.
311. „ „ Greving, Professor, Schweinfurt, Med. Klinik.
312. „ „ Griesbach, Walter, Professor, Hamburg, Mollerstraße 16.
313. „ „ Grimm, H., Landau (Pfalz).
314. „ „ Grimm, Med.-Rat, Lauenburg i. Pommern, Paradenstraße 11.
315. „ „ Grober, Professor, Direktor des Instituts f. phys. Therapie, Jena, Bachstr. 18.
316. „ „ Groedel, Franz, Professor, Bad Nauheim, Terrassenstr. 2—4.
317. „ „ Groß, O. W., Professor, Chefarzt der Med. Abteilung des Bürgerhospitals Saarbrücken 1, Nußbergterrasse 10.
318. „ „ Groß, Eberhard, Professor, Wuppertal-Elberfeld, Kronprinzenallee 115.
319. „ „ Grote, F., Spezialarzt für innere und Nervenkrankheiten, ärztl. Leiter des Sanatoriums Sonnmatt-Luzern.
320. „ „ Grote, L., Professor, Leiter der Med. Klinik des staatlichen Krankenstiftes, Zwickau i. Sa.
321. „ „ Gruber, Georg B., Professor, Vorstand des pathologischen Instituts Göttingen, Plankstraße 8.
322. „ „ Grünbaum, Edgar, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, Bad Nauheim, Hermann-Göring-Straße 41.
323. „ „ Grütz, Professor, Chefarzt der Dermatologischen Klinik der städt. Krankenanstalten Wuppertal-Elberfeld.
324. „ „ Grund, Professor, Med. Poliklinik, Halle a. S., Bernburger Straße 25a.
325. „ „ Grunke, Med. Klinik, Halle, Blegenerstraße 230.
326. „ „ Gsell, Otto, Oberarzt, Med. Universitätsklinik Zürich.
327. „ „ Gudzent, Prof., Berlin-Grünwald, Winklerstraße 1.
328. „ „ Günther, Hermann, Universitäts-Frauenklinik, Gießen (Lahn).
329. „ „ Gundermann, Wilh., Professor, Friedberg (Hessen), Städt. Krankenhaus.
330. „ „ Guttentag, O. E., The Homeopathie Foundation, San Francisco, Calif., 391 Sutterstreet.
331. „ „ Gutzeit, Kurt, Professor, Berlin N 65, Augustenburger Platz.
332. „ „ Gysi, Hermann, Berlin-Neukölln, Kaiser-Friedrich-Straße 55.
333. „ „ Haase, Nikolaus, Chefarzt des Diakonissenhauses, Leipzig, W. 31, Karl-Heinen-Straße 27.
334. „ „ Hach, Kurt, leitender Arzt d. inn. Abteilung a. Deutschen Krankenhaus, Riga (Livland), Kirchenstraße 13.
335. „ „ Haemmerli-Schindler, Theodor, Zürich 7, Hohenbühlstraße 1.
336. „ „ Härle, Ober-Reg.- und Med.-Rat an der Versorgungskuranstalt Waldeck bei Nagold (Württemberg).
337. „ „ Hager, Chefarzt der Römplerschen Lungenheilanstalt in Göbersdorf.
338. „ „ Hageney, Chefarzt der inneren Abteilung des St. Josefhospitals, Elberfeld, Brillerstraße 12.
339. „ „ Haggemiller, Theodor, Nürnberg, Hauptmarkt 6.
340. „ „ Hahn, Arpad, Zagreb (Jugoslawien), Med. Klinik, Drasković, Gasse 19.
341. „ „ Hahn, Hermann, Reichenbach (Vogtland), Meststraße 23.
342. „ „ Hahn, Leo, Teplitz-Schönau, Lindenstraße 15.
343. „ „ Hahndorff, Bad Nauheim, Bismarckstraße 12.
344. „ „ Hahnemann, Facharzt für innere Krankheiten, Herrenalb, Sanatorium.
345. „ „ Hammer, Professor, Heidelberg, Kronprinzenstraße 1.

346. Herr Dr. Hanack, Facharzt für innere Medizin und Assistenzarzt am Landes-Krankenhaus, Kassel.
347. „ „ Handmann, E., Döbeln (Sa.), Schlageterstraße 6.
348. „ „ Handovsky, Professor, Gent (Belgien) 3, Albert Baertsoen-kaai.
349. „ „ Hanfland, Buer (Westfalen), Romanusstraße 32.
350. „ „ Hänsch, Reg.-Med.-Rat, Breslau, Charlottenstraße 40.
351. „ „ Hansen, Karl, Prof., Lübeck, Allg. Krankenhaus.
352. „ „ Hanssen, Olav, Professor, Med. Univ.-Klinik, Oslo.
353. „ „ Hantschmann, Leo, Königsberg, Claßstraße 2.
354. „ „ Happel, San.-Rat, Wiesbaden-Biebrich, Mainzer Straße 25 a.
355. „ „ Happich, Chefarzt am Elisabethstift, Darmstadt, Steinstraße 23.
356. „ „ Haring, Wilhelm, Priv.-Dozent, Med. Klinik, Halle a. d. S., Hagenstraße 7.
357. „ „ Harms, Chr., Dir., Mannheim, Keupstraße 7.
358. „ „ Harpuder, Karl, London.
359. „ „ Harras, Bad Dürkheim (Baden).
360. „ „ Hartl, Karl, Med. Klinik, Lindenburg, Köln-Lindenthal.
361. „ „ Hartleben, Stabsarzt, Leit. Arzt d. inneren Abteilg. des Standortlazarets Stuttgart O, Landhausstraße 88.
362. „ „ Hartmann, Eugen, Breslau 16, Gartenstraße 47.
363. „ „ Hartmann, Fritz, a. o. Universitätsprofessor, Vorstand d. Univ.-Nerven-Klinik, Graz 3, Zinzendorfstraße 21.
364. „ „ Hartwich, Adolf, Professor, Berlin-Charlottenburg, Kantstraße 130 b.
365. „ „ Haug, Hermann, Bad Mergentheim (Württemberg).
366. „ „ Haupt, Bad Soden i. T.
367. „ „ Hauschild, Kurt, Greiz i. V., Heinrichstraße 1.
368. „ „ Hausmann, M., St. Gallen, Scheffelstraße 1.
369. „ „ Haverbeck, Facharzt für innere Medizin, Hannover N, Hugenbergplatz 1.
370. „ „ Hedinger, Max, Baden-Baden, Ludwig-Wilhelms-Platz 4.
371. „ „ Hegler, C., Professor, Hamburg 5, Lohmühlenstraße 3.
372. „ „ Heichelheim, S., Frankfurt a. M., Stauffenstraße 31.
373. „ „ Heilmeyer, Ludwig, Privatdozent, Univ.-Klinik, Jena.
374. „ „ Heilner, Ernst, Professor, Med. Poliklinik, München, Rückertstraße 7.
375. „ „ Heimbrecht, Facharzt für innere Krankheiten, Bremen, Parkallee 49.
376. „ „ Heineke, Albert, Badenweiler, Kuranstalt Villa Hedwig.
377. „ „ Heister, Wiesbaden, Wilhelmstraße 60.
378. „ „ Hemmerling, H. J., Facharzt für innere Krankheiten, Düsseldorf, Prinz-Georg-Straße 122.
379. „ „ Hensen, Hans, Facharzt f. innere Krankheiten, Neuß (Rhein).
380. „ „ Henius, Kurt, Professor, Berlin W 62, Landgrafenstraße 9.
381. „ „ Henkel, Gerhard, Oberstdorf i. Allgäu, Sanatorium Stillachhaus.
382. „ „ Henning, N., Privatdozent, Leipzig C.1, Johannisallee 32.
383. „ „ Herbst, Robert, Privatdozent, Assistenzarzt der Med. Univ.-Poliklinik, Königsberg i. Pr., Alte Pillauer Landstr. 3b.
384. „ „ Hering, E., Geh. Med.-Rat, Professor, Köln-Lindenthal, Stelzmannstraße 26.
385. „ „ Hermann, F., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen 1, Dobbenweg 4.

386. Herr Dr. Herrmann, August, Dr. med. et phil., Hamburg 26, Hammerlandstraße 37.
387. „ „ Herxheimer, Professor, Wiesbaden, Freseniusstraße 17.
388. „ „ Herzog, Fritz, Chefarzt des städt. Krankenhauses Offenburg.
389. „ „ Herzog, Paul, Med. Klinik, Zagreb (Jugoslawien).
390. „ „ Hess, Hans Heinrich, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Nauheim, Kurstraße 14.
391. „ „ Hess, K., San.-Rat, Bad Nauheim, Kurstraße 14.
392. „ „ Hess, Otto, Professor, Bautzen, Wallstraße 7.
393. „ „ Hess, Otto, Professor, Direktor der Städtischen Krankenanstalten, Bremen.
394. „ „ Hesse, A., San.-Rat, Bad Kissingen, Prinzregentenstraße.
395. „ „ Hessel, Georg, Assistent der Städtischen Krankenanstalten Frankfurt a. M., Unter den Platanen 7.
396. „ „ Hetényi, Stephan, Primarius d. Charité-Poliklinik, Assistent der I. Med. Klinik, Budapest V, Vilmosczászár ul. 48.
397. „ „ Hetzer, Walter, Merseburg, Gotthardtstraße 37.
398. „ „ Heubner, W., Professor, Pharmakolog. Institut der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28.
399. „ „ Heupke, Wilhelm, Priv.-Dozent, Buchschlag i. H., Bogenweg 12.
400. „ „ Heye, Karl, Chefarzt des Asthmakrankenhauses M.-Gladbach, Regentenstraße 9.
401. „ „ Heymann, Paul, Facharzt für innere Krankheiten, Essen, Hindenburgstraße 81.
402. „ „ Hildebrand, Assistentarzt d. Med. Klinik, Frankfurt a. M.
403. „ „ Hildebrandt, Fritz, Professor, Gießen, Pharmakol. Institut, Hofmannstr. 5.
404. „ „ Hiller, Friedrich, Professor, München, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, Kunigundenstraße 55.
405. „ „ Hirsch, Paul, Professor, Oberursel (Taunus), Aumühlenstr. 2.
406. „ „ Hirsch, S., Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Sandhof, Frankfurt a. M., Brentanostraße 14.
407. „ „ His, Caspar, Geh. Med.-Rat, Prof., Lörrach i. B.
408. „ „ Hochrein, Max, Oberarzt, Med. Klinik, Leipzig.
409. „ „ Hock, Assistenzarzt am St. Elisabeth-Krankenhaus Bonn.
410. „ „ Höpfner, H., Oberarzt und Leiter der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Hameln (Weser).
411. „ „ von Hoesslin, H., Professor, Berlin NW 15, Fasanenstraße 27.
412. „ „ Hoestermann, E., Leit. d. inn. Abt. d. Städt. Bürgerhospitals u. Herzjesukrankenhauses, Trier, Kochstraße 3.
413. „ „ Hoff, F., Professor, Oberarzt der Med. Univ.-Klinik Königsberg i. Pr., Walterstraße 2 III.
414. „ „ Hohlweg, H., Professor, Köln, Gereonshof 17.
415. „ „ Holler, Gottfried, Dozent, Allg. Krankenhaus, Wien VIII, Alserstraße 27.
416. „ „ Holste, Arnold, Professor der Pharmakologie und Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität Belgrad, Bulevar Oslobodjenja 16.
417. „ „ Holtmeier, Otto, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, Bielefeld, Detmolder Straße 2.
418. „ „ Holzmann, Max, Ass. a. d. Med. Univ.-Klinik Zürich.
419. „ „ Homann, Ernst, Facharzt für innere Medizin, Leiter der inn. Abteilung des Krupp'schen Berthakrankenhauses Rheinhausen, Frimersheim (Niederrhein), Viktoriastr. 26.

420. Herr Dr. Hopmann, R., Privatdozent, dir. Arzt der inneren Abtlg. am Städtischen Krankenhaus, Köln-Mülheim, Prinz-Heinrich-Straße 2.
421. „ „ Hoppe, Gustav, Oberarzt der I. Inneren Abteilung am Krankenhaus Berlin-Westend, Berlin-Charlottenburg.
422. „ „ Hoppe-Seyler, Professor, Geh. Med.-Rat, Kiel, Forstweg 3.
423. „ „ Horn, Friedrich, Wiesbaden, Große Burgstraße 9.
424. „ „ Horster, Priv.-Dozent, Oberarzt der Med. und Nerven-klinik Würzburg.
425. „ „ Horsters, Privatdozent, Halle a. d. S., Lindenstraße 86.
426. „ „ Huber, Oskar, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Berlin-Schöneberg, Badensche Straße 56.
427. „ „ Hubert, Georg, Bad Nauheim, Sanatorium Groedel.
428. „ „ Hübener, G., Bad Nauheim, Karlstraße 23.
429. „ „ Hueck, Wilh., Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Lüdenscheid i. W., Siegesstraße 50.
430. „ „ Hülse, Professor, Med. Klinik, Halle a. d. S.
431. „ „ Hürter, Professor, Mainz, Auf der Bastei 3.
432. „ „ Hufschmidt, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, Barmen-Wuppertal, Engelstraße 11.
433. „ „ Hyjmans van den Bergh, Professor, Direktor der Med. Klinik Utrecht, Haliebaan 2.
434. „ „ Ignatowski, A., Professor, Belgrad, Jugoslavien, Deligradska 35.
435. „ „ Imhäuser, Priv.-Dozent, leitender Arzt der inneren Abteilung am Krankenhaus Milbitz in Gera, Hindenburgstr. 5 I.
436. „ „ Ingvar, Professor, Direktor der Med. Klinik Lund.
437. „ „ Isaac, Professor, Frankfurt a. M., Kettenhofweg 112.
438. „ „ Isenschmid, Professor, Bern, Hirschgraben 6.
439. „ „ Isserlin, M., Bad Soden i. T., Hauptstraße 6.
440. „ „ Jagió, N., Professor, Wien VIII, Schlösselgasse 22.
441. „ „ Jacob, Ludwig, Professor, Facharzt für innere Krankheiten, Bremen 1, Kohlhöckerstraße 11.
442. „ „ Jacobi, J., Privatdozent der Med. Klinik, Bonn.
443. „ „ Jagdhold, H., Dr. Lahmanns Sanatorium Weißer Hirsch, Dresden.
444. „ „ Jahn, Dietrich, Priv.-Dozent, I. Med. Klinik München, Ziemssenstraße.
445. „ „ v. Jaksch-Wartenhort, R., Hofrat, Professor, Prag II/1808, Fügnerplatz 5.
446. „ „ Jamin, E. F., Professor, Erlangen, Schillerstraße 25.
447. „ „ Jansen, B. C. P., Professor, Direktor des physiologisch-chemischen Institutes der Universität Amsterdam (Holland), Bachstraße 13.
448. „ „ Jansen, Wilhelm, Professor, Bonn, Kronprinzenstraße 39.
449. „ „ Janssen, S., Professor, Direktor des Pharmakologischen Institutes, Freiburg i. Br., Katharinenstraße 29.
450. „ „ Janssen, V., San.-Rat, Jena, Sofienstraße 1.
451. „ „ Jastrowitz, Halle a. S., Händelstraße 26.
452. „ „ Jelito, Fritz, leitender Arzt der inneren Abteilung des Diakonissenhauses, Mannheim, Augusta-Anlage 9.

453. Herr Dr. Jenke, Martin, Priv.-Doz., Oberarzt der Med. Klinik, Freiburg i. Br., Albertstraße 4.
454. „ „ Jessen, F., Professor, Geh. San.-Rat, Aumühle b. Hamburg, Pfingstholzallee 5.
455. „ „ Jessen, H., leitender Arzt des Waldsanatoriums, Davos.
456. „ „ Jezler, Adolf, Priv.-Dozent, I. Assistent der Med. Klinik Basel.
457. „ „ Joachim, Gerhard, Professor, Königsberg, Schillerstr. 19 a.
458. „ „ Joerdens, Gustav, San.-Rat, leitender Arzt des Städtischen Krankenhauses, Landshut i. B., Seligenthaler 7.
459. „ „ Johannessohn, Fritz, Mannheim-Feudenheim, Nadlerstr. 40.
460. „ „ John, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marien-Krankenhaus, Mülheim a. d. Ruhr, von-Papen-Straße 7.
461. „ „ Jürgens, Georg, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses Urban, Berlin-Zehlendorf, Gartenstraße 6.
462. „ „ Jung, Willi, Chefarzt des Willehadhauses vom Roten Kreuz und leit. Arzt der inneren Abteilung, Bremen, Osterstraße 1.
463. „ „ Käding, Kurt, Privatdozent, Oberarzt, Med. Klinik, Delmenhorst.
464. „ „ Kämmerer, Hugo, Professor, München, Hundingstraße 6.
465. „ „ Kahler, Hermann, Priv.-Dozent, Wien IX, Günthergasse 1.
466. „ „ Kahn, Walter, Tel-Aviv, Hotel Métropole, Palästina.
467. „ „ Kaliebe, Hans, Facharzt für innere Medizin, Ostseebad Kolberg, Friedrichstraße 7.
468. „ „ Kähler, Darmstadt.
469. „ „ Kalk, Heinz, Priv.-Doz., Berlin W 62, Burggrafenstraße 2 a.
470. „ „ Kalsner, Wilhelm, Marienbad, Hotel Paris.
471. „ „ von Kapff, Wilhelm, Bad Kissingen.
472. „ „ Karakascheff, J., Direktor des Roten-Kreuz-Spitals Sofia, Uliza Zor Schischmann 21.
473. „ „ Karcher, Basel, Eulerstraße 33.
474. „ „ Karger, Kurt, Facharzt für innere Krankheiten, Magdeburg, Otto von Guericke-Straße 101.
475. „ „ Katsch, G., Professor, Direktor der Med. Klinik, Greifswald.
476. „ „ Katz, Theodor, Facharzt f. innere Krankheit., Frankfurt a. M., Cronberger Straße 46.
477. „ „ Kauffmann, Friedrich, Professor, Oberarzt der II. med. Klinik Berlin NW 6.
478. „ „ Kauffmann, Fritz, Mannheim, M 7. 16.
479. „ „ Kaufmann, Karl, Wehrwald, bad. Schwarzwald, leitender Arzt im Sanatorium.
480. „ „ Kaufmann, Walter, Hamburg, Oderfelderstraße 5.
481. „ „ Kayser-Petersen, J. E., Priv.-Doz., Oberarzt d. Tuberkulose-Fürsorgestelle an der Med. Univ.-Poliklinik u. d. Tuberkuloseklinik Jena, Hindenburgstraße 19.
482. „ „ Keller, A., Leiter der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Mannheim N 7. 12.
483. „ „ Keller, Josef, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.
484. „ „ Kellersmann, Franz, Osnabrück, Schillerstraße 12.
485. „ „ Kels, Richard, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses Uerdingen, Krefeld, Ostwall 111.
486. „ „ Kemmerich, A., Bremen, Utbremerstraße 154 b.

487. Herr Dr. Kerschensteiner, Hermann, Geh.-Rat, Univ.-Professor, ärztl. Direktor d. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, München 23, Kölner Platz 1.
488. „ „ Keuper, E., leitender Arzt am Evang. Krankenhaus, Düsseldorf, Hohenzollernstraße 26.
489. „ „ Keysselitz, Aachen, Wilhelmstraße 73.
490. „ „ Kindermann, Karl, Berlin-Grünwald, Hohenzollern-damm 63.
491. „ „ Kionka, Heinrich, Professor, Jena, Beethovenstraße 32.
492. „ „ Kipfer, Robert, Spezialarzt für Innere Medizin, Bern, Rabenthalstraße 45.
493. „ „ Kirchner, Sanatorium Nerotal, Wiesbaden.
494. „ „ Kisch, Bruno, Professor, Krankenanstalt Lindenburg, Köln-Lindenthal.
495. „ „ Kissling, Bad Oeynhausen.
496. „ „ Kissling, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses Mannheim.
497. „ „ Klee, Professor, Chefarzt an den Städt. Krankenanstalten, Elberfeld-Wuppertal.
498. „ „ Klein, Otto, Dozent, Allg. Krankenhaus II, Klinik Nonnenbruch, Prag.
499. „ „ Kleinschmidt, E., Geh. San.-Rat, Chefarzt der Städt. Krankenanstalt, Elberfeld, Bankstraße 18.
500. „ „ Klemperer, G., Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der IV. Med. Klinik u. d. Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin W 62, Kleiststraße 2.
501. „ „ Klemperer, Leo, Karlsbad (C.S.R.).
502. „ „ Klewitz, Professor, Med. Univ.-Poliklinik, Marburg a. d. L.
503. „ „ Klingmüller, Privatdozent, Berlin-Wannsee, Bismarckstraße 65.
504. „ „ Klotz, Lothar, leitender Arzt der inneren Abteilung des evangelischen Krankenhauses Köln-Kalk (Krankenhaus). Privatadresse: Hohenstaufenring 59.
505. „ „ Klütsch, M., Chefarzt d. inn. Abt. d. Städt. Josephshospitals, Oberhausen (Rhld.), Elsestraße.
506. „ „ Knipper, Th., Facharzt für Innere- und Nerven-erkrankungen, Wesel, Fluthgrafstraße 21.
507. „ „ Knipping, Professor, Hamburg, Krankenhaus Eppendorf.
508. „ „ Koch, Eberhard, Professor, Abteilungsvorstand des Kerckhoff-Herzforschungs-Institutes Bad Nauheim.
509. „ „ Koch, Felix, Facharzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Wilhelmstraße 50.
510. „ „ Koch, Friedrich, Professor, Oberarzt der Med. Klinik, Frankfurt a. M. Süd 10, Paul-Ehrlich-Straße 50.
511. „ „ Koch, Karl Egon, Köln, Am Südpark 31.
512. „ „ Koch, Paul, Wuppertal-Barmen, Bleicherstraße 16.
513. „ „ Köhler, Alban, Professor, Wiesbaden, Thelemannstraße 3.
514. „ „ Königer, Prof., Med. Klinik, Erlangen, Löwenichstraße 21.
515. „ „ Koepke, Karl, Darmstadt, Kiesstraße 90.
516. „ „ Koerber, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Bayreuth, Kulmbacher Straße 23.
517. „ „ Kohler, Rudolf, Professor, Rathenow a. H.
518. „ „ Kohlmann, Gerd, Med.-Rat, dir. Arzt des Staatskrankenhauses, Oldenburg, Herbartstraße 1.
519. „ „ Korach, Professor, Hamburg, Hartungstraße 1.

520. Herr Dr. v. Koranyi, Alex., Professor, Budapest IV, Vacinca 42, Med. Univ.-Klinik.
521. „ „ Korbsch, Roger, Facharzt für innere Krankheiten, Chef-
arzt am St. Elisabeth-Krankenhaus, Oberhausen,
Stöckmannstraße 124.
522. „ „ Kort, Paul, Essen, Mackensenstraße 18.
523. „ „ Kosterlitz, Hans, Assistent der I. Med. Klinik der Charité
Berlin.
524. „ „ Kowitz, Hans Ludwig, Professor, Chefarzt am Städtischen
Krankenhaus, Frankfurt a. d. Oder, Wildenbruchstr. 2.
525. „ „ Krafft, Karl, Ludwigshafen, Anilinstraße 4.
526. „ „ Kraft, H., Prof., Stuttgart O., Hackländerstraße 33 I.
527. „ „ Kraus, E., Prof., Chefarzt am Knappschaftskrankenhaus,
Sulzbach (Saar).
528. „ „ Kraus, Emil, Primärarzt, Teplitz-Schönau, Bergstraße 2.
529. „ „ Kraus, Friedrich, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der
II. Med. Klinik, Berlin NW 6, Brückenallee 7.
530. „ „ Kraus, Friedrich, Professor, Karlsbad (C. S. R.).
531. „ „ Krause, Franz, Assistent der Med. Klinik, Freiburg i. Br.
532. „ „ v. Krehl, L., Geh.-Rat, Professor, Heidelberg, Hainsbach-
weg 5.
533. „ „ Kreitmair, H., Vorstand des Pharmakologischen Labo-
ratoriums der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt.
534. „ „ Kremser, E., San.-Rat, Sülzhayn-Steierberg (Harz), Sana-
torium Stubbe.
535. „ „ von Kress, Hans, Assistenzarzt der II. Med. Klinik,
München, Ziemssenstraße 1a.
536. „ „ Kretz, Johannes, Primarius, Vorstand der medizinischen
Abteilung am allgemeinen Krankenhaus, Linz a. D.,
Schillerstraße 9.
537. „ „ Krieger, Heinz, Kronach.
538. „ „ Kroetz, Christian, Prof., Direktor des Städt. Kranken-
hauses Altona, Museumstraße 23.
539. „ „ Krone, Sooden a. d. Werra, Ärztliches Fremdenheim.
540. „ „ Krüskemper, Chefarzt der inneren Abteilung des St. Bern-
wardskrankenhauses in Hildesheim.
541. „ „ Kuckro, Wiesbaden, Rathausstraße 5.
542. „ „ Kühn, San.-Rat, Badearzt, Neuenahr.
543. „ „ Kühnau, Wilh., Chefarzt des Augusta-Hospitals, Breslau 16,
Parkstraße 17.
544. „ „ Külbs, Prof., Direktor d. Med. Klinik Köln, Augusta-Hospital,
Hohenzollernring 79.
545. „ „ Küpferle, Professor, Freiburg i. Br., Johanniterstraße 1.
546. „ „ Kürten, Professor, Halle a. d. S., Wettiner Straße 12.
547. „ „ Kuhn, Paul, Facharzt für innere Krankheiten, Rastatt i. B.,
Karlsruher Straße 2.
548. „ „ Kuhn, Ph., Direktor des Hyg. Instituts, Gießen a. d. Lahn,
Am Steg 15.
549. „ „ Kunstmann, Chefarzt des städt. Krankenhauses Pforzheim.
550. „ „ Kutschera-Aichbergen, Hans, Privatdozent, I. Med.
Klinik, Wien IX, Lazarettgasse 18.
551. „ „ Kyhlin, Krankenhausdirektor, Jönköping (Schweden).
552. „ „ Lampé, A. Eduard, Privatdozent, München, Uhlandstraße 8.
553. „ „ Lampe, Walter, Facharzt für innere Krankheiten, Direktor
des Landeskrankenhauses in Eschwege, An den Anlagen 2.
554. „ „ Lampert, Heinrich, Privatdozent, Oberarzt an der Med.
Univ.-Poliklinik u. Univ.-Inst. f. Physikalische Therapie,
Frankfurt a. M.

555. Herr Dr. Landgraf, Wolfenbüttel, Schloßplatz 3.
556. „ „ Lang, Edmund, Facharzt f. inn. Krankheiten, Regensburg, Krebsgasse 2.
557. „ „ Langbein, R., Badenweiler.
558. „ „ Lange, Fritz, a. o. Univ.-Professor, Oberarzt der I. Med. Klinik, München, Ziemssenstraße 1a.
559. „ „ Lange, Jérôme, Professor, Chefarzt am Diakonissenhaus, Leipzig C 1, Ferd.-Rhode-Straße 30.
560. „ „ Langebartels, Gustav, Bad Nauheim, Kurstraße 19.
561. „ „ Langendorff, H. W., Direktor des Städt. Krankenhauses, Konstanz.
562. „ „ Laqueur, E., Professor, Pharmakol. Institut, Amsterdam.
563. „ „ Latz, B., Wiesbaden, Sanatorium Nerotal.
564. „ „ Lauda, Ernst, Priv.-Dozent, Wien, II. Med. Univ.-Klinik, Alserstraße 41.
565. „ „ Lauter, Sigismund, Professor, Berlin-Wilmersdorf, Paratzerstraße 12.
566. „ „ Lawaczek, Professor, Chefarzt des Sanatoriums Hochstein, Oberschreiberhau, Riesengebirge.
567. „ „ Lazarus, Paul, Professor, Radiologische Klinik, Berlin-Grünwald, Winklerstraße 24.
568. „ „ Lebermann, Ferdinand, Würzburg, Haugerring 17, part.
569. „ „ Leendertz, Privatdozent, Elbing.
570. „ „ Leffkowitz, Max, Assistenzarzt der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit-Berlin, Thurmstraße 21.
571. „ „ Lehmann, Hellmuth, Edingen a. Neckar.
572. „ „ Lehnert, A., Berlin-Charlottenburg, Ahornallee 50.
573. „ „ Lehr, Ferdinand, Bad Nauheim, Küchlerstraße 7.
574. „ „ Leibowitz, O., leitender Arzt des Taunus-Sanatoriums Bad Homburg v. d. H.
575. „ „ Lemmel, Arthur, Chefarzt d. Knappschaftskrankenhauses, Rokittnitz b. Beuthen (Oberschles.).
576. „ „ Lentenegger, Friedrich, Med. Univ.-Klinik, Zürich (Schweiz).
577. „ „ Lenz, E., Vulpera (Engadin).
578. „ „ Leopold, Gustav, Kurhaus Hohenlohe, Mergentheim.
579. „ „ Lepehne, Professor, Königsberg, Hohenzollernstraße 11 I.
580. „ „ Lethaus, Oberarzt, Bad Nauheim, Kornitzky-Stift.
581. „ „ Leube, Max, Hofrat, Stuttgart, Spittlerstraße 6.
582. „ „ Levi, Ludwig, Offenbach a. M., Frankfurter Straße 42.
583. „ „ Levy, Ludwig, Oberarzt, Budapest 5, Szalay utca 3.
584. „ „ Lexer, Geh. Med.-Rat, Professor, Chirurgische Klinik, München.
585. „ „ Lichtwitz, L., Professor, Vorstand der inneren Abteilung des Montenore Hospitals, New York.
586. „ „ Liebermeister, G., dirigierender Arzt, Düren, Roonstr. 8.
587. „ „ Liebermeister, Karl H., Bad Oeynhausen, Hindenburgstraße 29.
588. „ „ Liebmann, Erich, Dozent an der Universität Zürich, Tödistraße 38.
589. „ „ Liesenfeld, Fridolin, Chefarzt der inneren Abteilung des Anna-Hospitals in Wanne-Eickel (Westf.).
590. „ „ Lignitz, Wilhelm, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Eilenburg.

591. Herr Dr. Lindemann, Alfred, leit. Arzt d. inn. Abt. d. Elisabeth-Krankenhauses, Essen, Huysen-Allee 38.
592. „ „ Lindpaintner, Koblenz, Hindenburgstr.
593. „ „ Link, Stadt-Ober-Med.-Rat, Freiburg i. Br., Burgunderstraße 8.
594. „ „ Lippitz, Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Alte Pillauer Landstraße 5.
595. „ „ Lippmann, Arthur, Prof., leitender Oberarzt der Medizin. Poliklinik am Krankenhaus St. Georg, Hamburg 39, Agnesstraße 53.
596. „ „ von Lippmann, Richard, Chefarzt der inneren Abteilung der Diakonissen-Anstalt, Frankfurt a. M. 1, Bleichstr. 52.
597. „ „ von Lobenstein, Konstanz.
598. „ „ Löffler, Wilhelm, Universitäts-Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Zürich, Zürichbergstraße 44.
599. „ „ Löhr, G., phil. et med., Freiburg i. Br., Med. Klinik.
600. „ „ Löhr, Hans, Bethel bei Bielefeld, Diakonissen-Anstalt „Josepha“.
601. „ „ Löning, F., Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Harburg, Wilhelmsburg 1.
602. „ „ Loeser, Arnold, Dr. phil., Pharmakologisches Institut, Freiburg i. Br., Katharinenstraße 29.
603. „ „ Löwenstein, Wilfried, Facharzt für innere Krankheiten, Wien VI, Windmühlgasse 14.
604. „ „ Löwy, Julius, Universitätsprofessor, Vodúkova, Palais Novak, Prag II.
605. „ „ Lommel, Professor, Direktor, Med. Univ.-Poliklinik, Jena, Gutenbergstraße 1.
606. „ „ Lorand, Arnold, Karlsbad (C.S.R.).
607. „ „ Lorenz, H., Prof., Direkt. d. Med. Klinik, Graz, Elisabethstr. 16.
608. „ „ Lorenz, H. E., Facharzt f. inn. Krankheiten u. Röntgenologie, Breslau, Steinstraße 3/5.
609. „ „ Lorenz, Hanns, Niederfischbach (Bezirk Koblenz), Hauptstraße 46.
610. „ „ Lossen, Josef, Chefarzt des Josephspitals Bochum, Kaiser-Wilhelm-Straße 28.
611. „ „ Lublin, Alfred, Prof., Oberarzt d. Med. Klinik, Greifswald, Wolgasterstraße 90.
612. „ „ Lucke, Hans, Privatdozent a. d. Med. Klinik, Göttingen.
613. „ „ Lüdecke, Sanitätsrat, Remscheid, Alleestraße 101.
614. „ „ Lürmann, Assistenzarzt der Med. Klinik, Frankfurt a. M.
615. „ „ Ludwig, Bürgerspital, Med. Klinik Basel.
616. „ „ Lueg, Werner, Professor, Abteilungsvorstand des Kerckhoff-Herzforschungs-Instituts, Bad Nauheim.
617. „ „ Lundberg, E., Dozent, Serafimerlasarettet, Stockholm.
618. „ „ Lurz, Ludwig, leitender Arzt am Krankenhaus Aschaffenburg. Grünwaldstraße 5.
619. „ „ Lušický, Luer, Kliniki Pristav, Zagreb, Draskonicéon W.
620. „ „ Lydtin, H., Facharzt für innere Krankheiten, Partenkirchen.
621. „ „ Lydtin, Kurt, Professor, I. Med. Klinik, München,
622. „ „ Magnus-Alseben, Universitäts-Professor, Würzburg, Annastraße 9.
623. „ „ Magnus-Levy, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin NW 6, Karlstraße 5b.
624. „ „ Mainzer, Fritz, Médecin-en-chef au Nouvel Hôpital Israelite. Alexandria (Egypte), 56 Rue Fouad 1er.

625. Herr Dr. Mancke, Rudolf, Assistent der Med. Klinik, Leipzig.
 626. „ „ van der Mandele, L. J., s'Gravenhage, Holland, Suriname-
 straat 19.
 627. „ „ Mann, Wilhelm, Oberarzt der Med. Abteilung des Städt.
 Krankenhauses I, Hannover, Schneiderberg 22.
 628. „ „ Mannhardt, Gilbert, Facharzt für innere Medizin, Ham-
 burg 36, Dammtorstraße 27.
 629. „ „ Mantz, Jos., Facharzt für innere Krankheiten, Offenbach a.M.,
 Hermann-Göring-Straße 21.
 630. „ „ Marchand, F., Facharzt für innere Medizin, Herford
 (Westfalen), Janup 8.
 631. „ „ Maring, Leo, Chefarzt der allg. Ortskrankenkasse, Koblenz,
 Roonstraße 5.
 632. „ „ Mark, R., Privatdozent, Breslau, Med. Klinik,
 Hobrechtufer.
 633. „ „ Markwalder, J., Dr. med. et phil., Baden (Schweiz).
 634. „ „ Martin, Alfred, Bad Nauheim, Parkstraße 15.
 635. „ „ Martini, Professor, Med. Univ.-Klinik, Bonn (Rhein).
 636. „ „ Marx, H., Priv.-Dozent, Med. Klinik Heidelberg.
 637. „ „ Massini, R., Professor, Basel, Missionsstraße 3.
 638. „ „ Masing, Professor, Direktor der Med. Klinik, Dorpat
 (Estland), Gartenstraße 28.
 639. „ „ Matzkait, Herbert, Riga (Livland), Gr. Neustraße 24—4.
 640. „ „ Mauel, W., Köln-Mülheim, Bergisch-Gladbacher Str. 9.
 641. „ „ May, Rich., Professor, München 50, Heinrich-Vogel-Str. 1
 (Prinz Ludwigshöhe).
 642. „ „ May, Wilh., San.-Rat, leit. Arzt des Wildbades Kreuth
 (Oberbayern).
 643. „ „ Mayer, Erich, Facharzt für innere Krankheiten,
 Frankfurt a. M., Bockenheimer Anlage 49.
 644. „ „ Mayer, Ernst, Mainz, Schloßstraße 8.
 645. „ „ Mayer, Kurt, Facharzt f. inn. Medizin, Gießen, Liebigstr. 3.
 646. „ „ Mayer-List, Rud., Geh. San.-Rat, Stuttgart, Herdweg 15.
 647. „ „ Meinertz, Professor, Worms a. Rh., Renzstraße 30.
 648. „ „ Merkel, Ferdinand, Stuttgart, Herdweg 11.
 649. „ „ Mertz, Geh. San.-Rat, leitender Arzt des Bürgerhospitals,
 Saarbrücken, Beethovenstraße 15.
 650. „ „ Meschede, Facharzt für innere Krankheiten am St. Marien-
 hospital Hamm (Westf.).
 651. „ „ Meseth, Otto, Spezialarzt für Kinder- und innere Krank-
 heiten, Bamberg, Markusstraße 23.
 652. „ „ Metge, Chefarzt des Städt. Krankenhauses zu Parchim i. M.
 653. „ „ Meuret, Tuttlingen.
 654. „ „ Meyer-Börnecke, leitender Arzt im Luther-Stift zu Frank-
 furt (Oder), Fürstenwalder Straße 21.
 655. „ „ Meyer, Ernst, Berlin-Charlottenburg, Savignyplatz 11.
 656. „ „ Meyer, Ernst, Nervenarzt, Saarbrücken 3, Dudweiler Str. 9II.
 657. „ „ Meyer, Fritz, Assistent der Med. Klinik, Köln, Gleueler-
 straße 127.
 658. „ „ Meyer, Hans, Prof., Städt. Krankenh., Bremen, Parkallee 73.
 659. „ „ Meyer, Hans, Facharzt für innere Krankheiten, Koblenz,
 Kaiser-Wilhelm-Ring 40.
 660. „ „ Meyer, Paul, Frankfurt a. M.
 661. „ „ Meyerstein, W., Professor, Kassel, Kaiserstraße 15.
 662. „ „ Meythaler, Friedrich, Priv.-Dozent, Med. Univ.-Klinik,
 Rostock.
 663. „ „ Mezger, Hans, München 2 SW, St. Paulsplatz 5.

664. Herr Dr. Michaelsen, O., Wiesbaden, Wilhelmstraße 46.
665. „ „ Michaud, Professor, Lausanne, Rue du Lion d'or 4.
666. „ „ Miculicic, M., phil. et med., o. ö. Univ.-Prof., Pharmakol. Institut, Zagreb (Jugoslawien), Vocarsca-cesta 97.
667. „ „ Minnich, Montreux, Place de la paix.
668. „ „ Misgeld, J., dirigierender Arzt der inneren Abteilung des St. Marien-Krankenhauses, Berlin-Treptow, Defreggerstr. 2.
669. „ „ Moerchen, Friedr., Nervenarzt, Wiesbaden-Sonnenberg, Schillerstr. 2.
670. „ „ Model, Richard, Kurarzt, Bad Tölz, Herderstraße 1.
671. „ „ Mohr, Wilhelm, Oberarzt am Städt. Krankenhaus in Hof a. S.
672. „ „ Moldenshardt, Hans, Facharzt für innere Krankheiten und leitender Arzt der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses, Wernigerode a. Harz.
673. „ „ Moll, Karl, Facharzt für innere Krankheiten, Aachen, Heinrichsallee 24.
674. „ „ Mollow, W., Professor, Direktor der inneren Klinik der Universität Sofia, Bulgarien.
675. „ „ von Monakow, P., Privatdozent, Zürich 1, Theaterstraße 14.
676. „ „ Moog, Otto, Professor, Chefarzt d. inn. Abtlg. d. Kreis-Krankenhauses Prenzlau (Uckermark).
677. „ „ Moos, Professor, Chefarzt der inneren Abteilung des Luisenhospitals Aachen.
678. „ „ Morawitz, Paul, Prof., Direktor der Med. Klinik, Leipzig, Beethovenstraße 31.
679. „ „ Moritz, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Klinik Köln-Lindenthal, Fürst-Pückler-Straße 4.
680. „ „ Morgenstern, Kurt, Stadt-Med.-Rat, Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Aue i. Sa.
681. „ „ Mory, E., Saarbrücken 5, Krankenhaus Rastpfuhl.
682. „ „ Mücke, Willy, Marine-General-Oberarzt, Facharzt für innere Krankheiten, Wilhelmshaven, Kaiserstraße 104.
683. „ „ Müller, A., San.-Rat, München-Gladbach, Hohenzollernstraße 143.
684. „ „ v. Müller, Friedrich, Geh. Rat, Professor, München, Bavariaring 47.
685. „ „ Müller, H. R., Priv.-Dozent, Oberarzt der Med. und Nerven-klinik Würzburg.
686. „ „ Müller, Heinrich, Prosektor des Städt. Krankenhauses Mainz.
687. „ „ Müller, Johannes, Professor, Nürnberg, Uhlandstr. 13 II.
688. „ „ Müller, L. R., Professor, Med. Klinik, Erlangen.
689. „ „ Müller, Leo, Oberarzt, Direktor des Städt. Krankenhauses, Baden-Baden.
690. „ „ Müller, Pius, Chefarzt der Kuranstalt Neu-Wittelsbach, München 19, Romanstraße 11 II.
691. „ „ Müller, Siegfried, Stabsarzt, z. Z. Berlin, II. Med. Klinik der Charité.
692. „ „ Müller, Walter, Leipzig N 22, Kaiser-Friedrich-Straße 15.
693. „ „ Münch, Hubert, Bad Warmbrunn.
694. „ „ Munk, Professor, Berlin NW 6, II. Med. Klinik d. Charité.
695. „ „ Naab, Chefarzt des Deutschen Krankenh. in Konstantinopel, Türkei.
696. „ „ Naegeli, O., Professor, Direktor der med. Klinik, Zürich, Schmelzberg 40.
697. „ „ Nagel, J., Chefarzt am Elisabethhospital, Bochum.
698. „ „ Nagel, Wilhelm, Bonn (Rhein), Theaterstr. 5.

699. Herr Dr. von Neergaard, Kurt, Privatdozent, Zürich, Merkurstr. 70.
700. „ „ Neisser, Ernst, Professor, Berlin.
701. „ „ Neu, Jos., Facharzt f. inn. Krankh., Stuttgart, Johannesstr. 26.
702. „ „ Neubauer, Otto, Professor, München, Kölner Platz 1.
703. „ „ Neuberg, Oberarzt, Arzt für Magen-, Darm-, Stoffwechsel- und Blutkrankheiten, Amsterdam, Teniersstraat 5.
704. „ „ Neumann, Alfr., Wien, Berggasse 27.
705. „ „ Neumann, J., Hamburg, Esplanade 40.
706. „ „ Neumayer, Professor, München, Herzog-Wilhelm-Straße 28.
707. „ „ Niemann, Spezialarzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Schillerplatz 2.
708. „ „ Niemeier, Richard, leitender Arzt des Knappschafts-Sanatoriums, Helmarshausen.
709. „ „ Niekau, Prof., Med. Klinik, Eßlingen a. Neckar, Panoramastraße 43.
710. „ „ Niessen, Sanitätsrat, Bad Neuenahr.
711. „ „ Niessl von Mayendorf, Professor, Leipzig, Kurprinzstr. 4.
712. „ „ Nissen, Karl, Stabsarzt, leitender Arzt der inneren Abteilung am Standortlazarett Berlin-Steglitz, Schloßstraße 76.
713. „ „ Nock, Hans, Chefarzt der Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Rastatt.
714. „ „ Nolte, Bonn, Lonstraße 15.
715. „ „ Nonnenbruch, Wilh., Professor, II. Deutsche Med. Klinik, Prag II, Heinrichsgasse 32.
716. „ „ von Noorden, Geh. Med.-Rat, Professor, Wien, Hasenauerstraße 26.
717. „ „ Noeggerath, Karl, Prof., Univ.-Kinderklinik, Freiburg i. B.
718. „ „ Nord, Folke, Med. Dir. d. Med. Abtlg. d. Provinzkrankenhauses Uddevalla, Schweden.
719. „ „ Nourney, Hermann, Facharzt für innere Krankheiten, Schwelm i. Westfalen, Hermann-Göring-Straße 74.
720. „ „ Nothmann, Martin, a. o. Professor, Med. Univ.-Klinik, Breslau, Charlottenstraße 32.
721. „ „ Oberdisse, Med. und Nervenklinik Würzburg.
722. „ „ Oberwinter, leitender Arzt der inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses, Gelsenkirchen, Munckelstr. 15.
723. „ „ Oehme, K., Professor, Med. Univ.-Poliklinik, Heidelberg, Bergstraße 64.
724. „ „ Oestreich-Sieglar, Carl, Facharzt für innere Krankheiten, Kassel, Obere Königstraße 11.
725. „ „ Oettel, Heinz, Assistent am pharmakologischen Institut Berlin, Dorotheenstr. 28.
726. „ „ Offenbacher, R., Fürth i. B., Friedrichstr. 9.
727. „ „ Olpp, Professor, Deutsches Inst. f. ärztl. Mission, Tübingen.
728. „ „ Oltendorf, Bernhard, Facharzt für innere Krankheiten, Berlin-Halensee, Westfälische Straße 61.
729. „ „ Opitz, Facharzt für innere Krankheiten, Celle.
730. „ „ Opitz, Wilhelm, Kurarzt in Marienbad, Villa Opitz.
731. „ „ Oppermann, Th., Professor, Hannover, Bischofholer Damm 88.
732. „ „ Ortman, Carl, Köln, Eisenstraße 12.
733. „ „ Orzechowski, Chefarzt d. Städt. Krankenhauses, Ratibor.
734. „ „ Otten, Professor, Direktor d. Med. Klinik, Krankenhaus Altstadt, Magdeburg, Gr. Diesdorfer Straße 5.

735. Herr Dr. Paal, H., Med. Poliklinik Heidelberg, Zeppelinstraße 14.
736. „ „ Pässler, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Dresden-Friedrichstadt, Beuststraße 9.
737. „ „ Paetzel, Hugo, Oberarzt und leitender Arzt der inneren Abteilung d. Knappschaftslazarets, Hindenburg (O.-S.) Kronprinzenstraße 295.
738. „ „ Pal, Jaques, Professor, Allgem. Krankenhaus, I. Med. Abt., Wien, Garnisongasse 3.
739. „ „ Panzel, Adolf, z. Z. St. Goar, Direktor des städtischen Krankenhauses in Zittau i. Sa.
740. „ „ Pannhorst, Rudolf, Assistenzarzt der Med. Klinik Greifswald.
741. „ „ Parade, G. W., Priv.-Doz., Breslau 16, Hobrechtufer 4.
742. „ „ Parrisius, Professor, Essen-Steele, Knappschaftskrankenhaus.
743. „ „ Patzig, Bernhard, Abtlgs.-Leiter am Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung, Berlin-Buch, Parkstr. 21.
744. „ „ Pauchand de Bottens, Zürich 8, Seefeldstraße 33.
745. „ „ Paulsen, Peter, Facharzt für innere Krankheiten, Braunschweig, Bohlweg 73.
746. „ „ Pedolin, Arosa, Kindersanatorium.
747. „ „ von Pein, H., Medizinische Klinik Heidelberg.
748. „ „ Peiser, Friedrich, Leverkusen-Wiesdorf (Niederrhein).
749. „ „ Pendl, Fritz, Marienbad, Hotel Stöhr.
750. „ „ Perger, Hans, Dr. med., Krefeld, Ostwall 27.
751. Frl. „ Perscheid, Elisabeth, Fachärztin für innere und Nervenkrankheiten, Danzig-Langfuhr, Heiligenbrunnenweg 43.
752. Herr „ Pette, Heinrich, Professor, Hamburg, Allg. Krankenhaus St. Georg.
753. „ „ Petschacher, Ludwig, a. o. Univ.-Professor, Salzburg, Auerspergstraße 27.
754. „ „ Petow, Helmuth, a. o. Professor für innere Medizin an der Universität Berlin W 15, Meineckestraße 16—17.
755. „ „ Pfannkuch, Friedr., leit. Arzt der inneren Abteilung des Diak.-Krankenhauses Kassel, Kronprinzenstraße 10.
756. „ „ Pfeifer, Wilh., San.-Rat, Bad Schwalbach.
757. „ „ Pfeiffer, Bernhard, Riga, Briot Cariela 25.
758. „ „ Pfeiffer, Wilh., Professor, Direktor der Städt. Krankenanstalten, Essen (Ruhr), Huyßenallee 68.
759. „ „ Pfeil, E., Chefarzt, Leuna bei Merseburg.
760. „ „ Philipp, Rudolf, Tetschen an der Elbe.
761. „ „ Philippi, Emil, Wiesbaden, Rheinstraße 15.
762. „ „ Pick, Alois, Professor, Wien I, Rudolfstraße 12.
763. „ „ Pielsticker, Felix, Essen (Ruhr).
764. „ „ Pierach, Alexander, Assistent an der II. Med. Klinik, München 2 SW, Lindwurmstr. 2.
765. „ „ Pilling, Sanatorium Nerotal, Wiesbaden.
766. „ „ Plagge, K., Generaloberarzt a. D., Bad Homburg, Brendelstraße 21.
767. „ „ Plesch, Joh., Prof., Ober-Reg.-Rat, Berlin W 62, Budapester Straße 22/23.
768. „ „ Plessmann, Bad Salzuflen, Parkstraße 12.
769. „ „ Pletnow, Prof., Ordinarius f. inn. Med., Universität, Moskau.
770. „ „ Poetz, Th., Facharzt für innere Krankheiten, Remscheid, Bruderstraße 13.
771. „ „ Pohle, Ernst A., Professor der Radiologie University of Wisconsin Madison, Wisconsin.
772. „ „ Pollack, Fr., Aachen, Mittelstraße 16.

773. Herr Dr. Porges, Otto, Professor, Wien IX, Schwarzspanierstraße 7.
774. „ „ Port, Fr., Professor, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Augsburg, Fröhlichstraße 8.
775. „ „ Potjan, Heribert, leitender Arzt der inneren Abtlg. des Marienhospitals Soest, Helle 3.
776. „ „ Preiser, Spez.-Arzt f. inn. Krankh., Stettin, Pölitzerstr. 3.
777. „ „ Preuschoff, Paul, Oberarzt, Sekundärarzt am Strahleninstitut der A.O.K. Düsseldorf, Hermann-Göring-Straße 1.
778. „ „ Pribram, Egon, Professor, Frankfurt a. M., Bockenheimer Anlage 1.
779. „ „ Pribram, Hugo, Professor, Allgem. Krankenhaus, Prag, Karlseckplatz.
780. „ „ Prym, O., Prof., Bonn a. Rhein, Rosenburgweg 16.
781. „ „ Pütz, Franz, Bonn, Beethovenstraße 29.
782. „ „ Quincke, Hannover, Ferdinandstraße 36.
783. „ „ Radt, Paul, Krankenhaus Moabit, Berlin NW 21, Turmstr. 21.
784. „ „ Raffauf, Karl J., Chefarzt d. inn. Abtlg., Krankenhaus Forst, Aachen.
785. „ „ Rapp, Fritz, Oberarzt, Ulm a. D., Steinhövelstraße 10 I.
786. „ „ Ratig, Helmut, Facharzt f. inn. Krankheiten, Magdeburg, Otto-von-Guericke-Straße 18.
787. „ „ Ratschow, Sekundärarzt der Med. Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona.
788. „ „ Raue, Friedrich, leitender Oberarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Werdau (Sachsen), Königswalderstraße 19.
789. „ „ Rautenberg, Ernst, Prof., Berlin-Dahlem, Humboldtstr. 35.
790. „ „ Rautmann, Hermann, Professor, Vorstand der inneren Klinik des Städt. Krankenhauses, Braunschweig.
791. „ „ Regelsberger, Univ.-Professor, Leiter der Röntgenabteilung der Med. Klinik, Erlangen.
792. „ „ Rehberg, Facharzt für innere Krankheiten, Leitender Arzt der inneren Abteilung des evang. Krankenhauses, Essen-Borbeck.
793. „ „ Remus, Alexander, Generaloberarzt, Chefarzt des Reichswehrlazarets Berlin-Tempelhof, Hohenzollernkorso 9.
794. „ „ Reichel, H., Bad Tölz, Marktstraße 9.
795. „ „ Reicher, K., Spezialarzt für Gallenblasen-, Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten, Frankfurt a. M., Steinweg 9. Vom 1./5.—1./10. Bad Mergentheim.
796. „ „ Reichmann, Prof., Krankenhaus Bergmannsheil, Bochum, Hattinger Straße 93.
797. „ „ Reinhart, Alfred, leitender Arzt der inneren Abteilung des Bürgerspitals Solothurn.
798. „ „ Reinhold, Chefarzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Peine.
799. „ „ Reinert, Sanatorium für innere Krankheiten und Nervenleiden, Stuttgart-Hohenwaldau-Degerloch.
800. „ „ Reinwein, Helmuth, Prof., Chefarzt der inneren Abteilung des Henriettenstiftes Hannover S, Geibelstraße 27.
801. „ „ van der Reis, Professor, Direktor der inneren Abteilung am Städt. Krankenhaus, Danzig, Dellbrückallee.
802. „ „ Reitter, Karl, Univ.-Professor, Primarius der I. internen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien XIII-1, Eitelberggasse 7.
803. „ „ Renner, Albrecht, Oberarzt der II. med. Abt. Altonaer Krankenhaus, Altona.

804. Herr Dr. Renner, O., Augsburg, Froelichstraße 10^{1/2}.
805. „ „ Restemeier, Wilhelm, Dortmund, Kuhstraße 8.
806. „ „ Retzlaff, Professor, Berlin W 30, Viktoria-Luise-Platz 10.
807. „ „ Reuss, Chefarzt, Facharzt für Lungen- u. Herzkrankheiten,
Stuttgart S., Königstraße 14.
808. „ „ Reye, Elgar, Professor, Hamburg 39, Maria-Louisen-Str. 41.
809. „ „ Rhode, Karl, San.-Rat, Bergisch-Gladbach, Krkhs. Maria Hilf.
810. „ „ Richarts, Professor und San.-Rat, Frankfurt a. M.,
Humboldtstraße 4.
811. „ „ Richter, Erich, Kiel, Schloßgarten 9—10.
812. „ „ Rick, Walter, München-Gladbach, Schillerstraße 75.
813. „ „ Ricken, leit. Arzt d. inn. Abtlg. d. Knappschafts-Kranken-
hauses, Gelsenkirchen.
814. „ „ Rieke, Fr., dirigierender Arzt der inneren Abteilung des
Städt. Krankenhauses, Landsberg (Warthe).
815. „ „ Rietschel, Hans, Univ.-Professor, Würzburg, Frauenland-
straße 12.
816. „ „ Rihl, J., Professor, Prag I, Valentinska ul. 9.
817. „ „ Rikl, Alexander, Facharzt für innere Krankh., leitender
Arzt der inneren Abt. des Marien-Hospitals zu Trier,
Kaiserstraße 17.
818. „ „ Ritter, Felix, Oberarzt, Marienhospital, Hagen i. W.,
Bahnhofstraße 9.
819. „ „ Risak, E., Allg. Krankenhaus, III. Med. Klinik, Wien I,
Grillparzerstraße 11-11.
820. „ „ Rischawy, Ernst, Primarius in Wittkowitz (Mährisch-Ostrau),
Podébradgasse 2, (C.S.R.)
821. „ „ Rodenacker, Georg, leitender Arzt der Krankenanstalten
der I. G. Farbenindustrie Wolfen (Kreis Bitterfeld).
822. „ „ Rodewyk, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten und
Strahlenbehandlung, leit. Arzt des St. Josephshospitals
Dortmund-Hörde, Gildenstraße 18.
823. „ „ Rohr, Karl, Oberarzt, Med. Universitätsklinik Zürich.
824. „ „ Rominger, Erich, Professor, Vorstand der Univ.-Kinder-
und Kinderpoliklinik, Kiel, Beselerallee 40a.
825. „ „ Römer, C., Professor, leit. Oberarzt am Allg. Kranken-
haus St. Georg, Hamburg 37, Mittelweg 88.
826. „ „ Römheld, Hofrat, leitender Arzt des Sanatoriums Schloß
Hornegg, Gundelsheim a. Neckar.
827. „ „ Römisch, Geh. San.-Rat, Basel (Schweiz), Güterstraße 82.
828. „ „ Rönsberg, Landes-Med.-Rat a. D., Facharzt für innere
Krankheiten, München, Briennerstraße 14 I.
829. „ „ Rosellen, Anton, Facharzt für innere Krankheiten, Ober-
hausen-Sterkrade, Marktstraße 22.
830. „ „ Rösler, Otto A., Professor für innere Medizin, Graz (Österr.),
Vorstand der II. Med. Abteilung, Schillerstraße 26.
831. „ „ Rollin, Franz, Hamburg, Jungfernstieg 24.
832. „ „ Roos, Herbert, Facharzt für innere Krankheiten, Simmern
i. Hunsrück.
833. „ „ Rosenbaum, E., Facharzt für innere Krankheiten,
Hannover, Georgstraße 34.
834. „ „ Rosenow, Georg, Professor, dirig. Arzt der inneren Abtlg.
des Hufeland-Hospitals der Stadt Berlin, Berlin-
Charlottenburg, Bleibtreustraße 19.
835. „ „ Rosenthal, Felix, Professor, Hamburg 37, Oderfelderstr. 22.
836. „ „ Rostoski, Otto, Professor, Direktor des Städt. Kranken-
hauses, Dresden A 1, Lüttichanstraße 32.

837. Herr Dr. Roth, Spitalarzt, Winterthur (Schweiz).
838. „ „ Rother, Jul., Professor, Berlin-Halensee, Kurfürstendamm 91.
839. „ „ Rothlin, Ernst, Privatdozent, Basel, Unterer Rheinweg 104.
840. „ „ Rothmann, Hans, Privatdozent, Med. Klinik, Halle a. S.
841. „ „ Rühl, Arthur, Priv.-Dozent für innere Medizin der II. Med. Klinik der Charité, Berlin.
842. „ „ Rüppel, Facharzt für innere Krankheiten, Solingen, Augustastraße 10.
843. „ „ Rütten, Felix, Neuenahr.
844. „ „ von Rützen-Kossitzkau, gen. von Koziczowsky, Hofrat, Bad Kissingen.
845. „ „ Ruhbaum, Polizei-Generaloberarzt, dir. Arzt der Inneren Abteilung des Staatskrankenhauses Berlin-Charlottenburg, Akazienallee 17.
846. „ „ Rumpf-Breuninger, Franz, Spez.-Arzt f. Säugl.- u. Kinderkrankheiten, Basel, Eulerstraße 42.
847. „ „ Runck, Franz, Facharzt für innere Krankheiten, Gotha.
848. „ „ Rusche, Hattingen (Ruhr), Friedrichstraße 20.
849. „ „ Sachs, Professor, Chefarzt d. Bremischen Heilstätte „Niedersachsen“, Mölln (Lauenburg).
850. Frl. „ Sachs, München 2 NO, Maximilianstraße 23 II.
851. Herr „ Sachnovics, Nicolai, London-Golders-Green, Western-Avenue NW 11.
852. „ „ Sack, Albert, Braunschweig, Helmstedterstraße 94.
853. „ „ Salén, Ernst, Dozent am Karolinska-Institut, Stockholm, St. Blasieholmhamnen 4a.
854. „ „ Salle, Berlin W 9, Martin-Luther-Straße 51.
855. „ „ Salomon, H., Professor, Buenos Aires, A. V. Alvear 3066.
856. „ „ Saltzman, Fredrik, leit. Arzt d. inn. Abtlg. des Städt. Maria-Krankenhauses, Helsingfors, Finnland, Nylandsgatan 15.
857. Frl. „ Samson, Gertrud, Hamburg 37, Hagedornstraße 14.
858. Herr „ Sander, A., Med.-Rat, München, Widenmayerstraße 14.
859. „ „ Sardemann, Adolf, Remscheid, Elberfelder Straße 63.
860. „ „ Sasse, A., Kottbus, Spreestraße 3.
861. „ „ Sattler, Waldemar, Facharzt f. Lungenkrankh., Darmstadt, Elisabethenstift.
862. „ „ Scabell, Albert, Sek.-Arzt der Chirurg. Univ.-Klinik, Bern, Bundesgasse 36 I.
863. „ „ Schack, leitender Arzt der inneren und der Röntgenabteilung des Evang. Krankenhauses, Saarbrücken 3.
864. „ „ Schade, Professor, Direktor des Instituts für Physikochemische Medizin der Universität Kiel, Beselerallee 11.
865. „ „ Schäfer, Hch., Facharzt für innere Krankheiten, Neusalz a. d. Oder, Berliner Straße 32.
866. „ „ Schäfer, Karl, Facharzt f. inn. Krankh., Kaiserslautern, Eisenbahnstraße 32.
867. „ „ Schaefer, Rudolf, Chefarzt der Klinik für innere und Nerven-Krankheiten am St. Johannishospital, Dortmund, Elisabethstraße 8.
868. „ „ Schäffer, Harry, Professor, Breslau 13, Reichspräsidentenplatz 6.
869. „ „ Schallert, Siegburg, Ringstraße 5.
870. „ „ Schaumann, Otto, Wiesbaden, Kapellenstraße 13.
871. „ „ Scheidemantel, Eduard, Obermedizinalrat, Oberarzt am Städtischen Krankenhaus, Nürnberg O, Hohenlohestraße 33.

872. Herr Dr. Schellenberg, San.-Rat, Direktor der Lungenheilanstalt Ruppertshain i. Taunus.
873. „ „ Schellenberg, Wiesbaden, Fritz-Kalle-Straße 20.
874. „ „ Schellong, F., Professor, Heidelberg, Moltkestraße 3.
875. „ „ Schemensky, W., leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Küstrin.
876. „ „ Schenck, E. G., Med. Univ.-Klinik (Kaiser-Wilhelm-Institut), Heidelberg.
877. „ „ Schenk, Paul, Professor, Med. Klinik, Danzig, Diakonissen-Krankenhaus, Hindenburgallee 45.
878. „ „ Scherf, Hans, Bad Orb, Villa Hubertus.
879. „ „ Schieck, Düsseldorf, Med. Klinik.
880. „ „ Schilling, Erich, Oberarzt, Med. Poliklinik, Jena, Kasernenstraße 5.
881. „ „ Schilling, Viktor, Professor, Assistent der I. Med. Klinik, Berlin W 15, Sächsische Straße 8.
882. „ „ Schinz, H. R., Professor, Röntgenologe, Kantonspital, Zürich.
883. „ „ Schittenhelm, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, München, Ludwigstraße.
884. „ „ Schlaak, August, Nürnberg, Zeltnerstraße 7.
885. „ „ Schlagintweit, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Wiessee.
886. „ „ Schlayer, Professor, dirigierender Arzt des Augusta-Hospitals, Berlin W 50, Marburger Straße 3.
887. „ „ Schlecht, Professor, Bad Altheide (Schlesien).
888. „ „ Schlesinger, Fritz, Stettin, Moltkestraße 19.
889. „ „ Schlesinger, Wilh., Professor, Wien I, Hohenstauffengasse.
890. „ „ Schliack, Arzt für innere Krankheiten u. Kinderkrankheiten, Kottbus.
891. „ „ Schlieff, Eugen, Facharzt f. innere Krankheiten, Osnabrück, Schloßstraße 15.
892. „ „ Schliephake, Erwin, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Gießen, Wilhelmstraße 14.
893. „ „ Schlippe, Paul, Med.-Rat, Direktor des Stadtkrankenhauses, Darmstadt, Bismarckstraße 43.
894. „ „ Schlomka, G., Privatdozent, Bonn.
895. „ „ Schlossmann, Hans, Privatdozent, Düsseldorf, Goethestraße 73.
896. „ „ Schlüter, Gießen.
897. „ „ Schlumm, Franz, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik Köln, Augusta-Hospital.
898. „ „ Schmid, Hans, Chefarzt der Inneren Abteilung Kantonspital, Schaffhausen (Schweiz).
899. „ „ Schmid, Max, Chefarzt des Städt. Krankenhauses, Potsdam, Neue Königstraße 125.
900. „ „ Schmidt, R., Professor, Med. Univ.-Klinik, Prag IV.
901. „ „ Schmidt, Eugen, Baden-Baden, Maximilianstr. 1.
902. „ „ Schmidt, Heinr., Oberarzt, Stuttgart, Am Kriegsbergturm 53.
903. „ „ Schmidt, Joachim, Oberarzt, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses zu Stade, Holtermannstr. 12.
904. „ „ Schmidt, Theodor, leitender Arzt am Evang. Krankenhaus, Oberhausen, Arndtstraße 14.
905. „ „ Schmidt, Theodor, Darmstadt, Heinrichstr. 38.
906. „ „ Schmidt-Ott, Albrecht, Frankfurt a. M., Med. Univ.-Poliklinik, Deutschordenstraße 82.

907. Herr Dr. Schmidt-Weyland, Paul, Priv.-Dozent, Med. Univ.-Klinik Königsberg, Drummstraße.
908. „ „ Schmitt, Werner, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt am Sanatorium Determann, Wiesbaden.
909. „ „ Schmitz, Fritz, Röntgeninstitut Hernei. W., Stünckederstr. 9.
910. „ „ Schmöger, Fritz, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Forst i. Lausitz.
911. „ „ Schneider, Adolf, Assistenzarzt am städtischen Krankenhaus (St.-Elisabeth-Hospital), Frankenthal (Pfalz).
912. „ „ Schneyer, Med.-Rat, Bad Gastein.
913. „ „ Schnitzler, Arzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Friedrichstr. 14.
914. „ „ Schnütgen, Max, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Franziskushospitals, Bielefeld.
915. „ „ Schoen, Rudolf, Professor, Leipzig, SIII, Fockestraße 57.
916. „ „ Schönborn, S., Prof., Städt. Krankenanstalten, Remscheid.
917. „ „ Schöndube, leitender Arzt der inn. Abt. des St. Markuskrankenhauses, Frankfurt a. M.-Niederuau 80.
918. „ „ Schöne, Christian, leitender Arzt der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Fürstenwalde a. Spree.
919. „ „ Schöne, Oberarzt, Med. Poliklinik im Botanischen Garten, Würzburg.
920. „ „ Schoenfeld, Siegfried, Frankfurt a. M., Bockenheimer Landstraße 70.
921. „ „ Schöppner, Karl, Geh.-Rat, Hofrat, Bad Reichenhall.
922. „ „ Scholderer, Hans, Assistenzarzt der Med. Klinik Greifswald.
923. „ „ Scholz, Bernhard, Chefarzt am Bürgerhospital, Frankfurt a. M., Annastraße 35.
924. „ „ Scholz, W., Professor, Graz, Riesstraße 1.
925. „ „ Schoop, Alfred, Düren (Rheinland), Roonstraße 30.
926. „ „ Schorer, G., Bern, Spitalackerstraße 38.
927. „ „ Schott, Adolf, Bad Nauheim, Karlstraße 2.
928. „ „ Schott, Eduard, Professor, Solingen, Städt. Krankenanstalten.
929. „ „ Schotten, Ferdinand, Facharzt für innere und Kinderkrankheiten, Kassel, Obere Königstraße 47I.
930. „ „ Schottmüller, Professor, Oberarzt, Univ.-Poliklinik, Hamburg 36, Alsterufer 33.
931. „ „ Schretzenmayr, Albert, Assistenzarzt, Med. Univ.-Klinik Köln-Lindenthal, Lindenberg.
932. „ „ Schröder, Georg, Neue Heilanstalt Schömburg (O.-A. Neuenbürg, Schwarzwald).
933. „ „ Schüller, J., Prof., Direktor des Pharmakol. Instituts der Universität Köln, Zülpicher Straße 47.
934. „ „ Schümer, E., Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, Velbert (Rhld.), Bahnhofstraße 48.
935. „ „ Schüpbach, Prof., Bern, Seftigenstraße 2.
936. „ „ Schürer, Facharzt für innere Krankheiten, Mülheim (Ruhr), Schulstraße 1.
937. „ „ Schürmann, Professor, leitender Arzt bei der Verwaltung Ruhrknappschaft, Bochum, Pieperstraße 28.
938. „ „ Schürmeyer, Albert, Oberarzt, Vinzenz-Krankenhaus, Köln, Eintrachtstraße.
939. „ „ von Schuh, Facharzt für innere Krankheiten, Nürnberg, Rankestraße 54.
940. „ „ Schuler, Vorstand der inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses Ravensburg.

941. Herr Dr. Schulz, Ernst, Stabsarzt, leitender Arzt der inneren Abteilung des Standortlazarets Allenstein (Ostpr.).
942. „ „ Schulten, Hans, Priv.-Dozent der Med. Univ.-Poliklinik Hamburg.
943. „ „ Schultze, Friedr., Geh. Med.-Rat, Professor, Med. Klinik, Bonn, Koblenzer Straße 43.
944. „ „ Schultze-Heubach, Stadtarzt und leitender Arzt der inneren Abt. des Städt. Krankenhauses Wilhelmshaven, Rüstringen, Adalbertstraße 34.
945. „ „ Schuntermann, Düsseldorf, Med. Klinik.
946. „ „ Schuster, Aachen, Aureliusstraße 10.
947. „ „ Schwab, Ernst, Facharzt f. innere Krankheiten, Bayreuth, Opernstraße 26 I.
948. „ „ Schwarz, Friedrich Karl Theo, Facharzt für innere Krankheiten, Polizeiarzt beim bad. Polizeipräsidium, Mannheim, Friedrichring 44.
949. „ „ Schwenkenbecher, A., Professor, Direktor der Med. Klinik, Marburg, Renthofstraße 12.
950. „ „ Schwörer, Geh. Hofrat, Badenweiler.
951. „ „ Schwoerer, Max, Holzminden a. Weser, Evangelisches Krankenhaus.
952. „ „ Seeber, Franz, Dessau, Franzstraße 61.
953. „ „ Seeliger, Siegfried, Mühlhausen (Thüringen), Obermarkt 13/14.
954. „ „ Seeligmüller, jr., S. A., Nervenarzt, Halle a. S., Friedrichstraße 9/10.
955. „ „ Selter, P., Professor, Direktor des Hygienischen Instituts, Solingen, Friedrichstraße.
956. „ „ Sett, Erwin, Königsberg i. Pr., Steindamm 178.
957. „ „ Seufferheld, Fr., Arzt f. inn. Krankheiten, Reichenhall.
958. „ „ Seyderhelm, Richard, Professor, Direktor der Med. Klinik am Hospital zum heiligen Geist, Frankfurt a. Main, Bockenheimer Landstraße 55.
959. „ „ Seyfarth, Carly, Dr. med. et phil., a. o. Prof., Leipzig C 1, Beethovenstraße 33.
960. „ „ Siebeck, Professor, Dir. d. I. Med. Univ.-Klinik, Berlin.
961. Frau „ Siebel, M., Fachärztin für innere Krankheiten, Karlsbad, Marktplatz, Haus „Vesuv“.
962. Herr „ Siebert, Werner, Priv.-Doz. der I. Med. Klinik, Berlin NW 6, Uhlandstraße 32.
963. „ „ Siegmund, Herbert, Professor, Direktor des Pathologischen Instituts am Katharinenhospital Stuttgart.
964. „ „ Silberborth, Reg.-Med.-Rat, Karlsruhe, Kriegstraße 131.
965. „ „ Simmel, Hans, Professor, Städt. Krankenhaus, Gera, Vollersdorfer Straße 13.
966. „ „ Singer, Gustav, Hofrat, Professor, Wien IV, Lothringer Straße 8.
967. „ „ Sittmann, Geheimrat, Professor, Direktor des Krankenhauses rechts der Isar, München 27, Möhlstraße 16.
968. „ „ Slauck, Arthur, Professor, Med. Univ.-Klinik, Bonn, Hohenzollernstraße 17 I.
969. „ „ Sons, Facharzt für innere Krankheiten, Oberarzt der inneren Abteilung am Krankenhaus Maria Hilf, München-Gladbach, Beethovenstraße 55.
970. „ „ Sorg, Erwin, Facharzt f. innere Krankheiten, Bad Kissingen, Am Kurgarten 1.
971. „ „ Spatz, Hofrat, Geh. San.-Rat, Redakteur der Münchener Med. Wochenschrift, München, Holzkirchnerstr. 1.

972. Herr Dr. Spatz, Hans, Schriftleiter, München NW 38, Eddastr. 1, Schriftführer der Münchner Med. Wochenschrift.
973. „ „ Spiess, Gust., Professor, Frankfurt a. M., Schaumainkai 25.
974. „ „ Stadelmann, Geh. Rat, Hofrat, Professor, Krankenhaus Friedrichshain, Berlin NO, Landsberger Allee 159.
975. „ „ Stadler, Professor, Städt. Krankenhaus, Plauen i. V., Dittrichplatz 14.
976. „ „ Staehelin, R., Professor, Direktor der Med. Klinik, Basel, Bernoullistraße 26.
977. „ „ Stahl, Professor, Breslau, Ohlauer Stadtgraben 2, Primärarzt des Diakonissen-Krankenhauses.
978. „ „ v. Starck, Professor, Direktor der Kinderklinik, Kiel, Karolinenweg 9.
979. „ „ Starck, Prof., Karlsruhe i. Baden, Beiertheimer Allee 42.
980. „ „ Starkenstein, Emil, Prof., Prag II, Jecná 43 (C. S. R.)
981. „ „ Starlinger, Wilhelm, Professor, Dirig. Arzt der inneren Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Königsberg (Pr.), Oberteichufer 10a.
982. „ „ Staub, Hans, Professor, Pharmakolog. Institut Basel.
983. „ „ Staudacher, Walter, Facharzt für innere Krankheiten, Speyer, Bahnhofstraße 15.
984. „ „ Stauder, Geh. San.-Rat, Nürnberg O., Caprivistraße 5.
985. „ „ Steffen, Lud., Badenweiler, Haus Waldeck.
986. „ „ Stein, Neues Sanatorium, Sülzhayn/Südharz.
987. „ „ Steinbrink, Walter, Facharzt für innere Krankheiten und Röntgenologie, Breslau, Blücherplatz 3 II.
988. „ „ Steiner, Teplitz-Schönau (C. S. R.) Meißner Straße 18 a.
989. „ „ Stephan, Richard, Chefarzt, Frankfurt a. M., Eysseneckstraße 34.
990. „ „ Stepp, Wilh., Professor, Direktor d. I. Med. Klinik, München, Ziemssenstraße.
991. „ „ Sternberg, Maximil., Prof., Wien I, Mahlerstraße 9.
992. „ „ Sterzing, Chefarzt d. städt. Krankenanstalten, Krefeld, Bockumer Allee 3.
993. „ „ Studemann, Karl, Herne i. W., Lönsstraße 47.
994. „ „ Steyrer, Prof., Dir. d. Med. Klinik, Innsbruck-Hötting.
995. „ „ Stich, R., Professor, Dir. der Chirurg. Klinik, Göttingen, Weender Landstr. 14.
996. „ „ Stockert, W., Chefarzt, Karlsruhe, Hirschstraße 150.
997. „ „ Stockhausen, Victor, leitender Arzt d. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Rheydt (Rheinland), Vierhausstraße 5.
998. „ „ Störmer, Alfred, Dresden, Bad Weißer Hirsch.
999. „ „ Stoevesandt, Hans, Bremen 1, Kohlhöckerstraße 56.
1000. „ „ Strasburger, Julius, Professor, Frankfurt a. M., Miquelstraße 44.
1001. „ „ Strasser, Alois, Professor, Wien IX, Wiederhofergasse 4.
1002. „ „ Straub, Prof., Direktor der Med. Klinik, Göttingen.
1003. „ „ Strauch, Alfred, Reg.-Med.-Rat, Wiesbaden, Versorgungs-kuranstalt.
1004. „ „ Strauch, Friedrich Wilhelm, Facharzt für innere Krankheiten, leitender Arzt der inneren Abteilung des evangel. Diakonissenhauses Halle a. d. Saale, Friedrichstraße 13a.
1005. „ „ Strauss, H., Professor, Berlin W 50, Budapester Straße 11.
1006. Frau „ „ Strauss, Hanna, Frankfurt a. M., Beethovenstraße 10.
1007. Herr „ „ Strieck, Priv.-Dozent, Oberarzt der Med. und Nervenkl. Würzburg.

1008. Herr Dr. Stromeier, Fritz, Hannover, Königstraße 42.
1009. „ „ Stroomann, leitender Arzt des Kurhauses Bühlerhöhe, Bühl (Baden).
1010. „ „ Strubell-Harkort, Professor, Dresden A, Prager Straße 52.
1011. „ „ Strunz, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Zwickau, Schlachthofstraße 21.
1012. „ „ Struppler, Th., Hofrat, Geh. San.-Rat, München II NW., Karolinenplatz 6.
1013. „ „ Struppler, Theodor, München, Karolinenplatz 6 II.
1014. „ „ Stuber, B., Professor, Med. Klinik, Kiel, Düvelsbekerweg 11.
1015. „ „ Sturm, Alexander, Priv.-Doz., Med. Univ.-Klinik, Jena.
1016. „ „ Sturm, Rudolf, o. Assistent der Med. Univ.-Poliklinik, München, Maximilianstraße 20/2.
1017. „ „ Sturm, Richard, Facharzt für innere und Nervenkrankh., Ahrweiler.
1018. „ „ Sude, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Unna in Westfalen, Bahnhofstraße 17.
1019. „ „ Telemann, Privatdozent, Königsberg, Rhesastraße 5.
1020. „ „ Tendlau, Wiesbaden, Bismarckplatz 6.
1021. „ „ Teschendorf, Werner, Köln, Makabäusstraße 19.
1022. „ „ Teschner, Fritz, I. Assistent an der inneren Klinik des städtischen Krankenhauses Braunschweig.
1023. „ „ von Teubern, Karl, Freiherr, Leiter der inneren Abteilung am Krankenhaus, Leisnig i. Sachsen.
1024. „ „ Tewfik, Salmin Pascha, Professor, Konstantinopel, Universität Stambul.
1025. „ „ Thannhauser, S. J., Univ.-Professor, Freiburg i. Br., Silberbachstraße 19.
1026. „ „ Thauer, Rudolf, Frankfurt a. M., Institut für animalische Physiologie.
1027. „ „ Thaysen, Oberarzt, Kopenhagen, Gyldenlevesgade 3 II.
1028. „ „ Thiel, Karl, Priv.-Dozent, Oberarzt der Med. Universitäts-poliklinik Königsberg i. Pr., Alte Pillauer Landstr. 3b.
1029. „ „ Thilenius, Bad Soden am Taunus.
1030. „ „ Thoma, Emil, Arzt für innere Krankheiten, Freiburg i. Br., Josefstraße 1.
1031. „ „ Tiemann, Priv.-Dozent, München 2 SW, städt. Krankenhaus links d. Isar, Ziemssenstraße 1.
1032. „ „ van Tilburg, B. J. Q., den Haag, Koninginnegracht 81.
1033. „ „ Tillgren, J., Professor, Stockholm, Kungsgatan 56.
1034. Frl. „ Tönges, Med. Universitätsklinik, Frankfurt a. M.
1035. Herr „ Toenniessen, Professor, dirig. Arzt der Med. Abteilung am Landkrankenhaus Kassel, Neue Jordanstraße 41.
1036. „ „ Traugott, Karl, Assistent der Med. Klinik Frankfurt a. M., Mendelssohnstraße 55.
1037. „ „ von der Trappen, Paul, Chefarzt der inneren Abteilung des Krankenhauses Sangerhausen.
1038. „ „ Travers, Wiesbaden, An der Ringkirche 8.
1039. „ „ Trimborn, Franz, Facharzt für inn. Krankheiten, Wiesbaden, Friedrichstraße 36.
1040. „ „ Trimborn, Heinrich, Chefarzt der inneren Abteilung des Marienkrankenhauses Ludwigshafen.
1041. „ „ Trommer, K., leitender Arzt des Bezirkskrankenhauses Lichtenstein-C i. Sa.
1042. „ „ Turban, Geh. Hofrat, Maienfeld-Graubünden.
1043. „ „ Turban, Karl, Chefarzt am Ev. Diakonhaus, Karlsruhe, Südliche Hildapromenade 3.

1044. Herr Dr. Tuskai, Ödön, Marienbad.
 1045. „ „ Uhlenbruck, Paul, Privatdozent, Köln-Lindenthal, Stadtwaldgürtel 27.
 1046. „ „ Ullmann, Waldemar, Mammern, Kanton Thurgau, Schweiz.
 1047. „ „ Ulrich, L., Facharzt für innere Krankheiten, Weimar, Bernhardstraße 16.
 1048. „ „ Ulrici, Direktor des Städt. Tuberkulose-Krankenhauses Waldhaus Charlottenburg i. Sommerfeld b. Charlottenb.
 1049. „ „ Umber, F., Professor, Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Westend, Berlin W 15, Kurfürstendamm 179.
 1050. „ „ Unverricht, W., a. o. Professor an der Universität Berlin.
 1051. „ „ Vannotti, A., Bern, Med. Klinik.
 1052. „ „ Veiel, Professor, Chefarzt der inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Ulm, Münsterplatz 6.
 1053. „ „ Veil, Professor, Direktor der Med. Klinik Jena, Oberer Philosophenweg 4a.
 1054. „ „ von den Velden, R., Professor, Berlin W 30, Bamberger Straße 49.
 1055. „ „ Virchow, Regierungs-Medizinalrat, Facharzt für innere Krankheiten, Magdeburg, Versorgungsärztliche Untersuchungsanstalt, Breiter Weg 4.
 1056. „ „ Vissering, San.-Rat, Norderney, Kaiserplatz 9.
 1057. „ „ Vogel-Eysern, Davos-Dorf, Chefarzt d. Sanat. Solsana.
 1058. „ „ Voigt, Fritz, Kurarzt, Bad Oeynhaus.
 1059. „ „ Voit, Fritz, Professor, Geh. Med.-Rat, München, Beethovenstraße 14.
 1060. „ „ Voit, Hermann, Regierungs-Medizinalrat, Facharzt f. innere Krankheiten, Nürnberg S., Aufseßplatz 7.
 1061. „ „ Voit, Kurt, a. o. Professor, Oberarzt an der Medizinischen Univ.-Klinik Breslau 16, Hobrechtufer 4.
 1062. „ „ Voith v. Voithenberg, Oberstabsarzt a. D., Schwarzenfels (Bez. Kassel), Facharzt für innere Krankheiten, Bad Brückenau.
 1063. „ „ Volhard, E., Assistenzarzt, Städt. Krankenhaus Altona.
 1064. „ „ Volhard, Prof., Direktor d. inneren Klinik Frankfurt a. M.-Süd 10, Eschenbachstraße 14.
 1065. „ „ Volkwein, Velbert (Rheinland), Friedrichstraße 218.
 1066. „ „ Vollmar, Fritz, Chefarzt des Krankenhauses Geislingen a. St.
 1067. „ „ Voßbeck, Julius, Dinslaken, Wiesenstraße 81.
 1068. „ „ Wachter, Franz, leitender Arzt der inneren Abteilung am Privatkrankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt a. M. S 10, Schweizerstraße 13.
 1069. „ „ Wachter, Rudolf, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Nauheim, Sanat. Groedel, Terassenstraße 2.
 1070. „ „ Wagener, H., Generaloberarzt, Mainz, Rheinallee 1⁵/₁₀.
 1071. „ „ Wagner, A., Assistenzarzt der Med. Klinik Breslau.
 1072. „ „ Wagner, Fritz, Karlsbad (C. S. R.), Am Markt 27.
 1073. „ „ Wallgren, Arvid, Professor, Göteborg (Schweden), Kinderhospital.
 1074. „ „ Warburg, Fritz, San.-Rat, Köln-Nippes, Leibplatz 5.
 1075. „ „ Weber, Arthur, Professor, Bad Nauheim, Sprudelhof.
 1076. „ „ Weber, Hermann, Geh. San.-Rat, Professor, dirigierender Arzt des Lazarus-Krankenhauses Berlin W 50, Achenbachstraße 2.
 1077. „ „ Wedekind, Hermann, Bad Kissingen, Ludwigstraße 17.
 1078. „ „ Wehmeyer, Adolf, Facharzt für innere Krankheiten, Chefarzt an den Städt. Krankenanstalten Wesermünde-G, am Deich 13.

1079. Herr Dr. Weicksel, J., Professor, Leipzig CI, Mozartstraße 9.
 1080. „ „ Weigeldt, Universitätsprofessor, Direktor der Med. Klinik
 des Stadtkrankenhauses, Fürth i. Bayern, Adolf-
 Hitler-Straße 54^{1/2}.
 1081. „ „ Weihs, Essen, Margarethenhöhe, Im stillen Winkel 56.
 1082. „ „ Weil, A. J., Facharzt f. inn. Med., Mainz, Forsterplatz 1^{1/10}.
 1083. „ „ Weil, Hans, Frankfurt a. M., Zeppelin-Allee 41.
 1084. „ „ Weiland, Rich., Privatdozent, Facharzt für innere Krank-
 heiten, Kiel, Lorentzendamm 28/30.
 1085. „ „ Weinberg, Professor, Mannheim, Renzstraße 3.
 1086. „ „ Weinberger, Maximilian, Universitätsprofessor, Wien IV,
 Brücknerstraße 4.
 1087. „ „ Weindel, Viktor, leitender Arzt des Martin-Luther-
 krankenhauses Hermannstadt-Sibiu (Siebenbürgen, Ru-
 mänien), König-Ferdinand-Ring 19.
 1088. „ „ Weiner, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Köln,
 Neumarkt 31 I.
 1089. „ „ Weis, W., Direktor des Städt. Krankenhauses, Kaisers-
 lautern.
 1090. „ „ Weiss, Anton, Kurarzt in Marienbad, Hotel Stern.
 1091. „ „ Weiss, Theodor, leitender Arzt der inneren Abteilung am
 Bez.-Krankenhaus, Ebersbach-Sa., Grenzstraße 4.
 1092. „ „ Weitz, W., Professor, Stuttgart N., Hölderlinstraße 1 A.
 1093. „ „ von Weizsäcker, Professor, Nerven-Abt. d. Med. Klinik,
 Heidelberg, Häusserstraße 57.
 1094. „ „ Welsch II, C., Bad Münster a. St.
 1095. „ „ Wenckebach, Friedrich, Prof., Wien IX, Cobenzlgasse 49.
 1096. „ „ Wendt, Wilhelm, leitender Arzt der inneren Abteilung
 am Diakonissenkrankenhaus Bethanien, Liegnitz, Doves-
 straße 8.
 1097. „ „ Wens, Gerhard, Bad Nauheim, Ernst-Ludwigring 6.
 1098. „ „ Werker, Peter, Chefarzt d. St. Joseph-Krkhs., Facharzt
 f. inn. Krankheiten, Wanne-Eickel, Füsilierstraße 13.
 1099. „ „ Werner, Georg, Facharzt für innere Krankheiten, Frank-
 furt a. M., Holzhausenstraße 62.
 1100. „ „ Werner, Martin, Assistent an der Med. Univ.-Klinik,
 Heidelberg.
 1101. „ „ Werner, Otto, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Alt-
 heide, Schlesien, Helenenbad.
 1102. „ „ Westergren, Alf, Dozent, Chefarzt, Stockholm O,
 Eriksbergsgat 12 A.
 1103. „ „ Westphal, K., Professor, Stadtkrankenhaus, Hannover.
 1104. „ „ Wichels, Paul, Prof., Landeskrankenhaus, Hanau a. M.
 1105. „ „ Wichern, leitender Arzt am Städtischen Krankenhaus
 Bielefeld, Lessingstraße 23.
 1106. „ „ Wiechmann, Ernst, Professor, Direktor der Med. Klinik
 des Krankenhauses Sudenburg in Magdeburg.
 1107. „ „ Wiele, Gerhard, Chefarzt der inneren Abteilung der Krupp-
 schen Krankenanstalten Essen, Lazarettstraße 13.
 1108. „ „ Wiens, Marine-Generaloberarzt a. D., Reg.- u. Med.-Rat,
 Münster i. W., Hohenzollernring 3.
 1109. „ „ Wigand, Gerhard-Otto, Facharzt für innere Krankheiten,
 Stettin, Falkenwalderstraße 24.
 1110. „ „ Wigand, Rudolf, Priv.-Doz. an der Med. Klinik, Königsberg,
 Bernsteinstraße 2.
 1111. „ „ Wilke, A., Oberarzt der inneren Abteilung des Städt.
 Krankenhauses Lüneburg.

-
1112. Herr Dr. Willems, Emil, Oberarzt der inneren Station des St. Agatha-Hospitals Köln-Niehl, Merkenicher Straße 112.
1113. „ „ Winckelmann, Walter, Med.-Rat, Jauer-Bolkenhain-Breslau, Friedrichstraße 5.
1114. „ „ Windesheim, Erfurt, Schlösserstraße 9/10.
1115. „ „ Winternitz, H., Professor, Halle (Saale), Kirschbergweg 8c.
1116. „ „ Wischer, Otto, leitender Arzt des alten evangelischen Krankenhauses Gütersloh i. W., Berliner Straße 132.
1117. „ „ Woenckhaus, Ernst, Professor, Gladbach-Rheydt, Chefarzt der inneren Abt. am evangel. Krankenhaus.
1118. „ „ Wörner, Hans, leitender Arzt der inneren Abteilung des Krankenhauses Weißenfels i. Sa., Haydnstraße 2a.
1119. „ „ Wolf, Franz, Facharzt für innere Medizin, Frankfurt a. M., Reuterweg 89.
1120. „ „ Wolf, Hans, Med. Univ.-Klinik Göttingen, Calsowstr. 25.
1121. Frau „ Wolf-Jacob, Elsbeth, prakt. Ärztin in Ansbach (Bayern), Hermann-Göring-Straße 5.
1122. Herr „ Wolff, H., Hamburg, Mittelweg 31.
1123. „ „ Wüllenweber, Gerhard, Professor, Med. Klinik, Bürger-Hospital, Köln.
1124. „ „ Wyneken, Artur, Essen-Altenessen, Altenessenerstr. 461.
1125. „ „ Zadek, J., dirigierender Arzt am Krankenhaus Berlin-Neukölln, Ganghoferstraße 1.
1126. „ „ Zander, Frieder, Facharzt für innere Krankheiten, Bremerhaven, Bürgermeister-Smidt-Straße 18.
1127. „ „ Zange, J., Professor, Direktor der Univ.-Hals-, Nasen- und Ohrenklinik Jena, Lessingstraße 2.
1128. „ „ Ziegler, Kurt, Professor, Freiburg i. Br., Josefstraße 9.
1129. „ „ Zimmermann, Sanatorium Ebenhausen bei München.
1130. „ „ Zinn, Wilhelm, Geh. San.-Rat, Professor, dirigierender Arzt des Städt. Krankenhauses Moabit, Berlin W 62, Lützowplatz 9.
1131. „ „ Zollikofer, Richard, Chefarzt der Med. Abteilung des Kantospitals St. Gallen, Vadianstraße 23.
1132. „ „ Zontscheff, W., Oberarzt der med. Klinik Sofia.
1133. „ „ Zorn, August, Bottrop i. W., Prosperstraße 238.
1134. „ „ Zuelzer, G., Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 62.
1135. „ „ Zuschlag, Landkrankenhaus-Direktor, Hanau a. M., Philippsruher Allee 31.
-

Unsere Toten.

Es starben im Jahre 1933/34
die folgenden Mitglieder unserer Gesellschaft:

Herr Dr. **Bäumler**, Wirkl. Geheimer Rat, Professor, Exzellenz,
Freiburg i. Br., Josefstraße 7.

Herr Dr. **Bieger**, Chefarzt am Marienhospital, Witten a. Ruhr,
Schillerstraße 2.

Herr Dr. **Embden**, G., Professor, Physiol. Institut, Frank-
furt a. M. Süd.

Herr Dr. **Guhr**, Michael, Chefarzt, Westerheim, Tatranská,
Polianká, Tschecho-Slowakei.

Herr Dr. **Hildebrandt**, Professor, Gießen, Pharmakol. Institut.

Herr Dr. **Joos**, Gustav, Assistent der Med. Univ.-Klinik
Göttingen.

Herr Dr. **Reinhold**, Freiburg i. Br., Günterstalstraße 80.

Herr Dr. **von Romberg**, Geheimer Rat, Professor, Direktor der
I. Med. Klinik, München, Richard-Wagner-Straße 2.

Herr Dr. **Rosenfeld**, Georg, Geh. San.-Rat, Professor, Breslau 2,
Schweidnitzer Stadtgraben.

Herr Dr. **Sahli**, Professor, ehem. Direktor der Med. Klinik,
Bern (Schweiz), Settigenstraße 11.

Herr Dr. **Storm van Leeuwen**, Professor, Direktor des Phar-
makol.-Therap. Instituts in Leiden (Holland).

Ehre ihrem Andenken!

Gehaltene Referate und Referatvorschläge.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1882

Rühle: Diphtherie.

Fürbringer: Lokalkroup im Verhältnis zur Diphtherie.

Rosenstein: Leberzirrhose.

Bäumler: Salizylsäure bei Gelenkrheumatismus.

v. Ziemssen: Kryptogen. Septikopyämie.

Diphtherie.

Elektr. Strom zu diagn. und therap. Zwecken.

Typhusrezidive.

Gerhardt: Diabetes.

Scharlach-Diphtherie.

Hämatog. Ikterus.

Operat. Behandlung d. Pleuritis.

Phthisiotherapie.

Tabes und Syphilis.

v. Dusch: Lungentuberkulose-Übertragung.

Finkler: Verdauung.

Chirurgie bei inneren Krankheit.

Curschmann: Parasitäre Natur der Infektionskrankheiten.

Guttman: Behandlung des Gelenkrheumatismus mit salizyls. Nat.

Leyden: Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

Operat. Behandlung d. Pleuritis.

Nervöse Dyspepsie u. Behandlung.

Schultze: Progressive Muskelatrophie.

v. Leyden: Morbus Brightii.

Liebermeister: Wert der antipyr. Behandlungsmethode.

1883

Mosler: Ursache und Therapie der genuinen Pneumonie, ob lokaler Prozess oder Infektionskrankheit. Nutzen der Vakzination und Revakzination und Vorsichtsmaßregeln.

Ursachen der versch. Typhusformen.

Biermer: Hämatogener Ikterus.

Leyden: Beziehung der Hämoptoe zur Phthisis.

Tuberkulose.

Diphtherie.

Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

- Schultze:** Poliomyelitis u. Neuritis und Therapie.
Albin Hoffmann: Nervöse Dyspepsie und Behandlung.
Rehn: Rachitis und Syphilis.
Edlefsen: Giftige Wirkung des chlor-sauren Kali.
Ebstein: Aetiol. rheum. Erkrankung.
v. Basch: Funktionelle Verschiedenheit des alten und jungen Herzens.

1884

- Fürbringer:** Gonorrhoe und Komplikationen.
Guttman: Diät in fieberhaften Krankheiten.
Edlefsen: Akuter Gelenkrheumatismus.
Meier: Behandlung d. Fettleibigkeit.
Senator: Behandlung der chronisch. Herzkrankheiten.
Leyden: Kombinierte Systemerkrankungen des Rückenmarks.
 Epilepsie.
 Spontane Septikämie.

- Jürgensen:** Genuine Pneumonie.
Leyden und Schultze: Poliomyelitis und Neuritis.
Leube: Nervöse Dyspepsie.

1885

- Fräntzel:** Operative Behandlung der Pleuritis.
Mosler: Aetiologie und Behandlung des Diabetes.
 Komplikationen u. Nachkrankheiten der verschiedenen Formen des Scharlach.
Curschmann: Pathologie u. Therapie des Ileus mit Einschluss der operativen Behandlung.
Leyden: Die Lehre von der Lokalisation der Gehirnrinde vom Standpunkte der klinisch. Erfahrung.
 Angina pectoris u. Behandlung.
Anonym: Ueber antibakterische Therapie.
 Behandlung schwerer Erschöpfungsneurosen,
 Ernährung von Kranken und Rekonvaleszenten.

- Ebstein - Henneberg:** Behandlung der Fettleibigkeit.
Filehne, Liebermeister: Antipyrese.
Curschmann, Riegel: Bronchialasthma.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1886

Leyden: Behandlung d. Albuminose.
Behandlung hartnäckigen Er-
brechens.
Fettherz.
Therapie der Herzkrankheiten.
Therapie der Neurasthenie.
Gegenwärtiger Stand der Elektro-
therapie.

Leube: Pathologie und Therapie der
Rachitis.
Krankenernährung.

Anonym: Krankenernährung.
Rheumarthritis.
Endokarditis.
Okkulte Pyämie.
Therapie der Phthisis.
Therapie der Perityphlitis und
Ileus.
Pathologie der Meningitis.
Therapie der Chlorose.

Fräntzel, Weber: Über operative
Behandlung der Pleuraexsudate.
Stokvis, Hoffmann: Zur Pathologie und
Therapie des Diabetes mellitus.
Rumpf: Über Therapie der Syphilis.

1887

Fürbringer: Behandlung des Abdo-
minaltyphus.

Bur: Verwendung des Weingeistes
für die Therapie.

Leyden: Behandlung der Cholera
asiatica.
Diät bei Fieberkranken.
Therapie der chron. Herzkrankh.

Dettweiler, Penzoldt: Therapie der
Phthisis.

Nothnagel, Naunyn: Lokalisation der
Gehirnkrankheiten.

Vogel, Hagenbach: Pathologie und
Therapie des Keuchhustens.

1888

Oertel, Lichtheim: Chron. Herzmuskel-
erkrankungen und Behandlung.

Bing, v Jaksch: Weingeist als Heil-
mittel.

Pfeiffer, Cantani: Verhütung und Be-
handlung der Cholera.

1889

Fürbringer: Wassersucht und ihre
Behandlung.

Leyden: Behandlung der Empyeme.
Behandlung der Angina pectoris.

Pauly: Tabes dorsalis.

Leichtenstern, Curschmann: Ileus und
seine Behandlung.

Ebstein, Pfeiffer: Natur u. Behandlung
der Gicht.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1890

Leyden: Prophylaxe der Tbc.
Perityphlitis und deren chirurg.
Behandlung.
Behandlung der akuten Nephritis.
Angina pectoris und deren Be-
handlung.
Migräne.

Adamkiewicz: Gehirndruck u. The-
rapie d. sog. Gehirndrucksym-
ptome.

Curschmann: Diagnose der Magen-
krankheiten.
Angina pectoris.

Mosler: Behandlung der Perityphlitis
mit Indikation der chirurg. Eingr.
Erkrankungen nach Vakzination
und Revakzination.

Pauly: Tabes dorsalis.

Immermann, Schede: Behandlung der
Empyeme.

Senator v. Ziemssen: Behandlung d.
chron. Morb. Brighthii.

1891

Curschmann: Schwere anämische Zu-
stände.
Verschiedene Formen der Menin-
gitis.

Leyden: Ernährung und Diät der
Herzkranken.
Physiol. und therap. Wirkung
des Eisens.
Aus dem Gebiet der Elektro-
therapie.

Naunyn, Fürbringer: Gallenstein-
erkrankungen.

**Curschmann, v. Jaksch, Ziegler, Heubner,
M. Schmidt, Dettweiler, Sonnenburg,
Baccelli, Klebs:** Kochsches Heil-
verfahren.

Fraenkel, Vierordt: Angina pectoris.

1892

Lenhartz: Die traumatisch. Neurosen.

Guttman: Ernährung der Fieber-
kranken.

Curschmann: Behandlung der Diph-
therie und Folgezustände.

Leyden: Behandlung der Schlaf-
losigkeit.
Migräne und ihre Behandlung.

Birch - Hirschfeld, Ehrlich: Schwer
anämische Zustände.

Rosenstein, Stadelmann: Chron. Leber-
entzündung.

1893

Leyden: Eisentherapie.
Suggestion als therap. Agens.
Behandlung der mit Superazi-
dität einhergehenden Magen-
krankheiten.

Fürbringer: Nephrolithiasis.

Rumpf, Gaffky: Cholera.

Strümpell, Wernicke: Traumat. Neu-
rosen.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

- Curschmann:** Peri- u. Paratyphlitis.
Wesen, Formen und Behandlung
der chron. Obstipation.
- Vierordt:** Pathologie u. Therapie
d. chron. Peritonitiden.

1895

- Curschmann:** Enteroptosis.
- Aufrecht:** Enteroptosis.
- v. Ziemssen:** Enteroptosis.
- Bäumler:** Die Arteriosklerose.
Pathologie u. Therapie d. sog.
chron. Gelenkrheumatismus.

- Heubner:** Heilserum, Diphtherie.
- Bunge, Quincke:** Eisentherapie.
- Sahli, Helferich:** Pathologie u. Therapie
der Typhliden.

1896

- Leyden:** Epilepsie.
- Naunyn:** Ileus.
Arteriosklerose.
- Müller:** Chron. Gelenkrheumatismus
(Beziehung z. Nervenkrankh. u.
z. Arthritis deform.).
- Schultze:** Morbus Basedowii.
- v. Jacksch:** Sept. Erkrankung.
- Zimmermann:** Leukämie u. Leuko-
zytose.

- Kast, Binz, Unverricht:** Arzneilehre,
Antipyretica.
- Ewald, Bruns:** Therapeutische An-
wendung der Schilddrüsenprä-
parate.

1897

- Jacksch:** Septische Erkrankungen.
- Mendelsohn:** Darmantiseptis.
- Curschmann:** Enteroptose.
- Lichtheim-Kasch:** Leukämie, Pseudo-
leukämie, pathol. Leukozytose.
- Neubner:** Enzephalitis und deren
Ausgänge.
- Schultze:** Röntgenphotographie in
der inneren Medizin.
- Reuvers:** Verschiedene klin. Formen
der Lungentuberkulose.
- Litten:** Verhältnis d. septischen zu
den Gelenkerkrankungen.

- Bäumler, Ott:** Chron. Gelenk-
rheumatismus.
- Unverricht:** Epilepsie.
- Eulenburg:** Morbus Basedowii.

1898

- Nothnagel:** Bedeutung der örtlichen
Blutentziehung und d. sog. lokal.
Ableitungen.

- v. Ziemssen, v. Jaksch:** Mediz. klin.
Unterricht.
- Leo:** Behandlung des Diabetes mell.
- Friedr. Müller, Brieger:** Autointoxik.
intest. Ursprunges.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1899

Litten: Endokarditis u. Beziehung zu anderen Krankheiten (Trauma, Tbc., Go., hämorrh. Diathese, Sepsis).

v. Schrötter: Aneurysmafrage.

v. Schrötter u. v. Leyden: Abnormitäten d. Pulsfrequenz und des Rhythmus, deren Bedeutung und Behandlung.

Quincke: Pathogenese der Meningitis.

v. Schrötter, Martins: Insuffizienz des Herzmuskels.

Löwit, Minkowski: Leukämie und Leukozytose.

1900

Sahli: Herzmittel und Vasomotorenmittel.

v. Koranyi, Pel: Behandlung der Pneumonie.

Litten: Endokarditis in Beziehung zu anderen Krankheiten.

1901

Ewald: Darm (intern. u. chirurg.).

Sahli, Gottlieb: Herz- und Vasomotorenmittel.

v. Leyden, Redlich, v. Strümpell: Akute Myelitis.

1902

Michaelis: Pathologie und Therapie der Lungenblutungen.

Litten: Morphol. d. Pleuraexsudates u. ihre diagn. Bedeutung.

Stern: Serodiagnostik d. Infektionskrankheiten.

Mering, Matthes, Krehl: Ursache und Behandlung der Schlaflosigkeit.

Ewald, Fleiner: Diagnose und Therapie des Magengeschwürs.

Bie: Über Lichttherapie.

1904

A. Fränkel: Indikation und Resultate der operativen Behandlung der Lungenkrankheiten.

Marchand, Romberg: Arteriosklerose.

1905

Plömies: Stellung der inneren Medizin zu den Frauenkrankheiten.

Fr. Müller: Pathol. der Schilddrüse bes. zum Zirkulationsapparat.

Ziegler, Martins: Vererbung.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1906**Blumenthal:** Mineralstoffwechsel.**Leyden:** Gegenwärtiger Stand der Serumtherapie.
Gegenwärtige Bedeutung physik. Therapie.**v. Jacksch:** Bedeutung der Protozoen f. d. Klin.
Klin. Bedeutung d. Polyzythämie.**Erb:** Verwertung d. Pawlowschen Experim. für die menschl. Verdauung.

Therapie, Physiologie u. pathol. Einflüsse gewisser Blutdrüsen (Thyreoid, Nebennieren).

Traumatische Erkrankungen der Nebennieren. Neurol. Thema überhaupt.

Schmidt: Funktionelle Erkrankungen des Darmes.**Gerhardt:** Bakteriell. Thema überhaupt.**Schultze:** Neuralgien u. Behandlung.**Kraus, Kocher:** Pathologie der Schilddrüse.**Hering:** Unregelmäßigkeit d. Herzens.**1907****Ewald u. v. Noorden:** Moderne Gesichtspunkte in der diätetischen Therapie.
Behandlung der Nierenkrankh.
Akute u. chron. Erkrankungen der Gelenke.**Schultze:** Neuere Untersuchungen der Darmfunktion.**Hoffmann:** Diagnose u. Therapie der Insuff. des Kreislaufes.
Bau u. Einrichtung des Krankenhauses f. inn. Medizin.
Anwendung der Röntgenstrahlen in der inn. Medizin.**Schlüter u. Cornet:** Disposition bei Tuberkulose.**Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel.**Pal:** Pathologie des Blutdrucks.**Schultze:** Neuralgie und ihre Behandlung.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1908

- Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel in d. Pathol.
- L. Brauer:** Statik u. Dynamik d. Thorax u. deren Bedeutung f. Physiol. u. Pathol. d. Lungen.
- Plönies:** Beziehungen der Magenkrankheiten bes. d. Magenläsionen zum Zirkulationsapparat.
- v. Rosthorn, Lenhartz:** Beziehungen weibl. Geschlechtsorgane z. inn. Erkrankungen.
- Neisser:** Pathol., Therap., Sero-Diagn. der Syphilis.
- A. Schmidt:** Neue klin. Untersuchungsmethoden der Darmfunktionen.

1909

- A. Schmidt:** Pathologie u. Therapie der sek. Anämie.
Wechselbeziehungen zwischen organ. u. funktion. Erkrankungen inn. Organe.
- Magnus-Levy:** Biochem. u. therap. Bedeutung der Strahlenarten.
- Janowski:** Eroberungen d. Sphygmographie u. Sphygmomanometrie f. d. objektive Herzfunktionsuntersuchung.
- Meurer:** Fieber und Infektion.
- Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel in klin. Pathol.
- Fernand, Widal:** NaCl-Entziehung in der Bright. Krankheit.
- Head:** Sensibilität u. sensibl. Prüfung.

1910

- Klemperer:** Pathologie u. Therapie der Nierensteinkrankheiten.
- Schwalbe:** Rolle d. Sympathikus i. d. Path.
- Kraus:** Appendizitis nach intern. Gesichtspunkt.
- Morawitz:** Körperliche Konstitution u. Diathese.
- A. Schmidt:** Pathologie u. Therapie d. Muskelrheumatismus.
Neurosen innerer Organe und ihre Beziehung z. d. Organkrankh. (allgemein oder für die Organe speziell).
- Anonym:** Über Keuchhusten.
- Spezielle Erkennung u. Behandlung d. Tuberkulose.
- Entstehung und Behandlung der sek. Anämien.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1911

- A. Schmidt:** Neurosen inn. Organe u. ihre Beziehungen zu den Organkrankheiten. Diathesen in inn. Med., Kindesalter und Dermatol.
- Romberg:** Magen- und Darmkarzin.
- Penzoldt:** Konstipation.
- Krehl:** Schlaflosigkeit.
- Stahelin:** Röntgendiagnose d. Magenkrankheiten.
- Lazarus:** Röntgendiagnose i. d. inn. Med. mit bes. Berücksichtigung d. Zirkulations- u. Respirationsapparates.
- v. Bergmann:** Vasomotoren u. Vasomotorenmittel.
Neurosen auf psycho-analytischer Grundlage.
- Fischler:** Pathologie u. Therapie d. int. Dickdarmerkrankung.

1912

- Volhard:** Wesen u. Behandlung der Urämie. **Rieder:** Röntgen d. Magendarmkanals.
- Hering:** Das Fieber.
- Krehl:** Pathol. u. Therap. der Schlaflosigkeit.
- L. R. Müller:** Empfindungen in den inn. Organen.
- Matthes:** Diabetes.
- Grober:** Intermed. Stoffwechsel.
- Krause:** Sport und Medizin.

1913

- Krehl:** Pathologie und Therapie der Schlaflosigkeit. **H. H. Meyer, Krehl:** Theorie, Wesen und Behandlung des Fiebers.
- Cursehmann:** Kritik d. jetzigen Erfolge d. Serumtherapie d. Bakteriämien (oder ein spez. Kapitel z. B. Strepto- und Staphylokokken-erkrankung).
- L. R. Müller:** Die Empfindung in unseren inn. Organen.
- Matthes:** Diabetes.
- Hirsch:** Arzneibehandlung.
- Penzoldt:** Lungenchirurgie.
- Kraus:** Krebsproblem.
Syphilis in der inn. Medizin.
Formen u. Therapie d. Fett-leibigkeit.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1914

Curschmann: Kritik d. jetz. Erfolge d. Serumtherapie u. Bakteriämie (oder ein spez. Kapitel z. B. Strepto- und Staphylokokken-erkrankung).

L. R. Müller: Die Empfindung in unseren inn. Organen.

Matthes: Diabetes.

Hirsch: Arzneibehandlung.

Penzoldt: Lungenchirurgie.

Kraus: Krebsproblem.
Syphilis i. d. inn. Medizin.
Fettleibigkeit und Therapie.

His: Formen des Brustkorbes, klin. Bedeutung und Behandlung.

Gaupp, Goldscheider, E. Stanton, Faust: Wesen u. Behandlung der Schlaflosigkeit.

Schottmüller: Wesen u. Behandlung der Sepsis.

1916

Nicht mehr veröffentlicht.

Hoffmann: Kriegsseuchen.

Wenckebach: Herzerkrankungen, Krieg.

Hirsch: Kriegsnephritis.

1920

Nicht mehr veröffentlicht.

Schittenhelm: Therapie der Infektionskrankheiten.

1921

Nicht mehr veröffentlicht.

Aschoff, Uhlenhut: Lungentuberkulose
v. **Noorden:** Diabetes.

1922

Nicht mehr veröffentlicht.

Eppinger: Ikterus.

Biedl: Hypophyse.

1923

Nicht mehr veröffentlicht.

v. **Economo, Nonne:** Enzephalitis.

Durig, Volhard: Art. Hochdruck.

1924

Nicht mehr veröffentlicht.

Straub, Freudenberg, Wiedowski: Mineralstoffwechsel und Ionentherapie.

Minkowski: Insulin bei Diabetes.

v. **Bergmann, Magnus:** Nervöse Magenstörungen.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1925

Moritz: Reizkörpertherapie.
Pathogenese der Ödeme.
Naegeli: Hämorrhag.-Diathesen.
Lichtwitz: Adipositas.
Migräne.

v. Frey, v. Weizsäcker, L. R. Müller:
Physiol. Sensibilit. Prüfungen.
Brauer: Path. u. Ther. der Bronchi-
ektasen.
Schottmüller: Staphylok.- u. Strepto-
kokken-Erkrankung. i. d. inn. Med.

1926

Magnus-Levy: Das Nikotin (vom phy-
siologischen, pharmakologischen
u. klinischen Standpunkt aus).
H. Curschmann: Die Therapie der
Magen- u. Duodenalgeschwüre.
G. Klemperer: Psychotherapie.

Spielmeyer: Versuche d. theoretischen
Neurolouesforschung zur Lösung
therapeutischer Fragen.
v. Wagner-Jauregg: Die mod. Therapie
der Neuroloues.
Klewitz: Asthma.

1927

L.R. Müller: Krebs und sein Einfluß
auf den Allgemeinzustand.
Über den polyartikulären Rheu-
matismus und die rheumatische
Infektion.
Endokarditis.
Lymphogranulom.
Scharlach u. Anaphylaxie.
Falta: Über Kachexien.

Gaupp, Fleischmann: Über Psycho-
therapie.
Katsch: Ergebnisse neuerer funktio-
neller Untersuchungen von Magen
und Duodenum.
Dietlen, Assmann: Die Bedeutung der
Röntgenuntersuchung von Lunge
und Mediastinum für die innere
Medizin. (Mit Ausschuß der Tuber-
kulose.)

1928

von Krehl: Schock.
W. Zinn: Schutzimpfung bei Infek-
tionskrankheiten.
L. Brauer: Verpflegung in den
Krankenanstalten.

Grafe: Der Einfluß des Krebses auf
den Stoffwechsel.
Seyderhelm: Die Behandlung der
perniziösen Anämie.
Naegeli: Die chronischen Milzver-
größerungen.

1929

v. Pfaundler, Schottmüller, Friedemann:
Schutzimpfung und Heilserum-
behandlung bei Masern, Scharlach
und Diphtherie.
Neufeld: Experimentelle Grundlagen.
Straub: Dynamik der Klappenfehler
des Herzens.
v. Romberg: Über die Dekompensation
der erworbenen Herzklappenfehler
und ihre Behandlung.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1930

Trendelenburg, Lichtwitz: Hypophyse und hypophysäre Krankheiten.

Pässler, Rosenow, Bieling: Herdinfektion.

1931

Goldstein, v. Weizsäcker: Die Neuroregulation.

Rein, Kraye: Physiologie der Coronardurchblutung.

Edens, Morawitz: Pathogenese und Klinik der Angina pectoris.

Bürger: Die klinische Bedeutung des Cholesterinproblems.

1932

Morawitz: Hirntumoren.
Martini: Die Krankheiten der ableitenden Harnwege.

Dale: Über Kreislaufwirkungen körpereigener Stoffe.

Volhard: Über körpereigene kreislaufwirksame Stoffe.

Aschoff, Ueber, Schmieden: Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege.

Brauer: Die respiratorische Insuffizienz.

Liebermeister: Über doppelseitigen Pneumothorax.

Jacobaeus: Über Lungenkollaps.

1933

Schittenhelm: Vererbung, Lokalisationslehre im Gehirn, Sexualhormone.

Hans Fischer, H. Kämmerer, R. Seyderhelm: Pathologie der Erythrocyten und des Häoglobins.

Fr. Schellong: Arterielle Hypotension.

W. Heubner, H. Zangger, P. Martini: Die Bedeutung der Schwermetalle für physiologische und pathologische Vorgänge.

Referatvorschläge.

Gehaltene Referate.

1934**Schottmüller:**

- a) Fragen der Aero-Medizin und der Sport-Medizin.
- b) Rhythmusstörungen des Herzens oder die Bedeutung des Ekg. beim regelmäßigen Herzen.
- c) Hämorrhagische Diathesen.
- d) Bedeutung der serologischen Untersuchungsmethoden für die innere Medizin.
- e) Rheumatismus.
- f) Endothorakale Pneumolyse.
- g) Welche Bedeutung kommt der Gastroskopie zu?

Schittenhelm: Die Bedeutung des Carcinoms für die innere Medizin.

F. Fischer: Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen.

O. Frhr. v. Verschuer: Allgemeine Erbpathologie.

Naegeli: Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten.

O. Foerster: Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem.

A. Butenandt: Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone.

R. Schröder: Die normale und krankhafte Ovarialfunktion.

Wilhelm Stepp: Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre.

Erich Rominger: Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung.

Joachim Kühnau: Der Mechanismus der Vitaminwirkungen.

A. Szent-Györgyi: Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C.

1934

Protokoll

**der ordentlichen Mitgliederversammlung der 46. Tagung der Deutschen
Gesellschaft für innere Medizin.**

Die Sitzung fand statt am Mittwoch, den 11. April 1934, vormittags
8,30 Uhr im „Paulinenschlößchen“ zu Wiesbaden.

Anwesend vom Vorstand die Herren:

Schittenhelm, als Vorsitzender,

Schottmüller, Schwenckenbecher und Géronne als
ständiger Schriftführer, sowie ungefähr 150 Mitglieder.

Tagesordnung:

1. Ergänzung des Vorstandes und des Ausschusses.
2. Bericht des Kassenführers.
3. Verschiedenes.

Zu 1. Entsprechend dem Vorschlag des Vorstandes und des Ausschusses wird für den satzungsgemäß ausscheidenden Herrn Lichtwitz Herr Professor Schlayer-Berlin in den Vorstand berufen.

Für die satzungsgemäß aus dem Ausschuß ausscheidenden Herren Nonnenbruch-Prag, von Weizsäcker-Heidelberg, Külbs-Köln, Stark-Karlsruhe, Frey Bern werden entsprechend dem Vorschlag des Vorstandes und Ausschusses die folgenden Herren in den Ausschuß berufen:

1. Der Reichsärztführer Dr. G. Wagner-München,
2. Professor Dr. Gutzeit-Berlin,
3. Chefarzt Dr. Klare-Scheidegg,
4. Professor Dr. Koch-Frankfurt a. M.,
5. Professor Dr. Schellong-Heidelberg.

Der Vorstand für 1934/35 besteht somit aus den Herren Schottmüller als Vorsitzender, Schittenhelm als stellvertr. Vorsitzender, Schwenckenbecher-Marburg, Schlayer-Berlin, Géronne-Wiesbaden als ständiger Schriftführer.

Zu 2. Der Kassenvührer Herr Philippi erstattet den Kassenbericht. Derselbe ist von dem vom Ausschuß bestellten Rechnungsführern für richtig befunden worden. Er wird von der Mitgliederversammlung gutgeheißen. Dem Kassenvührer wird Entlastung erteilt.

Zu 3. Der Vorsitzende verliest ein Schreiben des Herrn Reichsministers des Innern vom 6. April 1934, das u. a. folgendes ausführt:

„Bei der Umstellung der Organisation der Gesellschaft für innere Medizin auf das Führerprinzip bitte ich zu beachten, daß folgende 4 Punkte in die Satzungen der Gesellschaft aufzunehmen sind:

1. Der Vorstand bedarf der Bestätigung durch das Reichsministerium des Innern.
2. Das Reichsministerium des Innern kann jederzeit Vorstandsmitglieder abberufen.
3. Dem Reichsministerium des Innern steht das Recht zu, Beschlüsse aufzuheben oder auszusetzen.
4. Satzungsänderungen unterliegen der Zustimmung des Reichsministeriums des Innern.“

Der Vorsitzende erbittet die Vollmacht, daß der Vorstand alle ihm notwendig erscheinenden Satzungsänderungen vornimmt und die so abgeänderten Satzungen noch in diesem Jahre dem Reichsministerium des Innern zur Genehmigung vorlegt. Dieser Antrag findet die Zustimmung der Mitgliederversammlung, ohne daß Diskussion gewünscht wird.

Der Vorsitzende des 46. Kongresses
der Deutschen Gesellschaft für
innere Medizin

gez.: Schittenhelm.

Der ständige Schriftführer
gez.: A. Géronne.

Eröffnungsrede, Referate
nebst den anschließenden Vorträgen und
Diskussionen.

Eröffnungsrede.

Von

Professor Dr. A. Schittenhelm (Kiel).

Meine sehr verehrten Herren!

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin versammelt sich heute zum 46. Male in der lieblichen Bäderstadt Wiesbaden, die sie sich zu ihrem ständigen Sitz erkoren hat. Ich heiße Sie herzlich willkommen und danke Ihnen für Ihr zahlreiches Erscheinen. Besonderen Dank sage ich den Vertretern der nationalsozialistischen Partei und ihrer Organisationen, der staatlichen und kommunalen Behörden, die durch ihre Anwesenheit das Interesse, um das wir sie gebeten haben, zum Ausdruck bringen. Wir hoffen auf ihr Einverständnis mit den Wegen, die wir gehen. Ich danke ferner allen denen, die aus weiter Ferne vom Ausland zu uns kommen, die einen, um als alte Freunde unsere Verhandlungen und Ziele mit Wort und Tat zu unterstützen, die anderen, um diese zu hören und uns danach hoffentlich neue Freunde zu werden. Mögen Sie auf unserer Tagung ein gutes Bild vom kraftvollen neuen Deutschland gewinnen, um dann in ihrer Heimat das oft noch mangelnde Verständnis für die großen Wandlungen, die sich bei uns vollzogen haben, heben zu helfen!

Wie ich bereits auf unserer letztjährigen Tagung, die unter dem unmittelbaren Einfluß der nationalen Revolution stand, betonte, hat unsere Gesellschaft den festen Willen, als aktives Glied unserer deutschen Kulturgemeinschaft sich an deren Förderung mit vollen Kräften zu beteiligen und an der Lösung aller Aufgaben mitzuarbeiten, die in ihr Arbeitsgebiet fallen, soweit sie es vermag und soweit sie zur Mitarbeit zugezogen wird. Dabei ist sich unsere Gesellschaft bewußt, daß sie sich in der Zukunft ebensowenig wie andere wissenschaftliche Gesellschaften auf ein umgrenztes Arbeitsgebiet beschränken darf, daß sie vielmehr dem Volkswohl nur dann gerecht wird, wenn sie ihre Arbeiten und Ziele in Einklang zu bringen sucht mit allem, was der Staat und die ihn führenden Männer von uns fordern und erwarten. Diese Gedanken leiteten uns bei der Auswahl des diesjährigen Verhandlungsprogramms. Dabei kam uns die willkommene Verbindung mit der Tagung der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zugute, deren Vorsitzenden Herrn Hegler und deren Mitglieder ich aufs herzlichste begrüße.

Jede Epoche im Leben eines Volkes bringt neue Aufgaben, deren Durchführung und Auswirkung der betreffenden Zeit das ihr eigentüm-

liche Gepräge gibt. Der Abstand gegenüber der vorhergehenden Periode wird um so größer und einschneidender sein, je intensiver sich neben den unterschiedlichen äußeren Umständen der Wechsel der Weltanschauung gestaltet. Auch die Medizin muß den durch die Erlebnisse gewonnenen neuen Erkenntnissen und Anschauungen Rechnung tragen, ebenso wie sie andererseits die Pflicht hat, alle Errungenschaften der Forschung zu verfolgen und, soweit es sich als zweckmäßig erweist, zu verwerten. Wie eng die Medizin und speziell die innere Medizin immer mit der Entwicklung der Naturforschung und der Geistesgeschichte verknüpft ist, lehrt aufs deutlichste die geschichtliche Entwicklung. Die praktische Ausübung der ärztlichen Kunst verlangt von dem Einzelnen eine gewisse Beständigkeit, die durch die bisherigen Erfahrungen gegeben wird. Jeder Fortschritt vermag aber in kürzester Zeit Theorien und Prinzipien, die scheinbar völlig gesichert waren, abzuändern oder zu beseitigen und durch andere neue zu ersetzen. Die Medizin darf nicht erstarren und kann es auch nicht; das haben die letzten 150 Jahre tausendfach bewiesen. Sie muß lebendig und elastisch bleiben. Dabei ist es völlig gleichgültig, woher die Anregungen kommen, ob von den Stätten der Forschung oder aus der ärztlichen Praxis oder aus den breiteren Volksmassen also aus Laienkreisen.

Die Medizin verdankt ihr Dasein den Bedürfnissen der Menschheit. Laien, die einem inneren Drange folgten, haben einst Erfahrungen gesammelt und wurden so zu Ärzten. Daraus entwickelte sich das berufsmäßige Arztum. Daß es aber auch heute noch Laien gibt, die ihrer ganzen Veranlagung nach zum Helfer sich eignen, soll nicht bestritten werden. Die Gefahr einer Betätigung im Heilberuf liegt bei ihnen vor allem in der Einseitigkeit, der sie ohne zweckmäßige Ausbildung allzu leicht verfallen können, in der Unzulänglichkeit ihrer Kenntnisse und in der dadurch oftmals begründeten Kritiklosigkeit. Die charaktervolle Persönlichkeit, die Eignung für den Heilberuf und eine hohe sittliche Auffassung muß bei ihnen neben einem bestimmten Maße von Kenntnissen, die dem ihnen zufallenden Wirkungsbereich entsprechen, ebenso verlangt werden wie von jedem aus der hohen Schule hervorgegangenen Arzte.

Wir begrüßen es, daß die wichtigsten und vordringlichsten Fragen: wer darf die Gesundheit des Volkes überwachen, wie soll die Auswahl der im Heilberuf tätigen Volksgenossen erfolgen und welche Kenntnisse müssen von ihnen verlangt werden, einer gründlichen Überprüfung, sorgsamem Überlegung und gesetzlichen Festlegung unterworfen werden und daß die volle Verantwortung und Entscheidung dieser für die Volksgesundheit und das deutsche Volkstum so überaus wichtigen Belange in die Hände verantwortungsbewußter Ärzte gelegt ist, die sich der enormen Bedeutung ihrer gesetzgeberischen Arbeiten für die weite Zukunft voll bewußt sind.

Die Deutsche Ärzteschaft hat seit vielen Jahren die Festlegung der Stellung des Arztes im Staate angestrebt, um an solchen wichtigen

Aufgaben verantwortlich und autorativ mitarbeiten zu können. Die gesetzliche Regelung dieser lebenswichtigen Frage, die Einrichtung der geforderten Reichsärztekammer steht jetzt vor der Tür. Ihre Grundlage dürfte die Beauftragung der gesamten Ärzteschaft mit dem Gesundheitsdienst am Deutschen Volke sein. Der Arzt ist nicht mehr eine nur sich selbst verantwortliche freie Persönlichkeit, er wird in Erfüllung des Gesundheitsdienstes zum Träger öffentlicher Aufgaben. Damit würde die Ärzteschaft aus dem bisherigen Begriff des Gewerbetreibenden herausgehoben, sie würde in ihren öffentlichen Aufgaben im Staate fest verankert und als sachverständiger Berater der Reichsregierung die Führung in allen Fragen der Volksgesundheit haben.

Die Aufgabe der inneren Medizin, wie sie schon Frerichs bei der Eröffnung unserer ersten Tagung umrissen hat, ist die Beobachtung am kranken Menschen, geschärft und erweitert durch alle Errungenschaften der medizinischen und naturwissenschaftlichen Fächer, wobei wir uns aber die volle Selbständigkeit bewahren müssen. Auch in der Therapie entscheidet, so wertvoll die theoretischen und experimentellen Grundlagen sind, letzten Endes die klinische Erfahrung und der ärztliche Instinkt über die Wege, die wir jeweils zu gehen haben.

Das Wahre Arzttum ist nach wie vor eine Kunst und nicht ein Handwerk. So wenig wie der Künstler vermag der Arzt sich seine Kunst allein durch theoretische Studien zu erwerben. Die unversiegbare Quelle für beide ist die Natur. Der Arzt muß Naturforscher sein, der jede Einzelheit zu beobachten hat, ohne daß er dabei das Gefühl für Harmonie und Rhythmus verliert. Er muß aber auch einen inneren Beruf besitzen, der ihm die geistige Erfassung und Leitung des Mitmenschen auf Grund einer bestimmten seelischen Einstellung zu ihm ermöglicht, eine Eigenschaft, die sich nur im Umgang mit kranken und hilfebedürftigen Menschen zeigt und entwickelt.

Unsere ärztliche Tätigkeit hat sich also nicht nur auf vereinzelte Krankheitserscheinungen oder mehr oder minder künstliche Gruppen derselben, sondern auf das kranke Individuum im ganzen, auf Leib und Seele zu erstrecken oder anders ausgedrückt: in jedem Krankheitsfalle sind zweierlei Dinge zu behandeln, die Krankheit und der Kranke. Alle guten Ärzte und Kliniker waren sich stets über diese selbstverständliche Forderung einig und es würde nicht schwer halten, dafür zahlreiche Beweise zu erbringen. Man braucht nur die Berichte unserer alljährlichen Verhandlungen durchzusehen, um zu erkennen, daß zwar die emsige Detailarbeit überwiegt, die freilich unter dem Einfluß wichtiger Entdeckungen und bestimmter geistiger Strömungen zuweilen reichlich theoretisch anmutete und darum in ihrem Wert für das ärztliche Handeln von vielen nicht gewürdigt werden konnte, daß aber daneben immer größter Wert auf organische Zusammenfassung und auf die Besprechung vordringlicher Fragen, die die Ganzheit betonen, gelegt wurde. Immerhin ist zuzugeben, daß aus bekannten Gründen lange Zeit die Organpathologie und ihre pathologisch-physiologische Erforschung im Vordergrund stand. Es kann aber nicht ge-

leugnet werden, daß diese Epoche notwendig war und zu einem Aufschwung unserer ärztlichen Erkenntnisse führte, wie man ihn sich vor 150 Jahren niemals hätte träumen lassen. Daß bei dem rasenden Tempo der Entwicklung manches Wichtige übersehen, unterschätzt und ungenügend entwickelt wurde, ist ebenso sicher wie verständlich. Wir dürfen dafür die vergangene Ärztegeneration nicht tadeln. Haben wir Mängel erkannt, so hat hier die Arbeit der heutigen Ärztegeneration einzusetzen, der damit neue und dankbare Ziele gesteckt sind.

Wir sind der letzten Ärztegeneration, welche an dem stolzen Bau der Deutschen inneren Medizin maßgebend mitarbeitete und ihre neuen Erkenntnisse in die Praxis umsetzte, größten Dank schuldig. Ich erachte es für meine Pflicht, ihn vor allem denen abzustatten, die im letzten Jahre von uns gegangen sind. Christian Bäumler, der das biblische Alter von 98 Jahren erreichte, hat noch bei Griesinger, Kußmaul, v. Ziemssen und anderen berühmten Ärzten gelernt. Übersieht man die von ihm vorliegenden Veröffentlichungen, so erkennt man sein umfassendes Wissen auf dem gesamten Gebiete unserer Disziplin und seine ganz auf die ärztliche Praxis konzentrierte Einstellung, die er auch im klinischen Unterricht den Studenten und Ärzten gegenüber mit großer Gründlichkeit und Gewissenhaftigkeit betonte. Ich zitiere einen charakteristischen Satz seiner an diesem Platz im Jahre 1896 gehaltenen Eröffnungsrede: „Wir vertreten das ausgedehnteste Gebiet der praktischen Medizin. Denn nicht ein einzelnes Organ, nicht eine einzige Art der Behandlungsweise des kranken Menschen sind Gegenstand und Werkzeug unserer Tätigkeit. Mehr als irgendein anderer Zweig umfaßt die innere Medizin den ganzen Menschen, nicht bloß den Leib, sondern Leib und Seele.“ Der Schweizer Hermann Sahli war uns lange Jahre eng verbunden und unterstützte die Bestrebungen unserer Gesellschaft durch besondere Leistungen. So hielt er Referate über die Pathologie und Therapie der Typhlitiden und über die Herz- und Vasomotorenmittel. Ein anderes Mal äußerte er sich ausführlich über die Tuberkulosefrage, die ihn ja immer besonders interessierte. Sahli war Arzt und Wissenschaftler, die Medizin war für ihn angewandte Naturwissenschaft, was noch in einer seiner letzten Veröffentlichungen zum Ausdruck kam, die die Beziehungen zwischen Geist und Körper behandelte. Sein Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, das Weltgeltung erfuhr, zeigt sein imponantes, tiefes Wissen und seine weitreichende Erfahrung. In der glücklichen Kombination von Kunst und Wissenschaft gleicht er in seinem Wirken — worauf sein Nachfolger Walter Frey hinweist — einem anderen berühmten Berner, Albrecht von Haller. Ernst von Romberg vereinigte in hohem Maße in sich alle Eigenschaften, die ein guter Arzt, ein tüchtiger Wissenschaftler und beliebter Lehrer haben muß. Wir alle standen unter dem Einfluß seiner überragenden Persönlichkeit. Die innere Medizin hat ihm viel zu danken. Vor allem sind seine grundlegenden Arbeiten über Herz und peripheren Kreislauf zu erwähnen und sein vorzügliches Lehrbuch über die Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Daß er auch die gesamte innere Medizin

beherrschte, ist selbstverständlich. Seit seiner poliklinischen Tätigkeit in Marburg, wo er sich eng an den genialen Forscher von Behring, dessen 80. Geburtstag soeben gefeiert wurde, anschloß, hatte er ein besonderes Interesse für Infektionskrankheiten, vor allem für Tuberkulose. In Deutschland stand er an der Spitze des erfolgreichen Kampfes gegen diese Volkskrankheit. Als er 1914 den Vorsitz unserer Tagung hatte, sprach er sich dahin aus, daß unsere Gesellschaft die innere Medizin nicht nur nach innen ausbauen, sondern auch nach außen ihre berechtigten Interessen vertreten soll, wofür er als Beweis unter anderem die Einrichtung der Arzneimittelkommission anführte.

Diese Arzneimittelkommission wurde auf Anregung von Wolfgang Heubner durch F. Penzoldt (der in seiner Eröffnungsrede 1913 ausführlich zu ihren Arbeiten Stellung nahm) eingerichtet, um die Auswüchse des Arzneimittelwesens mit allen, die das allgemeine Wohl vor ihre Sonderinteressen stellen, gemeinsam zu bekämpfen. Man befolgte den Grundsatz, den schon Liebermeister aussprach, daß wir Ärzte als die natürlichen Berater des Publikums unsere Stimme für dessen Interessen zu erheben haben, damit dieses geschützt werde gegen Ausbeutung und Schädigung durch Quacksalberei und Reklame. Es wurde durchgesetzt, daß auf Grund langwieriger Verhandlungen die Anzeigen vieler Firmen sich den aufgestellten Grundsätzen anpaßten; später hat die Kommission ihre Tätigkeit ausgedehnt und erreicht, daß ihr Urteil von den Krankenkassen gehört und ihr Rat vielfach befolgt wurde. Das Endziel der Bestrebungen war die Einrichtung einer staatlichen Zentralprüfungsanstalt für Arzneimittel, welche damals von uns beantragt wurde, ohne daß aber der Antrag von maßgebender Seite Berücksichtigung fand. Sicher ist die von uns angeregte und lange Jahre selbst unter ungünstigsten Verhältnissen durchgeführte Zusammenarbeit von erfahrenen Praktikern mit Pharmakologen, Apothekern und Behörden eine verdienstvolle Leistung gewesen und wir müssen den Herren, welche sie verrichteten, dafür unseren wärmsten Dank aussprechen.

Ich bin auf diese Seite der Tätigkeit unserer Gesellschaft näher eingegangen, um zu zeigen, daß wir uns stets für das Allgemeinwohl einsetzen. Wenn wir manches nicht erreichen konnten, was wir für richtig hielten, so lag das häufig an Widerständen, die wir nicht beseitigen konnten. Vor kurzem hat der Präsident des Reichsgesundheitsamtes, Herr Professor Reiter, in München sein Arbeitsprogramm verkündet. Ich darf wohl annehmen, daß wir alle darüber erfreut sind, daß zahlreiche Gebiete, deren Klärung auch wir dringend wünschen, eine energische und sachgemäße Bearbeitung erfahren. Ein Teil des Programms interessiert uns vornehmlich: Die Ausbildung des ärztlichen Nachwuchses und was damit zusammenhängt.

Zu allen Zeiten haben sich kritisch veranlagte und um das Wohl des Nachwuchses besorgte Hochschullehrer und Ärzte ihre Gedanken über die zweckmäßigste Art des Lehrens und Lernens der Medizin gemacht. Aus der neueren Zeit sei an die kulturhistorische Studie des

berühmten Chirurgen Theodor Billroth erinnert, in der er sich ausführlich mit diesem Problem im Hinblick auf die deutschen und im Vergleich mit den ausländischen Universitäten auseinandersetzt. Es ist recht interessant, daß man sich zu jener Zeit mit ähnlichen kritischen Erörterungen über das Medizinstudium und darüber hinaus über Organisation und Aufgaben der Universitäten befaßte, wie es in unserer Zeit geschieht. Jeder, der sich mit Reformbestrebungen, deren Notwendigkeit zwecks Anpassung des Unterrichts an die Bedürfnisse der Gegenwart unbestritten ist, abgibt, sollte die tiefgründigen, von echtem deutschen Geiste getragenen Ausführungen Billroths kennenlernen. Die Geschichte ist und bleibt ein großer Lehrmeister und die Erfahrungen unserer deutschen ärztlichen Klassiker der neueren Zeit verdienen nach jeder Richtung hin mindestens dieselbe Beachtung wie die so viel zitierten Lehren eines Hippokrates und Paracelsus.

Ich habe nicht die Absicht, mich heute eingehender mit dem Lehren und Lernen der Medizin zu befassen. In befriedigender Weise könnte es nur in Form eines eingehenden Referates geschehen, wie es im Jahre 1898 von von Ziemssen und von Jacksch hier über den medizinisch-klinischen Unterricht gehalten wurde. Inzwischen hat sich — was das Grundsätzliche anbelangt — nichts Wesentliches geändert. Der Student soll auf der Hochschule eine gründliche Allgemeinausbildung in den Hauptfächern der Medizin erfahren, aber keine übertriebene Spezialausbildung. Er soll beim Verlassen der Hochschule so weit in die Praxis eingeführt sein, daß er die Verantwortung auf sich nehmen kann, diese — wenn auch noch nicht gewandt — so doch ohne größere Mißgriffe auszuüben. In dieser Richtung bewegen sich wohl alle Vorschläge der neueren Zeit und ähnliche Grundsätze dürften für die nahe bevorstehende Durchführung der Studienreform maßgebend sein.

Eine wichtige Frage ist die naturwissenschaftliche Ausbildung des Vorklinikers. Ich glaube, man darf hier nicht viel kürzen. Die Grundlagen der Physiologie sind auf Anatomie, Chemie und Physik aufgebaut und auch das ärztliche Handeln, die Diagnose und Therapie hat sich ihrer weitgehend zu bedienen. Diese stehen nicht nur in technischer Abhängigkeit von ihnen; die gute Kenntnis dieser Fächer ist vielmehr für das Verständnis der krankhaften Vorgänge und die therapeutische Beeinflussung, sei es durch Naturheilmethoden oder medikamentöse Behandlung, nicht zu entbehren. Die hervorragende Bedeutung der Chemie wird uns auf unserer jetzigen Tagung besonders deutlich vor Augen geführt. Die enormen Fortschritte auf dem Gebiet der inneren Sekretion, der Ernährung und der mit beidem eng zusammenhängenden Vitaminfrage sind ohne chemische Kenntnisse und Vorstellungen nicht zu übersehen und nur diese ermöglichen das Verständnis ihrer Bedeutung für den gesamten Organismus. Deutsche Chemiker haben von jeher in der vordersten Front gestanden und sind heute noch führend. Auch die physiologische Chemie ist eine deutsche Erfindung und hat sich von Deutschland aus die Welt erobert. Ich erinnere nur an Baumann, Hoppe-Seyler, Hofmeister und den jüngst verstorbenen Gustav

Embden. In diesem Zusammenhang darf auch Arthur Biedl erwähnt werden, dessen Verdienste um die Lehre von der inneren Sekretion unvergänglich sind. Mein Standpunkt ist, man sollte den chemischen Unterricht nicht beschränken, man sollte aber der physiologischen Chemie weitere Arbeitsstätten auf deutschen Hochschulen erschließen und für sie den ihr gebührenden Platz im Unterricht freigeben. Chemiker und physiologische Chemiker haben sich an den klassischen Stätten ihrer Zusammenarbeit, in Tübingen und Straßburg, stets aufs beste im Stundenplan geeinigt und ergänzt.

Eines der größten Verdienste, die sich unser Führer und der Nationalsozialismus um das Deutsche Volk und darüber hinaus um die Welt erworben haben, ist das große Interesse für alle Vererbungsfragen und das aktive Eintreten für die rassenmäßige Pflege des Volkes. In der Tat wurde früher der Bedeutung dieser Fragen viel zu wenig Beachtung geschenkt und erst das Neue Deutsche Reich mit seinen gesunden Grundsätzen hat durch seine systematische Förderung der speziellen Forschertätigkeit, seine großzügige Organisation und Aufklärungsarbeit wachsendes Interesse und Verständnis erweckt. Es ist merkwürdig, daß die bahnbrechenden Entdeckungen von Gregor Johann Mendel erst 35 Jahre später allmählich bekannt wurden, dann in diesem Jahrhundert wissenschaftliche Verwertung fanden und endlich jetzt ihre praktische Entwicklung einsetzt. So geht es freilich oftmals mit großen Entdeckungen. Man denke nur an das Schicksal des Heilbronner Arztes Julius Robert Mayer. „Die akademische Wissenschaft“, sagt Billroth in einem Briefe, „kümmert sich nicht um praktische Erfolge. Die großen Physiker Gauss und Weber haben das Prinzip des elektrischen Telegraphen erfunden und fixiert; die Ausbildung für die praktische Verwendung kümmerte sie absolut nicht. So wirkt jeder nach seiner Art“. Mendel scheint die weittragende allgemeine Bedeutung der von ihm festgestellten Gesetzmäßigkeiten nicht erkannt zu haben. Der deutsche Botaniker Correns war an der Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze beteiligt und hat selbst durch eine Reihe bedeutender Arbeiten das Gesamtgebäude der Vererbungsforschung in seinem Rohbau erstellt und alle Probleme diskutiert, die seither von den Vererbungsforschern der ganzen Welt bearbeitet wurden. Der vor kurzem verstorbene Arzt und Botaniker Erwin Baur, der die Fähigkeiten des großen theoretischen Forschers und genialen Praktikers in sich vereinigte, hat nicht nur unsere Kenntnisse durch eigene Versuche stark erweitert, sondern die experimentell gewonnenen gesetzmäßigen Abhängigkeiten und Bestimmungsmöglichkeiten in die Praxis umgesetzt und mit aller Energie in Rede und Schrift Notwendigkeit und Wege einer positiven Rassenhygiene verkündet. „Sämtliche Organismen“, sagt er zusammenfassend, „Pflanzen und Tiere, auch der Mensch können als ‚Art‘ nur gesund bleiben, wenn eine scharfe Zuchtwahl alles erblich Minderwertige ständig ausscheidet. Da für den Kulturmenschen die natürliche Zuchtwahl zum großen Teil ausgeschaltet oder sogar durch eine verkehrt gerichtete ersetzt ist, bleibt nur übrig, daß wir ganz bewußt Maßnahmen in dieser Richtung ergreifen. Tun

wir das nicht, dann geht unser Volk zugrunde, genau wie alle anderen früheren Kulturvölker“. Diese Worte Erwin Baur setzen wir als Motto dem ersten Tag unserer diesjährigen Verhandlungen voran. Den Forderungen des neuen Deutschland folgend, wollen wir die Vererbung von unserem Standpunkt eingehend erörtern, um unser Teil beizutragen zur Errichtung und Festigung des für eine zielbewußte Rassenpflege notwendigen Fundamentes.

Mit diesem Wunsche erkläre ich die 46. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin für eröffnet.

Referate

nebst den anschließenden Vorträgen und Aussprachen.

I.

Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen.

Von

Professor Dr. Eugen Fischer (Berlin-Dahlem).

Referat.

Mit 13 Abbildungen.

I. Übersicht über Entwicklung und ärztliche Bedeutung der menschlichen Erblehre.

Es ist wohl das erste Mal, daß auf einer der großen Versammlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin die Erblehre beherrschend in den Vordergrund gerückt und in mehreren großen Referaten am Eröffnungstag dargestellt wird. Ich sehe darin eine Anerkennung der Leistungen und Ergebnisse, die die rein theoretische Erbforschung erzielt hat, das Bekenntnis der praktischen Medizin, daß ihr die Ergebnisse menschlicher Erblehre für ihre Wissenschaft und Praxis jetzt als vollwertiges Rüstzeug neben all ihren zahlreichen bisherigen Methoden willkommen und unentbehrlich geworden ist. Und ich persönlich empfinde es dankbar und als Ehre, daß ich als Theoretiker zuerst im Kreise der Kliniker und Ärzte das Wort erhalte zu Ausführungen allgemeiner Art über den Stand der heutigen Erblehre und ihre Anwendung auf den Menschen.

Die Entwicklung unserer Kenntnisse vom biologischen Vorgang der Vererbung ist so stürmisch verlaufen, wie es nur bei wenigen naturwissenschaftlichen Erkenntnissen der Fall war. Am ersten ist dieses Tempo mit der Entwicklung der organischen Chemie in vergangenen Jahrzehnten zu vergleichen. Ich will keine Geschichte der Erblehre entwerfen. Sie wissen ja, daß genau an der Jahrhundertwende Correns, Tschermak und de Vries die vergessenen Mendelschen Gesetze wieder entdeckt haben. Schon die folgenden 2, 3 Jahre brachten eine Flut von Bestätigung und Ausbau auf pflanzlichem und tierischem Gebiet. 1905 hat Faraday zum erstenmal den Nachweis Mendelscher Vererbung beim Menschen erbracht, an einem Stammbaum von Brachydaktylie. Und 1908 haben gleichzeitig Davenport, Hurst und ich selbst die ersten umfangreichen Nachweise führen können, daß normale Eigen-

schaften, sogenannte Rasseigenschaften in der Kreuzung menschlicher Rassen ebenfalls den Mendelzahlen folgen. Als 10 Jahre Mendelforschung vergangen waren, konnte diese auf ein ungeheures Tatsachenmaterial zurückblicken und einen Geltungsbereich und eine Sicherheit der Mendelschen Gesetze nachweisen, die die kühnsten Hoffnungen schlugen. Der folgenschwerste und bedeutendste Schritt vorwärts bildete dann die Arbeit Morgans und seiner Schüler. Seit 1910 hat diese Schule unter ihrem hervorragenden Führer unsere Kenntnisse über die eigentliche Wirkungsweise und das Wesen der Erbanlagen gewaltig erweitert. Durch ganz hervorragend geschickte und durchdachte Verbindung von Experiment und feinsten mikroskopischer Forschung hat diese Schule nicht nur den Nachweis, daß die Chromosomen die Träger der stofflichen Grundlage der Vererbung sind, gefestigt und erweitert, sondern uns feste Vorstellungen verschafft von Lage und Anordnung der Erbanlagen in jenen und von der Verteilung auf die einzelnen Fäden. Aber gleichzeitig lehrte sie uns ganz neue Dinge über das gegenseitige Verhalten von Erbfaktoren, über die Auflösung scheinbar einheitlicher einzelner Gene in gleichsinnig wirkende Genreihen. Nach 9jähriger Arbeit hat Morgan die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt: „The physical basis of heredity“ (Philadelphia und London 1919). Nachtsheim hat das Buch in deutscher Übertragung vorgelegt: Die stoffliche Grundlage der Vererbung, Berlin 1921). Durch Krieg und Nachkriegszeit getrennt von den amerikanischen Forschern und gegenseitig nur lückenhaft über Ergebnisse unterrichtet, haben unsere Forscher grundsätzlich gleiche und ähnliche Dinge, zum Teil an anderem Material gefunden, ich erwähne Baur, Correns, Goldschmidt, Renner, Winckler, um nur einige Namen anzuführen. Selten sind anfänglicher Zweifel und Kritik, z. B. Stieve, so gründlich widerlegt worden wie durch den gewaltigen Ausbau dieser ersten Ergebnisse. Immer wieder sind Experimente, die sich auf jeweils Hunderte von Individuen stützten, bestätigt worden durch mikroskopische Befunde, ich nenne als jüngste die sehr schöne mikroskopische Beweisführung Sterns am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie. An den Erscheinungen des Faktorenaustausches, des sogenannten Crossing-Over, der Wirkung von Allelreihen, den Letalfaktoren und all diesen außerordentlich komplizierten Dingen kann niemand mehr zweifeln. Es handelt sich wirklich nicht mehr um Hypothesen und Hilfhypothesen, sondern um Deutungen am Mikroskop und Vorstellungen von Vorgängen, mit denen wir so sicher rechnen dürfen wie mit den Vorstellungen etwa von Benzolringen oder Atomgewichtsreihen in der Chemie. Erfreulicherweise kann bei diesem Blick auf die Entstehung des gewaltigen Gebäudes der Erblehre darauf hingewiesen werden, daß nach den ersten vorhin erwähnten Versuchen ihrer unmittelbaren Anwendung auf den Menschen auch die menschliche Erblehre eine ganz gewaltige Entwicklung genommen hat. Neben einer umfangreichen Kasuistik über zahllose Erbkrankheiten brachte doch auch die menschliche Erblehre Grundsätzliches und Neues. Nur nebenbei sei erwähnt, daß die Anwendung der Erklärung geschlechtsgebundener Vererbung auf den Menschen folgerichtig und umfangreich wohl zuerst

von Lenz (1) gezogen wurde, 1912 für die Bluterkrankheit. Die Deutung gewisser sehr komplizierter Vererbungserscheinungen einerseits bei der Vererbung der sogenannten Blutgruppen, andererseits bei den Farbensinnstörungen gelang für jene Bernstein (2) 1925, für diese Just (3) 1925. Es ist der Nachweis der 1913 von Morgan und Bridges entdeckten multiplen Allelie (siehe unten) beim Menschen. Aber von grundsätzlich viel größerer Bedeutung ist die Einführung der Zwillingsforschung in die menschliche Erblehre. Wir verdanken sie zuerst Siemens, von Verschuier und Weitz. Ich möchte hier nur betonen, daß wir mit ihr eine Untersuchungsmethode haben, die Zoologie und Botanik auch nur annähernd in diesem Maße nicht besitzen. Ich möchte in meinem folgenden Referat auf die Zwillingsforschung nicht eingehen, nicht etwa, weil sie weniger wichtig wäre, sondern lediglich, weil ich mir aus der eigentlichen Mendelistischen Vererbung einige Probleme vornehmen möchte und zur Darstellung des gesamten Gebietes die Zeit nicht reicht. Aber betonen möchte ich doch, daß die Zwillingsforschung uns für die menschliche Erblehre aber sogar auch für erbtheoretische Erkenntnis überhaupt, Ergebnisse lieferte und noch weiter liefern wird, die auf keine andere Weise erreichbar sind. Es sei auf die bestehende Möglichkeit der Abgrenzung von Erb- und Umweltwirkung bei erbgleichen Individuen, auf die Feststellbarkeit der Erbnatur einer Erscheinung (nicht des Erbganges) hingewiesen. Es handelt sich eben nicht darum, daß sozusagen zufällig Zwillinge erbgleich sind, sondern es handelt sich um eine ganz außergewöhnliche, nur etwa ein halb Dutzend Male in der ganzen Natur überhaupt vorkommende Erscheinung. Es ist ein unglaublicher Glücksumstand für die Forschung, daß diese sie so fördernde Erscheinung gerade bei demjenigen Geschöpf sich findet, dessen Anatomie, Physiologie und Pathologie wir am gründlichsten von allen kennen und das uns fürs ärztliche Handeln fast allein interessiert. Aber es ist auch das ganz große Verdienst von Verschuiers (4), daß er die Zwillingsforschung mehr und erfolgreicher als alle anderen zu einem brauchbaren Instrument ausgebaut hat.

Über die Anwendung der Erblehre auf den Menschen möchte ich hier nur nach zwei Richtungen einige Bemerkungen machen.

Die Anwendbarkeit der Erblehre und die Möglichkeit, ihre Ergebnisse zur Grundlage ärztlichen Handelns zu machen, hängt von ihrer Sicherheit als solcher ab und von der Übertragbarkeit der Ergebnisse pflanzlicher und tierischer Genetik auf den Menschen. Auf die Sicherheit der Mendelistischen Gesamtlehre, also einschließlich der komplizierteren neueren Ergebnisse und Vorstellungen, die man häufig (unnötigerweise) höheren Mendelismus nennt, brauche ich nach meinen obigen Darlegungen nicht mehr einzugehen. Ich verweise auf die Lehrbücher. Dagegen sei gerade hier vor Ärzten doch mit zwei Worten eingegangen auf die Frage, ob man wirklich die Ergebnisse, die uns vor allen Stücken die Experimente an der kleinen Tau- oder Essigfliege *Drosophila* geliefert haben, auf den Menschen anwenden dürfe. Es sei denn doch daran erinnert, daß die Genetik weit davon ab ist, ihre ganze Lehre nur auf *Drosophila*

zu stellen. Wenn so komplizierte Erscheinungen wie Koppelung, geschlechtsgebundene Vererbung, Polymerie, multiple Allelie usw. bei den untersuchten Insekten verschiedenster Klassen, bei Molusken, Fischen, bei Vögeln, bei den verschiedensten Säugetieren, aber auch bei Pflanzen der verschiedensten Familien immer gleich sind, ist es doch ausgeschlossen, daß der Mensch allein sich anders verhalten soll. Hier noch mehr an Beweis für den Menschen zu verlangen, als es in den zahllosen gut analysierten Stammtafeln für die verschiedensten normalen und krankhaften Erbeigenschaften, vor allem aber in den auch für den Menschen analysierten Fällen multipler Allelie usw. schon geschehen ist, hieße den Standpunkt einnehmen, der etwa behaupten würde, man hat noch nie die Befruchtung eines menschlichen Eies, man hat noch nie beim menschlichen Ei das Zwei- oder Vier- oder Acht-Zellenstadium gesehen, es ist also nicht bewiesen, daß das menschliche Ei befruchtet wird und sich ebenso entwickelt wie das Ei der Maus etwa nach Sobotta. Die menschliche Erblehre steht auf sehr viel stärker gesicherter Basis als sehr viele andere Teile unserer Medizin, etwa die Lehre von den Hormonen oder der Immunität oder dergleichen mehr.

Dann aber möchte ich noch auf die grundsätzliche Bedeutung hinweisen, die nun diese Erblehre für die Medizin gewonnen hat. Es ist eine theoretische und eine praktische. Theoretisch interessiert es natürlich die Medizin, zu erfahren, wie man sich die Übertragung aller uns faßbaren Eigenschaften vorzustellen hat. Und es befriedigt ungeheuer, feststellen zu können, daß ein großes Gesetz, eine Art der Vererbung gilt, für normale und kranke, morphologische und physiologische einschließlich der sogenannten psychologischen Eigenschaften. Ob wir von einer Erbkrankheit sprechen oder von Rasseeigenschaften oder von sogenannten individuellen, wie etwa der Form des Ohrläppchens oder dem Grad der Musikalität, immer sind es und ausnahmslos die uns bekannten Mendelschen Erbgesetze. Neben dieser theoretischen Bedeutung kommt nun aber heute der menschlichen Erblehre auch schon eine ungeheure praktische zu. Man hört noch heute gelegentlich vom Praktiker die Bemerkung, es nütze uns ja doch nichts, etwa gegenüber eines Diabetes zu wissen, er sei ererbt. Denn man könne ihn dadurch nicht anders behandeln, wie ohne dieses Wissen. Das ist nicht richtig. Heute ist die menschliche Erblehre so weit, daß wir in vielen Fällen auch ätiologisch-pathogenetisch Aufschluß und Entscheidung und damit diagnostische Möglichkeit geben können; und therapeutische Aussicht ist wirklich in den Bereich des sehr Möglichen gerückt. Herr Kollege von Verschuer wird nachher über diese Dinge sprechen, ich deute also hier nur an, daß wir auf Grund unserer Erbkenntnisse Krankheitsgruppen, die sich klinisch und pathologisch-anatomisch außerordentlich nahe stehen, als voneinander verschieden wirklich beweisen können, wie z. B. verschiedene Formen der Muskelatrophien. Und ein anderes Mal können wir Krankheitsbilder stark verschiedener Form, die, wie etwa die verschiedenen Formen der Schizophrenie, Hebephrenie, katatonische Formen, Jugendformen usw. als pathogenetisch einheitlich erweisen, was der Kliniker oder der patho-

logische Anatom höchstens annehmen und wahrscheinlich machen kann. Und endlich können Fälle, wo wir die erbliche Anlage eines Menschen für ein bestimmtes Leiden mit Sicherheit kennen, das Leiden aber nicht oder verspätet oder in bestimmter Form auftritt, zur Festlegung der umweltlichen Auslöpfungsfaktoren führen und damit zu deren Beeinflussung. Damit sind wir dann auf dem Boden der Prophylaxe oder Therapie. Ich denke dabei an Fälle eineiiger Zwillinge, bei deren einem eine beim anderen vorhandene Erbkrankheit nicht manifest geworden ist, bestimmte Fälle von Schizophrenie z. B., worauf mit allen Konsequenzen Luxenburger (5) hingewiesen hat.

Von allerstärkster Bedeutung aber für das ärztliche Handeln ist die menschliche Erblehre auf dem Gebiet der Rassenhygiene (Eugenik). Ich hatte schon vor einigen Monaten Gelegenheit, vor der deutschen Gynäkologenversammlung auf den ungeheuren grundsätzlichen Wendepunkt hinzuweisen, vor dem die Heilkunde und die deutsche Ärzteschaft steht. Ich darf meine dortigen Ausführungen (6) hierher setzen:

„Für den Arzt war bisher nur das Wohl dessen, der um Hilfe bat, oberstes Gesetz. Und es herrschte bei jeder ärztlichen Hilfe ein rückhaltloses Vertrauensverhältnis zu dieser Hilfe des Arztes, die frei war von allen anderen Rücksichten. Ich sehe dabei von Mißverhältnissen, wie sie das Hereinspielen von Versicherung, Kasse und Geldverdiensten gezeitigt haben, ab. Dabei hat wohl das ärztliche Handeln zum Wohl des einzelnen schon bisher, allerdings ungewollt und früher immer unbewußt, auch auf die Erbmasse des Gesamtvolkes Einfluß gehabt, sogar gewaltigen, wenn wir an alle die Erblinien denken, die nur ärztlicher Kunst an ihrem Träger ihre Weiterführung verdanken. Aber nie war dieser Einfluß mit Gewissenskonflikten verbunden, das ärztliche Handeln war immer auf das Wohl des einzelnen eingestellt. Der Arzt hat künstlich Leben erhalten, seine glänzendsten Erfolge, und zur Fortpflanzung kommen lassen, wer sonst untergegangen wäre. Und wo er einmal Leben ausgemerzt hat, war es nur zur Rettung des Lebens derer, die seine Hilfe gesucht hatten. Und wo er von der Fortpflanzung ausgemerzt hat, war es ausschließlich zur Erhaltung des Lebens, das ihm anvertraut war, ohne Rücksicht auf das Gesamtwohl. Der ärztliche Gesichtspunkt galt dem Kranken, der seine Hilfe suchte. Wenn heute und nur auf Grund der Erblehre neue Gesichtspunkte, neue Pflichten, neue Gewissenskämpfe, neues Handeln auch gegen das persönliche Wollen und Wohl eines einzelnen dem Arzttum auferlegt werden, müssen sich die Erbforscher dieser ungeheuren Verantwortung bewußt sein, die doppelt an sie herantritt. Sie wagen, das schöne Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und kranken Menschen auf das Spiel zu setzen — ich bin überzeugt, es wird zu wahren und neu zu festigen sein. Und sie wagen eine Verantwortung zu übernehmen für die Erbzusammensetzung, für die Zukunft unseres Volkes, die uns bisher als schicksalsgegeben, als unangreifbar erschienen, weil wir ihre Unterlagen wie ihre Beeinflussung nicht genügend kannten.“

Aber wir dürfen uns nicht einbilden, daß Erbzusammensetzung und Entwicklung unseres Volkes bisher wirklich nach sogenannten

natürlichen Abläufen oder gar Naturgesetzen sich vollzogen haben. Künstliche Kultureinflüsse, nicht zuletzt eben unser ärztliches Handeln haben vollkommen künstliche und unnatürliche Verhältnisse geschaffen, erst eine ungeheure Menschenvermehrung, jetzt einen unerhörten und vor allen Stücken qualitativ ganz einseitigen Geburtensturz. Die wunderbare Aufgabe des Arztes im neuen Staat, der endlich und als erster eugenische Bevölkerungspolitik treibt, ist es, dieser Politik die wissenschaftliche Unterlage und die verantwortungsvolle Beratung und teilweise Ausführung zu geben.

So ist die Erblehre des Menschen für die Medizin zu einem ungeheuren neuen und wichtigen Forschungsgebiet geworden. Und ich darf dazufügen, ein Forschungsgebiet, das jetzt eben so weit gefördert ist, daß Ergebnisse nicht nur für den Menschen, sondern auch für die Genetik als solche zu erwarten sind. Gerade auf dem Gebiet der Vererbung krankhafter Eigenschaften kann uns die umfassende Kenntnis von Wesen und Ablauf menschlicher Krankheiten weiterführen, als die Erforschung pathologischer Faktoren beim Tier. Sowohl die Faktorenverhältnisse wie vor allen Stücken die entwicklungsphysiologische Wirkung und Entfaltung der Erbanlagen werden in vieler Hinsicht am Menschen leichter verfolgbar sein, als an Tier und Pflanze. Die menschliche Erbforschung kann damit ein kleines Stück der Schuld zurückzahlen, die sie von Tier- und Pflanzengenetik genommen hat und dauernd nimmt. Der Arzt am Krankenbett aber ist hier derjenige, der uns dazu das Material liefern muß.

II. Neuere Probleme aus der Erblehre für den Kliniker.

Wenn ich versucht habe, Ihnen mit ein paar Strichen die Entwicklung und die Bedeutung der menschlichen Erblehre kurz zu umreißen, scheint es mir nun gegeben, aus diesem allgemeinen Bild einige Stellen herauszusuchen und diese sozusagen im Einzelnen auszumalen. „Schwierigere Fragen der Vererbung beim Menschen“ hat Just (7) kürzlich als Überschrift über einen Aufsatz aus diesem Gebiet gesetzt. Auch ich möchte solche herausgreifen. Es kann unmöglich meine Aufgabe hier sein, Ihnen auseinanderzusetzen, daß wir jeder Eigenschaft als Träger ihrer Vererbung ein Genpaar (Faktorenpaar, Anlagepaar) zugrunde legen, die sogenannten Allelen, weiter, daß die Faktoren der verschiedenen Eigenschaften verhältnismäßig unabhängig voneinander sind, daß für jedes Allelenpaar der Erbgang darnach genannt wird, daß der eine Faktor im Erscheinungsbild allein das Feld beherrscht, also dominant oder schlagend ist, während der andere rezessiv oder verdeckt ist. Rein „intermediäre“ Vererbung ist selten. Aber nur teilweise Dominanz ist eine heute für sehr wichtig angesehene Erscheinung. Diese grundlegenden Dinge müssen heute zum selbstverständlichen Besitz jedes Mediziners gehören. Aber wirklich interessant und außerordentlich fruchtbar sind erst die Kenntnisse viel komplizierterer Erbvorgänge als diese ganz einfachen sind. Ich möchte Ihnen kurz berichten über folgende Punkte: Multiple Allelie beim Menschen — entwicklungsphysio-

logische Forschungen über Erbanlagen — Mutation und Konstanz der Gene und endlich Rasse und Erbanlage.

1. Multiple Allelie.

Während wir für sehr viele normale und krankhafte Eigenschaften unserer Versuchstiere ein einziges einfaches Genpaar annehmen dürfen, kennen wir andere, wo an Stelle des einen Gens eines Paares eine mehr oder weniger lange Genreihe, eine Serie getreten ist, deren Glieder, natürlich gleichzeitig nur immer eines anwesend, sich vertreten. Von diesen selbständigen Genen sitzt im Chromosomenpaar immer das betreffende Genpaar an ein und demselben Ort (locus). Ihr gegenseitiges Verhältnis ist so, daß fast immer eines rezessiv zu dem nächsten, dieses wieder zu dem nächsten ist, während das entgegengesetzte dominant ist. In den meisten Fällen läßt sich die Wirkung solcher Allelenreihen in stufenweiser Steigerung bestimmter Außeneigenschaften erkennen. Diese multiple Allelie ist, wie erwähnt, von Morgan und Bridge 1913 entdeckt worden. Eine der schönsten Allelenreihen ist die Augenfarbenserie von *Drosophila melanogaster*. Kurz angedeutet ergaben die entsprechenden, damals außerordentlich mühsamen Experimente, daß nicht ein einzelnes Gen die dunkelrote normale Augenfarbe der Fliege in ein albinotisches Auge verwandelt, sondern daß dem Gen „normal dunkelrot“ rezessiv gegenübersteht ein Gen „korallrot“, diesem eines „blutrot“, dann „weinrot“, „aprikosenfarbig“, „eosinrot“, „elfenbeingelb“, „schmutzigweiß“ und endlich „weiß“. Seit der Entdeckung dieser Serie kennen wir solche für sehr viele Eigenschaften. Beim Menschen dürften eine große Zahl normaler Eigenschaften, aber auch viele krankhafte, vermutungsweise auf dem Gebiet der Geisteskrankheiten und des Stoffwechsels, hierher gehören. Ich will die Erscheinung an der Haarfarbe der Kaninchen nach Nachtsheim (8) noch etwas erklären. Diese ist (neben anderen Faktoren und Allelenserien) bei voller Wildfärbung durch einen diese garantierenden Faktor A bedingt, den Pigmentfaktor für Wildfarbe. Fehlt er, ist nun sein Gegenteil nicht einfach und immer a, der Albinofaktor, der jede Pigmentierung ausschließt, sondern dem Ausfärbungsfaktor A steht eine Serie, hintereinander einer dem anderen gegenüber sich rezessiv verhaltender Faktoren gegenüber. Ihr oberster in der Reihe nimmt von der Wildfarbe nur einiges weg, es entsteht die Farbe, die wir dunkelchinchilla nennen (a_{chi}). Das nächste ist der hellchinchilla-Faktor (a_d). Dann kommt der Marderfaktor (a_m), dann der Russenfaktor (a_n) und endlich der Albinofaktor (a). Die Faktoren von a aufwärts bedingen also immer mehr Pigmentierung, jeder folgende ist dominant über den vorhergehenden. In der Ausfärbung im Erscheinungsbild sind die Schritte von einer Stufe zur anderen nicht gleich groß. Wir haben über die eigentliche Wirkungsweise der Faktoren und deren Intensität aber nur am Erscheinungsbild einen gewissen Hinweis. Den mühsamen Untersuchungen Nachtsheims ist es nun gelungen, in diese Wirkungsweise noch etwas genaueren Einblick zu bekommen. Er nimmt einmal der Einfachheit wegen den Anteil der fünf Schritte vom untersten zum obersten Gen der Reihe als gleich groß,

nämlich je $\frac{1}{5}$ an. Dann hat der Albinofaktor gar keine Wirkung, also $\frac{0}{5}$ und der oberste Faktor A hat $\frac{5}{5}$. Da nun jedes Tier zwei entsprechende Faktoren haben muß (väterlichen und mütterlichen), zwei gleiche (homozygote) oder zwei ungleiche (heterozygote) kann man den Farbwert jeweils berechnen. Der homozygote Marder hat zweimal $\frac{2}{5} = \frac{4}{5}$ (s. Tab.). Ein

Werte der einzelnen Allelen	Werte der Heterozygoten	Wert der Homozygoten
A = $\frac{5}{5}$	Aa = $\frac{5}{5}$ Aa _n = $\frac{6}{5}$ Aa _m = $\frac{7}{5}$ Aa _d = $\frac{8}{5}$ Aachi = $\frac{9}{5}$	AA = $\frac{10}{5}$
achi = $\frac{4}{5}$	achiA = $\frac{4}{5}$ achiA _n = $\frac{5}{5}$ achiA _m = $\frac{6}{5}$ achiA _d = $\frac{7}{5}$	achiachi = $\frac{8}{5}$
ad = $\frac{3}{5}$	ada = $\frac{3}{5}$ adA _n = $\frac{4}{5}$ adA _m = $\frac{5}{5}$	adad = $\frac{6}{5}$
am = $\frac{2}{5}$	ama = $\frac{2}{5}$ amA _n = $\frac{3}{5}$	amam = $\frac{4}{5}$
an = $\frac{1}{5}$	ana = $\frac{1}{5}$	anan = $\frac{2}{5}$
a = $\frac{0}{5}$		aa = $\frac{0}{5}$

Nach Nachtsheim.

heterozygoten Tier zwischen dunkelchinchilla und albino hat $\frac{4}{5} + \frac{0}{5} = \frac{4}{5}$, also dasselbe. Und in der Tat sind diese beiden Tiere äußerlich fast gleich gefärbt. Nur gute Kenner kennen sie auseinander. (Die geringe Ungleichheit beweist nichts gegen die Theorie, denn die Zahlenwerte der Stufen sind ja willkürlich als gleich angenommen, während die Stufen tatsächlich phänotypisch verschieden groß sind.) Die beiden äußerlich annähernd gleichen Tiere haben also eine ganz verschiedene Erbformel. Bewiesen wird es ohne weiteres im Kreuzungsexperiment, wo z. B. aus dem einen wieder das reine Albino herausgezüchtet werden kann, aus dem anderen Chinchilla¹. Die Anwendung auf den Menschen ist ohne weiteres gegeben.

Da Nachtsheim und andere gezeigt haben, daß dieselben oder entsprechende Reihen nicht nur bei anderen Nagetieren — Meerschweinchen, Maus — sondern auch bei anderen Familien der Säugetiere, z. B. dem Hund, vorkommen, ist meine (9) Annahme für den Menschen völlig gerechtfertigt. Ich nehme vom tiefsten Schwarz über graue und aschblonde Töne bis albinotischem Weiß eine aus mindestens vier Stufen bestehende Allelreihe an, die der Reihe A bis a Nachtsheims entspricht. Entweder geht ihr eine zweite Reihe von schwarzbraun über hellbraun, dunkelblond, gelbblond ebenfalls bis weiß selbständig parallel, oder aber eine zweite Reihe modifiziert jene erste, etwa wie beim Kaninchen die G- oder auch B-Serie, was noch offen bleibt. Die Rothaarigkeit führe ich ebenfalls (trotz Sallers Widerspruch, auf den ich seinerzeit zurückkommen werde) auf eine eigene Allelenserie zurück, die jene modifiziert. Ich kann das hier nur andeuten. Ein exakter Nachweis ist bisher für diese Ansicht, deren hypothetische Natur mir klar ist, nicht erbracht. Viel

¹ In seiner neuesten Arbeit hat Nachtsheim die Nomenklatur um ein wenig geändert, um mit den amerikanischen Forschern gleich zu sein.

wichtiger und besonders wirklich belegbar ist die Anwendung auf andere Eigenschaften. Bernstein (2) hat nachgewiesen, daß die menschlichen Blutgruppen eine Serie von drei Allelen darstellen.

Inzwischen ist es bekanntlich gelungen, die sogenannte Blutgruppe A in eine A_1 und A_2 zu zerlegen, die beide auf das Agglutinin α reagieren, A_1 stärker als A_2 . Wir haben also dann eine Serie von vier Genen, die von B über A_1 zu A_2 und endlich zu R heruntergeht. Jedes untere ist rezessiv gegen das vorherige.

Aber viel schöner noch zeigt sich multiple Allelie als Unterlage für die Farbenempfindlichkeit der menschlichen Netzhaut. Hier hat Just (3) zuerst den Schlüssel zur Erklärung der verwickelten Verhältnisse gefunden. Seither sind von zahlreichen Forschern neue Beiträge und durchaus Bestätigungen gegeben worden [z. B. Brunner (13)]. Nach Waaler (10), von Planta (11) und Wieland (12) sind rund 8% unserer männlichen Bevölkerung nicht normal farbensehig. Bekanntlich haben physiologische und ophthalmologische eingehende Untersuchungen gezeigt, daß die sogenannte Rotgrünblindheit in zwei Gruppen zerfällt, eine als Störung der Grün-, die andere als solche der Rotempfindlichkeit. Und jede Gruppe hat zwischen normaler Tüchtigkeit und völliger betreffender Farbenblindheit Schwächestufen. Eingehende Untersuchungen der betreffenden Familien haben die vor langen Jahren (Horn er 1876) erkannte geschlechtsgebundene Vererbung dahin erweitert, daß als ihre Unterlage zwei Allelreihen erkannt wurden. Farbtüchtigkeit, d. h. normales Farbensehen, ist dominant. Ein dagegen rezessiver Erbfaktor macht Rotschwäche, ein paralleler anderer Grünschwäche. Diese beiden sind wieder dominant gegen einen Faktor, der Rotblindheit und einen entsprechenden anderen, der Grünblindheit macht. Für die Grünreihe ist wohl sicher zwischen Schwäche und Blindheit noch ein gegen jene rezessiv, gegen diese dominant sich verhaltender Faktor, dessen Wirkung als extreme Grünschwäche bezeichnet wird, zwischenzuschalten. Wahrscheinlich ist das auch in der Rotreihe der Fall, der Nachweis scheint mir doch erbracht zu sein. Im Anschluß an die Darstellung bei Just (7), die ich abändere, sei dafür folgendes Schema gegeben (Abb. 1, s. S. 18).

Die Allelen je einer Serie sind selbstverständlich immer, je vikariierend, an derselben Stelle des Chromosoms und zwar beide Serien im X-Chromosom. Da der Mann bezüglich des Geschlechtes heterozygot ist, also nur ein X-Chromosom hat, wird er farbensehig sein, wenn in dem X-Chromosom eines der Allele der beiden Reihen nicht das oberste Normale, sondern eines der unteren ist. Weibliche Personen besitzen dagegen zwei X-Chromosome, also auch jeweils zwei Gene jeder Reihe. Da die Normalgene jeder Reihe farbtüchtig sind, sind Trägerinnen auch nur eines Normalgenes jeder Reihe farbtüchtig. Im anderen Chromosom kann dann an Stelle der Normalgene je ein Gen der Proto- oder der Deutero- oder der Proto- und Deuteroreihe sein. Diese Farbtüchtigen geben aber dann natürlich in der Hälfte ihrer Keimzellen die betreffenden Farbenstörungsgene ab. Sie sind Konduktorinnen. Es ist nun gerade auch für die Übertragung dieser Erfahrungen auf noch zu erforschende Erbverhältnisse vieler

Krankheiten besonders interessant, aus den Untersuchungen von Brunner und besonders auch von Wieland zu erfahren, daß diese sogenannten farbtüchtigen Konduktorinnen tatsächlich doch Unterschiede gegen ganz normalen Individuen zeigen, d. h. gegen solche, die homozygot die Normalgene haben. Bei den heterozygoten Frauen wäre also dann die Dominanz des Normalgens keine vollkommene. Die Wirkung des rezessiven Farbenstörungsallels macht sich geltend in einer Erhöhung der sogenannten spezifischen Farbenschwelle für Rot, bzw. Grün (oder beide), was Wieland deutlich mit dem Stufenphotometer nachgewiesen hat. Früher hatten schon Nettleship und Fleischer gewisse Abweichungen im Farbensinn der Konduktorinnen beobachtet. Ich will auf Einzel-

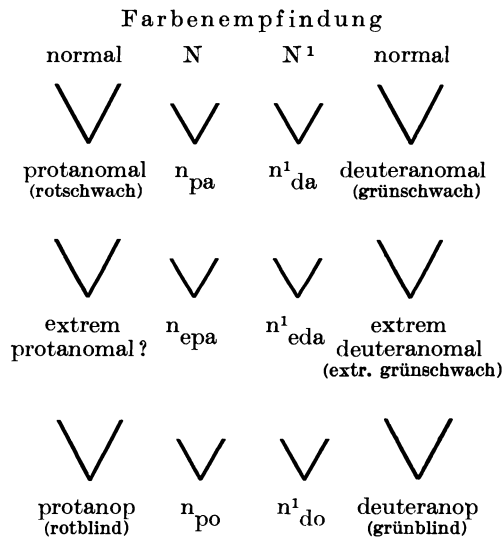


Abb. 1. Original, in Anlehnung an Just.

heiten im Unterschied von Rot und Grün und die Lage der Schwellenwerte usw. nicht eingehen. Es genügt für unsere Zwecke die Feststellung, daß der Grad der Dominanz, von Absolutheit derselben schon gar nicht mehr zu reden, verschieden stark ist. Und das ist sicher nicht nur bei der Genserie der Farbenempfindung der Fall. Ich brauche wohl kaum auf die Wichtigkeit hinzuweisen, die ein entsprechender Nachweis für viele andere pathologische Erbfaktoren bedeuten würde. Wenn zwei Eltern unter ihren Kindern ein an einem rezessiven Erbleiden erkranktes haben, sind von den gesunden ein Drittel homozygot gesund, zwei Drittel aber zwar im Erscheinungsbild ebenfalls gesund, weil beim betreffenden Erbgang gesund dominant ist über die krankhafte Erbanlage, aber in ihrem Erbgut tragen sie die krankhafte Anlage weiter! (In 50% ihrer Keimzellen.) Für die Fortpflanzung, für Eheberatung, unter Umständen für prophylaktische Maßregeln wäre es von größtem Interesse, die homozygot gesunden von den heterozygot gesunden unterscheiden zu können.

Wenn es gelingt, bei gewissen Stoffwechselkrankheiten und gewissen Geisteskrankheiten eine leise Wirkung des rezessiven Gens so wie bei den Konduktorinnen der Rot-Grünblindheit nachzuweisen, wäre jener Wunsch erfüllt. Hier liegt eine ganz große Aufgabe für die klinische Erblehre vor. Ich erinnere in diesem Zusammenhang, daß ja auch bei Konduktorinnen aus Bluterstämmen sogenanntes semihämophiles Verhalten, verzögerte Gerinnbarkeit, zur Beobachtung kommt. Just (7) führt in seiner oben erwähnten Zusammenstellung einige Einzelheiten dazu an und deutet auf die Wichtigkeit hin. Er betont mit Recht, daß grundsätzlich mit diesen Dingen die Erscheinung dominanten Erbganges bei leichteren und rezessiven, bei schwereren Formen ein und derselben

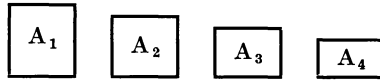


Abb. 2. Schematische Darstellung einer Serie multipler Allele; A₁ das normale Gen, A₂, A₃, A₄ krankhafte Erbanlagen. (Nach G. Just.)

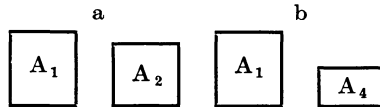


Abb. 3.

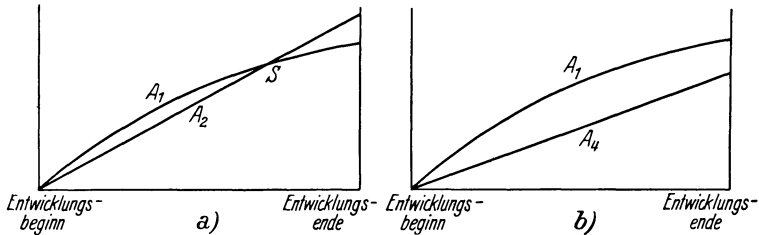


Abb. 4.

Abb. 3 und 4. Schematische Darstellung zweier heterozygoter Individuen bei a) dominantem, b) rezessivem Erbgang von krankhaften Erbanlagen (A₂ bzw. A₄), die zueinander im Verhältnis multipler Allelie stehen. (Nach G. Just.)

Krankheit zusammenhängen. Das folgende von Just (7) dafür erfundene Schema scheint mir ausgezeichnet (Abb. 2—4.)

An der Ordinate der rechten Seite von A und B in Abb. 4 zeigt sich die Wirkung am lebenden Erscheinungsbild. Bei A trifft die Wirkung des Allelengliedes A₂ das Erscheinungsbild oben, dominant, während in Abb. B der weniger steile Verlauf des am stärksten rezessiven Gens A₄ ein und dieselbe Kurve des dominanten A₁ nicht trifft, so daß A₁ sozusagen oben bleibt, dominant ist. Eine wirkliche Erklärung soll das natürlich nicht geben — die haben wir noch nicht, aber es stellt uns das Problem vor Augen. Entwicklungsphysiologische Forschungen werden es erst einmal wirklich deuten! Meines Wissens sind noch keine anderen Krankheiten beim Menschen bezüglich der Wirkung der rezessiven Erbanlagen in den Hetrozygoten umfangreich und gründlich genug durchuntersucht.

Die Erscheinung der multiplen Allelie ist also von grundsätzlichem Interesse, weshalb ich ausführlicher darauf eingegangen bin. Dagegen kann ich trotz ihrer Wichtigkeit auf die Frage von Faktorenkoppelung

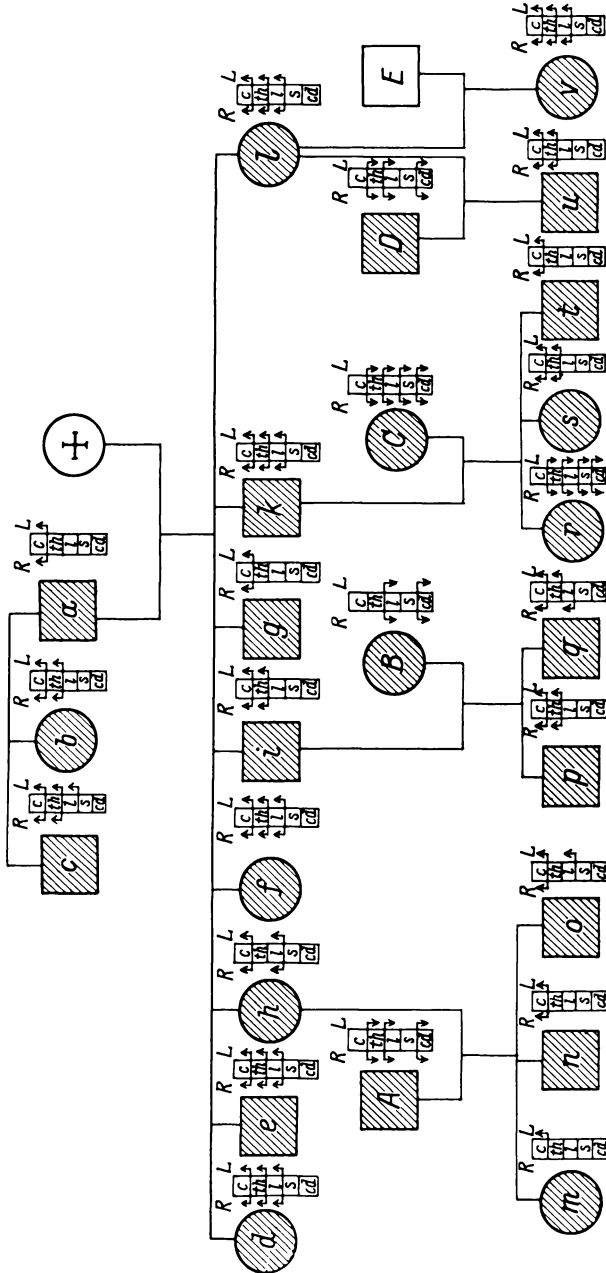


Abb. 5. Jeder Pfeil bedeutet eine Wirbel- bzw. Rippenvariation. c = cervical, th = thoracal usw. Nach K. K ü h n e.

ebensowenig eingehen, wie auf die der Polymerie. Faktorenkoppelung ist beim Menschen, von der Geschlechtsgebundenheit abgesehen, nicht nachgewiesen. Auch hier hat Bernstein (14) nachgewiesen, daß z. B. zwischen den Genen der sogenannten Blutgruppen und den häufig ebenso genannten der Immunreceptoren, M N und MN genannt, sicher keine Koppelung besteht.

Diese Fragen führen zu den Problemen der sogenannten übergeordneten und untergeordneten Faktoren und der immer weiter getriebenen Vorstellung von speziellsten und isoliertesten Erbfaktoren für jede kleinste Einzelheit. Lenz (15) und Bremer (16) u. A. haben ganz recht, wenn sie die Vorstellungen von ganz allgemein sozusagen regierenden Faktoren ablehnen, z. B. die Zurückführung aller möglichen Erkrankungen des Gehörapparates auf eine allgemeine Heredopathia acustica, wie es Hammerschlag (17) tut. Solch ein allgemeiner Faktor für Heredopathie besteht wohl nicht. Das widerspricht nicht der Auffassung, daß es doch auch Einzelfaktoren gibt, deren phänotypische Wirkung außerordentlich vielgestaltig sein kann. Curtius (18) weist mit hervorragend gut und gründlich durchgearbeiteten und belegten Stammbäumen auf Familien hin, bei denen gewisse Geistes- und Nervenstörungen und Degenerationen so gehäuft sind und einander im Erbgang so stark ersetzen, daß man an ein gemeinschaftliches sie alle beherrschendes Gen denken kann, dessen phänotypische Eigenart dann umweltbedingt ist. Allerdings ist auch komplizierte Polymerie denkbar, wie der Verfasser auch selbst dazufügt.

Einen, wie ich glaube, exakten Beitrag zu der vielgestaltigen Wirkung, die phänotypisch ein einzelnes Gen haben kann, glaube ich in der ausgezeichneten vieljährigen Arbeit meines Mitarbeiters Konrad Kühne (19) zeigen zu können. Aus einem Material von mehr als 10000 Röntgenaufnahmen von menschlichen Wirbelsäulen hat Kühne Familien mit sogenannten Wirbelanomalien, vermehrte und verminderte Lendenwirbel, vermehrte und verminderte Rippen, Sakralisation usw. zusammengestellt. Er konnte zeigen, daß ganz sicher die Einzelform der Wirbel und Rippen, also die einzelne Über- oder Unterzähligkeit usw. gegenüber der sogenannten normalen Wirbelsäule sich nicht vererbt. Es vererbt sich aber, und zwar auf Grund eines einfachen Allelenpaares, die „Richtungstendenz“ der Entwicklung, die sich in einer Verschiebung der Abschnittsgrenzen von Hals, Brust, Lende usw. nach oben oder unten äußert. Die Richtung nach oben ist einfach dominant über die nach unten (s. Abb. 5). Ich (20) führe es, mich auf den Boden der Goldschmidtschen Vererbungstheorie stellend, auf quantitativ verschieden schnelle Entwicklungsvorgänge zurück. Untersuchungen an Zwillingen — ebenfalls Kühnesche Arbeit — haben gezeigt, daß eineiige immer die gleiche „Tendenz“ haben, was unsere Annahme natürlich bestätigt. Aber sie haben verschieden gelagerte und verschieden starke Einzelvariationen innerhalb ihrer Tendenz, was abermals unsere Annahme bestätigt (s. Abb. 6 u. 7, S. 22). Das letztere beweist aber zugleich, da ja eineiige Zwillinge sämtliche Erbanlagen gleich haben, daß die Einzelausgestaltung nicht etwa

unter der Wirkung von allelen Genen einer Reihe und überhaupt nicht von Genen abhängen können, sondern von Umweltwirkung. Und da sich die Variationen schon vor der Geburt entwickeln, müssen es Umweltwirkungen in der embryonalen Entwicklungszeit, also wohl auf der Grundlage von Ernährungsverschiedenheiten der beiden Embryonen sein. Die verschiedene Häufigkeit der Einzelvarietäten, deren Gesamtheit

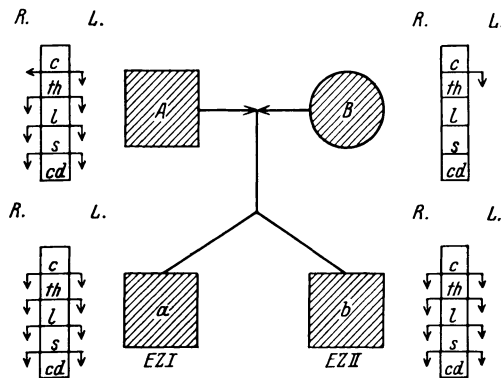


Abb. 6. Eineiige Zwillinge. Nach K. Kühne.

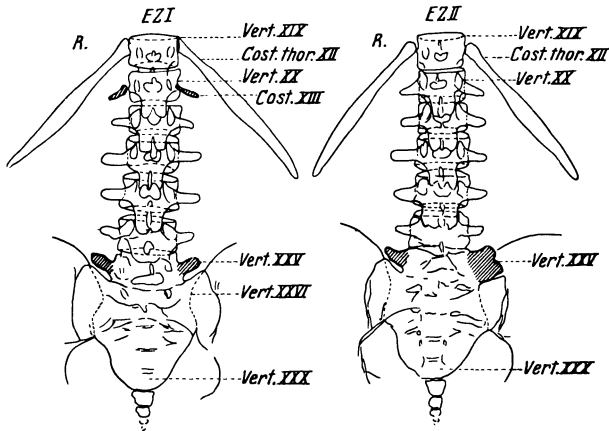


Abb. 7. Röntgenbefund der Zwillinge. Nach K. Kühne (Original).

von einem Gen (das Gen „Tendenz“) abhängt, bezeichnet Timoféeff-Ressovsky (21) als verschiedene „Penetranz“. Ich will auf sie im einzelnen nicht eingehen, auf die Erscheinung haben, ohne sie besonders zu benennen, früher auch andere Forscher, z. B. Lenz, bewußt hingewiesen. Aber die Untersuchungen Kühnes gehen weiter. Er hat die Wirbelvarietäten nicht nur am Menschen, sondern durch Züchtung von Ratten verfolgt, die je nach der Varietätenform ihrer Wirbelsäule ausgesucht und gekreuzt wurden. Seine umfangreiche Arbeit

darüber steht bevor. Mit seiner Erlaubnis wurden aber durch meine Schülerin Maria Frede (22) an 190 Ratten je die Schulter- und Beckenplexus mit der Lupe präpariert und ihre Varietäten festgestellt. Die Arbeit ist soeben erschienen. Sie zeigt, daß die Plexusvarietäten mit den Wirbelsäulenvarietäten in absolut fester Verbindung sind. Auch sie vererben sich mit derselben „Tendenz“ nach oben dominant, nach unten recessiv (s. Abb. 8 u. 9). Korrelative Zusammenhänge von Plexus und Wirbelsäule waren ja auch für den Menschen schon nach früheren Einzeluntersuchungen wahrscheinlich. Nur der Nachweis der Vererbung hat

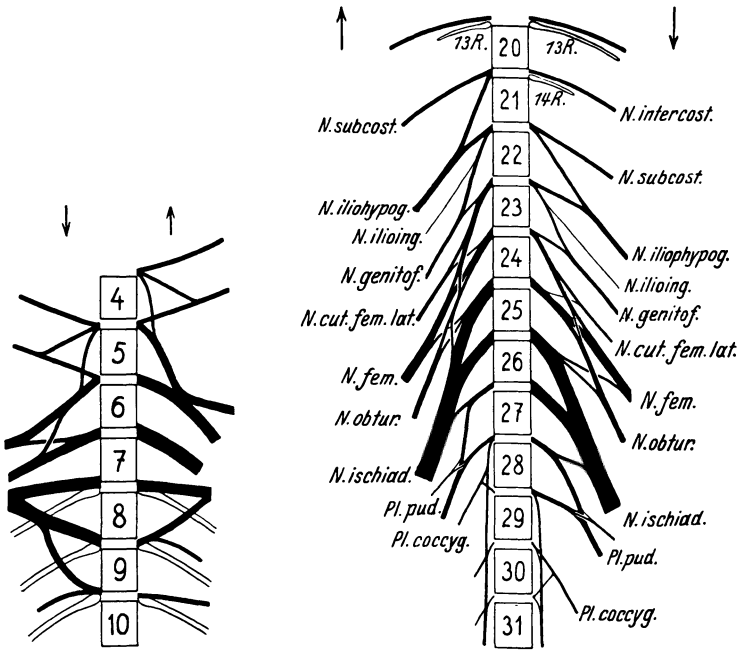


Abb. 8.

Abb. 9.

Abb. 8. Plexus brachialis, Abb. 9. Plexus lumbosacralis der Ratte. Je rechts die stärkste craniale, links caudale Variation. Nach M. Frede (abgeändert).

gefehlt. Diese schönen Untersuchungen von Kühne zeigen nun also deutlich, daß ein einziges Genpaar die harmonische Entwicklung von Wirbelsäule und Nervenplexus beherrscht. Selbstverständlich dann auch die der achsialen Rückenmuskeln. Jeder Chirurg weiß weiterhin, daß auch die Lage des tiefsten Pleurarecessus vom Vorhandensein einer 13. oder 12. Rippe, bzw. deren Längen abhängig ist, d. h. sich nach oben oder unten verschiebt. Ich habe keine Bedenken, auch dieses von demselben Gen abhängig zu sehen. Das Gen „Tendenz“ beherrscht also die Entwicklung der gesamten Rückengebilde. Daß gerade im Rückengebiet auch krankhafte Gene auftreten können, die sozusagen ganze Komplexe beherrschen, zeigen die vorzüglichen Arbeiten Bremers (23) über Myelodysplasie und ihren Symptomenkomplex.

Die außerordentlich gründliche Analyse der Wirbelsäulenvererbung dürfte uns ein Beispiel geben, wie wir uns sogenannte Penetranzverhältnisse und Vielgestaltigkeit gewisser Krankheitsbilder vorstellen müssen, ich denke, der folgende Referent, mein Freund von Verschuer wird darauf eingehen.

Über die Möglichkeit, die stammesgeschichtliche Verkürzung von Schwanzabschnitt und Wirbelsäule überhaupt in der Primatenreihe zu erklären durch die Annahme einer dauernden entwicklungsgeschichtlichen Verstärkung und Beschleunigung der Genwirkung muß ich hier verzichten. Ich verweise auf meine Darstellung im Biologischen Zentralblatt (20).

2. Entwicklungsphysiologische Forschungen über Erbanlagen.

Die Untersuchungen über die Wirbelsäule führten, wie die Hinweise auf die Befunde bei Zwillingen zeigten, zur Frage, wie nun eigentlich so ein Gen seine phänotypische Wirkung sozusagen durchführt. Haecker (1918) nannte Untersuchungen nach dieser Richtung „Entwicklungsgeschichtliche Eigenschafts-Analyse“. Sie ist heute, wo wir unsere Vorstellungen über Gene und gegenseitige Genverhältnisse gegen damals erheblich erweitert und verbessert haben, viel aussichtsreicher und verspricht grundsätzliche Erkenntnisse auch auf dem Gebiet von Krankheiten, vielleicht vor allem einmal auch von Mißbildungen. Nur um anzudeuten, wie hier gearbeitet wird, sei hingewiesen auf die glänzenden Untersuchungen von Kristine Bonnevie (24). Sie hat durch schöne Kombination erbstatistischer Erhebungen am Lebenden und mühsame embryologisch-histologische Untersuchungen die Vererbung und die entwicklungsphysiologische Entstehung des vielgestaltigen Bildes der Tastlinien auf den Fingerbeeren unserem Verständnis weithin erschlossen. Sie konnte zeigen, wie ein übergeordneter Faktor für Polsterung und zwei Einzelfaktoren, einer für die beiden ulnaren und einer für die drei radialen Finger das Bild restlos beherrschen. Nur die Mitverwendung entwicklungsgeschichtlicher Untersuchung konnte das schöne Ergebnis hervorbringen. Nach der medizinischen Seite ist es meines Wissens noch gar nicht ausgenützt, und es ergeben sich doch so viele Anknüpfungspunkte für Nervenversorgung, für Segmentalanatomie, Sensibilitätsstörungen, Syringomyelie (?), Spalthandbildung usw. Auch stammesgeschichtlich spielt diese Trennung zwischen ulnarer und radialer Hälfte eine Rolle. Wie weit aber gerade die Bonnevieschen Faktoren für die Tastleisten noch andere, etwa ulnare und radiale — ganz allgemeine (segmentale ?) — entwicklungsgeschichtliche Vorgänge beherrschen, ist noch ganz unbekannt. (Syndactylie ? Polydactylie ?)

Noch ein schönes Beispiel entnehme ich Arbeiten von Landauer (25) aus der allerjüngsten Zeit. Er konnte zeigen, daß ein einzelnes dominantes Gen beim Huhn chondrodystrophische Verkürzung der Extremitäten hervorruft. Die dadurch entstehende Rasse der sogenannten Krüperhühner zeigt nun außer den genannten Merkmalen noch auffällige Mißbildungen am Schädel und an den Augen (Abb. 10—13, S. 26 u. 27). Diese treten

bei homozygoten Individuen auf, die am Leben bleiben. Die meisten homozygoten Individuen sterben nach einer Entwicklungsdauer von etwa 72 Stunden. Das Syndrom von Skelet und Augenmißbildungen wird also „durch die doppelte Quantität eines Gens hervorgerufen, . . . das in einfacher Dosis chondrodystrophische Störungen des Skeletwachstums zur Folge hat“. Er zieht daraus den bindenden Schluß, daß beide Mißbildungen von ein und demselben Gen abhängen. Dabei ist die eine an einer ekto-dermalen, cerebralen Anlage, die andere am Mesodermknorpel! Es muß ein Genallgemeiner Wirkung auf Embryonalentwicklung sein und Landaauer konnte in der Tat zeigen, wie sich normale und homozygotkranke Krüper-Embryonen verschieden rasch entwickeln und die Wachstumshemmung nachher die Augenmißbildung bedingt. Bei Syndromen so heterogener Prägung der sie zusammensetzenden Einzelbildungen hätte man vorher nie an die Wirkung eines einzigen Gens gedacht! Das gibt ärztlich sehr zu denken, stellt uns aber zugleich vor außerordentlich schwierige Aufgaben. Solche Genwirkungen verstehen wir vielleicht zum Teil auf dem Umweg über Hormonbildung. Von dieser Seite ließ ich das Problem der Vererbung der menschlichen Schädelform seit längerer Zeit in Angriff nehmen. Ein einfaches Gen oder auch eine Genreihe für Vererbung des Langschädels und des Kurzschädels oder gar des ziffernmäßigen Längen-Breiten-Index ist nicht möglich. Mein Schüler Roth (26) kann zeigen (die Arbeit steht vor dem Abschluß), daß durch Hypophysenhormone experimentell beschleunigtes Wachstum der jungen Ratte auch die Schädelform endgültig beeinflußt¹). Und mein Schüler Kim (27) hat gezeigt, daß bei der kurzschnauzigen Rasse des Berkshire-Schweines die Unterschiede in der Schädelform gegenüber dem langschnauzigen hannöverschen Landschwein schon auf frühen Stadien des knorpeligen Primordialcraniums deutlich einsetzen. Es sind also offensichtlich Gene, die irgendwie, vielleicht immer auf dem Weg über Hormone, das Wachstum beeinflussen, und Wachstumsunterschiede machen dann unter Umständen ganz verschiedene, scheinbar nicht im entferntesten zusammengehörige Erscheinungen. Ob eine freie Rippe am 7. oder am 20. menschlichen Wirbel vorhanden, ob die Schädelform um ein Etwas breiter oder länger ist, oder ob endlich ein Krüperhuhn ein Colobom oder andere Augenmißbildungen hat, hängt von Wachstumsbeschleunigungen und diese jeweils von einem bestimmten Gen ab. Es wird noch vieler Arbeit bedürfen, bis wir durch Kombination entwicklungsgeschichtlicher Eigenschaftsanalyse und rein genetischer Forschung für menschliche Mißbildungen, für zahlreiche Krankheiten auf dem Gebiet des Nervensystems und manch anderes ähnliche Analysen durchführen können².

¹ Es sei ausdrücklich betont, daß es selbstverständlich trotzdem Rassen mit erblich grundsätzlich langer und andere mit kurzer Schädelform gibt — es handelt sich hier darum, die Angriffsweise der Gene zu studieren.

² Es sei an die schönen Arbeiten von Szillys (28) erinnert, der zeigt, wie verschieden entwicklungsgeschichtlich-histologisch die Entstehung eines erblichen Coloboms unter seiner Genwirkung verläuft gegenüber der eines beim Kaninchen-Embryo durch Naphthalinvergiftung der trächtigen Mutter peristatisch erzeugten. Auch auf die interessante Arbeit Waardenburgs (29) sei hingewiesen.

Noch größere Schwierigkeiten werden solchen Analysen Krankheiten entgegenstellen, die sich nicht morphologisch, sondern chemisch aus-



Abb. 10. Pecten eines 10 Tage alten homozygoten Krüperembryo. Der Pecten ist klein und gerade gestreckt. Koloboma. (Nach Landauer.)



Abb. 11. Pecten eines 10 Tage alten normalen Embryos. (Nach Landauer.)

Abbaues des schwefelhaltigen Eiweißbestandteiles auf der Cystinstufe. Die Anlage dazu ist einfach dominant. Die normalen Menschen haben

wirken. Wir müssen uns vorstellen, daß alle chemischen Vorgänge im Körper von Erbfaktoren abhängen. Vielleicht am deutlichsten wird das durch die Beobachtungen gewisser Störungen im Eiweißstoffwechsel. Und ich pflege gerade diese Erscheinungen als Beispiel zu benutzen, um den Begriff der Letalfaktoren verständlich zu machen. Dem Arzt ist die Erscheinung der Alcaptonurie und der Cystinurie bekannt. Es ist eine Störung im Ablauf des Eiweißabbaues. Bei der Alcaptonurie werden bestimmte Aminosäuren nicht bis zu Ende abgebaut, sondern nur bis zur Homogentisinsäure. Sozusagen die letzte Strecke des Abbaues unterbleibt. Die Erkrankung beruht auf einem einfachen recessiven Faktor. Man kann sich den Faktor etwa als Fehlen eines Fermentes vorstellen, [Toennissen (30)]. Daraus folgt, daß alle normalen Menschen einen dominanten Erbfaktor haben, der die Bildung jenes Fermentes und damit die Endstrecke des Eiweißabbaues beherrscht.

Die Cystinurie besteht in einer Unterbrechung des

also einen zweiten, uns dadurch bekannten und zwar recessiven Faktor, der den Abbau von Cystin bis Harnstoff beherrscht. Aus diesen Tatsachen ergibt sich nun der beinahe bindende Schluß, daß es auch für die vorhergehenden sozusagen Strecken des Eiweißabbaues, vom Eiweiß bis zur Homogentisinsäure und bis zum Cystin, Faktoren geben wird, wir wissen nicht wie viele, die die ersten Phasen des Umbaues beherrschen. Warum kennen wir diese nicht? Wir würden sie sofort erkennen, wenn sie einem Menschen fehlten und dieser sich mit normalen Menschen kreuzte, so daß wir die Vererbung des Zustandes verfolgen könnten. Daß aber solche Fälle nicht beobachtet worden sind, läßt sich wohl ohne weiteres durch die sicher zutreffende Annahme erklären, daß ein neuauftretender Faktor, der den Umbau von Eiweiß zu Aminosäuren hinderte, schon auf embryonalen Stufen, sagen wir von der Zeit der Leberausbildung an, einen Stoffwechsel überhaupt verhindern würde und damit dem Embryo das Weiterleben unmöglich machen würde. Ein solcher Erbfaktor heißt dann „letal“. Ob gerade dieser besteht, wissen wir nicht. Er könnte recessiv sein. Dann würde er sich über unbestimmte Generationen übertragen können, solange er heterozygot bleibt. Die ihn tragenden Individuen hätten einen normalen Eiweißabbau, weil ihnen dazu der entgegengesetzte normale dominante Allelfaktor genügt. Wenn aber zwei Individuen solcher Heterozygoten sich kreuzen, werden 25% der Früchte den Faktor beiderseitlich, also homocytot erhalten und als Embryonen absterben. Der Nachweis des Grundes dieses Absterbens wird

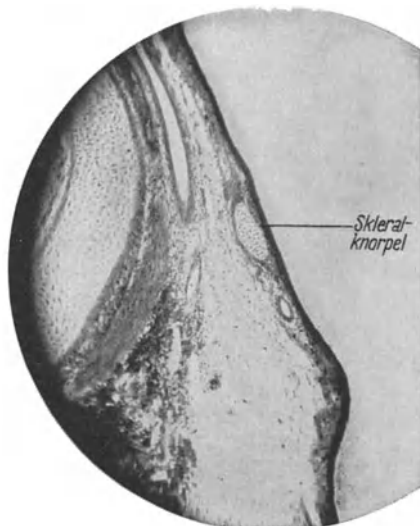


Abb. 12. 14 Tage alter homozygoter Krüperembryo. In der Sklera ein kleiner Rest von Skleralknorpel. (Nach Landauer.)

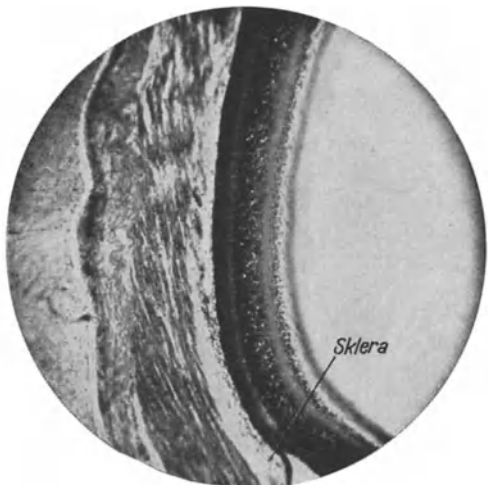


Abb. 13. 12 Tage alter homozygoter Krüperembryo. In der Sklera kein Knorpel; die ganze Sklera ist sehr dünn.

(Nach Landauer: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 32.)

nie zu erbringen sein. Unsere Erfahrungen an *Drosophila* sowohl wie an vielen anderen Versuchstieren zeigen uns, daß eine Unmenge Keime auf den verschiedensten Entwicklungsstadien regelmäßig absterben. In vielen Versuchen konnte man auch den züchterischen Beweis erbringen, daß es Erbfaktoren sind. Viele dieser letalen Erbfaktoren sind in ihrer Einzelwirkung bekannt, andere nur in ihrem letalen Effekt. Es gibt wahrscheinlich mehr Letalfaktoren als sonstige pathologische. Auch beim Menschen möchte ich fast alle Mißbildungen, gerade auch die schwersten, auf Letalfaktoren zurückführen. Und die doch mehrfach einwandfrei belegten Fälle, wo Mann und Weib zusammen keine Nachkommenschaft erzeugen können, aber der Mann mit einem anderen Weib und das Weib mit einem anderen Mann fruchtbar sind, sind vielleicht (?) teilweise durch die Annahme ein und derselben recessiven Letalfaktoren bei jenem Paar erklärbar, freilich es würden nur von jedem letalen Faktor 25% der Früchte zum Tode verurteilt sein.

Ich komme noch einmal von diesen letalen Faktoren auf die nicht letalen physiologisch und pathologisch wirkenden Faktoren zurück, die wir für die Stoffwechselfvorgänge (im weitesten Sinn dieses Wortes) annehmen müssen. Für den Eiweißstoffwechsel kennen wir meines Wissens nur die beiden vorhin genannten erblichen Störungen. Vom Kohlehydratstoffwechsel brauche ich ja hier Diabetes nur zu nennen. Aber ich füge dazu, eine Analyse der Einzelfaktoren, etwa ganzer Allelenreihen oder polymerer Faktoren fehlt noch. Die Untersuchungen meines Assistenten Werner (31) an Zwillingen, damals in Heidelberg unter Siebeck ausgeführt, über die Form der Blutzuckerkurven bei Belastung sind außerordentlich aussichtsreich. Man wird hier vielleicht auch bei phänotypisch gesunden Personen den Einfluß eines nicht manifesten Gens in ihren chemischen Verhältnissen allmählich sicher nachweisen können, ich verweise auf die interessante Beobachtung Umbers (32) an diskordanten eineiigen Zwillingen mit Diabetes des einen.

Vom Verständnis der Gene, die den Lipidstoffwechsel beherrschen, sind wir noch weit entfernt. Die erste aussichtsreiche Arbeit legt eben Spielmeyer (33) vor. Er zeigt, daß die erbliche amaurotische Idiotie, deren recessiver Erbgang bekannt ist, nicht auf einem Gen beruht, das etwa eine Mißbildung des Hirnes macht, sondern auf einem Gen, das den Lipidstoffwechsel stört, ich nehme an, bei dessen Fehlen der normale Verbrennungsprozeß nicht ausgeführt werden kann. Es ist eine phosphatidzellige Lipidose und zwar nicht nur der Ganglienzellen, sondern auch der sogenannten Schaumzellen in Milz, Leber, Niere, die sogenannte Spleno-hepato-megalie nach Niemann-Pick. Spielmeyer weist sehr einleuchtend nach, daß ein Erbgang, eine Erbkrankheit hier vorliegt, wie schon Kufs genealogisch feststellte. Es ist also erstmals, wie beim Eiweißstoffwechsel, eine letale Erbanlage des Lipidstoffwechsels nachgewiesen. Interessant ist sie zugleich pathogenetisch, bzw. klinisch durch die Verschiedenheit ihrer Angriffspunkte.

Von all den zahlreichen anderen chemischen Vorgängen, vom Mineralhaushalt, von den sogenannten Mangelkrankheiten u. a. wissen wir erb-

mäßig fast nichts. Von „chemisch wirkenden“ Genen bei Basedow, bei Myxödem, Inseldiabetes und anderen so gut wie nichts! Die Stammbäume vieler Diathesen und in dieses Gebiet gehörender Erkrankungen haben uns ja soweit gebracht, daß wir gelegentlich einen dominanten oder einen recessiven Faktor erkennen, aber es ist nicht anzunehmen, daß bei den komplizierteren Vorgängen stets nur ein einziger Faktor zugrunde liegt. Über die Heterozygoten, über die genetische Beschaffenheit leichter und schwererer Formen, das gegenseitige Verhältnis der Einzelercheinung in Syndromen wissen wir nichts. Hier kann nur Erbforschung am Menschen, nicht im Tierexperiment uns weiter bringen.

3. Mutation und Konstanz der Gene.

Ein Referat über das mir gestellte Thema müßte über Neumutationen und die Frage der Konstanz der Gene deswegen sehr ausführlich sein, weil die Frage nach diesen beiden Dingen an die Grundlage jeder praktischen rassehygienisch-eugenischen Maßregel heranreicht. Jeder Erbfaktor, also auch alle uns hier interessierenden krankmachenden Faktoren, sind einmal durch Mutation entstanden. Die Frage nach Ursache und Bedingung für das Auftreten neuer Mutationen ist heute im Vordergrund der experimentellen Forschung. Wir verdanken bekanntlich Muller (1927) den Nachweis, daß man mit Röntgenstrahlen Mutationen in recht großer Zahl hervorbringen kann. Die Mehrzahl sind letale. Die Tatsache selbst ist von den verschiedensten anderen Autoren und an den verschiedensten Objekten bestätigt worden. Ich will auf sie im einzelnen nicht eingehen. Daß entsprechende Bestrahlung beim Menschen dieselbe Wirkung haben wird, ist uns Erbforschern so gut wie sicher und es dürfte bekannt sein, daß sich an unsere entsprechenden Warnungen (34) vor der sogenannten temporären Sterilisation eine lebhaft diskutierte Diskussion bei den Gynäkologen und allerlei Resolutionen angeschlossen haben.

Aber die Natur arbeitet ja nicht mit Röntgenstrahlen und die zahlreichen Mutationen müssen anders entstanden sein. Eine Auslösung solcher mit Giften ist fast immer gescheitert. Besonders zu erwähnen wegen ihrer grundsätzlichen ganz hohen Bedeutung sind die positiven Ergebnisse von Agnes Bluhm (35). Aber gegenüber dem Heer krankhafter Erbfaktoren ist das geringe Ausmaß des experimentell Erreichbaren ungeheuer auffällig. Jollos (36) berichtet über höchst interessante „gerichtete“ Mutationen bei *Drosophila* durch Temperaturshocks; auf Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen. Die Gene dürften im allgemeinen sehr konstant sein. Mutieren sie, so dürften die meisten Mutationen letal sein. Zahlreiche merzen sich dabei sofort wieder aus. Die Konstanz der Gene bedeutet ärztlich eine ungeheure Beruhigung. Jede eugenische Maßregel beim Menschen, aber auch jede folgerichtig durchgeführte Zucht beim Tier wäre illusorisch, wenn sozusagen alle Augenblicke neue Mutationen entstünden. Was wir von umfangreicherer Sippenforschung an Bluterfamilien und anderen Familien mit bestimmten Belastungen wissen, ich weise z. B. auf Hanhart (37) hin, spricht dafür, daß auch weit verbreitete bestimmte krankhafte Erbanlagen sich auf wenige oder

gar je eine Abstammung zurückführen lassen. Auch hier harrt noch eine große Aufgabe ihrer Bearbeitung durch die Ärzewelt. Genaue Familienaufnahmen, eine erbbiologische Bestandaufnahme unseres ganzen Volkes wird uns aus der geographischen Verbreitung und der sippenweisen Verteilung von Erbfeiden im Zusammenhang mit Verschiedenheiten von Inzucht und Kreuzung an den betreffenden Stellen hier noch manchen Aufschluß bringen¹.

Die Konstanz der Gene dürfte für die einzelnen sehr verschieden sein. Es dürfte leicht mutable und schwer mutable geben. Die Mutation zu Rothaarigkeit z. B. kommt in allen Rassen vor. Die Mutation zu Albinismus kommt bei so gut wie allen Säugetieren vor. Die Mutation zu engwelligem oder spiralgedrehtem Haar kommt bei sehr vielen Säugetierfamilien vor. Dagegen etwa Mutationen, die zur Borstenbildung führen, scheinen ganz selten zu sein. Praktisch für die Pathologie des Menschen wissen wir über diese Frage größerer oder kleinerer Mutabilität noch fast nichts. Ich muß also leider trotz der großen Wichtigkeit dieser Frage mich hier mit der Problemstellung begnügen.

4. Rasse und Erbanlage.

Wenn von Erbeigenschaften die Rede ist, darf ein Blick auf den Rassebegriff nicht ganz fehlen und so möchte ich hier zum Schluß auf die Frage der sogenannten rassenmäßigen Erbanlagen noch ganz kurz eingehen. Der Arzt muß heute mehr denn je wissenschaftlich klare Vorstellungen vom Begriff Rasse haben, dem der neue Staat endlich die ihm gebührende Beachtung verschafft hat. Dazu kommt, daß wissenschaftlich über den Rassebegriff, ich sage ausdrücklich wissenschaftlich, nur mitreden kann, wer Anatomie, Physiologie und Pathologie des Menschen kennt und gleichzeitig die Erblehre beherrscht.

Rasseneigenschaften sind Erbeigenschaften und nur solche. Eine Anzahl Erbeigenschaften, normaler und gesunder, die in einer Bevölkerungsgruppe homozygot vorhanden sind, lassen diese Gruppe als Rasse ansprechen. Wo sich zwei solcher Gruppen mischen und kreuzen, treten ihre beiderseitigen Eigenschaften auch heterozygot auf. Ich kann hier auf diese allgemeinen Dinge natürlich nicht näher eingehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die als Rasseneigenschaften bezeichneten Erbeigenschaften ebenfalls ungekoppelt, also unabhängig voneinander vererbt werden. In der Kreuzung kann man also nicht von einer auf eine andere schließen. Wenn nach einer Kreuzung der blonden Nordrasse mit einer anderen, ein gemischtrassiges Individuum blondes Haar hat, läßt sich niemals ein Schluß ziehen, ob und welche andere Eigenschaften, körperliche oder geistige von jener selben Rasse kommen. Das zu betonen, ist heute manchen laienhaften Ansichten gegenüber wichtig. Daß andererseits beim Vorhandensein zahlreicher körperlicher Erbeigenschaften

¹ Bei der Drucklegung: Hanhart hat eben in Wiesbaden außerordentlich umfangreiche Sippentafeln ausgestellt, die die Verbreitung, aber besonders auch die genealogischen Zusammenhänge und Seltenheit der Neumutationen zahlreicher Erbfeiden in vorbildlicher Weise dartun.

einer Rasse an einem Individuum auch das von entsprechenden geistigen derselben Rasse sehr wahrscheinlich ist, sei ebenfalls betont. Daß alle Eigenschaften nach den Mendelschen Regeln sich vererben, daß ihre Erbnatur nur durch die Beobachtung von Kreuzungen festgestellt werden kann, daß manches komplizierte Allelenreihen sind, all das kann ich nur andeuten. Entstanden sind die Rasseneigenschaften selbstverständlich auch als Mutationen, man kann auch hier sehr deutlich leichtmutable und schwermutable Gene feststellen und man kann beweisen, daß viele Rasseneigenschaften innerhalb der Menschheit mehrfach je selbständig entstanden sind. Ich (38) habe auf Grund dieser neuen Erkenntnisse die alten Rasseneinteilungen, die rein deskriptiv ohne Rücksicht auf Genetik vorgingen, durch einen neuen Versuch ersetzt. Aber ich muß mich hier mit diesen Andeutungen begnügen.

Aber vor Ihnen als Ärzten muß ich doch wohl noch auf einen besonderen Punkt der Rassenlehre eingehen, auf die Frage: Rasse und Krankheit.

An sich hat Rasse und Krankheit zunächst nichts miteinander zu tun. Die Gene für Rasseneigenschaften und die Gene für Erbleiden, Mißbildungen usw. sind unabhängig voneinander. Ein Gen für Hasenscharte (falls es ein solches gibt), für Brachydaktylie, für Diabetes, kann im selben Chromosom liegen neben einem für Adlernase oder für negride Stumpfnase, für Wulstlippen oder Schmallippigkeit. Wenn scheinbar rassenmäßig bestimmte Erbkrankheiten ungleich häufig sind, z. B. Diabetes oder amaurotische Idiotie bei Juden häufiger als bei Nichtjuden, so kann das zum Teil auf stärkerer Inzucht der ersteren beruhen. Aufgetreten sind die betreffenden Gene in beiden Gruppen vielleicht ursprünglich gleich häufig oder gleich selten. Aber es ist auch möglich, daß die eine oder andere Rasse mehr zur Entstehung bestimmter pathologischer Mutationen neigt. Vielleicht ist so etwas für Diphtherie (?) eher für Scharlach nachgewiesen; vielleicht für den (durch Diel und von Verschuer (39) sicher als vorhanden erwiesenen) Erbfaktor für Tuberkulose; vielleicht für Hüftgelenkluxation. Freilich bei der scheinbaren Seltenheit dieser letzteren bei Mongolen [nach Hoof (42)], kann es sich um Manifestationsseltenheit und nicht um Genseltenheit handeln. Wir wissen heute von echten und eigentlichen Rassenunterschieden auf pathologischem Gebiet noch sehr, sehr wenig und eine Rassenpathologie ist auf dem Erbgebiet einstweilen eigentlich nur eine Patho-Geographie. Aber denkbar ist ein wirklicher Zusammenhang. Und es ist eine lohnende Aufgabe der Pathologie, ihn nachzuweisen. Zu Rassenunterschieden gehören unstreitig auch verschiedene Genwirkungen chemischer Art. Der erhebliche Rassenunterschied zwischen Blondhaar und Schwarzhaar ist letzten Endes ein chemischer, der Erbfaktor für Blondhaar bewirkt einen anderen Oxydationsprozess als der für Schwarzhaar. Auch wenn es unrichtig ist, was oft behauptet wird, daß Menschen mit fuchsrotem Haar (und auch das beruht auf einem Erbfaktor), bei tuberkulöser Erkrankung eine sehr viel schlechtere Prognose haben als andere, so wäre es doch denkbar, daß auch bestimmte Rassen wegen irgendwelcher

chemisch wirkender, ihnen zukommender Faktoren gegenüber erblichen oder akzidentellen Krankheiten anders reagieren oder andere Mutabilität haben denn andere.

Ein weiteres Problem, was sich hier anschließt, ist das der sogenannten Disharmonie bei Rassenkreuzung. Positive, strenger Kritik standhaltende Angaben darüber bestehen noch kaum. Lundborg (41) und Mjoeen (42) haben vom neueren Erbstandpunkt aus auf entsprechende Erscheinungen hingewiesen, hormonale Störungen auf Grund disharmonischer Vererbung angenommen. Die Frage bedarf gründlichster Prüfung, mit auf allgemeinem Eindruck beruhenden Behauptungen, wie sie etwa zuletzt Hildebrand aufgestellt hat, ist nichts gewonnen. Aber er hat das große Verdienst, die Frage einmal angepackt zu haben. Leichter faßbar sind gröbere Mißverhältnisse, die durch Kombination von Erbeigenschaften verschiedener Elternformen entstehen, z. B. vererbte relative Größe der Zähne in einem von anderer Seite ererbten kleinwüchsigen Kiefer, was dann Stellungsanomalien zur Folge hat [siehe z. B. Abel (43)].

Eine besondere Stellung nehmen aber allem demgegenüber die geistigen Eigenschaften ein. Das rassenmäßig erblich verschieden kompliziert gebaute Gehirn scheint eben durch diese Verschiedenheit auch ungleich häufig erbkrank sein zu können. Es könnten etwa geistig leistungsfähigere Hirne ihren verwickelteren Aufbau einer stärkeren Mutabilität der betreffenden Gene ihrer Ahnen verdanken. Diese aber könnte dann häufiger zu krankhaften Mutationen derselben Gene führen, die sich dann als erbliche Geisteskrankheiten äußern. Auf feststellbare psychopathische Besonderheiten etwa bei Juden, dann bei Malayen, auf rassenmäßig verschiedene Häufigkeit cycloider oder schizoider Anlagen und dergl. kann ich nur flüchtig hinweisen. Rüdin (44) hat jüngst die Notwendigkeit einer Rassenpsychiatrie betont, ich glaube mit vollem Recht, und halte dafür einen Erfolg für leichter erreichbar als für eine allgemeine Rassenpathologie im wirklichen Sinn dieses Wortes. Die Voraussetzung für diese Ausföhrung ist natürlich die tatsächliche erbliche Verschiedenheit derjenigen Hirnstrukturen, an denen die geistige Leistung hängt. Daß diese rassenmäßig verschieden ist, halte ich für erwiesen, einmal auf Grund einiger, wenn auch leider noch nicht allzu zahlreicher psychotechnischer Untersuchungen an einzelnen Rassen, vor allem aber durch die zweifellos auf Rassenunterschiede geistiger Art zurückgehende Verschiedenheit der Leistungsfähigkeit und der Leistungen der Völker. Die Kulturgeschichte, die Geschichte der menschlichen Leistungen ist auch ein Stück Rassengeschichte. Das spezifische jeder Kultur ist bedingt durch die erblichen Rasseigenschaften ihrer Erschaffer und Träger. Hier steht die historische Anthropologie noch vor großen Aufgaben, die der heutige Staat mehr stellt, denn je einer! Und dabei wird — deshalb habe ich es hier erwähnt — die Rassenpsychiatrie, aber auch ganz allgemein eine noch auf exakter Basis zu schaffende Rassenpsychologie entscheidend mitzusprechen haben. Man sieht, ohne Mitwirkung medizinischer Forschung kann auch hier die Erblehre nicht weiterkommen.

III. Schluß.

M. D. u. H.! Ich habe versucht, Ihnen ein Bild von der heutigen Erb-
lehre in ihrer Anwendung und Anwendbarkeit auf den kranken Menschen
zu entwerfen und einzelne Stellen besonders auszuführen. Die menschliche
Erblehre ist nicht fertig. Aber sie ist doch über die ersten Anfänge hinaus,
und vor allen Stücken das Gebäude, das hier die Forschung errichtet hat,
steht auf festem Grund und wartet derer, die an ihm weiter bauen. Es
ist nicht so, daß man an Krankheiten, an pathologischem Geschehen
nun auch einige Beobachtungen über die Erbverhältnisse
anstellen kann. Die nächste Entwicklung wird dahin führen, daß man
überhaupt kein pathologisches Geschehen ohne den Stand-
punkt der Erblehre wird betrachten und verstehen können.
Sie wird sich in den Mittelpunkt unseres gesamten ätiologischen und
pathogenetischen Denkens stellen. Wir werden immer die zwei Seiten
jedes lebendigen Vorganges mit gleichem Interesse betrachten müssen,
Erbe und Umwelt. Kein Lebensvorgang spielt sich ab ohne Wirkung
der Vererbung und keiner unabhängig von der Umwelt. Eine Zeit lang,
und es ist noch nicht lange her, haben wir in der Medizin besonders ein-
seitig die Wirkung der Umwelt betrachtet, die übertrieben einseitige
Bakteriologie der Vergangenheit ist ein Zeugnis dafür. Die Rückkehr
der Forschung von der Betrachtung der Krankheit zu der des kranken
Individuums, der Aufschwung der Konstitutionsforschung, des Studiums
der Person, bedeutet einen Weg von der Umweltforschung zur Erb-
forschung. Aber erst die genetische Erbforschung, die Erforschung
des Genotypus hinter dem Phänotypus, ist das eigentliche Ziel; und
es sei doch betont, um nicht abermals über das Ziel hinauszuschießen,
daß Erbforschung die Umweltforschung nicht entbehren kann. Aber
sie enthält das Centralproblem, denn gegeben ist bei der wechselnden
Umweltwirkung immer doch nur das Erbe.

Dem Arzt aber fallen dabei drei Aufgaben zu. Einmal muß er Forscher
sein. Der Ausbau der Erblehre des Menschen erfolgt größtenteils am
Krankenbett und in der Klinik. Und der Einzelarzt braucht Erbkenntnis
und Erberfahrung als Unterlage für sein ärztliches Handeln. Zum zweiten
ist er berufen, auch auf diesem Gebiet dem Hilfe suchenden Menschen
beizustehen. Er muß als Erbarzt beraten, erziehen, vorbeugen und heilen.
Das brauche ich wohl nicht auszuführen. Drittens aber steht er, wie
eingangs erwähnt, vor der größten, vor einer ganz neuen Aufgabe. Der
nationalsozialistische Staat ist der erste, der die Pflege des Erbguts
seines ganzen Volkes in ärztliche Hand legt. Der erbkundlich gebildete
Arzt ist Richter im Erbgesundheitsgericht. Der erbkundlich gebildete
Arzt berät den völkischen Staat in seinen bevölkerungspolitischen Maß-
regeln. Endlich hat ein Volk einen Führer und eine bewußte Führung,
die in ihrem gesamten Handeln für dieses Volk den biologischen
Gesichtspunkt zum höchsten erhebt. Über allen wirtschaftlichen,
innen- und außenpolitischen Rücksichten steht für die gesamte
heutige Gesetzgebung und die gesamte Verwaltung des neuen Staates

die Sorge um das Erbgut unseres Volkes! Behütet werden, betreut werden soll es aber vom Arzt, dem damit das Höchste anvertraut ist, was ein Volk hat, was es weiter geben soll von Geschlecht zu Geschlecht, sein gutes, gesundes, von uns Ärzten behütetes, leistungsfähiges, rasse-reines deutsches Erbgut.

Literaturverzeichnis.

1. Lenz: Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes usw. Jena 1912.
- 2. Bernstein: Z. ind. Abst. u. Vererb. **37**; **54**; **56**; **57**. — 3. Just: Arch. Augenheilk. **96** (1925). — Arch. Rassenbiol. **24** (1930). — 4. v. Verschuer: Arch. Gynäk. **156** (1934). — 5. Luxenburger: Z. Neur. **116** (1928). — Zbl. Neur. **56** (1930). — 6. Fischer, E.: Arch. Gynäk. **156** (1934). — 7. Just: Verh. Dtsch. Ges. Vererb. **1934**. — Biologe **2** (1932/33). — 8. Nachtsheim: Z. ind. Abst. u. Vererb. **54** (1930). Nachtsheim u. Castle: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **19** (1933). — 9. Fischer, E.: Z. ind. Abst. u. Vererb. **54** (1930). — 10. Waaler: Z. ind. Abst. u. Vererb. **45** (1927); **55** (1930). — 11. v. Planta: Arch. of Ophthalm. **120** (1928). — 12. Wieland: Arch. of Ophthalm. **130** (1933). — 13. Brunner: Arch. of Ophthalm. **124** (1930). — 14. Bernstein: zitiert oben Nr. 2. — 15. Lenz: Klin. Wschr. **1933**, Nr 40; **1934**, Nr 7. — 16. Bremer: Mitt. an Lenz. — 17. Hammerschlag: Wien. klin. Wschr. **1932**. — Klin. Wschr. **1933**. — 18. Curtius: Multiple Sklerose u. Erbanlage. Leipzig 1933. — 19. Kühne: Z. Morph. u. Anthrop. **1931**. — 20. Fischer, E.: Biol. Zbl. **53** (1933). — 21. Timoféeff-Ressovsky u. O. Vogt: Naturwiss. **14** (1926). — 22. Frede: Z. Morph. u. Anthrop. **33** (1934). — 23. Bremer: Dtsch. Z. Nervenheilk. **95** (1927). — 24. Bonnevie: Z. ind. Abst. u. Vererb. **50** (1929); **62** (1932). — 25. Landauer: Arch. of Ophthalm. **129** (1932). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **32** (1933). — 26. Roth: Z. Morph. u. Anthrop. 1934 (im Druck). — 27. Kim: Z. Morph. u. Anthrop. **32** (1933). — 28. v. Szilly: Arch. of Ophthalm. **106** (1921). — 29. Waardenburg: Arch. of Ophthalm. **124** (1930). — 30. Toenniessen: Z. ind. Abst. u. Vererb. **29** (1922). — 31. Werner: Z. ind. Abst. u. Vererb. **57** (1934). — 32. Ueber Dtsch. med. Wschr. **1934**, Nr 15. — 33. Spielmeyer: Klin. Wschr. **33** (1933). — 34. Fischer, E.: Das komm. Geschl. V, 1930. — 35. Bluhm: Arch. Rassenbiol. **24** (1931). — 36. Jollos: Verh. Dtsch. zool. Ges. **1931**. — Biol. Zbl. **51** (1931). — 37. Hanhart: Verh. schweiz. nat. Ges. Aarau 1925. — 38. Fischer, E.: Internat. Kongr. Bevolk. Rom 1931. — 39. Diehl und v. Verschuer: Zwillingstüberkulose. Jena 1933. — 40. Lundborg: Bibliogr. genet. **8** (1931). — 41. Mjoen: Z. Ethnol. **52** (1921). — J. Hered. **17** (1926). — 42. Hooff: Arch. Rassenbiol. **70** (1928). — 43. Abel: Z. Morph. u. Anthrop. **31** (1932). — 44. Rüdin: 9. Conf. Internat. Feder. of Eugen. Organ. Dorset 1930.

II.

Allgemeine Erbpathologie.

Von

O. Frhr. v. Verschuer (Berlin-Dahlem).

Referat.

Mit 7 Abbildungen.

Die Erbanlagen sehen wir in einer doppelten Bedeutung: Einmal sind sie die Träger der sich durch die Generationen fortpflanzenden Wesensart, zum andern sind sie die Grundlage jeder Individualentwicklung. In dem vorausgegangenen Referat von Herrn Professor Fischer ist das Gesamtproblem der Vererbung in seinen theoretischen Grundlagen und praktischen Ausblicken dargestellt worden. Aufgabe meines Referates soll es sein, die Bedeutung der Erbanlagen für die Entwicklung des Menschen und im besonderen für die Entstehung von Krankheiten herauszuarbeiten. Das Problem Erbanlage und Außeneigenschaft, d. h. das Problem der phänotypischen Manifestierung der Gene soll uns beschäftigen.

In der Anfangszeit vererbungswissenschaftlicher Forschung stellte man sich den Phänotypus gewissermaßen als eine Ebene vor, auf welche das Bild des Genotypus in Vergrößerung geworfen wird. Die Fälle, wo man von einer direkten und festen Beziehung zwischen Gen und Außeneigenschaft sprechen kann, sind selten. Als Beispiel nenne ich die Blutgruppe: Hat ein Mensch die Erbanlage für Blutgruppe A oder für Blutgruppe B, so gehört er mit Sicherheit zur Blutgruppe A bzw. B. Der Zusammenhang zwischen Blutgruppengen und Blutgruppeneigenschaft zeigt keine Störungen. Von solchen Fällen abgesehen ist der ursächliche Zusammenhang zwischen einem Gen und dem ihm entsprechenden phänotypischen Merkmal noch von zwei weiteren Faktoren abhängig: von Einflüssen der Umwelt (Peristase) und von direkten oder indirekten Einflüssen der übrigen Gene.

Untersuchen wir zunächst das Erbumweltproblem. Die Erbanlagen sind die Ursachen für bestimmte Reaktionsweisen des Körpers. Ein Beispiel aus dem Tierreich: Das Russenkaninchen ist an den gipfelnden Teilen (Pforten, Schwanz, Schnauze, Löffel) schwarz, am Rumpf weiß. Es gibt nicht Erbanlagen, die das Pigment in dieser charakteristischen Weise verteilen, sondern von der Allelenserie für Fellfärbung (siehe vorhergehendes Referat Fischer) bedingt ein Gen (a_n) eine bestimmte Reaktionsweise, je nach Temperaturhöhe Pigment zu bilden. Die Schwarzfärbung ist nämlich eine Folge der gewöhnlich kälteren Temperatur an den schlecht durchbluteten Körperenden; denn, wenn man an einer Stelle

des Rumpfes das Fell abrasiert und das Tier unter besonders kalter Temperatur hält, dann wächst das Haar schwarz nach. Und umgekehrt wird das Haar an den gipfelnden Teilen bedeutend heller, wenn man die Tiere unter warmer Temperatur aufzieht.

Ähnliche Vorgänge sind auch für den Menschen anzunehmen: Analogieschlüsse werfen ein Licht auf pathogenetische Kausalzusammenhänge. Lenz hat die Erscheinung der dunklen Pigmentierung der gipfelnden Teile beim Russenkaninchen in Parallele gesetzt zur Akromegalie: Die pathologische Tätigkeit der Hypophyse bedingt ein krankhaftes Wachstum der gipfelnden Teile. Wir sind aber beim Menschen

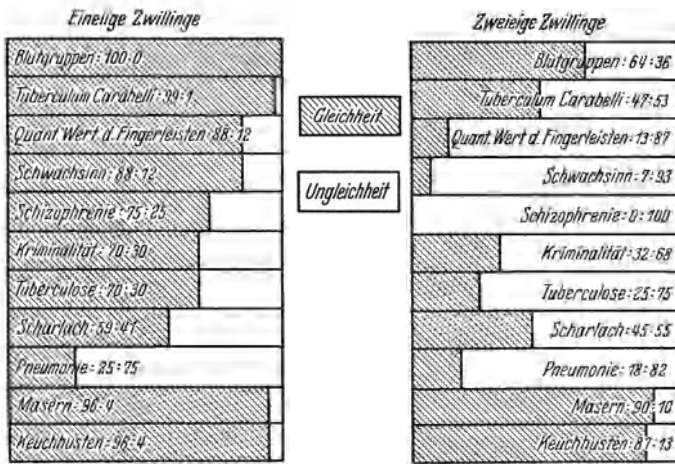


Abb. 1. Der verschiedene Grad von Gleichheit und Ungleichheit zeigt den Einfluß von Erbe und Umwelt für die betreffenden Krankheiten und Merkmale (nach v. Vershuer).

von einer gleich exakten, klaren und einfachen Darstellung der Variabilitätsursachen noch weit entfernt. Durch planvollen Ausbau der Forschung und Nutzung von günstigen Beobachtungsmöglichkeiten können wir in der Erkenntnis der Dinge aber doch wichtige Fortschritte machen.

Es ist seit langem bekannt, daß dominante Erbanlagen nicht selten im Erbgang eine Generation überspringen, d. h. in dieser sich nicht manifestieren. Die Manifestationshemmung kann peristatisch, aber auch genetisch bedingt sein. Welche der beiden Erklärungsmöglichkeiten die richtige ist, kann durch die Familienforschung nicht entschieden werden.

Die sicherste und beste Methode, um die peristatisch bedingte Manifestationsschwankung festzustellen, ist die Zwillingsforschung. Die Häufigkeit, mit welcher bei erbgleichen (eineiigen) Zwillingspaaren in einem Erbmerkmal Unterschiede auftreten, ist ein Maßstab für die peristatische Variabilität dieses Merkmals.

Auf die Methoden der Feststellung der Konkordanz und Diskordanz von Zwillingspaaren und auf die Kriterien, die bei der Deutung der Befunde wichtig sind, kann ich hier nicht eingehen; ich verweise auf meine Veröffentlichungen¹.

Eine Abschätzung des Anteils von Erbe und Umwelt an der Entstehung eines Merkmals oder einer Krankheit nehmen wir vor durch vergleichsweise Betrachtung des Konkordanz-Diskordanzverhältnisses bei EZ und ZZ und bei verschiedenen Merkmalen. Eine Übersicht über eine Auswahl von solchen Befunden gibt Abb. 1. Die Zahl der beobachteten Paare ist jeweils auf 100 umgerechnet. Ausnahmslos — selbst bei hochinfektiösen Krankheiten wie Masern und Keuchhusten — ist die Diskordanzhäufigkeit der ZZ größer als die der EZ. Das Verhältnis zwischen den beiden Werten ist ein Beweis für die relative Bedeutung von Erbanlage und Umwelt. Die Blutgruppe ist als ausgesprochenes Erbmerkmal bekannt. Dasselbe gilt für das Tuberkulum Carabelli. Auch der quantitative Wert der Fingerleisten und der Schwachsinn zeigen eine hohe Manifestationswahrscheinlichkeit. Die Schizophrenie gilt allgemein als Erbleiden, und doch äußert sich der Schizophreniegenotypus nur mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 75%, d. h. in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle bleibt das Leiden latent. Die Diskordanzwerte für die Kriminalität und die Tuberkulose (30%) sind nur wenig größer als der Diskordanzwert für die Schizophrenie. Bei Scharlach steigt der Diskordanzwert der EZ weiter an, und bei Pneumonie erreicht er den maximalen Wert von 75%. Dieses Größerwerden des Diskordanzfeldes ist ein Ausdruck für die zunehmende Bedeutung der Peristase. Bei den beiden zu unterst stehenden Krankheiten Masern und Keuchhusten sind die Zwillingspaare wegen des hier im Vordergrund stehenden Faktors der Infektiosität meist konkordant, was auch für die ZZ zutrifft. Ohne Vergleich mit den ZZ-Befunden ist die Deutung der EZ-Befunde unvollkommen. Auch bei Scharlach und Pneumonie ist der Unterschied zwischen EZ- und ZZ-Befunden nicht sehr groß. Wir erkennen aber deutlich, daß bei diesen Krankheiten die Infektiosität des Erregers wesentlich geringer bzw. die Empfänglichkeit der Menschen weniger ausgesprochen ist: Ansteckung des einen Paarlings durch den anderen ist viel seltener als bei Masern und Keuchhusten. Entsprechend der größeren Häufigkeit und Infektiosität des Scharlachs ist Scharlach (bei EZ und ZZ) häufiger konkordant als Pneumonie.

Eine Darstellung von der verschiedenen peristatischen Variabilität von Körpergröße und Körpergewicht gibt Abb. 2. Die beiden Kurven sind Variationskurven aller eineiigen Zwillingindividuen, nur sind die Körpergrößen und -gewichte nicht als absolute Maße genommen, sondern jedesmal in Prozent des mittleren Wertes des betreffenden Zwillingspaars umgerechnet worden. Die Zwillingspaare wurden nach der Größe des Unterschiedes in Variationsklassen eingeteilt; die Häufigkeit dieser Variationsklassen ist für 100 Zwillingspaare angegeben. Die Zwillings-

¹ Ausführlichere Ausarbeitung dieses Referates mit Literaturhinweisen in meinem Buch „Erbpathologie“, Verlag Steinkopff, Dresden 1934.

paare, von welchen beide Paarlinge die gleiche Größe und das gleiche Gewicht haben, befinden sich in der Variationsklasse 0 (Mittel = Gipfel der Kurve). Je größer der Unterschied zwischen den Paarlingen, desto weiter entfernt von der Mittellinie kommt das betreffende Zwillingpaar zu liegen. Aus dem Verlauf der Kurven sieht man deutlich, daß die Körpergröße wenig (peristatisch) variiert: die Mehrzahl aller Paare liegt nahe der Nulllinie, größere Differenzen sind sehr selten — während das Körpergewicht stark variiert: größere Unterschiede sind eine ziemlich häufige Erscheinung.

Nach dem Grade der peristatischen Beeinflußbarkeit kann man zwischen peristatischer Stabilität und peristatischer Labilität — oder zwischen begrenzter und weitgehender phänotypischer Reaktionsfähigkeit — unterscheiden, ohne daß hier eine feste Grenze besteht. Theoretisch schwankt der Grad der Erbbedingtheit von Krankheiten zwischen 0 und 100%, zwischen reiner Umweltbedingtheit und reiner Erbbedingtheit; tatsächlich nimmt jede Krankheit einen Platz

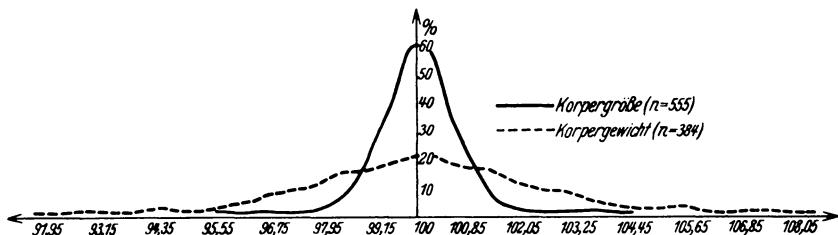


Abb. 2. Die peristatische Variabilität bei einem umweltstabilen (Körpergröße) und einem umweltlabilen (Körpergewicht) Merkmal (nach v. Verschuer).

zwischen diesen beiden Gegensätzen ein. Die Platzzuordnung dazwischen kann nur auf Grund der Ergebnisse erbbiologischer Untersuchungen erfolgen.

Vor allem ist es wichtig, die diskordanten EZ-Paare genauestens zu analysieren. Warum erkrankt nur ein Paarling? Warum bleibt der andere gesund? Für die Manifestierung des Schizophrenie-Genotypus hat Lange wichtige Hinweise gegeben. Er stellt fest, daß ein klinischer Unterschied zwischen den Paarlingen häufig nachweisbar ist bei Frauen im regelmäßigen Verein mit Störungen in der Genitalsphäre; es stimmt dies mit der bekannten klinischen Tatsache überein, daß zahlreiche paranoid-halluzinatorische Prozesse in der Menopause beginnen. Außerdem gehen häufigere körperliche Erkrankungen mit der schwereren Ausprägung der Psychose einher. Weiterhin fand Lange in 15 Fällen den klügeren Paarling eher und schwerer erkrankt; in nur drei bis vier Fällen war es umgekehrt und dazu war noch die Schwere des Bildes durch hysterische Überlagerungen nur vorgetäuscht.

Diehl und von Verschuer haben bei den von ihnen untersuchten tuberkulösen Zwillingen den diskordanten Paaren besondere Beachtung geschenkt. Mehrfach, aber nicht immer, konnten die bekannten Um-

welteinflüsse (z. B. Exposition nur des einen Paarlings) als Ursache der Diskordanz nachgewiesen werden. Nicht selten zeigten sich zeitliche Schwankungen, so daß der zunächst gesunde Paarling später (in einem Fall 15 Jahre später) nach dem zuerst erkrankten Paarling an Tuberkulose erkrankte. Bestimmte peristatische Veränderungen im Körper selbst konnten bis jetzt als Ursache der Tuberkulosediskordanz bei EZ nicht nachgewiesen werden, doch werden die Forschungen in dieser Richtung fortgesetzt (siehe den folgenden Vortrag Diehl). In den Thoraxmaßen war der kranke EZ-Paarling dem gesunden unterlegen, doch ist dieser Unterschied des Brustkorbs wahrscheinlich als eine Folge der Krankheit aufzufassen.

Einen sehr interessanten Fall von diabetischen eineiigen Zwillingen hat Umber beschrieben: 59jährige Werkmeister, von welchen Paarling I im 38. Lebensjahr an Diabetes erkrankte und wiederholte Diabeteskuren durchmachte; die Stoffwechselstörung blieb unverändert leicht. Paarling II ist nie an Diabetes erkrankt, er ist auch aglycosurisch, zeigt aber eine pathologische Blutzuckerkurve: Nüchternblutzucker: 102 mg-%; nach 15 g Dextrose in 40 g Wasser intravenös 211 mg-%, nach 20 Minuten 152 mg-%, nach 45 Minuten 142 mg-%, nach 70 Minuten 131 mg-% und nach 95 Minuten 115 mg-% Blutzucker. Paarling II besitzt also eine latente diabetische Anlage. Bei Paarling I ist die diabetische Anlage manifest geworden, weil er früher als Gastwirt viel getrunken hat, mehrere Glas Bier und bis $\frac{1}{2}$ l Rum täglich.

Solche Analysen diskordanter erbgleicher Zwillingspaare versprechen eine reiche Ausbeute für die pathogenetische Forschung. Wohl sind die Fälle selten, um so notwendiger ist eine planmäßige Suche nach Zwillingen unter den Kranken.

Die phänotypische Manifestierung eines Gens ist nicht nur von der Umwelt, sondern auch von den übrigen Erbanlagen abhängig. Am wichtigsten sind die mittelbaren Beziehungen zwischen den Erbanlagen, wie sie im Laufe der ontogenetischen Entwicklung während der Manifestierung der Gene notwendig zustande kommen. Keine Erbanlage wirkt für sich allein; jede Erbanlage ist in den Gesamtzusammenhang des Organismus gestellt und von diesem abhängig. Man unterscheidet in der Erblehre zwischen Hauptgenen und Nebengenen. Das Hauptgen (bei Polymerie sind es mehrere Hauptgene) bestimmt vorwiegend die Entwicklung einer Eigenschaft, während die Nebengene die Manifestierung hemmen oder fördern oder in andere Richtung lenken, also quantitativ und qualitativ verändern können. Ein Nebengen ist für eine andere Eigenschaft vielleicht Hauptgen, das in der Manifestierung wiederum von Nebengenen beeinflußt sein kann.

Um die Untersuchung der recht schwierigen und verwickelten Vorgänge zu erleichtern, empfiehlt es sich, die Erscheinungen des phänotypischen Variierens in einer dreifachen Weise zu sondern und zu benennen (in Fortführung von Aschner, E. Fischer und Timoféeff-Ressovsky):

1. Der Durchschlag (Manifestationswahrscheinlichkeit, Penetranz). Ein erbliches Merkmal kann vorhanden sein, oder es kann fehlen trotz vorhandener Anlage. Im ersteren Fall hat sich die Anlage manifestiert, im letzteren Fall ist die Manifestierung ausgeblieben. Eine Anlage, die sich regelmäßig phänotypisch manifestiert, bezeichnen wir als stabil manifestierende Anlage und eine Anlage, die in der Manifestierung schwankt, als labil manifestierende Anlage oder als Anlage mit begrenzter bzw. weitgehender phänotypischer Reaktionsfähigkeit. Eine stabil manifestierende Anlage zeigt einen vollständigen Durchschlag, eine labil manifestierende Anlage zeigt einen unvollständigen Durchschlag. Die Ursache für die Erscheinung des unvollständigen Durchschlags kann wohl in der Anlage selbst liegen, in den meisten Fällen wird sie in peristatischen Einflüssen oder in Einflüssen von Nebengenen liegen. Den Durchschlag einer Anlage drückt man am besten durch die Anzahl der Fälle aus, die unter 100 Trägern der Anlage das Merkmal zeigen.

2. Der Ausdruck (Expressivität). Die quantitativen Unterschiede in der Ausbildung eines erblichen Merkmals bezeichnen wir als wechselnden Ausdruck der betreffenden Anlage. Auch hier kann die Ursache in der Anlage selbst (Heterozygotie oder Homozygotie einer Anlage, quantitative Mutanten [multiple Allele], Gene verschiedener Chromosomenlokalisation), oder in peristatischen oder in erblichen Einflüssen von Nebengenen auf die Manifestierung liegen.

3. Die Besonderheit (Spezifität). Hiermit bezeichnen wir die qualitativen Unterschiede in der Ausprägung eines Merkmals. Als Ursachen kommen auch hier in Frage: verschiedene Erbanlagen, die Peristase und Einflüsse von Nebengenen.

Die ursächliche Zergliederung der Variationserscheinungen hat unter strenger Anwendung der Methoden der Erbforschung zu erfolgen. Man führt die Untersuchung am besten in folgender Reihenfolge durch:

1. Die Unterschiede zwischen eineiigen Zwillingspaaringen sind rein umweltbedingt. Als Ersatz können auch Vergleiche zwischen den beiden Körperhälften herangezogen werden.

2. Intrafamiliäre Variabilität. Liegen die Unterschiede in der Ausprägung eines Merkmals bei den Gliedern einer Familie innerhalb der bei erbgleichen Zwillingen üblichen Grenzen, so kann man sie als umweltbedingt ansehen. Sind die betreffenden Unterschiede größer als bei EZ, dann sind sie erbbedingt. Man hat dann besonders zu prüfen, ob Unterschiede in dem betreffenden Gen (bei Polymerie: den betreffenden Genen) vorliegen. Läßt sich eine solche Annahme mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen, dann liegt die Ursache der intrafamiliären Variabilität in der stets wechselnden genotypischen Gesellschaft des betreffenden Gens (bei Polymerie: der betreffenden Gene), also in Nebengenen.

3. Interfamiliäre Variabilität. Zeigt sich an einem Erbmerkmal in der einen Familie ein bei mehreren Gliedern sich wiederholender Familientypus und bei einer anderen Familie ebenso ein Familien-

typus, aber mit ausgesprochenen quantitativen oder qualitativen Unterschieden der Merkmalsausprägung gegenüber der ersten Familie, dann sind höchstwahrscheinlich verschiedene Erbanlagen (Erbtypen, Biotypen) die Ursache für diese interfamiliäre Variabilität. Kommen Überschneidungen vor, d. h. treffen wir dieselben Phänotypen in der einen und in der anderen Familie, dann liegt es näher, bei Monomerie an die wechselnde Wirkung von Nebengenen oder an multiple Allelie zu denken, bei Polymerie an wechselnde Zusammensetzung des Genotypus für das betreffende Merkmal.

Die genetische Variabilitätsanalyse, wie sie theoretisch aus den Erfahrungen der allgemeinen Genetik abgeleitet und in ihrer methodischen Anwendung auf den Menschen dargestellt wurde, führt zu folgenden Ergebnissen: Als erstes Beispiel aus der Erbpathologie wähle ich das Merkmal Polydaktylie, weil hier die Verhältnisse ziemlich einfach und klar liegen.

Die Polydaktylie gilt als ausgesprochenes Erbmerkmal, das durch ein einfach dominantes, autosomales Gen bedingt wird. Daß gelegentlich rezessiver Erbgang vorkommen soll (Snyder), ist von Köhler widerlegt worden. Welchen Durchschlag die Anlage im allgemeinen zeigt, kann noch nicht angegeben werden. Die Berechnung aus der Diskordanzhäufigkeit erbgleicher Zwillinge setzt ein großes Zwillingsmaterial voraus, das angesichts der Seltenheit der Polydaktylie nicht zu beschaffen ist. Wir wissen aber mit Sicherheit, daß trotz vorhandener Anlage das Merkmal gelegentlich nicht auftreten kann. Ein diskordanter Fall von eineiigen Zwillingen (Köhler), sowie einseitiges Auftreten bei Einzelindividuen in Familien mit sonst doppelseitigem Auftreten, beweisen, daß irgendwelche peristatischen Einflüsse die Ursache der fehlenden Manifestierung sind. Aus Familienbeobachtungen wissen wir, daß „Überspringen“ einer Generation, also unregelmäßige Dominanz, nicht selten ist. Ursache hierfür können sowohl die Peristase, als auch die „genotypische Gesellschaft“, in welcher sich das Polydaktyliegen befindet, sein. Der Durchschlag ist nämlich familienweise oft recht verschieden: seltene Manifestierung in einer Familie, regelmäßige Dominanz in einer anderen. Diese Tatsache kann auch durch verschiedene Quantität des Polydaktyliegens gedeutet werden; demnach würde es zahlreiche Gene für Polydaktylie (multiple Allele ?) geben, die sich durch eine verschiedene „Durchschlagskraft“ (Quantität) unterscheiden.

Haben wir durch die Erscheinung des Durchschlags gewissermaßen die Grenzlinie zwischen latenter, d. h. nicht nachweisbarer und manifester phänotypischer Äußerung gezogen, so bezeichnen wir als Ausdruck des Merkmals die Gradschwankungen, die innerhalb des Bereichs der nachweisbaren Manifestierung liegen. Wir müssen hier zweierlei unterscheiden: einmal die quantitativen Variationen nach dem Grad der Merkmalsausprägung (kleines, fleischiges Anhängsel — richtiger Doppelfinger), zum anderen die Schwankungen nach der Ausdehnung des Merkmals auf ein oder mehrere Gliedmaßen. Beide Erscheinungen können Folgen derselben Ursache sein. Das Variieren von bilateral-symmetrischen Merk-

malen zwischen rechts und links — d. h. ihr gelegentlich einseitiges Auftreten — ist ein deutliches Zeichen für peristatisch bedingte Veränderlichkeit, es sei denn, daß eine Körperseite ausgesprochen bevorzugt wird, so daß dann eine (erb- oder umweltbedingte) Disposition der einen Körperseite anzunehmen wäre. Für die Polydaktylie konnte bisher kein Anhalt gefunden werden, der ein erblich bedingtes einseitiges Auftreten beweisen würde. Ich schließe daraus, daß auch der Ausdruck des Merkmals durch die Peristase beeinflußt wird: auch das häufige Wechseln des Ausdrucks eines Merkmals innerhalb derselben Familie weist deutlich darauf hin. Ebenso wie für den Durchschlag schon betont, soll damit keineswegs geleugnet werden, daß Unterschiede des Ausdrucks auch erbedingte sein können durch verschiedene Hauptgene oder durch Nebengene.

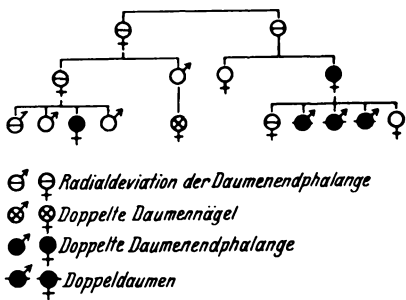


Abb. 3. Polydaktylie-Stammtafel (nach Pott).

Die Besonderheit des Merkmals wird höchstwahrscheinlich durch verschiedene Polydaktyliegene bedingt; man kann dies auch aus den verschiedenen „Familiertypen“ schließen. Ich gebe als Beispiel (Abb. 3) den Stammbaum Pott (nach Aschner), wo die Besonderheit in der Verdoppelung des Daumens besteht; der Durchschlag ist groß; der Ausdruck wechselnd. In dem Stammbaum Köhler hat (Abb. 4), wie in den meisten Fällen von Polydaktylie, der 6. Finger seinen Sitz

am ulnaren Rand der Hand bzw. dem äußeren Fußrand. Der Stammbaum zeigt gleichzeitig sehr geringen Durchschlag und wechselnden Ausdruck des Merkmals. Der Stammbaum von Grote (nach Aschner) (Abb. 5) zeigt schließlich, daß in dieser Familie Polydaktylie (bis zu neun Fingern) und Ektrodaktylie (Spalthand und Spaltfuß) miteinander wechseln, daß hier also die Besonderheit der Anlage in einer „Störung der normalen Fünfstrahligkeit“ besteht; Peristase oder genotypische Lokaldisposition mögen im individuellen Fall die Art der Äußerung bei den einzelnen Gliedern dieser Familie bedingt haben.

Ich fasse zusammen: die Polydaktylie wird durch ein einfaches, autosomales, dominantes Gen bedingt. Es gibt beim Menschen verschiedene Gene für Polydaktylie (Besonderheit); hierdurch entstehen bestimmte Familientypen (z. B. Verdoppelung des 1. oder 5. Fingers, polysymptomatische Störung der Fünfstrahligkeit). Vielleicht gibt es auch Polydaktyliegene, die sich nur nach ihrem Wirkungsgrad unterscheiden. Die Fragen, ob das Gen für Polydaktylie sich überhaupt manifestiert und, wenn es sich manifestiert, welchen Manifestationsgrad es dann zeigt, sind von der Peristase (die wir im einzelnen noch nicht kennen) abhängig; höchstwahrscheinlich sind auch die anderen Gene (Nebengene) für die Äußerung des Polydaktyliegens von Bedeutung dadurch, daß sie eine lokale Disposition schaffen.

Das Untersuchungsverfahren der Erbanalyse ist bei jeder Krankheit grundsätzlich das gleiche. Ich muß mich hier mit kurzen Andeutungen und wenigen Beispielen begnügen. Die Hüftverrenkung wird wahrscheinlich durch ein dominantes, autosomales „Hauptgen“ bedingt, das ein labil manifestierendes Gen ist, denn es äußert sich nur etwa mit einer Wahrscheinlichkeit von 60%. Über die Ursachen für die Hemmung der

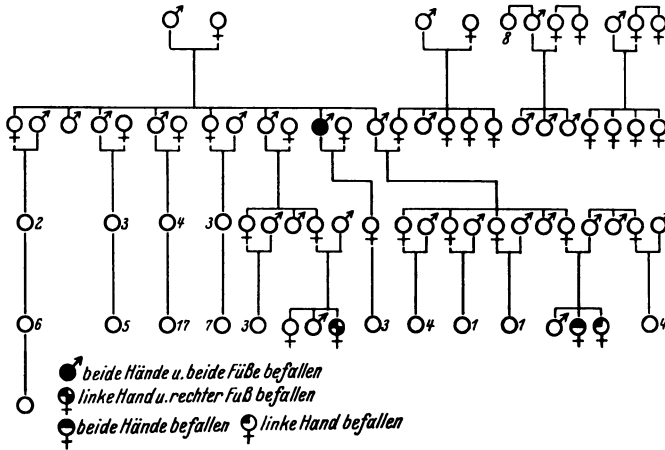


Abb. 4. Polydaktilie-Stammtafel (nach Köhler).

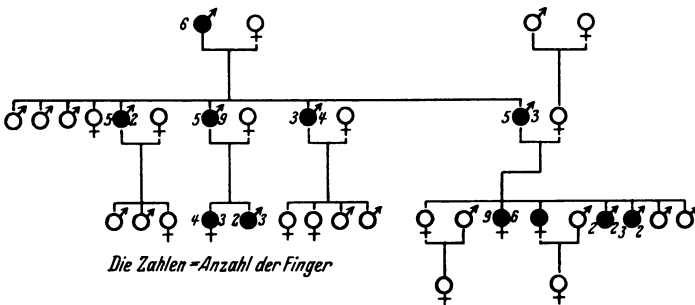


Abb. 5. Stammtafel mit Polydaktilie und Ektrodaktylie (nach Grote).

phänotypischen Äußerung ist folgendes zu bemerken: 1. die Peristase (antenatal) ist sicher von wesentlicher Bedeutung; 2. die größere Häufigkeit einer Hemmung der Manifestierung beim männlichen Geschlecht und auf der rechten Körperseite ist ursächlich noch nicht befriedigend zerlegt; 3. Nebengene spielen höchstwahrscheinlich eine wichtige Rolle (Ursache der graphischen, rassischen Variabilität?).

Von der *Dystrophia musculorum progressiva* unterscheidet man mehrere klinische Untergruppen, z. B. die infantile Form (Duchenne), die juvenile Form (Erb) und die Pseudohypertrophie. Jede dieser

Formen ist durch eine besondere Erbanlage bedingt: das Leiden tritt in Familientypen auf; in keiner Familie konnten zwei der Unterformen zusammen beobachtet werden (Dawidenkow). Die Erbanlagen für Muskeldystrophie zeigen den einfach dominanten Erbgang. Die Manifestierung der Anlage zeigt Schwankungen (intrafamiliäre Variabilität, unregelmäßige Dominanz); ob dieselben durch peristatische Einflüsse oder Nebengene bedingt sind, wissen wir noch nicht. Die Anlagen für die juvenile Form und die Pseudohypertrophie zeigen in der Manifestierung eine relative Geschlechtsbegrenzung: beim weiblichen Geschlecht bleibt die Anlage häufig latent; es erkrankten Männer 3—6mal so oft als Frauen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Schizophrenie. Aus Serienuntersuchungen von erbgleichen Zwillingen wissen wir, daß der Genotypus eine Manifestationswahrscheinlichkeit von $\frac{3}{4}$ — $\frac{4}{5}$ hat (Luxenburger). Der Beginn der Schizophrenie weicht bei EZ im Durchschnitt um 16 Monate ab, der größte Zeitunterschied ist 11 Jahre (Lange). Bei jugendlichen Kranken mit reinen Hebephrenien oder einfachen Katatonien sind der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns und die Krankheitsbilder am ähnlichsten. EZ, bei welchen der eine Paarling eine reine Hebephrenie, der andere eine reine Frühkatatonie hat, sind noch nie beobachtet worden. Dagegen kommt es — besonders im vorgerückten Alter — vor, daß gemischte und vorwiegend paranoide Krankheitsbilder stark variieren und „hebephrene, katatone und paranoide Zustandsbilder können sich vertreten“. „Betrachtet man aber längere Verläufe, so sieht man, daß es sich dabei nicht um Dauervertretung handelt, sondern um einen bunten Wechsel der einzelnen Bilder“ (Luxenburger). Peristatische Einflüsse können also die Manifestierung ganz unterdrücken, den Beginn der Krankheit verändern und bis zu einem gewissen Grade auch das Bild der Krankheit modeln. Tiefgreifende Unterschiede des Zustandsbilds der Schizophrenie — wie sie innerhalb einer Familie vorkommen — scheinen durch Nebengene bestimmt zu sein. Vielleicht sind die Erbanlagen für die Körperbautypen — in bezug auf die endogenen Psychosen — als Nebengene aufzufassen, indem für den Schizophrenie-Genotypus die Manifestationswahrscheinlichkeit im leptosom-athletischen Körperbau erhöht und im pyknischen Habitus herabgesetzt ist (entsprechend umgekehrt für den Genotypus „manisch-depressives Irresein“). Ob es mehrere verschiedene Genotypen (Hauptgene) für Schizophrenie gibt, wissen wir noch nicht; sichere Anhaltspunkte konnten für eine solche Annahme bisher nicht gefunden werden, weil die Aufstellung von Familientypen — etwa wie bei der Polydaktylie oder der Muskeldystrophie — noch nicht gelungen ist. Der Genotypus „Schizophrenie“ besteht nicht aus einem Gen, sondern mindestens aus zwei autosomalen rezessiven Genpaaren.

Wir müssen uns mehr und mehr daran gewöhnen, Krankheiten, die wir als klinische Einheiten ansehen, nicht auch ohne weiteres als erbbiologische Einheiten anzunehmen. Wie wir eben gesehen haben, kann eine klinische Unterteilung auch einer erbbiologischen entsprechen (wie

bei der Muskeldystrophie), es braucht dies aber nicht der Fall zu sein (wie bei der Schizophrenie). Von der Huntingtonschen Chorea hat Davenport 962 Fälle aus Amerika vier Verwandtschaftskreisen zuzuordnen können, von welchen jeweils jeder einen bestimmten Krankheitstypus zeigte: in der 1. Familie nahm die Bewegungsstörung an Schwere nicht zu, in der 2. Familie zeigte sich ein ungewöhnlich früher Ausbruch des Leidens, in der 3. Familie trat die Krankheit ohne geistige Schwäche auf und in der 4. Familie fehlten choreatische Zuckungen. Es zeigen sich hier also vier verschiedene Erbformen einer Krankheit mit Konstanz des phänotypischen Bildes.

Häufig finden sich familiäre Unterschiede bezüglich der Schwere, mit welcher eine Krankheit eintritt und verläuft. Man müßte beinahe sämtliche Erbleiden aufzählen, wollte man die Krankheiten nennen, von welchen bekannt ist, daß sie in der einen Familie leicht und in der anderen schwer auftreten können. Es zeigt sich dabei häufig, daß die schweren Fälle recessiv und die leichten dominant erblich sind. Es kann sich dabei um verschiedene Erbanlagen handeln, aber auch um die Manifestierung derselben Anlage in homozygotem oder heterozygotem Zustand.

Auf dem Gebiete der inneren Medizin ist bei den Blutkrankheiten die Untersuchung der intrafamiliären und der interfamiliären Variabilität besonders weit fortgeschritten und durch reiches Material belegt. Doch darf ich hier den folgenden Ausführungen von Herrn Professor Naegeli nicht vorgreifen.

Nur auf einen Punkt möchte ich in diesem Zusammenhang noch hinweisen: auf die Fälle von polar entgegengesetzter Manifestierung derselben Anlage. Ich erinnere an den Stammbaum mit Polydaktylie und Ektrodaktylie. von Bergmann hat kürzlich einen Fall von schwerster Magersucht beschrieben; der Bruder des Kranken litt an *Dystrophia adiposo-genitalis*, die Mutter hatte Diabetes mit Fettsucht. Nur nennen kann ich hier das viel diskutierte Problem Genie und Irrsinn. Klarheit in diesen Fragen kann nur intensive Erbforschung bringen.

Für die Zerlegung der verwickelten Kausalzusammenhänge ist es notwendig, daß man nicht nur den Ausgangspunkt der Entwicklung, das Gen, und den Endpunkt (soweit man von einem solchen überhaupt sprechen kann), das phänotypische Merkmal kennt, sondern auch die dazwischenliegende Wegstrecke, den Ablauf der Entwicklung. Bei einem phänotypischen Merkmal können wir von vornherein nie wissen, ob es „Endpunkt“ einer Entwicklung ist, ob es nicht vielleicht Vorstufe eines sich erst später entwickelnden Merkmals oder Folgezustand eines Entwicklungsablaufs ist; durch die Untersuchung desselben wird uns vielleicht erst die Kenntnis vermittelt von „phänotypischen Merkmalen“, die sich auf einem früheren Zeitpunkt der Entwicklung „manifestieren“. Für diese letzteren Merkmale kann dann vielleicht eine Beziehung zu einzelnen Genen festgestellt werden.

Wollen wir die sehr verwickelten Entwicklungsvorgänge ursächlich zergliedern und zu den Erbanlagen in Beziehung setzen, also als phänotypische Manifestierung der Gene auffassen, dann müssen wir uns von der statischen Auffassung der Vererbung loslösen. Zu einem tieferen Verständnis gelangen wir, wenn wir die Vorgänge als physiologisches, funktionales Geschehen ansehen. So stellt sich uns die Entwicklung des Organismus als dynamisches System dar, dessen Teile in einem fortwährenden Funktionszusammenhang stehen. Die Erbanlagen und die Umwelteinflüsse sind die beiden großen Kräftegruppen, die in diesem System wirken. Von der ersten Zellteilung bis zum Tode des Organismus gehen in dem System Veränderungen vor sich. Jede Form ist das Ende eines Entwicklungsvorgangs, sie ist geprägt durch Erbe und Umwelt, sie ist aber nie etwas Endgültiges, sondern wird umgeprägt — wieder durch Erbe und Umwelt. Das Fließende der Entwicklung können wir wohl in Augenblicksbildern festhalten und dadurch für unser Vorstellungsvermögen als eine Folge von Zuständen beschreiben, doch müssen wir uns des vergänglichen Charakters eines jeden solchen Zustandes immer bewußt bleiben.

Die Beziehungen zwischen Erbveranlagung und Entwicklungsablauf seien an zwei Beispielen dargestellt: der Geschlechtsentwicklung und dem Körperwachstum.

Das Geschlecht des Menschen wird im Augenblick der Befruchtung bestimmt, und zwar durch 2 X-Chromosome als weiblich und durch 1 X-Chromosom als männlich. Die Entscheidung über das Geschlecht wird getroffen durch das Zusammenarbeiten von zwei Gruppen geschlechtsbestimmender Erbfaktoren, die als Weiblichkeitsgene F und Männlichkeitsgene M bezeichnet werden und stets beide in jedem Organismus vorhanden sind (Goldschmidt). Die F-Gene liegen in den Geschlechtschromosomen, die M-Gene in einem Autosomenpaar. Der Genotypus für das weibliche Geschlecht ist FFMM, der für das männliche Geschlecht FMM. Über das Geschlecht entscheidet das Verhältnis der Quantität der beiderlei geschlechtsbestimmenden Gene, also das Verhältnis F:M. „Ist diese Proportion über einen gewissen Betrag hinaus größer zugunsten von F, so entsteht ein Weibchen. Ist sie entsprechend größer zugunsten von M, dann entsteht ein Männchen. Liegt sie dazwischen, so entsteht ein intersexuelles Individuum“ (Goldschmidt).

Zunächst werden die Gonaden mit Rinde und Mark und der Müllersche und Wolffsche Gang in jeder Frucht angelegt (indifferenten Zustand). Diese Organe haben die Fähigkeit, sich an einem bestimmten Punkt der Entwicklung in zwei verschiedene Richtungen zu differenzieren. Das Mark der Gonade und der Wolffsche Gang sind das Material für das männliche Geschlechtsorgan, die Rinde und der Müllersche Gang das Material für das weibliche Geschlechtsorgan. Welches von beiden die Entwicklung übernimmt, wird durch die $\frac{F}{M}$ -Proportion entschieden. Das andere Material wird dann rückgebildet.

Dieser erste wichtige Entwicklungsschritt aus dem indifferenten Zustand heraus wird durch die Geschlechtsgene in den Chromosomen ausgelöst (determinierende Stoffe 1. Ordnung). Diese erzeugen in der Gonade ein neues Zentrum der Entwicklung, das die Führung übernimmt durch die Produktion von determinierenden Stoffen 2. Ordnung. Die eigentlichen Sexualhormone werden erst in der aus der Gonade sich entwickelnden Keimdrüse gebildet, sie bestimmen die Entwicklung der äußeren Genitalien, der sekundären Geschlechtsmerkmale und der psychischen Geschlechtscharaktere. Einen schematischen Überblick über diese Vorgänge gibt Abb. 6. Intersexualität entsteht dadurch, daß die Entwicklung mit dem einen Geschlecht begonnen und mit dem anderen fortgeführt wird. Je früher in der ontogenetischen Entwicklung dieser Umschlagspunkt liegt, desto stärker ist der Grad der Geschlechtsumwandlung.

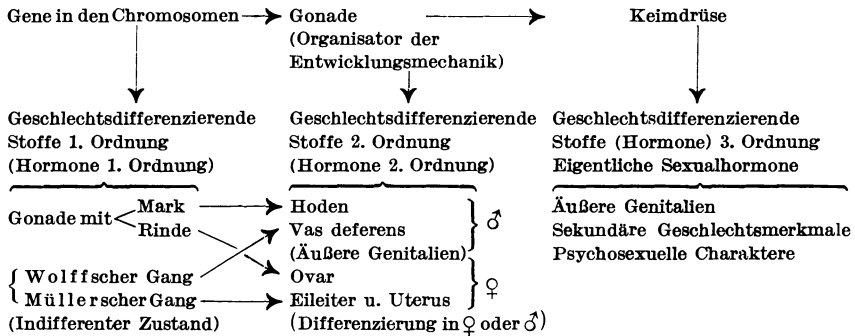


Abb. 6.

Betrachten wir als weiteres Beispiel das Körperwachstum. Das befruchtete Ei wiegt 0,005 mg. Bis zum Beginn des Fötallebens, während der ersten 9 Lebenswochen, nimmt das Gewicht in einer Woche durchschnittlich um das 27500fache zu. Während des Fötallebens bis zur Geburt beträgt die wöchentliche Gewichtszunahme das 90fache und von der Geburt bis zur Reife das 0,02fache (nach A. H. Schultz). Das enorme Wachstumstempo vom Anfang der Entwicklung verlangsamt sich mehr und mehr, bis es schließlich zum Stillstand kommt und im Alter in die regressive Lebensphase übergeht.

Das Wachstum verläuft nach den Spaltungsgesetzen (Heidenhain). Die Teilungsvorgänge — die Zelle ist nicht die einzige teilbare Einheit, es gibt auch Teilungsvorgänge innerhalb der Zelle, sowie von ganzen Zellverbänden — vollziehen sich in rhythmischen Stößen, von einem Zentrum aus sich wellenartig ausbreitend. Diese Rhythmen der Entwicklung lassen sich auf konstante Zahlenreihen zurückführen, wie Heidenhain und seine Mitarbeiter an vielen Objekten (z. B. Drüsen, Muskel, Dünndarmzotten, Lunge) nachgewiesen haben. Es besteht eine dynamische Beziehung zwischen dem Ganzen und seinen Teilen (Syntonie).

Bei dem Gesamtwachstum unterscheidet man gewöhnlich für das nachgeburtliche Leben ein Stadium der ersten Füllung vom 1.—4. Jahr und eine Zeit der ersten Streckung, die bis zum 5.—6. Jahr dauert; dann folgt die zweite Füllung, die im weiblichen Geschlecht bis zum 10., im männlichen Geschlecht bis zum 10.—12. Jahr dauert. Die zweite Streckung geht beim weiblichen Geschlecht bis zum 14.—15. Jahr, beim männlichen Geschlecht bis zum 16.—18. Jahr. Als letztes Stadium schließt sich eine Zeit des Abklingens des Wachstums an. Denselben dreiphasigen Wachstumsverlauf konnte Saller auch für die Hausmaus und das Kaninchen nachweisen, während er für das Meerschweinchen und die Ratte nicht festzustellen war.

Die einzelnen Teile des Körpers wachsen nicht in gleichmäßigem Tempo, sondern sehr verschieden. So kommt es zu tiefgreifenden Proportionsänderungen während des Wachstums.

In welcher Weise greifen bestimmte Erbanlagen in das allgemeine Entwicklungsgeschehen ein? Ich möchte drei Gruppen von Erbfaktoren für das Körperwachstum unterscheiden:

I. Wachstumsgene 1. Ordnung. Darunter möchte ich diejenigen Gene verstehen, die die unbedingte Voraussetzung dafür sind, daß nach der Befruchtung Zellteilung und Zelldifferenzierung eintreten.

Die Existenz solcher Erbanlagen kann aus zwei Tatsachen geschlossen werden: 1. Wir kennen Erbanlagen, die Eigenschaften des Eies und der ersten Keimentwicklung bedingen. Es ist anzunehmen, daß dann auch die ersten Wachstumsvorgänge durch Gene bedingt sind. — 2. Wir kennen gametische und zygotische Letalfaktoren. Also muß es zu diesen Genen allele Gene geben, die für die Erhaltung des Lebens — also auch das Wachstum — sorgen.

II. Wachstumsgene 2. Ordnung. Damit sollen Erbanlagen bezeichnet werden, die verantwortlich sind für das Wachstum während des embryonalen und fötalen Lebens.

Mit fortschreitender Entwicklung erfolgt die Manifestierung immer weiterer Gene. Wir kennen Erbanlagen, die während des vorgeburtlichen Lebens zu einer Störung des ganzen Knochensystems, zur Fehlentwicklung der Extremitäten oder des Kopfes, zu Entwicklungshemmungen von Organen usw. führen. Solche Früchte werden dann mit Mißbildungen geboren, wenn sie nicht schon intrauterin absterben. Zu diesen pathologischen Erbanlagen muß es allele Gene geben, die für den richtigen Ablauf der betreffenden Entwicklungsvorgänge verantwortlich sind.

Die antenatale Mortalität ist sehr umfangreich. Bei Maus, Ratte und Schwein gehen etwa $\frac{1}{3}$ der befruchteten Eier und der angelegten Früchte vor der Geburt zugrunde. Beim Menschen müssen wir mit einer etwa ebenso großen Häufigkeit des Absterbens von Keimen und Früchten rechnen. In vielen Fällen ist die Ursache höchstwahrscheinlich eine pathologische Erbanlage, wie vor allem aus Erfahrungen der Tiergenetik zu schließen ist. Auf ähnliche Vorgänge beim Menschen kann aus der Tatsache geschlossen werden, daß Zwillinge häufiger angelegt als geboren werden (durch Absterben einer Frucht oder beider Früchte).

Wir kennen eine Erbanlage, die das Wachstum ganz allgemein schon vor der Geburt hemmt: Die Anlage zu primordialem Zwergwuchs. Meistens scheint es sich um eine einfache dominante Erbanlage zu handeln. Die Zwerge zeigen keine pathologischen Veränderungen, sie sind gewissermaßen eine Miniaturausgabe des normalen Menschen. Alle Menschen außer diesen Zwergen haben ein recessives Erbanlagenpaar, das für das Wachstum vom Fötalleben bis zur Reife verantwortlich ist.

Eine erblich vorkommende Störung des Wachstums, die sich auch schon vor der Geburt äußert, ist die Chondrodystrophie. Sie betrifft im wesentlichen das Längenwachstum der Extremitäten, das demnach normalerweise durch ein besonderes Erbanlagenpaar bedingt sein muß.

Auch viele individuelle und rassische Erbanlagen für Körperwachstum treten schon vor der Geburt in Wirksamkeit. In den Größenmaßen und in der Formentwicklung des Körpers treten typische Rassenunterschiede schon beim Fötus in Erscheinung (A. H. Schultz). Doch sollen diese Erbanlagen in die nächste Gruppe eingereiht werden.

III. Wachstumsgene 3. Ordnung. In dieser Gruppe seien die Erbanlagen zusammengefaßt, die zwischen Geburt und Reife auf das Wachstum einen Einfluß ausüben.

Hanhart hat in drei örtlich voneinander getrennten Sippen eine einfach recessiv erbliche Zwergwuchsform beschrieben. Die Wachstumshemmung tritt im 1.—3. nachgeburtlichen Lebensjahr auf; davor unterscheiden sich die Zwerge anscheinend nicht von anderen Kindern. Die Zwerge zeigen als besonderes Charakteristikum den Typ der *Dystrophia adiposo-genitalis*. Hanhart nimmt an, daß der Anlagedefekt durch ein vegetatives Zentrum für Wachstum, Stoffwechsel und Genitalentwicklung in der Regio hypothalamica der Hirnbasis zur Auswirkung gelange. Es gibt also normalerweise eine dominante Erbanlage (bzw. Erbanlagenpaar), die das Wachstum vom 1.—3. Jahr ab regelt und daneben noch andere wichtige Funktionen hat.

Auch der infantilistische Zwergwuchs ist erblich (anscheinend recessiv) beobachtet worden. Hier tritt die Wachstumshemmung zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr auf. Die gesamte körperliche und geistige Entwicklung bleibt auf der kindlichen Stufe stehen. Es unterbleibt so z. B. auch die Geschlechtsreife. Der normale Mensch besitzt somit eine oder mehrere Erbanlagen, welche auf das Wachstum vom Kindesalter bis zur Reife einwirken.

Von den übrigen Zwergwuchsformen (hypophysärer, dysthyreotischer dyscerebraler) ist das Vorkommen von Erbformen noch nicht genügend sichergestellt, als daß man auf besondere Wachstumsgene schließen könnte. Ich übergehe diese Fälle ebenso wie andere Formen des Kümmerwuchses, die häufig erbbedingt sein mögen; die Erblichkeit derselben ist aber noch nicht genügend erforscht.

Zu den Wachstumsgenen, deren Existenz aus pathologischen Mutanten erschlossen wurde, treten nun noch eine Reihe von Erbanlagen hinzu, die während des ganzen Wachstums oder zu bestimmten Zeiten — es entzieht sich dies vorläufig noch unserer Kenntnis — das Wachs-

tum hemmen oder fördern und so zu den Unterschieden führen, die wir als normale Rassen- und Individualunterschiede bezeichnen. Wie nahe die Grenze zum Pathologischen ist, zeigen die Pygmäenrassen, von welchen der einzelne unter einer großwüchsigen Rasse als Zwerg gewertet werden könnte. Auch kann die Grenze zwischen sehr großen normalen Menschen und echten Riesen nicht bei irgendeiner Zentimetergrenze angegeben werden. Pathologischer Riesenwuchs¹ wird in einer kleinwüchsigen Rasse vielleicht zu Größen führen, die in einer großwüchsigen Rasse noch als normal gelten.

Forschungen an Rassenkreuzungen, in Familien und an Zwillingen haben ergeben, daß die Körpergröße erbbedingt ist. Es ist aber nicht möglich, einzelne Gene zu analysieren.

Der Genotypus „Körperwachstum“ ist zweifellos ein sehr komplexes Gebilde. Manche der pathologischen Erbanlagen mögen sich vielleicht als multiple Allele erweisen und dadurch die Zahl der angenommenen normalen Wachstumsgene einschränken. Auf der anderen Seite kennen wir sicherlich viele Wachstumsgene noch nicht.

Wir haben eine Gruppierung der Wachstumsgene nach dem Zeitpunkt ihrer Manifestierung im Laufe der ontogenetischen Entwicklung vorgenommen. Darin liegt zweifellos eine gewisse Willkür. Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen den drei von uns aufgestellten Gruppen und es gibt Übergänge von der einen zur anderen Gruppe.

Man könnte die Wachstumsgene auch — unabhängig vom Zeitpunkt der phänotypischen Manifestierung — in zwei Gruppen teilen: in solche, die normalerweise bei jedem Menschen vorhanden sind und nur in pathologischen Fällen fehlen (bzw. anders, d. h. pathologisch sind), und in solche, in welchen sich die normalen (erbgesunden) Menschen unterscheiden. Erstere sind Grundfaktoren des Wachstums, letztere sind Erbanlagen für Individual- und Rassenunterschiede (siehe Abb. 7).

Die Manifestierung der Wachstumsgene während des nachgeburtlichen Lebens untersuchen wir durch Vergleich des Unterschiedes zwischen Zwillingspaarlungen auf verschiedenen Altersstufen. Auf Abb. 8 sind für die an der Senkrechten vermerkten Altersgruppen die durchschnittlichen prozentualen Abweichungen eingetragen und miteinander verbunden; so sind die von unten nach oben führenden Linien entstanden.

Die Körpergrößenkurve der ZZ zeigt einen ganz charakteristischen Verlauf: In der jüngsten Altersklasse ist eine erbliche Differenzierung noch nicht zu erkennen; der intrapaarige Unterschied ist peristatisch bedingt anzunehmen, da er nicht größer ist als der der EZ. In der Altersgruppe 3—5 Jahre ist bereits ein deutlicher Unterschied zwischen EZ und ZZ eingetreten, der bis zur Altersgruppe 12—13 Jahre ständig zunimmt. Dieser Befund kann nur durch erbliche Unterschiede im Wachstumstempo erklärt werden. Das hauptsächlichste

¹ Ob sich darunter erbbedingte Fälle befinden, ist noch nicht sicher gestellt.

Manifestationsalter für diese individuellen (und vielleicht auch rassischen) Wachstumsgene liegt also zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr.

Das Überraschende ist nun, daß diese bemerkenswerte erbbedingte phänotypische Differenzierung zwischen den ZZ-Paarlingen im weiteren Leben nicht erhalten bleibt, sondern ziemlich weitgehend wieder zurückgeht. Dieses Ähnlicherwerden der ZZ in der Körpergröße vom 14. Lebensjahr an kann unmöglich durch Umweltwirkung erklärt werden — sonst müßten auch die EZ ähnlicher werden, was aber nicht der Fall ist. Die

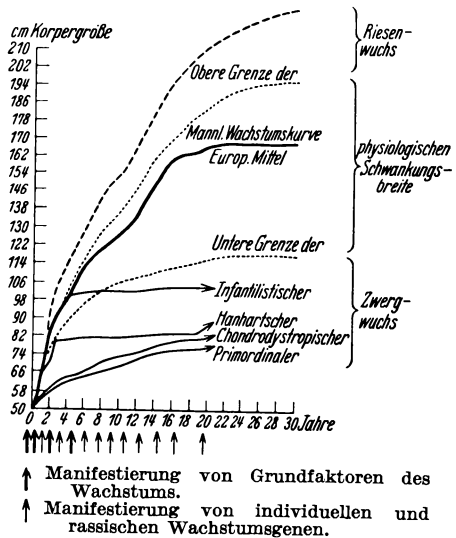


Abb. 7. Wachstumskurven zur Veranschaulichung der Erbbedingtheit des Körperwachstums (nach v. Verschuer).

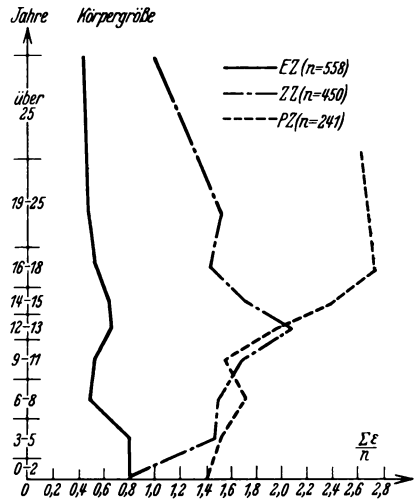


Abb. 8. Differenz der Körpergröße zwischen Zwillingspaarlingen je nach dem Lebensalter (nach v. Verschuer).
 EZ = eineiige Zwillinge,
 ZZ = zweieiige Zwillinge gleichen Geschlechts,
 PZ = Pärchen-Zwillinge,
 n = Anzahl der Zwillingspaare,
 ε = prozentuale Abweichung der Körpergröße eines Zwillingspaares.

Erklärung sehe ich vielmehr darin, daß die Erbanlagen die Unterschiede im Wachstumsrhythmus oder Wachstumstempo bedingen, nicht auch Unterschiede im Wachstumserfolg, d. h. in der schließlich erreichten Körpergröße bedingen. Die letzteren Erbunterschiede haben nicht dieselbe Bedeutung. So kann es z. B. vorkommen, daß der eine Paarling erst rasch und dann langsam wächst, während der andere das etwa gleiche Ziel in längerem, langsamerem Wachstum erreicht. Ein solches Zwillingspaar ist zunächst sehr verschieden, später wird es ähnlicher. Solche Fälle scheinen so oft vorzukommen, daß sie dem Durchschnitt das Gepräge geben.

Den für die Körpergröße charakteristischen Kurventyp beobachten wir auch bei dem Körpergewicht, der Armlänge und der Beinlänge; bei letzterem Maß ist er am schwächsten ausgeprägt. Bei der Schulterbreite und dem Brustumfang, sowie den Kopfmaßen ist der für die Körper-

größe charakteristische Kurventyp nicht festzustellen. Die Wachstumsrhythmen machen sich demnach in erster Linie an den Längenmaßen des Gesamtkörpers und der Extremitäten bemerkbar, während die Breiten- und Umfangsmaße und der Kopf davon weniger oder gar nicht betroffen sind.

Die Manifestierung der Gene kann auf jedem Stadium der Keimentwicklung erfolgen: Charaktere des Eies sind als erblich festgestellt worden, Störungen in der Differenzierung der Keimblätter und in den ursprünglichen Organanlagen können erblich sein, Erbkrankheiten können angeboren sein, im Kindesalter, auf der Höhe des Lebens oder erst im Alter auftreten. Die erbbedingte Entwicklungsstörung kann zu Dauerzuständen, zu Defekten für das ganze weitere Leben, führen; sie kann aber auch nur vorübergehende Funktionsstörungen zur Folge haben (z. B. Diathesen des Säuglings- und Kleinkindesalters). Wird durch eine krankhafte Erbanlage ein Reaktionsablauf gestört, von welchem weitere Entwicklungsstadien abhängen, so ist die Auswirkung der betreffenden Erbanlage eine viel mannigfaltigere; sie wird sich in all den Organen, Geweben oder Zellen äußern, die aus dem keimesgeschichtlich früheren (und gestörten) Entwicklungsablauf hervorgehen. „Falsche Ausführung der Fundamente wirkt sich verhängnisvoller aus, wie Fehler bei der letzten Ausschmückung“ (P. Hertwig).

Bei einigen Erbleiden hat man die vielfältigen phaenotypischen Erscheinungen auf Störung der Keimblattentwicklung zurückgeführt. Als Beispiel sei das Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta erwähnt. K. H. Bauer bringt in einigen Fällen Belege dafür, daß nicht nur die Osteoblasten, sondern auch die Odontoblasten (Zahnsystem), die Fibroblasten (blaue Skleren), das lymphatische Gewebe, die Blut- und Blutgefäßbildung — alles Abkömmlinge des Mesenchyms — betroffen sind. Das Leiden ist einfach dominant erblich.

Auch Wachstumsstörungen der bindegewebigen Belegknochen, wie sie in den Krankheitsbildern der Dysostosis cleido-cranialis und der Dysplasia periostalis hyperplastica bekannt sind, können vielleicht als erbliche Mesenchymstörung aufgefaßt werden. So ist möglicherweise die von Gänsslen gefundene Beziehung zwischen hämolytischem Ikterus und Schädelanomalien, insbesondere Turmschädel, durch eine Störung auf der gemeinsamen ontogenetischen Entwicklungsstufe zu erklären. Curtius faßt den von ihm aufgestellten Status varicosus als Ausdruck einer erblichen Minderwertigkeit der Bindegewebsbildung auf.

Die Verbindung zwischen genetischer Analyse und Entwicklungsgeschichte ist für die pathogenetische Forschung besonders fruchtbar. Das zeigen die Untersuchungen Bremers. In dem Familienkreis von Syringomyeliekranken fand er in vielfältiger Abwandlung den Status dysraphicus, einen Komplex von zahlreichen Symptomen (Spina bifida occulta, Kyphoskoliose, Trichterbrust, Mammaanomalien, Hohlfuß, Enuresis, Heterochromie), die er als Folgen einer Störung des embryonalen Schließungsmechanismus, insbesondere des Medullarrinnenverschlusses,

aufzeigen konnte. Kürzlich ist die Erbpathologie des Status dysraphicus durch Familienuntersuchungen von Curtius und Lorenz weiter ausgebaut worden.

Es gibt auch Erbanlagen, welche die Anlegung eines Organs oder Organsystems stören. Sie können zu Mißbildungen führen, aber auch zu einer Organminderwertigkeit. Die beste neuere Forschung zu dieser viel umstrittenen Frage ist die von Curtius über die multiple Sklerose, ein Musterbeispiel intensiver Familienforschung. Die multiple Sklerose — oder die Disposition zu diesem Leiden — vererbt sich nicht monomer, sondern sie entsteht wahrscheinlich aus dem Zusammenwirken mehrerer krankhafter Erbanlagen, die in Teilen bei den nächsten Verwandten der Multiple-Sklerose-Kranken zu vielfältigen Störungen im Bereiche des Zentralnervensystems führen. Etwas Ähnliches ist auch für andere Organsysteme anzunehmen, doch fehlt es noch an exakten Untersuchungen mit genetischen Methoden. Nur solche sind beweisend, nicht aber Korrelationen zwischen Krankheiten bei Einzelindividuen.

Die Forderung nach Untersuchungen mit den Methoden der Erblehre gilt für die gesamte Konstitutionsforschung. Es sollen die anregenden Ergebnisse der Typenforschung nicht verkannt werden, auch nicht der Wert der vielen korrelativen Beziehungen, die zwischen Krankheiten, Konstitutionstypen, morphologischen und physiologischen Zuständen festgestellt sind. Dem eigentlichen Problem der Entwicklung der Konstitution des gesunden und kranken Menschen, dem Problem der genetischen Beziehung zwischen bestimmten Körperzuständen und Krankheiten haben diese Untersuchungen uns nicht näher gebracht. Diese Aufgabe der Konstitutionserforschung ist durch die moderne Richtung in der Erblehre, deren Probleme ich zum hauptsächlichen Inhalt meines Referates gemacht habe, in Angriff genommen.

Erlauben Sie mir zum Schluß noch einige Worte zur Frage des praktischen Ausbaus der weiteren Erb- und Konstitutionsforschung beim Menschen. Die Schwierigkeiten liegen hauptsächlich in der Erfassung des Forschungsmaterials. An diesen Schwierigkeiten sind viele Forschungsversuche gescheitert. Manch ein Kliniker hat sich zunächst interessiert Vererbungsuntersuchungen zugewandt, um sich dann in das klinische Laboratorium zurückzuziehen, das nicht gleich entsagungsvolle Anforderungen stellt. Um in der Forschung weiterzukommen ist es notwendig, die Materialgewinnung günstiger zu gestalten. Dazu sind heute die Aussichten so vorzüglich wie noch nie: Aus praktischen Gründen werden mehr und mehr erbbiologische Untersuchungen durchgeführt. Ich erinnere an die Untersuchungen wegen Ehestandsdarlehen; eben beschäftigen uns intensivst die Sterilisierungsbegutachtungen. Für die Gewährung von Patenschaften an 3. und 4. Kinder — wie sie von Berlin eingeführt sind —, für die Übertragung einer Siedlerstelle und für den Ehekonsens bei der SS ist der Nachweis der Erbgesundheit erforderlich. Weitere Anwendungsgebiete werden folgen. Der allgemeine Austausch von Gesundheitszeugnissen vor dem standesamtlichen Aufgebot

ist anzustreben. Wir brauchen deshalb Karteien der Erbkranken in besonderen Erbgesundheitsämtern. Nur so können die notwendigen Familienerhebungen unabhängig von den Angaben der Beteiligten vorgenommen werden. Wir brauchen aber auch besondere Untersuchungs- und Beratungsstellen, Erbkliniken — ob diese selbständig sind oder einer anderen Klinik angeschlossen werden, ist eine Frage 2. Ordnung —, in welchen neben den Fachärzten der medizinischen Disziplinen ein in der Erbpathologie geschulter Arzt wirkt. Erbgesundheitsamt und Erbklirik werden die hauptsächlichen Träger der Erbgesundheitspflege sein. Die Zusammenarbeit beider Stellen ist auch wichtig für die zukünftige Forschung. Das Forschungsmaterial darf sich nicht mehr aus einer Auslese „interessanter“ Fälle von Zwillingen oder Familien zusammensetzen. Das führt zu falschen Ergebnissen. Wir brauchen eine lückenlose Erforschung ganzer Volksgruppen. Dann wird das Fundament der Erblehre und der Rassenkunde unseres Volkes breiter und stärker. So wird die Ärzteschaft immer mehr in die Lage versetzt, die Aufgabe aufs beste zu erfüllen, die ihr der nationalsozialistische Staat übertragen hat und der zu dienen ihr höchste Pflicht ist: die erbliche Gesundheit und rassische Erneuerung des deutschen Volkes.

III.

Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten.

Von

Professor **O. Naegeli** (Zürich).

Referat.

Abbildungen siehe Naegeli, Allg. Konstitutionslehre, II. Aufl. Springer 1934.

1. Wesen und Entstehung der Erbkrankheiten.

Wenn ich nach den wissenschaftlichen und mehr theoretischen Ausführungen über die Erbkrankheiten der Herren Eugen Fischer und von Verschuer das Gebiet der Klinik und der praktischen Medizin betreue, so muß ich doch zu Anfang aller meiner Ausführungen mich zunächst über das Wesen dieser Erbkrankheiten auch als Kliniker noch äußern. Da kann ich namentlich auf Grund aller naturwissenschaftlichen Untersuchungen und Feststellungen nur mit dem allergrößten Nachdruck das eine herausheben: Erbkrankheiten sind ausnahmslos Variabilitäten in der genotypischen Anlage. Sie entsprechen den de Vriesschen Mutationen. Sie entstehen plötzlich, ohne ersichtbare Ursache, oder, wenn äußere Momente eine Rolle spielen, so steht es auch hier genau so wie bei den Mullerschen Feststellungen über die Häufigkeitsrate der Drosophilamutanten: Die Anlage ist alles, der Reiz quasi nichts, jeden-

falls unbedeutend und kann durch beliebige andere Reize ersetzt werden, weil die Mutation in ihren Richtungen sprungbereit ist. Warum aber der Sprung gerade so klein oder so groß und nicht anders ausfällt, das durchschauen wir nie, und diese Feststellung zwingt uns bei aller Freude über das tatsächlich gewonnene Neuland zur Bescheidenheit. Wir konstatieren Tatsachen; aber die wahren Ursachen sind uns völlig verborgen.

Entsprechend der de Vriesschen Mutation im Tier- und Pflanzenreich sehen wir auch plötzlich dominante Erbkrankheiten mit durchsichtiger Vererbung beim Menschen neu auftreten, die in der Ahnenreihe nicht nachgewiesen werden können. So ist ein großer Teil der echten Hämophiliefälle zum erstenmal in einer Familie nachweisbar. Fonio hat eben aus dem graubündnerischen Tale Bergell eine Hämophiliefamilie nachgewiesen, bei der die Krankheit erst zwei Generationen geht und vorher nicht bestanden hat. Ganz ähnlich verhält es sich bei gewissen Nervenkrankheiten, die dominant vererbbar sind und die nicht weit in den Generationen zurückverfolgt werden können, oder bei der Epidermolysis bullosa, die als völlige Neuerscheinung auftreten kann.

Genau wie bei den de Vriesschen Mutationen kann man auch bei den menschlichen Erbkrankheiten nur Tatsachen, aber nicht sichere Ursachen nachweisen, und dahingehende Behauptungen sind reine Hypothesen. Niemand hat es bisher gewagt, eine banale exogene Ursache, wie Tuberkulose oder Lues, für das Auftreten von Hämophilie oder von Kugelzellen oder von hereditären Nervenkrankheiten als verantwortlich hinzustellen. Absolut gewiß erscheint heute die Tatsache, daß eine Veränderung in den Genen bei diesen Erbkrankheiten vorhanden ist. Anders ließe sich eben nach dem heutigen Stande unseres naturwissenschaftlichen Wissens die Vererbung gar nicht begreifen; denn es gibt kein einziges gesichertes Beispiel der Vererbung erworbener Eigenschaften, und Agnes Bluhm kommt bei ihren ausgedehnten Untersuchungen an Mäusen, die über Generationen mit Alkohol oder Ricin vergiftet worden sind, zu der Auffassung, sie hätte mit diesen Giften eine Mutation, eine Idiokinese, erzeugt. Die Deutung dieser Versuche ist aber sehr schwierig und umstritten.

2. Häufigkeit der Erbkrankheiten.

Die Zahl der menschlichen Erbkrankheiten ist Legion. Ich habe Ihnen ein außerordentlich großes Verzeichnis in die Hände gegeben. Es ließe sich diese Zahl aber ohne jede Schwierigkeit verdoppeln und verdreifachen. Manches, was uns klinisch bisher als einheitlich vorgekommen ist, zerfällt bei wissenschaftlicher Prüfung in eine ganze Reihe von selbständigen Typen. So haben wir bereits eine Reihe von hereditären Nervenleiden, die bisher als Einheiten gegolten haben, in Vielheiten aufgespaltet, z. B. die Muskeldystrophien, die Choreaformen, und selbst bei den striären Choreaformen werden immer noch neue familiäre Typen beschrieben.

Die hämolytischen Anämien sind bereits in viele Typen von absoluter Erbkonstanz aufgespalten. Bei den Thrombocytopathien kennen wir bereits mehrere familiär völlig differente Typen. Bei den Knochen- und Gelenksaffektionen wurden durch die Röntgenuntersuchung eine Menge von Erbkrankheiten festgestellt, von denen wir bisher gar nichts wußten, weil ihre äußeren und klinischen Erscheinungen gering oder vollständig gleich null sind. Bei den vererbbaaren Starformen sind durch die Spaltlampenuntersuchung Dutzende von erbkonstanten familiären Kataraktarten nachgewiesen worden. So zeigt es sich, daß durch die Verfeinerung der Untersuchungsmethoden, wie sie die Neurologie, die klinische Hämatologie, die physiologische Chemie, die Radiologie usw. uns gebracht haben, immer mehr erbkonstante Typen auseinandergelassen werden müssen, und sicherlich wird später auch die Psychologie und Psychiatrie noch große besondere Gruppierungen vornehmen.

Man kann daher mit Bestimmtheit sagen, genau so wie in der Natur gewisse Pflanzen und Tiere, z. B. das Löwenmäulchen, die Ophrysarten, die *Drosophila*, zur Zeit große Variabilität aufweisen und sich in einer Mutationsperiode befinden, so muß man auch für den Menschen aus dieser Menge von Mutationen annehmen, daß die *Species homo sapiens* in einer Mutationsperiode sich befindet. Es ist die allgemeine Erfahrung der Naturwissenschaften, daß jüngere Arten diese Mutationsperioden aufweisen, während Tiere und Pflanzen, die aus früheren Erdperioden noch erhalten sind, solche Variabilität nicht mehr besitzen.

3. Der Grad und die Schwere der Abweichungen von der Norm.

Wenn Sie das Verzeichnis der wichtigsten Erbkrankheiten überblicken, so finden Sie sofort die allergrößten quantitativen Unterschiede. Manche erblich bedingte und erbkonstante Veränderungen sind außerordentlich unbedeutend. Wir nennen sie gewöhnlich Anomalien, und ich verweise auf die erste Seite meiner Ausführungen, z. B. auf die Zahnvarianten, auf die verwachsenen Augenbrauen, auf die Kopfglatze, auf die weißen Haarbüschel. Aber auch bei den Knochenaffektionen hat die Radiologie ganz harmlose erbkonstante Mutanten nachgewiesen, so das Auftreten von compactaähnlichen Inseln in der Spongiosa, die Osteopoikilie von Albers-Schönberg, und ähnliches. Auch bei den Nervenkrankheiten finden wir leichte Anomalien, die nichts Wesentliches bedeuten, z. B. das Kaumuskelzittern von Frey, dominant bei über 100 Verwandten nachgewiesen, und viele psychische Varianten, familiär vererbbar, sind derartig an der Grenze der Norm, daß wir überhaupt nicht klar entscheiden können, soll das nun als pathologisch angesehen werden. So strahlen dann diese Mutanten im größten Umfang vollkommen in den Bereich der Norm hinaus. Von familiären Schädeldeformitäten gibt es alle Übergänge über Abnormitäten zu besonderen familiär vererbbaaren Schädeltypen. Die Nase ist in ihrer Form so gut wie ausschließlich genotypisch bedingt und zeigt die größten Differenzen. Wir kommen auf diesem Weg auch vollkommen in den Bereich der Rassen hinein mit

ihren verschiedenen genotypisch bedingten Unterschieden, und Eugen Fischer hat Ihnen betont, daß auch alle Rasseeigenschaften als Genänderungen aufzufassen seien. Bei den Blutkrankheiten sehen wir, daß eine Abweichung der normalen Form der roten Blutkörperchen zu Ovalocyten nur höchst selten mit ungünstigen Erscheinungen beim Individuum verläuft. Von der Pelgerschen konstitutionellen Zweikernigkeit der Neutrophilen ist bisher nicht bekannt, daß sie für den Träger irgendwelche besondere Konsequenzen hätte. Andererseits kennen wir die allerschwersten, für den Menschen ungünstigsten Genänderungen, wie ganz besonders bei den hereditären Nervenkrankheiten; aber auch bei vielen Veränderungen des Skelettsystems, bei Blutkrankheiten, bei Ohren- und Augenaffektionen usw.

Angesichts dieser Unterschiede ist es begreiflich, daß die praktische Medizin diese Zustände verschieden benannt hat. Das, was für das Individuum ungünstig ist, wurde als Krankheit bezeichnet, und das darf man auch ruhig so weiter nennen; denn Krankheit ist ein rein praktischer Begriff. Andererseits wurden leichteste Varianten als Abnormitäten bezeichnet; auch diesen Begriff darf man ruhig beibehalten; aber vor allem muß man sich stets gegenwärtig halten, daß im Grunde genommen alle diese Varianten Genänderungen, de Vriessche Mutationen sind.

Wir wissen aus der naturwissenschaftlichen Forschung, daß die meisten Mutanten ungünstig sind, und wir können uns auch sehr gut vorstellen, daß eine Veränderung in einem außerordentlich kompliziert gebauten Organ wie dem Gehirn kaum etwas Günstiges darstellen wird. Es ist daher ohne weiteres einleuchtend, daß zufällige Mutationen in Genen, die für das Gehirn von entscheidender Bedeutung sind, häufig zu den schwersten Störungen führen müssen, weil sie in die Harmonie der Ganzheit fast immer eine Disharmonie hineinschleudern. Damit hat die Leibnitzsche Trilogie noch nach fast 3 Jahrhunderten eine gewisse naturwissenschaftliche Bestätigung gefunden. Wir können auch begreifen, daß das Auftreten von Mutanten in innersekretorischen Organen sofort schwerste Allgemeinveränderungen herbeiführen wird. In dieser Hinsicht zeigt uns vor allem die atrophische Myotonie schwerste innersekretorische Veränderungen in den Keimdrüsen, in der Thyreoidea, in der Muskulatur, im Skelettsystem, im Stoffwechsel, in der spezifischen Kataraktbildung und auch ganz besonders in den cerebralen Funktionen. Dennoch gibt es auch günstige Mutanten; nur nehmen wir sie als ganz selbstverständlich hin, wenn z. B. im Laufe der Evolution das Gehirn immer höher differenziert wird, wenn z. B. die optischen Zentren immer mehr kranial verlegt und immer mächtiger und differenzierter entwickelt werden, denn dabei ist das Ganzheitsproblem gewahrt. Dieses Beispiel liegt nicht außerhalb der hier erörterten Probleme; denn wir kennen auch für die Evolution der Arten und der Organe keine anderen als die naturwissenschaftlichen Gesetze, und diese Gesetze zeigen, daß jede vererbare Änderung nach dem Stand unseres heutigen Wissens nur durch Mutation erreicht wird.

4. Familiärer Typus.

Ich habe oben betont, daß viele Erbkrankheiten in zahlreiche, unter sich verschiedene, aber erbkonstante Typen aufgespaltert werden müssen. Die Unterschiede gehen aber in dieser Hinsicht noch weiter, indem bei gewissen Familien klinisch ganz besonders schwere oder ganz besonders leichte familiäre Typen vorkommen. Das gilt im weitesten Umfang, so für das Nervensystem, besonders bei der Syringomyelie mit dem Status dysraphicus von Bremer, aber auch beim Friedreich (Rombold), ferner bei der Otosklerose, dann bei der Hämophilie, bei der man in klarer Weise familiär schwere und familiär leichte Prägung unterscheiden kann. Besonders klassisch tritt es hervor bei der Kugelfellenanämie, der konstitutionellen hämolytischen Anämie. Hier kenne ich in Zürich eine Familie, bei der alle fünf Kinder bei der Geburt aufs schwerste krank gewesen und von denen vier nach kurzer Zeit gestorben sind. Andererseits gibt es familiär ganz leichte Formen, z. B. in Württemberg, die nur durch genaue Untersuchungen entdeckt werden können, und man kennt ja den Ausspruch von Chauffard über diese Krankheit, der dahin geht, die Patienten sind mehr gelb als krank. In dieser Form hat der Satz aber keine allgemeine Gültigkeit.

5. Lokalisation der Mutationen.

Die mutativen Veränderungen, wie sie in den Erbkrankheiten zum Ausdruck kommen, können außerordentlich verschieden lokalisiert sein. Manchmal ist die Änderung nur ganz eng lokalisiert, z. B. betrifft sie nur die Form der roten Blutkörperchen, soweit wir das durchschauen. So kennen wir heute die Sichelzellen, die Kugelfellen, die Ovalocyten, und können diese Mutationen mit großer Sicherheit erfassen. Aber die klinische Forschung zeigt uns, daß diese in ihrer äußeren Form veränderten Zellen in ihrer Struktur doch viel stärker getroffen sind; diese Blutkörperchen lösen sich viel leichter auf, so daß hämolytische Anämien entstehen, wenn zu der veränderten Gestalt der roten Blutkörperchen noch exogene Faktoren hinzutreten. Diese äußeren Realisationsfaktoren sind vor allem septische Infekte, mitunter schon ganz leichte Anginen, psychische Erregung, Gravidität, und öfters können wir die Realisationsfaktoren nicht erkennen, so daß es möglich wäre, daß sie zu unbedeutend sind, um aufzufallen. Die Anlage wäre also wiederum so gut wie alles, der Manifestationsfaktor häufig banal und geringfügig, und der auslösende Reiz ist durchaus unspezifisch und kann in der verschiedensten Art auftreten.

Auch im Knochensystem und in den Sinnesorganen, z. B. im Auge, kann die Mutation wiederum außerordentlich eng lokalisiert sein und den allgemeinen Zustand wenig oder gar nicht berühren.

Anders ist es vielfach bei Mutationen, die das Zentralnervensystem befallen. Hier ist weite Auswirkung etwas sehr Gewöhnliches auf die verschiedensten Systeme im Gehirn, im Rückenmark, in die peripheren Nerven und in die Muskulatur, und ganz analog steht es bei den Ver-

änderungen, die anscheinend in den innersekretorischen Organen oder den diesen übergeordneten Zentren ihren Sitz haben.

Sehr viele Erbkrankheiten zeigen Keimblattwahl oder sogenannte Segmentwahl nach den Auffassungen von Schaffer, z. B. familiäre lumbosakrale Syringomyelie als die seltenere Ausnahme gegenüber den häufigen cervicalen Formen. Die Schaffersche Theorie erweist sich als in weitem Umfang richtig. Wenn wir (siehe Übersicht der Erbkrankheiten) die einzelnen Systeme prüfen, dann erkennen wir, daß in den mesenchymalen Systemen die Erbkrankheiten vielfach auf mesenchymale Anteile der Organe beschränkt sind. Besonders tritt das bei den Knochen- und Gelenksaffektionen und bei den Blutkrankheiten in aller Klarheit hervor. Dagegen ist bei den ektodermalen Heredopathien das Schaffersche Gesetz zwar auch für einen Teil der Fälle geltend, aber es gibt doch hier gerade nicht selten auch Ausnahmen, und man trifft gelegentlich Kombinationen, die uns heute noch schwer verständlich sind. Es ist unsere Aufgabe, diese Fragen unvoreingenommen zu prüfen, zunächst Tatsachen festzustellen, und erst mit Hilfe von Erfahrungen, die aus dem Gesamtgebiet der Naturwissenschaften gewonnen werden, später an eine Deutung heranzutreten. Aus all diesen Überlegungen und Prüfungen der Erbkrankheiten bei einzelnen Systemen geht aber mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß außerordentlich häufig eine isolierte Störung besteht, und daß in keiner Weise der ganze Organismus betroffen oder verändert wäre.

6. Problem der Konduktoren.

Wir wissen, namentlich von der Hämophilie her, daß die Konduktorinnen als nicht krank betrachtet werden. Nie ist es bisher vorgekommen, daß eine Frau wegen Hämophilie verblutet ist; nie hat sich bei einer Frau ein hämophiler Gelenkserguß gezeigt. Aber trotzdem sind auch die Konduktoren und Konduktorinnen, wie die neueren Forschungen ergeben, nicht völlig normal und wissenschaftlich gesprochen mutiert, sind Bastarde, Heterozygoten. Eugen Fischer hat Ihnen das schon ausgeführt. Freilich müssen ganz besonders feine Untersuchungsmethoden herbeigezogen werden, um diese „Krankheit“ zu beweisen, so die Verfeinerung in der Untersuchung der Gerinnung, oder bei der hämolytischen Anämie (Kugelmellenanämie) die Prüfung auf die Größe und das Volumen der roten Blutkörperchen und die feinere Prüfung auf die osmotische Resistenz. Bei den Nervensystemaffektionen wird durch sorgfältige Familienforschung bei der Syringomyelie auch ein leichter Grad des Bremerschen Status dysraphicus erkannt. Bei der Recklinghausenschen Krankheit erfaßt heute der Dermatologe die Konduktoren durch das Auffinden von sommersprossenähnlichen Veränderungen, die den Neurinomen entsprechen. Bei der atrophischen Myotonie erkennt der Augenarzt die Überträger an einer charakteristischen Kataraktform und der innere Kliniker kann auch durch andere oben erwähnte Erscheinungen die Überträger feststellen.

Es wird eine Hauptaufgabe der Medizin in Zukunft sein, diese Konduktoren durch die genaueste Kenntnis der Erscheinungsform und durch die Verfeinerung der Untersuchungstechnik zu erkennen und damit in viel wirkungsvollere Weise der immer weiteren Ausbreitung der Erbkrankheiten entgegenzutreten. Angesichts der Tatsache aber, daß die Konduktoren prinzipiell verändert und prinzipiell auch krank sind, verlieren die Begriffe von Geschlechtsbegrenztheit und von Dominanz und Recessivität ihre prinzipielle Bedeutung und haben nur noch einen quantitativen Wert, was ich hier doch ganz besonders hervorheben möchte. Auch in den Naturwissenschaften kann man Konduktoren, die man hier Bastarde nennt, mitunter an außerordentlich geringfügigen und an sogar nur vorübergehend in Erscheinung tretenden Veränderungen erkennen. Ein Beispiel dieser Art ist der Nesselbastard von Correns.

7. Manifestationsfaktoren der Erbkrankheiten.

Viele Veränderungen der Gene bedeuten zunächst nur Anlagen, Dispositionen, und brauchen zu ihrem Deutlichwerden Manifestationsfaktoren. Freilich äußern sich solche häufig schon in der Fötalzeit. Später spielt dann ganz besonders die Peristase, wie Ihnen von Verschuer geschildert hat, eine große Rolle. Aber zu diesem Moment tritt noch die normale Altersevolution des Menschen als manifestationsbegünstigend hervor. Nur so können wir erklären, daß manche Erbkrankheiten außerordentlich typisch an ein bestimmtes Alter gebunden sind. Die Chorea ist beim kindlichen Gelenkrheumatismus etwa bis zum 17. Lebensjahr eine außerordentlich häufige Komplikation. Bessau hat von der Leipziger Kinderklinik eine Statistik gegeben, nach der nahezu $\frac{1}{3}$ der Kinder mit Gelenkrheumatismus später Chorea bekommt. Bei über 700 Fällen von Polyarthritiden meiner Klinik, bei Erwachsenen dagegen, ist noch nicht ein einzigesmal auch nur eine Andeutung von Chorea gesehen worden.

Schon den alten Ärzten, vor allem dem berühmten Göttinger Kliniker Osiander, war es klar, daß das Alter seine besonderen Krankheiten und Krankheitsreaktionen hat, und zwar nicht nur in psychischer, sondern auch in somatischer Hinsicht. Die multiple Sklerose beginnt fast immer nach der Pubertät. Bei Kindern ist bisher kein sicherer Fall in der Weltliteratur gefunden (Feer). Vor dem 17. Lebensjahr habe ich keine Erkrankung gesehen und auch keine, die sicher nach dem 40. Jahr begonnen hätte. Eine solche Feststellung spricht mit außerordentlicher Wahrscheinlichkeit für konstitutionelle Momente.

Die perniziöse Anämie ist im Kindesalter vor dem 8. Lebensjahr nicht bekannt, in der Jugend und bis zum 30. Jahre immer noch sehr selten, wird erst vom 50.—60. Lebensjahr an häufiger, wiederum ein Hinweis auf konstitutionelle Anlagen, die ja bei der Sippschaftsforschung heute in ca. 8% der Fälle nachgewiesen sind.

Sehr bekannt ist das späte Auftreten der Huntington'schen Chorea, und so ließe sich noch außerordentlich vieles und diagnostisch sehr wichtiges über das Altersauftreten von Erbkrankheiten sagen. Ich muß auf die 2. Auflage meiner Allgemeinen Konstitutionslehre verweisen.

8. Praktisch-klinische Bedeutung dieser Probleme.

Die klinische Bedeutung des medizinischen Wissens in all diesen Problemen ist außerordentlich groß. Der Ursachenbegriff wird bei vielen Krankheiten völlig anders gefaßt werden. Man wird größtes Gewicht auf die Erfassung der abortiven und schwach ausgeprägten Fälle legen. Man wird bei diagnostisch schwierigen Nervenkrankheiten auch die Familienglieder untersuchen müssen und dann zu einer sicheren Diagnose kommen. Man wird bei Blutdrucksteigerung heute dem konstitutionellen Faktor die Hauptbedeutung beilegen, während man vor 10 Jahren solche Gedankengänge noch nicht im entferntesten gehabt hat.

Man wird überhaupt das ganze Problem der Vererbung und der Erbkrankheiten in einem ganz anderen Licht sehen und wird die oberflächlichen und völlig falschen Auffassungen der Degenerationszeichen und namentlich des Status degenerativus von Julius Bauer vollkommen ablehnen. Solche Gedankengänge sind nicht naturwissenschaftlich begründet, spekulativer Natur und durch die heutige genetische Forschung vollkommen widerlegt. Wie schwer vielfach die Irrtümer gewesen sind, zeigt die Bezeichnung methylenblaue Entartung der roten Blutkörperchen für Zellen, die wir als Reticulocyten heute als die sicheren Erscheinungen der Regeneration ansehen oder die Bezeichnung kameloide Degeneration der Erythrocyten für die Ovalocyten, die fast immer harmlose Mutation bedeuten. Auch für Begutachtung, soziale Versicherung und Eugenik wurden die Probleme viel tiefer erfaßt.

Alles in allem können wir sagen, daß die heutigen Auffassungen in diesem ganzen Gebiet der Vererbung auch für den praktischen Arzt zu einer außerordentlichen Vertiefung unseres Wissens und zu einem weit höheren biologischen und naturwissenschaftlichen Stande unserer Auffassungen geführt haben. So sind jetzt alle diese Probleme auf den einzig tragbaren Boden gestellt worden, auf den Boden der Naturwissenschaften.

Genotypische Varianten, Mutationen, Erbkrankheiten beim Menschen.

Äußere „Anomalien“¹.

Abnorme Haarfarben in Büscheln (Familie der Herzoge von Rohan), ebenso in vier Generationen (Hecht) usw. = *circumscripter Albinismus*.

Vererbte Kopfglatze.

Präsenile Alopecie.

Ringelhaarbildung (mehrere Generationen).

¹ Siehe vor allem E. Fischer: Versuch einer Genanalyse beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der anthropologischen Systemrassen. Z. Abstammungslehre 54, 127 (1930).

Verwachsene Augenbrauen, nach der Zwillingsforschung dominant. Konstitutionelle hereditäre weite Augendistanz (Kongreßzbl. inn. Med. 65, 340).

Vererbare abnorme Gestaltungen der Ohrmuscheln, familiär oft konstant (Leicher).

Angewachsenes Ohr läppchen, recessiv gegenüber freies Ohr läppchen (dominant).

Stark abstehende Ohren (Richter, vier Generationen), auch sonst dominant.

Große Nase, vier Generationen dominant (Denson), wie die Nasenform überhaupt fast ausschließlich genotypisch bedingt ist.

Öffnung des Ductus parotideus (Stenosis) am Mundwinkel, drei Generationen dominant (eigene Beobachtung).

Verdickte Oberlippe.

Hängende Unterlippe (bei den Habsburgern), dominant.

Familiäre Unterlippenfistel.

Lingua geographica (Baur).

Lingua plicata.

Zahnvarianten, z. B. Tuberculum an den Zähnen, z. B. Tuberculum Carabelli (Höcker auf der Gaumenseite des ersten oberen Molarzahnes, besonders bei Europäern nicht selten), bei erbgleichen Zwillingen 99%, bei erbungleichen nur bei 47% bei beiden Paarlingen.

Trema (abnorme Distanz zwischen den Schneidezähnen (in Generationen nachgewiesen: Leicher).

Gesundbleiben und Kariöswerden der Zähne in erster Linie familiär-konstitutionell bedingt (Vogt und Stoppani).

Sommersprossen (Epheliden).

Abnorme Hautfärbungen.

Sogenannter Mongolenfleck = dunkler Säuglingsfleck, Sakralfleck.

Krallenmenschen.

Hypertrichosis, dominant und recessiv.

Hypertrophische Hängebrust bei erbgleichen Zwillingen (Birkenfeld).

Hyperthelie (überzählige Brustwarzen).

Gynäkomastie.

Schweißfüße und Schweißhände.

Dreiphalangendaumen (auch bei Tieren).

Variationen der Wirbelsäule, Lumbalisation, Sakralisation, Reduktion der Rippen, der Wirbelsäule, Halsrippen, alles bedingt durch ein Allelenpaar, kranialer, dominanter und caudal recessiver Typ der Gestaltung (Kühne¹).

Leistenhernien, oft progressiv, dominant.

Dupuytren'sche Contractur.

Partieller Albinismus.

¹ Kühne: Z. Morph. u. Anthrop. 30 (1932).

Knochen-, Gelenks- und Muskelaaffektionen¹.

1. Knochendefekte, Strahldefekte der Extremitäten im Gegensatz zu Queramputationen, z. B. Radius, Fibula-, Patella- usw. -defekte.
2. Angeborener Schulterhochstand.
3. Osteopoikilie (Albers-Schönberg, 1916), harmlos, Auftreten von compactaähnlichen Inseln in der Spongiosa.
4. Erbliche Schmelzunterentwicklung (Pflüger).
5. Muskeldefekte, z. B. Pectoralis — bei Thomsenscher Myotonie gelegentlich und dann in der Familie Alternieren zwischen Myotonie und Muskeldefekt.
6. Angeborener muskulärer Schiefhals.
7. Trichterbrust, dominant.
8. Spaltfuß und Spalthand, dominant.
9. Knickfuß, Hackenfuß, Hohlfuß, mit und ohne Hammerzehen.
10. Klumpfuß, Sammelbegriff, konstitutionell vererbbar, aber auch fetal exogen entstanden, Erbgang verschieden. Analog Klumphand und analoge Varus- und Valgusbildungen.
11. Syndaktylie, ein Typ mit besonderen Schädeldeformitäten.
12. Brachydaktylie, dominant, dabei die befallenen Geschwister stets kleiner.
13. Polydaktylie, dominant, oft mit Syndaktylie.
14. Arachnodaktylie.
15. Familiäre laterale Deviation der distalen kleinen Fingerglieder, Klinodaktylie.
16. Daumenabnormitäten (daher die Namen: Daimler, Dimmler usw.).
17. Kamptodaktylie (Versteifung im Kleinfinger), dominant, sehr häufig, gelegentlich mit absoluter Penetranz (alle zehn Geschwister).
18. Hammerzehen, dominant.
19. Rudimentäre Finger.
20. Konstitutionelle Verbildung der Hände und Füße in verschiedenen Typen (Valentin, Orell).
21. Abnorme, vererbare Schädelformen, schließlich in allen möglichen Abstufungen bis zu normalen familiären Schädeltypen.
22. Vererbare Mißbildungen des Gesichts von bestimmtem, konstantem Typus.
23. Turmschädel (Sammelart), wohl meist sekundär entstanden, innersekretorisch bei konstitutioneller-hämolytischer Anämie, außerdem exogen und endogen, endogen in einer Familie vier Generationen, kombiniert mit Syndaktylie und gekrümmten Fingern (Saethre) (siehe besonders Günther²), wohl sehr ähnlich der

¹ Aschner, B. und Engelmann: Konstitutionspathologie in der Orthopädie. Berlin: Julius Springer 1928. — Crouzon: Maladies famil. Paris: Masson & Co. 1929. — Bauer, K. H.: Konstitutionsforschung beim Menschen. Z. f. Zücht.kunde 1926 I. Allgemeine Konstitutionslehre in Deutsche Chirurgie. Herausgegeben von Kirschner und Nordmann. — Valentin: Konstitution und Vererbung in der Orthopädie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.

² Günther: Erg. inn. Med. 40.

24. Akrozephalosyndaktylie von Apert.
25. Gewisse Skoliosen und statische Deformitäten als erbliche Affektion.
26. Klippel-Feilsches Syndrom (Synostosis der Halswirbel).
27. Synostosis radioulnaris und andere Synostosen.
28. Volkmannsche Sprunggelenkmißbildung.
29. Dysostosis craniofacialis (Crouzon).
30. Dysostosis cleidocranialis, verschiedene Typen, Typ Klar, Typ Hurter mit psychischen Störungen, dabei auch an anderen Knochen und an den Zähnen vererbte Anomalien.
31. Osteoarthropathie Schinz-Furtwängler, recessiv in verschiedenen Typen.
32. Kongenitale Hüftgelenkluxation, Erbgang verschieden, und andere Luxationen: Lux. radii cong., Lux. patellae.
33. Konstitutionelle Exostosen, dominant.
34. Kartilaginöse Exostosen, dominant, gelegentlich halbseitig.
35. Erbliche Gelenks- und Nagelaffektionen (Turner).

Auch für Rachitis und Arthritis deformans werden vielfach neben exogenen noch endogene vererbte Faktoren angenommen, desgleichen für Pagetsche Ostitis deformans, bei der öfters Heredität oder familiäres Vorkommen bewiesen ist, und bei der exogene Faktoren nicht durchsichtig vorliegen.

36. Konstitutionelle familiäre Bechterewsche Wirbelsäulenversteifung (mehrfach beschrieben).
37. a) Perthessche, Schlattersche, Köhlersche Krankheit¹.
b) Osteochondritis dissecans.
38. Dystrophia periostalis hyperplastica (Dzierzynski).
39. Ostéoarthropathie hypertrophiante (P. Marie).
40. Pléostéose familiale (Léri), oft mit anderen Anomalien kombiniert.
41. Hereditäre symmetrische Ostitis (Camurati).

Systemaffektionen:

42. Osteogenesis imperfecta, dominant, öfters letale Faktoren, Osteospathyrosis, wahrscheinlich nur Spätform der vorhergehenden Affektion.
43. Chondrodystrophie, auch bei vielen Tieren, mehrfach bei Zwillingen, gelegentlich halbseitig, öfters mit letalen Faktoren, oft mit Kleinwuchs (Hofzwerge).
44. Marmorknochen, recessiv.
45. Enchondromatosis, dominant.
46. Bestimmte Arten von Zwergwuchs (Genese aber verschieden!) „Hypophysärer Zwergwuchs Hanhart, polytop in Appenzell, Samnaun und Insel Veglia bei Fiume.

¹ Z. B. Acta orthop. scand. 4 (1933).

Blutanomalien und Blutkrankheiten und konstitutionelle Affektionen der Gefäße und der Reticulumzellen¹.

1. Sichelzellengestalt der Erythrocyten und Sichelzellenanämie.
2. Ovaleozytose der roten Blutzellen und Anämie, einst als kameloide Degeneration (Goltz) bewertet.
3. Konstitutionelle Kugelfellenanämie mit hämolytischen Prozessen, Milzvergrößerung und Ikterus.
4. Megalo-Elliptozytose der Erythrocyten bei perniziöser Anämie.
5. Pelgersche konstitutionelle Zweikernigkeit der Neutrophilen.
6. Konstitutionelle Übersegmentation der Neutrophilen bei perniziöser Anämie, mit konstant gleichmäßiger regelmäßiger Bildung der Segmente im Gegensatz zu der unregelmäßigen Übersegmentation bei Infektion und Intoxikation.
7. Thrombopathien, mehrere erbkonstante Arten, bei manchen besondere Typen der Blutplättchen, z. B. Thrombasthenie Glanzmann, Typ von Willebrandt-Jürgens (Aalandsinseln, Finnland, Leipzig) und weitere Typen Naegeli.
8. Hämophilie.
9. Perniziöse Anämie mit endogenen Faktoren, dazu noch exogen wirksame Momente, z. B. Bothriozephalus.
10. Perniziosaähnliche konstitutionelle familiäre Kinderanämie von Fanconi, mit Mikrozephalie, abnormer Pigmentierung und Testishypoplasie, bei allen Giedern der Familie gleich, mit Penetranz.
11. Typ Cooley, infantile, konstitutionelle vererbare Anämie mit Megalosplenie (Italien, Dalmatien).
12. Konstitutionelle familiäre hypochrome Anämie.
13. Chlorose.
14. Konstitutionelle familiäre Polyzythämie.
15. Konstitutionelle familiäre infantile Polyzythämie (Wieland), im badischen Wiesental.
16. Porphyrie als Konstitutionsanomalie im Hämoglobinstoffwechsel.
17. Konstitutionelle Teleangiektasien.
18. Oslersche Krankheit.
19. Angiomatosen als oft systematisierte Affektion.
20. Retikulosen als Gauchersche Krankheit.
21. Retikulosen als Niemann-Picksche Krankheit, oft mit Tay-Sachscher Amaurose und Idiotie.
22. Familiäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie, gelegentlich bei Gravidität oder bei den Menses auch klinisch manifest.

Noch wenig bewiesen:

Konstitutionelle familiäre Leukämie.

Konstitutionelle familiäre Eosinophilie.

¹ Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Emile-Weil et Pollet: Le sol hématique. Sang 1927 I. — Rolleston: The hereditary factor in some diseases of the haemopoietic system. Bull. Johns Hopkins Hosp. 43, 61 (1928).

Konstitutionelle familiäre Jaksch-Hayemsche Anämie (Kongreßzbl. inn. Med. 71, 106).

Konstitutionelle autotoxische Methämoglobinämie.

Heredopathien des Nervensystems.

1. Hereditärer Tremor.
2. Kaumuskelzittern, dominant bei über 100 Verwandten (Frey).
3. Hereditäre Migräne.
4. Familiäre periodische Extremitätenlähmung.
5. Familiäre rezidivierende Facialislähmung [+ Arthritis + angio-neurotisches Gesichtsoedem + Lingua plicata (Rosenthal)].
6. Familiäre Trophoneurose der Extremitäten (Weitz).
7. Vegetative Stigmatisation des visceralen Nervensystems mit großen Manifestationsschwankungen.
8. Neurosen aller Art, sehr häufig auf konstitutioneller familiärer Grundlage.
9. Renten neurosen [bis 74% familiäre Belastung mit psychischen und neurotischen Anomalien (Wagner)].
10. Geisteskrankheiten, besonders Schizophrenie und manisch-depressives Irresein (familiär nach Schwere und Häufigkeit verschieden), so besonders Wagner-Jauregg.
11. Bestimmte familiär gehäufte Epilepsien, auch hier familiär in Schwere und Häufigkeit verschieden.
12. Konstitutioneller Schwachsinn.
13. Stottern, (z. B. Stammbaum Kongreßzbl. inn. Med. 65, 513).
14. Doppelseitige familiäre Athetose.
15. Familiäre Atrophia olivo-ponto-cerebellaris.
16. Familiäre subakute myoklonische Dystonie (Dawidenkow).
17. Spastische familiäre Pseudosklerose (Jacob).
18. Familiäre Narkolepsie (Kongreßzbl. inn. Med. 64, 557).
19. Myoklonusaffektionen (Unverricht-Lundborg), mit Demenz, geographisch sehr lokalisiert und sehr verschiedene Erbtypen.
20. Familiäre Amaurose + Idiotie, oft mit Retikulosen und oft mit atypischen Fällen als infantile (Tay-Sachs) und als juvenile Form (Spielmeyer-Vogt-Stock).
21. Mongoloid (zweimal bei erbgleichen Zwillingen festgestellt).
22. Glioma retinae, aber nur sehr selten familiär, einmal in großer Häufigkeit in einer Familie.
23. Friedreichsche Krankheit, recessiv, sehr häufig atypische, milde familiäre Erkrankungen.
24. Zerebellare hereditäre Ataxie (Pierre Marie), dominant, in familiär differenten Typen (Dawidenkow).
25. Heredopathie von Werthemann, Affektion der Stammganglien, des Kleinhirns, des Rückenmarks, der peripherischen Nerven und der Muskulatur.
26. Huntingtonsche Chorea mit Demenz.
27. Dystrophia musculorum progressiva, in vielen abweichenden Formen, daneben auch + spinale Symptome + Idiotie usw.

28. Spinale progressive Muskelatrophie in verschiedenen Arten.
29. Neurale Muskelatrophie (Charcot-Pierre Marie), nach Dawidenkow acht verschiedene familiäre Typen.
30. Familiär hypertrophische Neuritis (Crouzon), dominant, sehr verschiedene Typen.
31. Thomsensche Krankheit, geographisch besonders Norddeutschland, familiär auch gutartiger Verlauf, z. B. Stattmüller, 1923.
32. Atrophische Myotonie, geographisch besonders Süddeutschland und Schweiz, große Manifestationsschwankungen, oft milde Fälle, z. B. nur Katarakt, oft innersekretorische Affektion, Thyreoidia, Testis, oft psychische Störungen und Demenz.
33. Familiäre Paralysis agitans, relativ früh beginnend, oft mit anderen Heredopathien.
34. Pseudosklerose (Wilsonsche Krankheit), mit sehr verschiedener Manifestationsäußerung, siehe Lüthy.
35. Syringomyelie und Status dyraphicus, als leichte Formen (Bremer); familiär lumbosakrale Formen (Wagner, 1932).
36. Pelizäus-Merzbachersche Krankheit (Nystagmus + Spasmen + geistige Störungen).
37. Familiäre spastische Spinalparalyse, oft abortive Formen, z. B. Kongreßzbl. inn. Med. 58, 397; oft auch cerebrale Prozesse oder öfters auch andere medulläre Bahnen betroffen; wahrscheinlich (Curtius) auch als polyphäne Äußerung.
38. Mikrozephalie.
39. Lawrence-Biedl-Raabsche Zwischenhirnaffektion (Kombination von Retinitis pigmentosa + Fettleibigkeit + sexuelle Hypoplasie + Polydaktylie + Schwachsinn).
40. Amyotrophische Lateralsklerose; familiäre Formen haben längeren Verlauf.
41. Picksche Krankheit.
42. Recklinghausensche Krankheit, familiär schwere und familiär leichte Form, viele abortiv und sehr leicht.
43. Tuberosöse Sklerose, familiäre hereditäre Formen, z. B. Koenen, Kongreßzbl. inn. Med. 68, 542.
44. Encephalitis periaxillaris diffusa (Schilder).
45. Familiäre Heredopathie, symptomatologisch ähnlich multipler Sklerose, verschiedene Typen, Typ Pesker, Typ Cestan et Guillain.
46. Striäre familiäre Affektionen in zahlreichen Typen.
47. Familiäre Ophthalmoplegien.

Heredopathien in der Augenheilkunde¹.

Retina:

Pigmentarmut der Netzhaut.

Maculalosisigkeit und isolierter Bulbusalbinismus (geschlechtsgebunden-recessiv).

¹ Vogt, A.: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie. 2. Aufl. 1931.

Pigmentdegeneration der Retina (Retinitis pigmentosa).
 Tapeto-retinale Heredopathie der Netzhaut (im Tessin z. B. geographisch beschränkt, Klainguti).
 Präsenile und senile Maculadegeneration, oft familiär in identischer Form (A. Vogt¹).
 Angiomatosis retinae (Hippel-Lindau),
 Daltonismus.
 Totale Farbenblindheit.
 Hemeralopie.

Opticus:

Hereditäre Opticusatrophie (Lebersche Krankheit).

Linse:

Dutzende von Stararten, wie Schichtstar, Spießstar, Cataracta pulverulenta, vorderer Polstar, Koronarkatarakt, angeborener Kernstar, Cataracta senilis (Speichenstar, Kernstar), familiär oft auch in familiär identischer Form (A. Vogt¹) des speziellen Erbstars.
 Mikrophakie.
 Sphärophakie.
 Ektopie der Linse.
 Hereditäre spontane Linsenluxation.

Iris:

Ectopia pupillae.
 Iriskolobom.
 Aniridie.
 Mischfarben der Iris vererbbar, oft in familiären Typen vererbbar.
 Konstitutionelle familiäre Anisokorie (Curtius und Decker), in den Familien außerdem viele andere Heredopathien.
 Flocculi iridis.

Hornhaut:

Mikrocornea }
 Makrocornea } mit ganz verschiedenen Erbgangstypen.
 Astigmatismus.
 Keratokonus.

„Degeneratio corneae“ { knötchenförmige } als familiär besondere Arten.
 { gitterige }
 { fleckige }

Arcus juvenilis.

Muskeln:

Strabismus concomitans.

Innervation:

Rezidiv. Oculomotoriuslähmung.
 Familiäre Ophthalmoplegie nucleärer Genese.
 Nystagmus, konstitutionell.

Refraktion:

Myopie (Häufung bei Intellektuellen).
 Hyperopie (Häufung bei Schwachsinnigen).

¹ Vogt, A.: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie. 2. Aufl. 1931.

Tränenapparat:

Hereditäre Dakryozystoblenorrhöe bei partieller Aplasie des Tränenkanals.

Glaukom und Hydrophthalmus.**Heredopathien des Gehörorgans¹, von Nase und Hals¹.**

1. Fistula auris et auriculae cong., sogar Grad der Mißbildung familiär (Schüller²).
2. Genuines Cholesteatom (Albrecht).
3. Heredopathia acustica [acustico-retino-cerebro-spinalis (Hammer-schlag)] und Taubstummheit; Akustikusaffektion, recessiv, gelegentlich verbunden mit Retinitis pigmentosa und Albinismus, Oligophrenie und spinalen Zeichen. Oft als sporadische Taubstummheit bezeichnet, kann aber in Dörfern mit Inzucht gehäuft auftreten (Hanhart); dagegen ist die sogenannte endemische Taubstummheit in Kropfgebieten (auch hier fast immer sporadisch) nicht vererbbar.
4. „Heredopathia cochleae“ = konstitutionelle Innenohrschwerhörigkeit, Typen Scheibe und Lange als die milderer Formen, Typ Mondini (auch mit Sacculusaffektion) viel schwerer, nur 1¹/₂ statt 2¹/₂ Schneckenwindungen.
5. Progrediente familiäre Schwerhörigkeit, öfters mit Oligophrenie.
6. Otosklerose, dominant oder häufiger recessiv:
 1. isoliert, oft mit gleichzeitiger Affektion des Acusticus,
 2. mit blauen Skleren und Knochenbrüchigkeit,
 3. mit Knochencysten, Lipodystrophie und psychischen Störungen.
7. Exostosen des äußeren Gehörganges, dominant, bei peruanischen Indianern bei 10–15% vorhanden.
8. Atrophische Rhinitis.
9. Familiäre Anosmie.
10. Angeborene Halsfistel.

Heredopathien in der Dermatologie³.

Recklinghausensche Neurofibromatosis, große Manifestationschwankungen, abortiv nur ephelidenartige Flecken bei Konduktorinnen.

¹ Albrecht: Über Konstitutionsprobleme in der Pathogenese der Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten. Z. Hals- usw. Heilk. 29 (1931). — Bauer, J. u. Stein: Konstitutionspathologie in der Ohrenheilkunde. Berlin: Julius Springer 1926. — Leicher: Die Vererbung anatomischer Variationen der Nase, ihrer Nebenhöhlen und des Gehörganges. München: J. F. Bergmann 1928. — Siemens: Vererbungs- und Konstitutionspathologie des Ohres und der oberen Luftwege. Z. Hals- usw. Heilk. 29 (1931).

² Schüller: Münch. med. Wschr. 1929, 160.

³ Ich folge im wesentlichen den ausgezeichneten kritischen Ausführungen von Siemens: Die Vererbung in der Ätiologie der Hautkrankheiten. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 3. Bd. 1929 und Arch. f. Dermat. 160 (1930). Die Erkennung und Sichtung vieler ungeklärter Heredopathien hat Siemens vor allem auch durch die Zwillingsforschung gefördert. Es zeigt sich, wenn ich hier auch nur die wichtigsten und gesichertsten Heredopathien wiedergebe, daß zweifellos durch weitere Forschungen noch manche Krankheit in erbbiologisch, genetisch und klinisch verschiedene erbkonstante Arten zerlegt werden muß, so daß wir wohl in Kürze vielen hundert bewiesener Heredopathien der Haut gegenüberstehen.

Angiosen:

Erythema fugax, Affekterythem.

Cutis marmorata.

Acrocyanose.

Gewisse Teleangiektasien, besonders der Wangen, aber auch an anderen Orten und oft familiär an gleicher Stelle.

Varizen der Beine. Status varicosus (Curtius).

Oslersche Krankheit.

Idiosynkrasien (Urticaria), konstitutionelle Faktoren.

Naevus angiomaticus (Hecht).

Quinckesches Ödem.

Milroysche Krankheit (Elephantiasis congenita).

Familiäre poikilodermieartige Hautaffektion (Jessner).

Bullosen:

Epidermolysis bullosa in verschiedenen Arten.

Follikulosen und Idrosen:

Acne rosacea (noch nicht sicher).

Acne vulgaris, durch Zwillingsforschung genotypische Komponente erwiesen.

Milien (Hornzysten).

Atherome (Epidermoide).

Hyperidrosis der Hände und Füße.

Pigmentosen:

Melanismus, erbliche Bedingtheit bei exogener Reaktion, besonders bei den Rehobother Bastarden erwiesen, dominant.

Xanthosis.

Chloasma, gewisse Fälle.

Epheliden (geringgradige Korrelation mit heller Augenfarbe).

Epheliden an abnormen Stellen.

Albinismus, recessiv, oft mit Nystagmus, Tremor und Amblyopie, Astigmatismus und Hyperopie oder Myopie.

Weißer Flecken (Scheckungen), dominant, z. B. weiße Haarbüschel.

Familiäre Chromatophorennävi (Oskar Naegeli).

Keratosen:

Ichthyosis vulgaris, dominant.

Ichthyosis congenita, zum Teil recessiv, mehrere verschiedene Formen, und dann bei Geschwistern in gleicher Form konstant.

Keratosis palmaris et plantaris, dominant, in drei Typen, diffus, streifenförmig, mit subungualer Keratosis, jeder Untertyp wieder familiär. Der Typ transgrediens (Insel Meleda und sonst sehr selten) prinzipiell besondere Erbkrankheit.

Keratosis follicularis lichenoides (Lichen pilaris).

Keratosis follicularis spinulosa decalvans, stachelförmige Haarbalgverhornungen von Wimpern, Brauen und Kopfhaar, bei Männern mit Hornhauttrübungen und besonderem teleangiektatischem Chloasma, dominant, geschlechtsgebunden. Alle Töchter behaf-

teter Männer sind befallen, alle Söhne frei. Bei Konduktorinnen abortiv. Eine Sippe mit Degeneratio corneae (5 Generationen). Keratosis multiformis, verschieden lokalisiert, mit Nagelverdickung. Darriersche Krankheit (Dyskeratosis). Acanthosis nigricans, zum Teil familiär mit endogenen Faktoren. Porokeratosis Mibelli.

Atrophien und Dystrophien:

Xeroderma pigmentosum.
Hautatrophien in vielen verschiedenen Typen.
Familiäre Lipoidosis der Haut.

Krankheiten der Haare, Nägel, Schweiß- und Talgdrüsen, Zähne und Mundschleimhaut.

Rothaarigkeit, Bedeutung für Krankheiten „maßlos übertrieben“, nur Beziehungen zu Pigmentarmut und Epheliden (Siemens). Persistenz des Lanugohaares.

Hyper- und Hypotrichosen, aber zum Teil noch nicht genügend bewiesen, außer der Korrelation zu Nageldystrophien fast zu keinen anderen Abnormitäten.

Anidrosis hypotrichotica, recessiv, geschlechtsgebunden.

Zahnanomalien + Schweißdrüsenmangel + spärliches Haar, gelegentlich Deformitäten der Nägel und des äußeren Ohres, auch Geruchs- und Intelligenzabnahme (Kongreßzbl. inn. Med. 51, 342). Fehlen der Schweißdrüsen + Zahnanomalien + seltener auch noch Ozäna.

Pringlesche Krankheit (Adenomata sebacea), oft mit tuberöser Hirnsklerose oder mit Recklinghausen.

Alopecia praematura (Glatzenbildung).

Monilotrichosis (Aplasia pilorum).

Verschiedene Affektionen der Nägel.

Zahlreiche Anomalien der Zähne und der Zahnstellung (Trema: Lücke zwischen den mittleren Schneidezähnen, Diastema: Lücke zwischen Schneidezähnen und Eckzähnen).

Progenie (hängende Unterlippe).

Caries der Zähne (erblicher Faktor wahrscheinlich).

Lingua dissecata (Kerbzunge).

Herz- und Gefäßleiden¹.

Blutdruckkrankheit (Weitz, Otfried Müller und Parrisius).

Angiomatosen, z. B. Gehirn (Lindausche Krankheit), Retina, Haut, Leber usw.

Teleangiektasien familiärer Art.

Angeborene Herzfehler; Vererbung noch unklar, aber nicht so selten bei anderen konstitutionellen Krankheiten und Anomalien.

Situs viscerum inversus, recessiv,

Anlage zu Mitralstenose (ohne Polyarthrit), 2—3mal häufiger beim weiblichen Geschlecht.

¹ Siehe auch Blut- und Gefäßkrankheiten.

Es wird fast allgemein angegeben, daß der Pykniker mehr zu Blutdruckkrankheit und zu luischer Aortitis neigt.

Das behauptete Stigma der Aorta angusta ist durch sorgfältige Prüfungen von L. Kaufmann widerlegt.

Herzform und Herzgröße erweisen sich nach der Zwillingsforschung als stark konstitutionell veranlagt (von Verschuer). Auch für die Ausbildung spezieller Capillarschlingen werden genotypische Momente angesprochen.

Lungenaffektionen.

Asthma bronchiale, öfters in drei Generationen.

Konstitutionelle familiäre Bronchiektasien (Kartagener¹).

Familiärer Spontanpneumothorax².

Magen-Darmaffektionen.

Ulcuskrankheit.

Vegetative Stigmatisation. Die erbbiologische klinische Forschung dürfte hier besondere familiäre Typen ergeben.

Gegenüber der angeblich konstitutionellen Achylie erhebt Knud Faber Wahrung, da Achylie doch vielfach exogen entstanden ist.

Hurst unterscheidet hypersthenische Magenkonstitution (mit viel Salzsäurebildung und rascher Entleerung) gegenüber hypasthenischer Konstitution (mit wenig oder fehlender Salzsäure und langsamer Entleerung). Beide oft familiär vererbt [Arch. Verdgskrkh. 55 (1934)].

Konstitution in der Gynäkologie.

Siehe Engelmann und Mayer³.

Konstitutionelle Affektionen in der Pädiatrie.

Exsudative Diathese⁴.

Lymphatismus.

Konstitutionelle innersekretorische Affektionen.

Familiär-konstitutionelle Hypophysenaffektionen⁵, auch bei Zwillingen (Majerus).

Familiäre endogene Lipodystrophien (Kongreßzbl. inn. Med. 61, 86).

Familiäre Akromegalie, Smith (Kongreßzbl. inn. Med. 61, 161), auch beim Tier, Allison (Kongreßzbl. inn. Med. 60, 773).

Familiärer Basedow.

Chlorose.

Atrophische Myotonie.

¹ Kartagener: Beitr. Klin. Tbk. 84 (1933).

² Müller, P.: Klin. Wschr. 1934, 137. — Morawitz: Münch. med. Wschr. 1933, 1861.

³ Handbuch der Gynäkologie von Stöckel, 1927. Bd. 3.

⁴ Siehe Pfaundler: Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl.

⁵ Müller, W.: Bruns' Beitr. 150.

Konstitutionelle Urogenitalaffektionen.

Cystennieren, ausgesucht heredofamiliär (J. Bauer).

Hypospadie.

Epispadie.

Schrammsche Spalte, oft mit Myelodysplasie oder Spina bifida.

Hypoplastische Zustände der Nieren und vierlei Abnormitäten der Nieren, des Nierenbeckens, der Ureteren und der Urethra sind oft die Anlagen für das Haften von Infektionen.

Gelegentlich wird häufiges familiäres Erkranken an Nephritiden aus ganz unbedeutenden Infektionen beschrieben, z. B. nach Varizellen (Ochsenius, Kongreßzbl. inn. Med. 58, 90) oder nach einfachen Katarrhen (Kongreßzbl. inn. Med. 65, 370), und es soll ausgesprochene Nephritikerfamilien geben (Hurst, Kongreßzbl. inn. Med. 47, 3).

„Chemische Anomalien“ und konstitutionelle Stoffwechsellaffektionen.

Pentosurie.

Alkaptonurie.

Cystinurie.

Gicht, endogene und exogene Faktoren, gehört eigentlich nicht zu den „chemischen Anomalien“

Diabetes mellitus.

Diabetes renalis (normoglykämischer Diabetes).

Xanthom, erbliche Stoffwechsellaffektion (Siemens).

Hypercholesterinämie.

Familiäre Hämochromatosen.

Bei all diesen sogenannten chemischen Anomalien liegt das Mutative in der Entstehung einer besonderen Zellart, so daß sekundär die Zelle für gewisse Leistungen unfähig ist. Niemals wird, z. B. bei den Lipoideinlagerungen, die Kenntnis der chemischen Vorgänge uns, wie Thannhauser annimmt, die Ätiologie erklären, sondern nur den Chemismus und Mechanismus zeigen, nicht aber die Ursache. Diese ist Heredität, Mutation.

IV.

Die Vererbung der Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren.

Von

Professor Dr. W. Weitz (Stuttgart).

M. D. u. H.! Ich kann in der mir zur Verfügung stehenden Zeit von 15 Minuten nur einen kurzen Überblick über das große Gebiet der vererblichen Erkrankungen der Kreislauforgane und Nieren geben.

Für die Ansicht, daß angeborene Herzfehler oder Mißbildungen von erblichen Einflüssen abhängig sind, spricht die Tatsache, daß sie bei

eineiigen Zwillingen konkordant und in einer größeren Anzahl von Familien gehäuft gefunden wurden. In mehr als $\frac{2}{3}$ der familiär gehäuften Fälle handelte es sich um das alleinige Vorkommen bei mehreren Geschwistern — auch ich habe das zweimal gesehen — im übrigen um das Vorkommen in Seitenlinien und in etwas über 10% um eine direkte Übertragung des Leidens von einem der Eltern auf eins oder mehrere Kinder. Eine von Burmester beschriebene Familie, bei der sich ausgesprochene Blausucht durch vier Generationen bei sieben Personen nachweisen ließ, zeigt einwandfrei dominanten Erbgang. Auch bei einigen anderen Familien mit direkter Vererbung darf dieser Erbgang vermutet werden.

Bei den meisten übrigen wird man an recessiven Erbgang denken müssen, wofür vor allem sprechen würde, daß sie häufiger aus Verwandtenehen stammen, als der allgemeinen Häufigkeit der Verwandtenehen entspricht.

Nun stimmen aber zwei Tatsachen nicht zu der Annahme eines einfach recessiven, stets zur Erkrankung führenden Erbgangs. Ich habe in einem Fall bei einem eineiigen weiblichen Zwillingenpaar ein diskordantes Vorkommen eines angeborenen Herzfehlers beobachtet und es ist die Häufigkeit des Vorkommens der Herzmißbildungen bei Geschwistern im Verhältnis zur Häufigkeit der isolierten Fälle zu gering. Unter 60 Fällen mit angeborenen Herzfehlern, die Rössler in Wien beobachtete, hatte nur einer möglicherweise ein krankes Geschwister. Ich möchte glauben, daß die Anlage nicht manifest wird, wenn es an gewissen paratypischen in utero einwirkenden Einflüssen fehlt.

Medrei und Rössler haben in der Literatur Angaben über sechs Geschwister gefunden, die beide seziert worden sind. Vier von ihnen hatten den gleichen Befund. Bei zwei Paaren hatten die beiden Geschwister je einen wesentlichen Befund gemeinsam, wozu bei dem einen noch eine andere Anomalie hinzukam; z. B. hatten beide eine Pulmonalstenose und der eine noch dazu einen offenen Ductus Botalli.

Die weitgehende Homologie zeigt, daß sich nicht nur die Anlage zur Mißbildung, sondern auch die zu einer ganz bestimmten vererbt.

Bei vielen angeborenen Herzfehlern finden sich noch Mißbildungen anderer Organe, wie bereits im Jahre 1901 Vierordt mit zahlreichen Beispielen belegt hat. Dabei ist die Neigung zu diesen Mißbildungen um so stärker, je stärker die Herzmißbildung ist. Der zur Mißbildung des Herzens führende Faktor begünstigt also auch eine Mißbildung von anderen Organen.

An der Entstehung der meisten im postfötalen Leben erworbenen Herzfehler sind vor allem äußere Faktoren schuldig. Das zeigt auch die Untersuchung eineiiger Zwillinge, bei denen erworbene Herzfehler gewöhnlich diskordant gefunden wurden. Immerhin liegt auch ein konkordanter Befund von Curtius vor. Er fand bei dem einen E. Zw. eine Mitralinsuffizienz, bei dem anderen eine Mitralinsuffizienz und -stenose.

Daß in gewissen Fällen erbliche Einflüsse eine Rolle bei der Entstehung der Klappenfehler spielen, zeigen Beobachtungen über ihre Häufung in manchen Familien.

In einer von Strobel beschriebenen Familie fand sich eine auffällige Häufung aller am linken Herzen möglichen Klappenfehler, die nach Endokarditiden der verschiedensten Ätiologie auftraten; und merkwürdigerweise waren alle Herzkranken — im ganzen waren es zwölf — durch eine angeborene Ektopie der Linse und der Pupille stigmatisiert.

Ein Teil der familiär auftretenden Fälle kann wohl durch Neigung zu Halsentzündungen erklärt werden, die nach unseren Zwillingenuntersuchungen ausgesprochen erbbedingt ist. In anderen Familien, wie in der von Strobel beschriebenen muß aber wohl eine besondere Disposition des Klappenapparats angenommen werden.

Boris Segrow (Moskau) glaubt, die erbliche Disposition zu Endokarditiden durch eine erbliche abnorme Vascularisation der Herzklappen erklären zu können, die die Verschleppung von Krankheitserregern in das Klappengewebe ermögliche.

Der Arbeit liegen anatomische Untersuchungen zugrunde, die allerdings nicht bei Mitgliedern einer zu Herzfehlern disponierten Familie gemacht worden sind.

Ausgesprochen erblich ist die konstitutionelle Herzschwäche, oder besser gesagt, die krankhafte Herztätigkeit der Vasoneurotiker, der Infantilen, der Astheniker und der innersekretorisch Gestörten.

Es hat sich gezeigt, daß die Funktion des vegetativen Nervensystems, soweit es das Herz und die Gefäße versorgt, daß die Gestalt des Herzens, das Tropfenherz und das Cor pendulum, daß Asthenie und Infantilismus, daß sehr viele innersekretorische Störungen bei E. Zw. viel häufiger konkordant sind als bei Z. Zw., was ihre erbliche Bedingtheit beweist. Die durch Anomalien auf diesen Gebieten bedingten Störungen vererben sich in den meisten Fällen dominant. Ich kann bei der Kürze der Zeit leider nicht näher darauf eingehen.

Bemerkt sei hier nur noch, daß auch die Neigung zu Extrasystolen und zu paroxysmalen Tachykardien sich in gewissen Familien gehäuft findet.

Leusser beschrieb typische Anfälle von paroxysmaler Tachykardie bei sechs Mitgliedern einer Familie in drei Generationen.

Von größter Bedeutung ist die Erbllichkeit weiter für die Entstehung der Blutdruckkrankheiten. Schon seit langem hat man gewußt, daß sich gewisse Folgen der Hypertension, vor allem Schlaganfälle, in manchen Familien häuften. Methodische Untersuchungen in den Familien von Hypertonikern ergaben — ich habe vor 12 Jahren an dieser Stelle darüber berichtet — daß die Eltern der Hypertoniker viel häufiger an Herzleiden und Schlaganfall starben, als die beliebiger Personen, und daß der Tod an diesen Leiden bei den Eltern junger Hypertoniker durchschnittlich in einem besonders frühen Alter erfolgte. Nur in Ausnahmefällen erreichten beide Eltern eines Hypertonikers ein hohes Alter. Unter 93 Geschwistern von Hypertonikern, bei denen Blutdruckmessungen gemacht wurden, befanden sich sehr viele Hypertoniker. Die Hälfte der Hypertonikergeschwister, die das 55. Lebensjahr überschritten haben, scheint an Hypertension zu leiden oder daran gestorben zu sein. Es konnte

außerdem in zahlreichen Familien das Leiden durch drei und mehr Generationen und in verschiedenen Seitenlinien wahrscheinlich gemacht oder festgestellt werden.

Aus diesen Untersuchungen geht der dominante Erbgang des Leidens hervor. Ob sich die Hypertonie stets dominant vererbt, ist nicht sicher zu entscheiden. Ich halte es für möglich, denn, wenn die Eltern eines Hypertonikers erst in höherem Alter und nicht an Hypertoniefolgen sterben, so beweist das noch nicht, daß sie keine Hypertonie hatten.

Die vielfach als Ursache der Hypertension beschuldigten äußeren Schädigungen, wie Alkoholismus, psychische Erregungen, übermäßige Anstrengungen wirken wahrscheinlich so, daß sie durch Schwächung des Herzens die vorher latente Hypertension zu einer manifesten machen.

Nur ein äußerer Faktor scheint mir bei der Entstehung der Hypertension eine wichtige Rolle zu spielen, das ist der Genuß von tierischem Eiweiß, speziell von Fleisch und Eiern. Ich halte die in der Literatur sich immer wiederholende Behauptung, daß bei sehr vielen primitiven Völkern die Hypertension selten ist, und daß sie unabhängig von der Rasse mit zunehmender Kultur zunimmt, für richtig, und mache die Zunahme des Genusses von tierischem Eiweiß dafür verantwortlich. Ich stütze mich dabei vor allem auf die Untersuchungen meines Assistenten Saile, der bei vegetarisch lebenden Mönchen (Karmelitern, Karthäusern, Trappisten) nur ganz gelegentlich eine Hypertension fand, und sie viel häufiger bei Mönchen sah, die sich gemischt nährten.

Es vererbt sich danach nicht eigentlich die Hypertension, sondern die Anlage dazu, die häufig erst durch den Genuß von tierischem Eiweiß manifest wird. Sehr viele Autoren nehmen eine enge Korrelation zwischen Hypertension und pyknischem Habitus an. Ich leugne eine solche Korrelation nicht, halte sie aber nicht für eng; es gibt außerordentlich viele Hypertoniker mit asthenischem Habitus. Sehr viele glauben, daß eine allgemeine Übererregbarkeit der Gefäße, eine vasoneurotische Diathese eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hypertension spiele. Ich kann auch die Korrelation dieser Anomalie und der Hypertension nicht für sehr eng halten. Ich kenne viele Vasoneurotiker, die nicht nur nicht Hypertoniker, sondern sogar Hypotoniker sind, und ich kenne außerordentlich viele Hypertoniker, die keine Vasoneurose haben. Ich glaube allerdings, daß der Vasoneurotiker eher seine Hypertension empfindet und deshalb eher und öfters ärztliche Hilfe in Anspruch nimmt.

Wenn die Hypertension die Todesursache abgibt, so erfolgt der Tod gewöhnlich an Schlaganfall oder an Herzinsuffizienz oder in seltenen Fällen an einer Niereninsuffizienz. Bei den Mitgliedern der einzelnen Familien kommen gewöhnlich die einzelnen Todesursachen nebeneinander vor. In einer nicht ganz kleinen Zahl von Familien kommt aber nur eine vor, nur Schlaganfall oder nur Herzinsuffizienz oder nur Niereninsuffizienz. Es erklärt sich das wohl vor allem dadurch, daß die Arteriosklerose, die ja mancherlei Beziehungen zu der Hypertension hat, nicht selten eine ausgesprochene familiäre Prädilektion für ganz bestimmte Gefäßgebiete besitzt. Man hat statistisch eine familiäre Häufung der

Arteriosklerose der Hirnarterien festgestellt. Es sind Stammbäume mit gehäufterem Vorkommen von Angina pectoris beschrieben worden, und auch pathologisch-anatomische Untersuchungen haben familiäre Häufung von Coronarsklerose ergeben. Mitteilungen darüber haben Gruber und Herapath, Perry & Lond gemacht. Beobachtungen von Dengacz zeigen, daß sich auch auf kleine Gefäße die erbliche Neigung zur arteriosklerotischen Erkrankung erstrecken kann: In zwei Familien wurde von ihm bei je zwei Brüdern ein Adam Stokes beobachtet, offenbar als Folge einer Arteriosklerose der das Reizleitungssystem versorgenden Arterie.

Die Hypotonie habe ich mehrmals bei Eltern und Kindern beobachtet, sie folgt wahrscheinlich dem dominanten Erbgang, wofür auch Beobachtungen von Strasser und Löwenstein sprechen.

Von speziellen Gefäßkrankheiten ist die Bürgerische Erkrankung, die Thrombangiitis obliterans stark von erblichen Einflüssen abhängig. Meulengracht und Ollgaard haben sie bei einem eineiigen Zwillingpaar konkordant gefunden. Man fand sie auch sonst in gewissen Familien gehäuft, und besonders oft bei Juden. Sie wurde bei mehreren Geschwistern ungefähr ebenso häufig wie bei einem der Eltern und Kinder beobachtet. Sichere Aussagen über den Erbgang sind nicht möglich. Mir ist es am wahrscheinlichsten, daß die Anlage sich dominant vererbt, sehr häufig aber latent bleibt, weil äußere Schädigungen (das Rauchen, die Kälte usw.) sie erst manifest machen müssen.

Ausgesprochen erblich sind die Varizen. Wir fanden sie bei eineiigen Zwillingen stets konkordant. Curtius hat schöne Stammbäume beigebracht, aus denen die dominante Vererbung des Leidens klar hervorgeht. Curtius weist auch darauf hin, daß sich bei den an Varizen Erkrankten sonstige Phlebektasien an den verschiedensten Körperteilen und speziell in der Nase, senile Angiome, Naevi vasculosi, Varicocelen und Hämorrhoiden gehäuft finden. Alle diese Abweichungen umfaßt er mit dem Begriff des Status varicosus. Bei ihren Trägern fand er nicht selten Hernien als Ausdruck einer allgemeinen Bindegewebsschwäche.

Zu den varicösen Erkrankungen hat die vor allem in der amerikanischen Literatur beschriebene Oslersche Krankheit wahrscheinlich Beziehungen. Ihr Hauptsymptom ist das rezidivierende Nasenbluten aus Teleangiektasien der Nasenschleimhaut, das häufig sehr bedrohlich ist und nicht ganz selten zum Tode führt. Teleangiektasien resp. Angiome sind bei dem Leiden auch anderwärts, vor allem an Wangen, Ohren Zunge und Gaumen nachweisbar und in seltenen Fällen auch an anderen Organen beschrieben und können dann zur Hämaturie und zu gastrointestinalen Blutungen sowie zu Hämoptysen, ja auch zu Gehirnblutungen führen. Die Erkrankung ist ausgesprochen dominant.

Mir bleiben nur ein paar Minuten übrig, um mich über die Erblichkeit der Nierenkrankheiten zu äußern.

Die Nierenentzündung ist stark von äußeren Einflüssen abhängig. Es liegen aber auch zahlreiche Mitteilungen über ihre Erblichkeit vor. In manchen der mitgeteilten Stammbäume dürfte es sich um Nephrosklerose auf dem Boden einer erblichen Hypertension mit familiärer

Neigung zu besonderer Erkrankung der Nierengefäße handeln. Das Vorkommen solcher Fälle war vorhin schon von mir erwähnt. Eine erbliche Neigung zur Glomerulonephritis, und zwar zur akuten wie auch zu der sich daraus entwickelnden chronischen läßt sich aus drei Tatsachen schließen.

Es sind 1. Familien beschrieben, in denen eine Nephritis nach leichten Erkrankungen, nach denen sie sonst nur selten beobachtet wird, bei einer Reihe von Geschwistern auftrat, so nach Impetigo contagiosa von Eichhorst, so nach Varizellen von Ochsenius.

2. Fast alle Autoren, die darüber gearbeitet haben, haben festgestellt, daß die Glomerulonephritis nach Scharlach, die sich bei den im Krankenhaus unter gleichen Bedingungen befindlichen Kranken entwickelt, in einigen Geschwisterschaften viel häufiger und in anderen Geschwisterschaften viel weniger häufig auftritt, als man nach der allgemeinen Häufigkeit der Nephritis erwarten sollte. Die Infektion selbst ist dafür kaum verantwortlich zu machen, denn Krankengruppen desselben Materials, die nachweisbar von verschiedenen Infektionsherden ausgingen, zeigten keinen stärkeren Unterschied in der Nephritishäufigkeit.

Den 3. Beweis für die Erblichkeit der Nephritis geben eine Reihe von Stammbäumen mit gehäuften Vorkommen von Nephritis ab.

Ich erwähne nur einen Stammbaum, der zuerst von Gurthrie aufgestellt ist, später von Hurst und noch später von Alport vervollständigt ist und 14 Kranke enthält. Nach der Beschreibung muß man annehmen, daß es sich hier um herdförmige Glomerulonephritiden handelt, die starke Neigung zum Recidivieren hatten und bei einigen Familienmitgliedern schließlich zum Tode führten.

Gewisse, bei jugendlichen weiblichen Personen gefundene Anomalien der Nierengestalt und Lage scheinen nach Ask Nymarck eine Disposition für maligne Sklerose abzugeben. Die Nieren waren makroskopisch unter anderem durch einseitige Hypoplasie, durch Deformierung auf der einen oder auf beiden Seiten oft anscheinend in der Richtung einer Verdoppelung und durch starke Reduzierung der Zahl der Pyramiden gekennzeichnet. Wahrscheinlich liegt früheren Beobachtungen von Babes und seinen Schülern die gleiche Veränderung zugrunde. Es ist bisher nicht festgestellt, daß diese Anomalie erblich sei. Man wird es aber für wahrscheinlich halten.

Einer der Ask Upmarkschen Fälle gehört nämlich zu einer großen Familie mit gehäuften Cystennieren, was um so bemerkenswerter ist, als Ask Upmark die von ihm beschriebenen Formanomalien der Niere aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen mit denen der Cystenniere in nahe Beziehung bringt.

Die Cystenniere, über die ich nun zum Schluß noch ein paar Worte sagen möchte, tritt bekanntlich in zwei Formen in Erscheinung. Sie findet sich entweder beim Neugeborenen, resp. früh Geborenen, der bald nach der Geburt zu sterben pflegt, wenn er nicht schon im Mutterleib gestorben war, oder sie macht die ersten Erscheinungen beim Erwachsenen meistens in den 40er Jahren, bewirkt dann oft nur die bei Blutdruck-

steigerung üblichen Symptome, Herzschwäche oder Schlaganfall oder macht Symptome der schleichenden Urämie, oder macht Harnbeschwerden (Hämaturie, Nierenkolik). Gelegentlich bleibt sie auch bis ins hohe Alter symptomlos. Die Diagnose wird oft verfehlt und gewöhnlich erst auf dem Sektionstisch gestellt, wodurch die Nachforschungen über Erblichkeit erschwert werden. Immerhin ließ sich in einigen Stammbäumen das Leiden durch drei Generationen hindurch und in über ein Dutzend durch zwei Generationen und gleichzeitig oft bei einer Reihe von Geschwistern nachweisen, was dominanten Erbgang beweist. Ich möchte für möglich halten, daß auch die anscheinend isolierten Fälle dominant sind. Mit Caires glaube ich, daß man die Fälle nur deshalb für isoliert hält, weil man die richtige Diagnose bei den erkrankten Verwandten gewöhnlich nicht stellt.

Die Cystenniere der Neugeborenen ist mehrmals bei Geschwistern beobachtet, und zwar um so häufiger, je größer die Geschwisterzahl war.

Bei den Eltern der Neugeborenen mit Cystennieren ist bisher noch nie eine Cystenniere beobachtet worden. So wird man annehmen dürfen, daß sich das Leiden recessiv vererbt. Es würde danach bei der Cystenniere wie bei so vielen anderen Leiden, sowohl dominanter, wie recessiver Erbgang vorkommen, wobei die an den recessiven Leiden Erkrankten früher und schwerer erkranken.

Korreliert mit der Cystenniere der Neugeborenen finden sich häufig Mißbildungen an zahlreichen anderen Organen.

M. D. u. H.! Wenn ich auch in der kurzen, mir zur Verfügung stehenden Zeit manche Ergebnisse nur streifen konnte und zu meinem Bedauern die vorliegende Literatur nur sehr unvollkommen zitieren konnte, so wird Ihnen doch, wie ich hoffe, deutlich geworden sein, daß die erbliche Veranlagung auch für die Erkrankungen der Kreislauforgane und Nieren eine außerordentlich starke Rolle spielt.

V.

Vererbung von Lungenkrankheiten.

Von

Karl Diehl (Sommerfeld).

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle.

Schon von Ärzten früherer Generationen ist auf Grund ihrer Erfahrung die Auffassung vertreten worden, daß bei der Entstehung gewisser Lungenkrankheiten endogene erbbiologische Gegebenheiten wirken. Diese Auffassungen konnten sich jedoch nicht endgültig durchsetzen, teils weil andere Strömungen, ihnen zutiefst entgegengesetzt, sie verdrängten, teils wohl aber weil die Erkenntnisse zu einer zwingenden Beweisführung noch nicht ausreichten. Diese sind inzwischen von der Vererbungswissenschaft geliefert worden, so daß nun an eine Klärung dieser Fragen herangetreten werden kann.

Die Zahl der ad hoc gerichteten Untersuchungen über das Wirken erblicher Gegebenheiten bei Lungenkrankheiten ist bisher nicht allzu groß. Sie beziehen sich auf den idiopathischen gutartigen Spontanpneumothorax, auf die Bronchiektasien und auf die Lungentuberkulose.

Vor wenigen Monaten ist von Morawitz über das Vorkommen des idiopathischen gutartigen Spontanpneumothorax bei Geschwistern, zwei Brüdern, berichtet worden. Morawitz konnte auf zwei ähnliche Beobachtungen aus dem Schrifttum hinweisen: Einmal waren zwei Geschwister, Brüder, das andere Mal Vater und Sohn erkrankt. Inzwischen ist eine weitere Veröffentlichung erfolgt: Pius Müller beobachtete bei einem Vater und Sohn das Auftreten eines gutartigen Spontanpneumothorax.

Auf Grund des klinischen und röntgenologischen Befundes und des Krankheitsverlaufes konnten sowohl Morawitz als auch Müller eine Tuberkulose als Entstehungsursache des Spontanpneumothorax in ihren Beobachtungen ausschließen.

Für eine Anzahl von idiopathischen Spontanpneumothoraces ist die nichttuberkulöse Ätiologie als gesichert anzusehen. Als anatomisches Substrat werden in solchen Fällen Spitzennarbenblasen (B. Fischer) und Hemmungsmißbildungen (A. Schminke) angegeben. Sowohl Morawitz als auch Müller konnten röntgenologisch Anhaltspunkte für eine dieser Entstehungsmöglichkeiten nicht feststellen. Morawitz wie auch Müller sind deshalb im Hinblick auf das familiäre Auftreten des idiopathischen gutartigen Spontanpneumothorax geneigt, neben den vorher angeführten Entstehungsmöglichkeiten, vielleicht sogar als wichtigste Ursache konstitutionelle Bedingtheiten zur Erklärung anzunehmen. Morawitz erwägt eine konstitutionell abnorme Beschaffenheit der Pleura, die sich in einer geringeren Druckfestigkeit der Pleura pulmonalis gegenüber Druckschwankungen äußert. Ob diese Vorstellung richtig ist, werden künftige Untersuchungen zu ergeben haben.

Mit dem Wirken erblicher Gegebenheiten bei dem idiopathischen Spontanpneumothorax wird auf Grund der angezogenen Beobachtungen wahrscheinlich zu rechnen sein.

Die Ansichten über die Pathogenese der Bronchiektasien sind nicht einheitlich. Die beiden am meisten divergierenden Auffassungen werden am besten durch die Namen Brauer und Sauerbruch gekennzeichnet. Während für Brauer angeborene Anomalien im Bronchialbaum nicht in nennenswertem Ausmaße die Basis für das spätere Bild der Bronchiektasien abgeben, sondern die meist in der Kindheit im Anschluß an Bronchiolitis und Bronchopneumonie (Masern, Influenza, Keuchhusten) erworbenen Bronchiektasien von vorherrschender Bedeutung sind, ist Sauerbruch gegenteiliger Auffassung. Nach ihm machen die kongenitalen Bronchiektasien etwa 80% aller Bronchiektasiefälle überhaupt aus.

Wenn somit von Brauer das Vorkommen kongenitaler Bronchiektasien ganz allgemein nicht bestritten und auch von Sauerbruch Bronchiektasienbildung als Folge exogener Momente durchaus zugegeben

wird, so ist die Stellungnahme der beiden Autoren doch so, daß sie praktisch für die große Mehrzahl aller Bronchiektasiefälle auf eine Verneinung, bzw. Bejahung endogener Gegebenheiten hinausläuft.

Erbbiologisch kann die Frage nur durch Familien- und Zwillingsuntersuchungen geklärt werden. Die Zahl dieser Untersuchungen ist aber leider noch gering.

Nachdem Neisser 1901 erstmalig ein Vorkommen von Bronchiektasien bei Vater und Sohn beschrieben hatte, sind im Laufe der Jahre noch weitere zwei derartige Beobachtungen (Posselt, Liebmann) veröffentlicht worden. Hierzu kommen weitere vier Beobachtungen von Bronchiektasien bei Geschwistern (Peiser, von Lossow, Kartagener). Es scheint aber, hierauf weist Peiser besonders hin, daß familiäres Vorkommen von Bronchiektasien doch häufiger ist, als die geringe Zahl der bisher erfolgten Veröffentlichungen es vermuten läßt.

Zwillingsbeobachtungen liegen vor von Sandoz und von von Lossow. Bei dem Sandozschen Paar fehlt leider die Eiiigkeitsdiagnose, was um so bedauerlicher ist, als beide Paarlinge nach ihrem im 18. Lebensjahre erfolgten Tode bei der Autopsie bis in die kleinsten Einzelheiten gleiche Befunde aufwiesen. Bei dem von Lossowschen Paar ist die Eiiigkeitsdiagnose von Siemens gestellt. Es handelt sich um weibliche erbgleiche Zwillinge mit sackförmigen Bronchiektasien im linken Unterlappen bei beiden Paarlingen.

Herrn Dr. Simon verdanke ich eine der von Lossowschen gleiche Beobachtung. Es handelt sich um 9 Jahre alte weibliche erbgleiche Zwillinge, die gleichzeitig im 3. Lebensjahre an Masern erkrankten. Im 5. Lebensjahre trat Nasenentzündung, Husten und Auswurf auf, welcher seitdem nicht mehr schwand. In ihrem 9. Lebensjahre wurden sie wegen aktiver Tuberkulose und Bronchitis in die von Simon geleitete Kinderheilstätte Aprath eingewiesen, wo bei beiden Paarlingen zylindrische Bronchiektasien im linken Unterlappen, gering auch rechts (s. Abb. 1 u. 2 auf S. 82) — jedoch keine Tuberkulose — nachgewiesen wurde.

Im Laufe unserer Zwillingsuntersuchungen haben von Verschuer und ich noch zweimal Bronchiektasien bei Zwillingen gefunden. Bei beiden Paaren war nur einer der Paarlinge erkrankt. Es handelte sich bei beiden Paaren um erbverschiedene Zwillinge.

Das bisher siebenmal beobachtete familiäre Vorkommen von Bronchiektasien und ihr Auftreten bei beiden Paarlingen erbgleicher Zwillinge spricht für das Wirken erblicher Gegebenheiten bei der Entstehung von Bronchiektasien. Ich glaube nicht, daß die Masern bei allen vier Paarlingen der erbgleichen Zwillingspaare vor den ersten klinischen Erscheinungen gegen die Annahme konstitutionell disponierender Momente geltend gemacht werden können. Interessant ist die anamnestiche Angabe über Nasenentzündung bei den beiden Paarlingen unseres Zwillingspaares. Kürzlich hat Kartagener die Ansicht geäußert, daß vielleicht die bei Bronchiektasien nicht selten zu findende Kombination mit Erkrankung der Nase, bzw. der Nebenhöhlen einer gemeinsamen Ursache subordiniert ist. Man wird hier weitere Familien- und Zwillingsuntersuchungen abzuwarten haben.

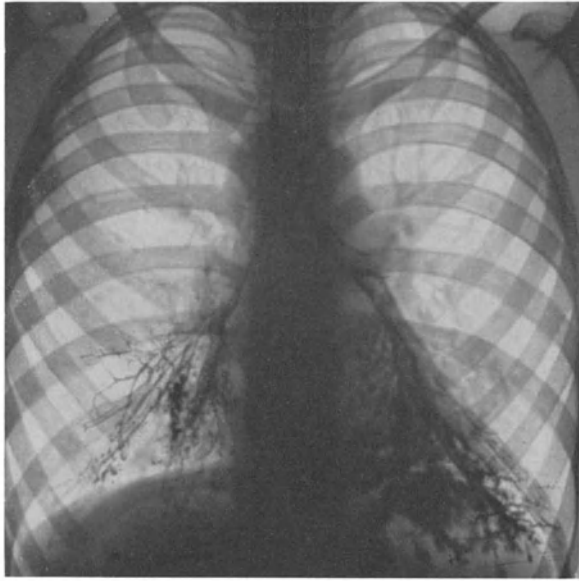


Abb. 1. Irmgard Schr.

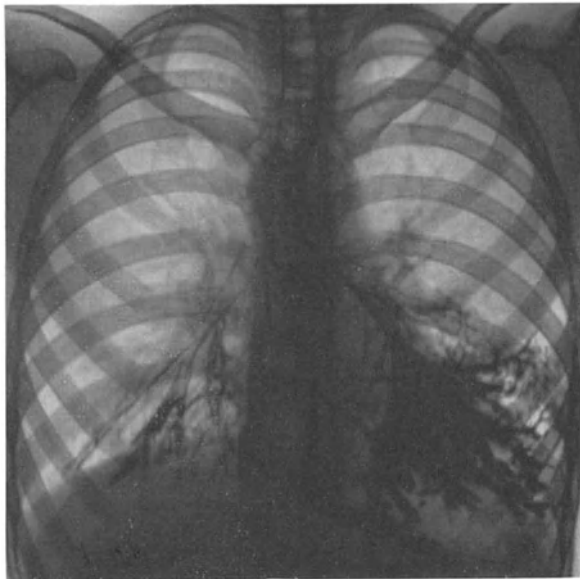


Abb. 2. Grete Schr.

Bereitet schon bei den Bronchiektasien die Abgrenzung des endogenen Faktors von den exogenen Faktoren Schwierigkeiten, so liegen die Verhältnisse bei der Lungentuberkulose noch schwieriger. Die Tuberkulose als Infektionskrankheit, die praktisch generelle Empfänglichkeit aller Menschen für das tuberkulöse Virus erschweren die Abgrenzung einer besonderen erblich fixierten Disposition sehr.

Familienuntersuchungen sind hier nicht eo ipso aufschlußgebend, da ja die Infektiosität der Tuberkulose und ihre vorwiegende Ausbreitung von Mensch zu Mensch zu einer familiären Häufung führen muß. Es ist deshalb schon von Riffel, dem ersten, der Familienuntersuchungen systematisch zur Klärung dieser Frage unternahm, ein besonderes Gewicht auf die Nichterkrankung einzelner, mit den tödlich Erkrankten in enger Verbindung lebender Familienglieder gelegt worden.

Drei Feststellungen aus den schon recht zahlreichen Familienuntersuchungen scheinen mir von besonderer Bedeutung zu sein.

1. Die Feststellung Gwerders, daß die Zunahme der Tuberkulosesterblichkeit bei den Einwohnern von Davos parallel der Entwicklung von Davos zum internationalen Lungenkurort sich nur auf die Angesiedelten, nicht aber auf die Einheimischen erstreckt, daß diese vielmehr ganz konstante Tuberkulosesterblichkeitszahlen beibehalten haben.

2. Die Feststellung von Ickert und Benze, daß die 12 von 45 durch ihren offentuberkulösen Lehrer exponierten Dorfschulkinder, die tuberkulöse Veränderungen aufwiesen, alle durch ihre Sippschaft belastet waren, dagegen kein Kind aus unbelasteter Familie postprimäre Erscheinungen bot.

3. Die Feststellung, daß die Angehörigen von Staubarbeitern eine relativ niedrige Tuberkulosesterblichkeit aufweisen, während die Staubarbeiter selbst eine hohe Tuberkulosesterblichkeit haben (Linné, Ickert).

Alle drei Feststellungen legen den Gedanken an das Wirken einer besonderen Tuberkulosedisposition nahe.

von Verschuer und ich haben das Problem durch Zwillinguntersuchungen zu klären versucht. Unsere Untersuchungen sind in unserer Monographie „Zwillingstuberkulose“ niedergelegt. Wir haben inzwischen 40% der in unserer Monographie beschriebenen Zwillingspaare nachuntersucht und weitere 30 Zwillingspaare neu gewonnen, so daß sich unser Gesamtmaterial inzwischen auf 157 Zwillingspaare beläuft. Hiervon sind bei 132 Paaren bei einem oder bei beiden Paarlingen tuberkulöse Veränderungen nachzuweisen.

Wir fanden bei diesen 132 Paaren:

	Gleiches Tuberkuloseverhalten	Verschiedenes Tuberkuloseverhalten
Bei 51 erbgleichen Paaren	35 mal = 69 %	16 mal = 31 %
Bei 81 erbverschiedenen Paaren	21 mal = 26 %	60 mal = 74 %

Die Konkordanz-Diskordanzverhältnisse sind somit auch nach Vermehrung der Zwillingspaare und nach Weiterverfolgung eines großen Teiles der schon beschriebenen Zwillingspaare dieselben geblieben.

Um der Infektiosität und der peristatischen Abhängigkeit der Tuberkulose gerecht zu werden, haben wir Umweltbewertungen bei den einzelnen Paaren vorgenommen. Von besonderem Interesse müssen solche Beobachtungen sein, bei welchen eine Diskrepanz zwischen Umwelt und Tuberkuloseverhalten festzustellen ist. Ich fand gleiches Tuberkuloseverhalten bei verschiedener Umwelt der Paarlinge zehnmal. Neun dieser Paare waren erbgleich. Verschiedenes Tuberkuloseverhalten bei gleicher Umwelt fand ich bei 25 Paaren. 18 davon waren erbverschieden.

Auf Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen. Ich muß mich hier darauf beschränken, ganz allgemein festzustellen, daß sich zu irgendeinem Umweltfaktor enge gesetzmäßige Beziehungen nicht ergeben haben. Dieses scheint auch für die Infektionskrankheiten zu gelten.

von Verschuer und ich haben eine spezifische Tuberkulosedisposition aus unseren Zwillingstudien und unter Verwertung der vorliegenden genealogischen Untersuchungen gefolgert. Wir sind nicht der Auffassung, daß nun sämtliche Rätsel der Epidemiologie gelöst seien. Wenn wir eugenische Forderungen aufgestellt haben, so ist dieses nicht mit der Absicht geschehen, die bisherigen, peristatisch gerichteten Maßnahmen als ungenügend oder gar als fehlgerichtet zu kennzeichnen. Nein, wir sind der Auffassung, soll diese Krankheit, die seit Jahrtausenden bekannt ist und ihre Opfer fordert, entscheidend bekämpft werden, dieses nur möglich ist, wenn die bisherigen peristatisch gerichteten Maßnahmen noch beträchtlich gesteigert und gleichzeitig mit eugenischen Gesichtspunkten verknüpft werden.

VI.

Die Bedeutung der Erbanlage für exogene Nervenkrankheiten.

Von

Friedrich Curtius (Heidelberg).

Die Suche nach konstitutionellen Faktoren in der Pathogenese exogener Nervenkrankheiten ist so alt, wie die wissenschaftliche Neurologie selbst.

Um so merkwürdiger ist die Tatsache, daß an dem gewaltigen Auftrieb der erbpathologischen Forschung die neurologische Dispositionslehre nur recht geringfügig beteiligt ist. Immerhin dürfte sich schon jetzt zeigen lassen, welche Anregungen die bisher rein phänotypisch orientierte Klinik von Seiten der Erbpathologie erfahren und welche Richtlinien die weitere Forschung zu verfolgen hat.

Die ganze neurologische Dispositionslehre nimmt ihren Ausgangspunkt von der, besonders von Otto Lentz hervorgehobenen epidemiologischen Grundtatsache, daß die infektiösen Nervenkrankheiten ausgesprochene Auslesekrankheiten darstellen. Knapp 2% der Polyarthritiker erwerben eine Chorea minor, höchstens 15% der Syphilitiker eine Metalues. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den verschiedenen Encephalitis- und Meningitisformen, sowie den Neuritiden.

Bakteriologische Theorien sind außerstande, dies Phänomen zu erklären. Ich verweise nur auf die heute fast allgemein verlassene Theorie des Virus nerveux bei Metalues.

Es bleibt also nur noch die Frage an den erkrankten Organismus selbst, wobei allerdings das Schwergewicht nicht auf die Analyse des Phänotyps zu verlegen ist, sondern im Sinne einer transpersonalen Betrachtungsweise auf die genotypischen Voraussetzungen der aktuellen Erkrankung. Dabei muß allerdings die bisher vorwiegend herangezogene Familienanamnese durch systematische Familienforschung ersetzt werden, deren wesentlichste Forderungen die folgenden sind: auslesefreie Serien, Eigenuntersuchung statt lediglich explorativ gewonnenen Materials, Untersuchung auch der sogenannten Gesunden, die oft nicht nur genotypisch, sondern auch phänotypisch abnorm sind; Erfassung des familiären Gesamtstatus an Stelle des genealogischen Herausreißen einzelner Krankheiten: nur so kann man hoffen, den zahllosen, heute noch gar nicht übersehbaren eropathologischen und entwicklungsgeschichtlichen Korrelationen näher zu kommen.

Die eropathologische Erforschung exogener Nervenkrankheiten führt zur Feststellung von drei Grundtatsachen:

1. der allgemeinen neuropathischen Konstitution;
2. der speziellen topischen Disposition;
3. der extra-neuralen Disposition.

Dies möchte ich an zwei Beispielen, der Chorea minor und der Tabes juvenilis, kurz andeuten:

Allgemeine neuropathische Bereitschaft läßt sich hier schon jetzt zahlenmäßig erweisen. Bezüglich der Chorea minor zeigten dies die Studien von Guttmann, Kehrer und Schulz und mir selbst. Als Beispiel nenne ich Vergleichszahlen, die Schulz an der Rüdinschen Forschungsanstalt gewonnen hat: von den Eltern seiner Choreatiker waren 60% psychisch auffällig gegenüber 31% einer entsprechenden Gruppe aus Schizophreniefamilien; mit Recht stellt er deshalb fest, daß die psychische Minderwertigkeit der Choreafamilien außer Zweifel stehe.

Für die Tabes juvenilis stellte ich in Zusammenarbeit mit Schlotter und in völliger Bestätigung einer früheren literarisch-statistischen Studie von Baumgart fest, daß sich unter den Eltern und Geschwistern der Probanden jeweils 70% neuropathologisch Auffällige befanden gegenüber 20% einer gleich genau untersuchten Normalbevölkerung. Dabei handelt es sich sicher nicht nur um eine reine Infektionerscheinung, denn die Mehrbelastung tritt auch nach Abzug der Neurolouesfälle deutlich hervor:

35 bzw. 50% gegenüber 19,5% in der Norm. Ähnliches gilt nach vielseitigen Erfahrungen auch für die übrigen infektiösen Nervenkrankheiten.

Bezüglich der neuropathischen Konstitution sind wir im Gegensatz zu sonstigen erblichen Bereitschaften zu exogenen Erkrankungen (ich verweise etwa auf die Disposition zur Lungentuberkulose) in der glücklichen Lage, die genealogischen Forschungen durch anatomische Tatsachen stützen zu können. Ich erinnere an die grundlegenden Untersuchungen zahlreicher Hirnanatomen über die Anatomie und Histologie der juvenilen Paralyse. Neben dem spezifischen Prozeß finden sich hier regelmäßig endogene Anlagestörungen des Gehirns, wie Mehrkernigkeit der Purkinje- und Pyramidenzellen, zytoarchitektonische Anomalien des Schichtenaufbaus usw. Der naheliegende Einwand, daß es sich um toxische Folgen der fötalen Lues handele, wurde durch ausgedehnte Kontrolluntersuchungen entkräftet, so daß man mit M. Bielschowsky sagen kann, daß hier der „anatomisch greifbare Ausdruck einer schwer degenerativen Anlage vorliegt . . . , die der Entwicklung des späteren paralytischen Prozesses die Wege weist“.

Auch die klinische Konstitutionsforschung ist heute öfters in der Lage, objektive morphologische Unterlagen für die Entstehung exogener Nervenkrankheiten zu beschaffen. Ich konnte z. B. in umfangreichen Studien zeigen, daß der von Bremer beschriebene Status dysraphicus dem Grippe- und Poliomyelitisvirus, der Spirochaeta pallida aber auch mechanischen und thermischen Schädigungen den Weg ebnet und zu segmentalen Lokalisationen führt. Auch die gar nicht seltenen Kombinationsfälle von Heredodegenerationen und exogenen Leiden wie z. B. erblicher neuraler Muskelatrophie und Tabes müssen meines Erachtens in dieser Weise verstanden werden.

Daß die klinisch-empirisch gewonnene, durch die moderne Genealogie bestätigte Konzeption der neuropathischen Veranlagung auch einer mendelistischen Deutung zugänglich ist, habe ich in meiner Monographie über die multiple Sklerose eingehend auseinandergesetzt (Leipzig 1933).

Wie Johannes Lange mit Recht hervorhebt, kann man sich allerdings die Verhältnisse wohl kaum verwickelt genug vorstellen.

Diese Erkenntnis führte zwangsläufig dazu, den sogenannten höheren Mendelismus auch für die menschliche Erbpathologie nutzbar zu machen. Diese Frage wurde sehr gefördert durch Günther Justs gedankenreiches Referat auf dem letzten Vererbungskongreß.

Es ist ganz selbstverständlich, daß sich die neurologische Dispositionsforschung mit der Feststellung einer allgemeinen neuropathischen Bereitschaft nicht genügen darf. Sie muß vielmehr außer (aber nicht an Stelle) dieser auch eine spezifisch topische Disposition zu exogenen Nervenkrankheiten herauszuarbeiten versuchen.

Daß eine solche existiert, zeigt in klarer Weise ein wechselseitiger Vergleich der Frequenz exogener Nervenkrankheiten; um die Möglichkeit einer rein infektiionsbedingten familiären Häufung auszuschalten, wähle ich die Häufigkeitszahlen bei den Onkeln und Tanten meiner Chorea minor- und Tabesprobanden; unter den ersteren fanden sich 2,3%

Choreatiker, keine Tabiker, bei den letzteren 6,4% Tabiker, gegenüber 0% Choreatikern; es handelt sich hier jeweils um Zahlen, die nach eigenen Untersuchungen die Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung weit übersteigen.

Diese spezifische Disposition ist im Sinne einer topisch betonten Anfälligkeit noch weiter zu präzisieren. In den Familien von Chorea minor-kranken findet man auch sonstige extrapyramidale Syndrome wie Parkinsonismus, Torsionsdystonie usw. häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung, worauf J. Bauer, Kehrer und andere hingewiesen haben und was ich auch selbst mehrfach beobachtete. Man findet ferner jene Varianten normaler, vor allem infantiler Motorik, die, von Homburger und anderen geschildert sich durch Zappeligkeit, unruhige Gestik und Mimik auszeichnen.

Wie ich schon sagte, tritt zu der allgemein neuropathischen und der spezifisch topischen als dritte Grundbedingung noch eine extra-neurale Disposition hinzu. Auf dem Gebiet der Tabes bewegen wir uns hier trotz geistvoller Hypothesen auf unsicherem Boden. Bei der Chorea minor kann man dagegen heute schon in Bestätigung alter klinischer Erfahrungen feststellen, daß dieses Leiden nur dann entsteht, wenn auch eine besondere arthritisch-exsudative Disposition vorliegt. In den Familien findet man eine hohe Neigung zu rezidivierenden Anginen, Mittelohrentzündung, sonstigen exsudativen Manifestationen, Polyarthritiden und Endokarditis. Ich fand z. B. unter den Geschwistern meiner Chorea minor-Kranken 20% mit rezidivierenden Anginen behaftet, gegenüber weniger als 5% in der von mir untersuchten Durchschnittsbevölkerung.

Die erbbiologische Bearbeitung der exogenen Nervenkrankheiten zeigt also mit größter Deutlichkeit, wie richtig der Standpunkt derjenigen Forscher ist, die im Gegensatz zu einer veralteten monokausalen Ursachenlehre die Vielheit ätiologischer und pathogenetischer Faktoren in der Neurologie hervorheben: so besonders Kehrer und Kroll. Es ist unrichtig, die „exogenen“ und „endogenen“ Nervenkrankheiten in scharfen Gegensatz zu stellen, geht doch eine kontinuierliche Reihe von einem Pol bis zum andern. Wir wissen einerseits, daß recht häufig — vielleicht öfters als man jetzt annimmt — äußere Schäden, vor allem Infekte zur Auslösung der sogenannten Heredodegenerationen des CNS nötig sind. Wir wissen aber auch andererseits, daß gewisse Reaktionen auf äußere Schäden, die wir unter dem Begriff der exogenen Nervenkrankheiten zusammenfassen eben nur bei einem disponierten Organismus eintreten: dies gilt — wie ich zu zeigen versuchte — zunächst von Infekten. Es gilt aber auch von mechanischen Traumen. Und auch hier wird die genaue Familienuntersuchung sehr oft das eigentliche Verständnis erst ermöglichen: so z. B. in einem Falle Bremers mit Hämatomyelie, dessen Bruder an Syringomyelie litt; die spinale Blutung ist nicht — wie man früher glaubte — die Ursache der Höhlenbildung, sondern es blutet in ein präformiert dysraphisches Rückenmark.

Somit ist die Erbforschung der Schrittmacher einer biologisch tiefer fundierten Krankheitslehre, die berufen ist, die vereinfachenden Schemen

einer überlebten Ätiologie zu ersetzen. Sie stößt vor zu den eigentlichen Grundursachen krankhaften Geschehens in der Erkenntnis, daß das phänotypische Krankheitsbild, dem wir als Kliniker und Anatomen entgegnetreten, keine Krankheitseinheit, sondern — um mit Kretschmer zu reden — oft genug eine Krankheitszweiheit oder gar Vielheit darstellt. So darf man mit Rössle hoffen von einer Pathologie der Phänotypen zu einer Pathologie der Krankheitsanlagen, einer eigentlichen Genpathologie vorzudringen.

Der große Vorzug einer solchen erbbiologischen Krankheitsforschung ist es nun, daß sie sich auch praktisch bewährt, daß sie nicht nur die Elemente einer allgemeinen Ursachenlehre zu liefern, sondern auch den konkreten Einzelfall verständlich zu machen geeignet ist.

Dies Problem der Erfassung der Individualität, ist der Angelpunkt des ganzen Konstitutionsgedankens. Deshalb bedeutete die immer mehr sich verbreitende Einsicht, daß die typologische Konstitutionslehre die individuelle Besonderheit des Einzelfalles, das Atypische, Regelwidrige und Einmalige nicht genügend aufklären könne, eine grundlegende Verzichterklärung.

Dieser Erkenntnis begegnen wir am frühzeitigsten in der deutschen Psychiatrie, die unter Birnbaums und Kretschmers Führung in ihrer Strukturanalyse ein Mittel fand, um dem Persönlichkeitsproblem gerecht zu werden. Daß dies auch für die Neurologie möglich ist, haben Kehrer und Kroll wiederholt betont und ich muß ihnen nach umfangreichen eigenen Studien durchaus recht geben¹.

So sehen wir also, wie sich das Wort von Martius bewährt, daß die Erblehre Grundpfeiler und Schlußstein jeder Konstitutionswissenschaft und wie wir hinzufügen möchten, auch jeder ätiologisch orientierten Klinik darstellt.

VII.

Vordringliche Tagesfragen auf dem Gebiete der psychiatrischen Erbllichkeitsforschung.

Von

Hans Luxenburger (München).

Die psychiatrische Erbllichkeitsforschung hat schon seit vielen Jahren vorwiegend praktische Ziele im Auge. Sie ist nicht nur eine reine Wissenschaft, sie strebt vielmehr nach Anwendungsmöglichkeiten auf vielen Gebieten des Lebens. Einer der wichtigsten Zweige der angewandten Erbforschung ist die seelische Erbgesundheitspflege. Ihr diene schon seit langem die Forschungsarbeit, ihr wird sie auch weiterhin dienen müssen.

¹ Diese Frage wird eingehend erörtert in meinem Aufsatz: Erbbiologische Strukturanalyse und Krankheitsforschung. Z. Morph. u. Anthrop. 1934.

Die Grundlagen, auf denen die seelische Erbgesundheitspflege ruht, sind die erbprognostischen Untersuchungen. Wir können einem Kranken oder ganz allgemein einem Typus nur dann die Fortpflanzung verbieten oder ihn zur Fortpflanzung anhalten, wenn wir seiner Nachkommenschaft eine zuverlässige Prognose zu stellen vermögen. Die bisherigen Ergebnisse auf dem Gebiete der Erbprognose erlauben uns bereits, für die Kinder der praktisch bedeutsamsten Erbkranken — Schizophrenen, Manisch-Depressiven, Epileptikern, Schwachsinnigen — Erbprognosen zu stellen, die zuverlässig genug sind, um auf sie praktische Maßnahmen zu gründen. Der Gesetzgeber hat ja daraus durch das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses bereits seine Konsequenzen gezogen.

Nun müssen wir aber gerade bei den wichtigsten und häufigsten erblichen Geistesstörungen damit rechnen, daß sie dem recessiven Erbgang folgen oder daß zum mindesten recessive Faktoren bei ihrer Entstehung mitwirken. Der Erbstrom geht also nicht nur durch die Kranken selbst, sondern auch durch nichtkranke Blutsverwandte, nämlich durch diejenigen, welche als Träger verborgener Teilanlagen anzusehen sind. Wir haben ja bei allen recessiven Erbleiden drei biologische Typen in der Familie: die recessiven Homozygoten (die Kranken), die dominanten Homozygoten (die Keimgesunden) und die Heterozygoten (die Träger verborgener Teilanlagen). Wenn wir daher damit rechnen wollen, die kranke Anlage aus dem Stamme auszumerzen, so dürfen wir uns nicht auf die Ausschaltung der Kranken selbst von der Fortpflanzung beschränken; wir müssen vielmehr darauf ausgehen, auch die nichtkranken Anlageträger zu eliminieren. Die Rücksicht auf die Notwendigkeit einer gesunden, quantitativen Bevölkerungspolitik verbietet es, nun etwa alle nichtkranken Blutsverwandten der Kranken für die Fortpflanzung zu disqualifizieren. Wir müssen vielmehr die Möglichkeit schaffen, auf dem Wege über die keimgesunden Personen das wertvolle Familienerbgut den kommenden Generationen zu erhalten. Denn die Eugenik geht von dem Grundsatz aus, das Entartete, Unterwertige auszumerzen unter Erhaltung des Artgerechten, Wertvollen. Es ist daher notwendig, Wege zu finden, die Träger verborgener Anlagen äußerlich zu erkennen, um sie, ebenso wie die Kranken, von der Fortpflanzung auszuschalten und auf der anderen Seite den verbleibenden Keimgesunden die Kinderzeugung empfehlen zu können. Die Erkennung des Typus des Heterozygoten stellt also eine vordringliche Aufgabe für die psychiatrische Erbforschung dar.

Damit ist es aber noch nicht getan. Selbst wenn wir neben den Kranken auch alle Träger verborgener Teilanlagen zu erfassen vermöchten, müßten wir damit rechnen, daß die Anlage trotzdem in einem nicht unerheblichen Umfang an die kommenden Generationen weitergegeben wird. Vor allem deshalb, weil die meisten psychischen Erbkrankheiten nicht schon in der Kindheit auftreten, sondern erst zu einem Zeitpunkt erkannt werden können, zu welchem bereits Nachkommen vorhanden sind. Es wird also notwendig sein, darauf auszugehen, die Erbkrankheit möglichst schon vor dem Eintritt des Menschen in das fortpflanzungsfähige

Alter zu erkennen, bzw. den präpsychotischen Typus mit genügender Schärfe herauszuarbeiten.

Aber auch das genügt noch nicht. Die Untersuchungen an erbgleichen Zwillingen und an den Nachkommen erbkranker Ehepaare haben gezeigt, daß durchaus nicht alle Menschen, welche die zum Auftreten einer Erbkrankheit notwendigen Anlagen mitbekommen haben, nun auch wirklich im Laufe des Lebens erkranken müssen. Mit Ausnahme des Schwachsinnigen müssen wir vielmehr für alle seelischen Erbleiden mit einer herabgesetzten Manifestationswahrscheinlichkeit rechnen, mit der Tatsache, daß eine große Zahl von Erbkranken als solche nicht erkennbar ist, da die Anlage sich im Laufe des Lebens nicht, oder nicht genügend durchzusetzen vermochte. Diese Personen werden natürlich das kranke Erbgut in gleicher Weise weitergeben wie die Manifestkranken selbst. Heute können wir sie nur in den seltenen Fällen erfassen, wenn sie erbgleiche Partner von kranken Zwillingen oder Kinder kranker Elternpaare sind. Es stellt sich daher für die psychiatrische Erbforschung eine weitere dringende Aufgabe, nämlich die zuverlässige Erkennung des Typus des manifestationsverhinderten Erbkranken.

Erst wenn wir für die Feststellung der erblichen Minderwertigkeit nicht mehr auf den Indikator der voll ausgebildeten Erbkrankheit angewiesen sein werden, sondern auch den Typus des Heterozygoten, den Typus des Präpsychotikers und den Typus des manifestationsverhinderten Kranken als Indikatoren heranziehen können, werden wir uns von dem Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses einen vollen Erfolg versprechen können.

Haben wir es mit einer Erbkrankheit zu tun, die sich nicht unter allen Umständen manifestiert, so liegt die Annahme nahe, daß bei ihrer Ausprägung Außenfaktoren beteiligt sind. Und zwar sind Einflüsse denkbar, welche die Manifestation fördern und solche, die sie hemmen. Kennen wir diese Einflüsse, so erhält die Heilkunde die Möglichkeit, in kausaler Weise prophylaktisch und therapeutisch bei solchen Krankheiten einzugreifen, bei denen man bisher nur ein symptomatisches Vorgehen für erfolgversprechend hielt. Auch die Heilkunde ist daher ein bedeutsames Anwendungsgebiet für die Erbforschung, indem diese der Medizin durch Aufdeckung der manifestationsfördernden und manifestationshemmenden Außenfaktoren die Möglichkeit an die Hand geben kann, in wirksamer Weise gegen den Ausbruch und den Verlauf von Erbkrankheiten vorzugehen. Das Studium dieser Außenfaktoren und der Art ihrer Wirkungsweise bedeutet daher eine weitere vordringliche Aufgabe für die psychiatrische Erbliehkeitsforschung. Wir werden auf Individualprophylaxe und Individualtherapie so lange nicht verzichten können, als aus den oben dargelegten Gründen nicht damit zu rechnen ist, daß in absehbarer Zeit die Erbkrankheiten durch eugenische Maßnahmen allein zum Verschwinden gebracht werden können.

Selbstverständlich müssen gerade die Menschen, bei denen es vielleicht gelingen wird, durch ärztliche Maßnahmen den Ausbruch der Erbkrankheit zu verhindern oder ihren Verlauf abzubremsen, erbgesundheitlich

ganz besonders streng behandelt werden, da sie in erster Linie geeignet sind, die krankhafte Anlage weiterzugeben. Sie müssen ebenso von der Fortpflanzung ausgeschlossen werden, wie die Manifestkranken selbst.

Aus dieser kurzen Betrachtung der vordringlichsten Aufgaben, welche sich der heutigen psychiatrischen Erbforschung stellen, wird klar, daß Erbgesundheitspflege und Heilkunde eine unzertrennliche Einheit bilden. Ärztliches und rassenhygienisches Denken sind keine Gegensätze, sondern notwendige gegenseitige Ergänzungen. Die Rassenhygiene ist kein Feind der Medizin und die Medizin ist richtig gesehen kein Gegner der Rassenhygiene. Sie sind beide Auswirkungen einer humanitären Grundeinstellung, die über dem Durchdauernden das Einmalige nicht vergißt, das Individuum aber auch nicht zu einem Schädling an der Rasse werden läßt. Nur der Arzt wird ein rechter Eugeniker und nur der rassenhygienisch denkende Mediziner ein rechter Arzt sein. Die Rassenhygiene wird human empfunden und ärztlich bedacht sein oder sie wird nicht sein — die Heilkunde wird nur dann leben, wenn sie die Erbpflege vorbehaltlos in sich aufnimmt.

VIII.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich.
(Leiter: Prof. W. Löffler.)

Über die Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien.

Von

E. Hanhart (Zürich).

Privatdozent für Konstitutions- und Vererbungsforschung.

Die Bereitschaft zu Idiosynkrasien ist mit Doerr¹ als krankhafte Steigerung physiologischer Anlagen zur Sensibilisierung gegen gewebefremde Stoffe aufzufassen. Eine Mutation kann ihr deshalb wohl kaum zugrunde liegen. Sie als „Plusvariante“ im Sinne von Martius zu betrachten, geht aber auch nicht an, da wir uns heute vom Wesen idiosynkrasischer Anlagen noch ebensowenig eine Vorstellung machen können wie von dem biologischen Vorgang der Sensibilisierung, deren Zurückführung auf Antigen-Antikörperwirkungen ja erst eine Stufe der Erkenntnis bedeutet (Doerr). Wir haben die Idiosynkrasien als Ausdrucksformen des von von Pirquet aufgestellten und von der modernen Immunbiologie experimentell ausgebauten allgemeineren Begriffs der Allergie kennen gelernt und versuchen nun unsere klinischen Erfahrungen mit den aus den Laboratoriumsversuchen gewonnenen theoretischen Erkenntnissen in Einklang zu bringen. Hierbei ergeben sich jedoch manche nicht unerhebliche Schwierigkeiten, die auch bei Anwendung der beim Menschen möglichen immunbiologischen Methodik (Prausnitz-Küstnerscher Versuch usw.) heute noch völlig ungeklärt bleiben.

¹ Doerr, 1. Die Idiosynkrasien. Handb. d. inneren Med. 2. Aufl. IV, 1, Berlin 1926. 2. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen 1926, 1.

Vor allem in der Dermatologie, wo die allergische Ätiologie heute die allergrößte Rolle spielt, die Abtrennung der einzelnen Exantheme (Säuglingsekzeme, Neurodermitiden, Lichen Vidal, Strophulus, Prurigo, Urticaria, Arznei-Exantheme, das Ekzem des Erwachsenen usw.) aber noch recht willkürlich und umstritten zu sein scheint. Ganz ungeklärt ist vor allem die merkwürdige Tatsache, wie überaus selten Urticaria und Ekzem nebeneinander vorkommen und weshalb die einen Allergene (z. B. das Primelgift) nur Ekzeme und andere nur oder ganz vorwiegend urticarielle Ausschläge bewirken. Dabei sind doch diese beiden Reaktionstypen mit die häufigsten id. Manifestationen.

Der Konstitutions- und Vererbungsforschung fällt die wichtige Aufgabe zu, die schon jetzt äußerst mannigfaltige Klinik allergischen Geschehens unter Hinzuziehung der verschiedenen Spezialgebiete genetisch zu sichten und die familiären, sowie individuellen Reaktionstypen herauszuarbeiten.

Der Begriff „Idiosynkrasie“ bedeutet heute zwar nicht mehr eine besondere Mischung der Säfte, doch immer noch etwas Konstitutionelles, also vorwiegend durch Erbanlagen Begründetes. Allergische Bereitschaften können Merkmale einer ganzen Spezies (z. B. die Disp. des Meerschweinchens zum anaphylaktischen Schock) sein oder aber nur individuelle Eigentümlichkeiten einer Gruppe von Individuen innerhalb einer Art. Dies ist der Fall beim Menschen, dem ganz allgemein eine gewisse Fähigkeit zur Sensibilisierung zu eignen scheint. Doch bedarf es dafür besonderer Umstände (konzentrierte Einwirkung des Allergens und überdies meist noch eine Schädigung der Eintrittspforten an Haut oder Schleimhäuten), wie sie normalerweise eben kaum vorkommen. Zwar gibt es latente Idiosynkrasiker, die erst in einem gewissen Alter und auch dann oft nur zeitweise zufolge vermehrter Exposition und geschädigter Eintrittspforten allergisch reagieren, aber es führt allem Anschein nach keine fluktuierende Reihe mit allmählichem Übergang vom kaum zu sensibilisierenden Menschen bis zum hochgradigen Idiosynkrasiker, der schon auf unspezifische Reize, so wie zunächst nur gegen ein oder mehrere bestimmte Allergene überempfindlich ist.

Das überaus häufige familiäre Auftreten der Id. (nach Angaben der Autoren in 35–60%, nach eigener Erfahrung des Referenten an über 500 eingehend untersuchten Fällen in gut 80% nachweisbar!) kann als Beweis der Vererbung entsprechender Anlagen gelten. Das Fehlen nachweisbarer Familiarität spricht nicht gegen Vererbung¹. Die meisten bisherigen Erhebungen berücksichtigten nur die bekannteren Id.-Formen wie Heufieber, Asthma, Urticaria und Ekzem, sowie eventuell noch das

¹ Die Frage der Vererbung der id. Bereitschaft wurde bisher fast lediglich mit Fragebogen-Statistiken zu entscheiden versucht. Doch ist gerade hier diese Methode völlig unzulänglich. Es bedarf vielmehr einer sehr sorgfältigen, möglichst viele Expl. persönlich einbeziehenden Erforschung von Sippen aus gebildeten Kreisen mit guter Familientradition.

Quinckesche Ödem, nicht aber jene mindestens so häufigen, anamnestisch aber viel schwerer faßbaren Symptome alimentärer Allergien, die sich in vorübergehenden Störungen am Magen-Darmtractus äußern. Noch öfter werden die gar nicht seltenen Id. gegen physikalische Allergenwirkungen (Sonne, Wärme, Kälte u. a. m.) übersehen.

Zur Feststellung dessen, was sich bei dem Id. vererbt und was nicht, dienen in erster Linie Beobachtungen an eineiigen Zwillingen:

So hatte sich in einem von Hanhart schon 1925 mitgeteilten Fall¹ die eine von zwei Zwillingsschwestern als Krankenpflegerin gegen Sublimat sensibilisiert und zog sich dadurch erst lokale, später universelle Ekzeme zu, während die andere, von ihr weit entfernt lebende, als junge Frau an heftigem Bronchialasthma litt, das durch den Staub eines in ihrem Schlafzimmer liegenden Ziegenfells ausgelöst wurde. Hier spielten freilich noch psychische Momente mit. Der Vater dieser beiden E. Z. bekam Urticaria nach Genuß von Teichkrebsen (nicht aber Hummern, Garneelen usw.!), seine Schwester und deren eine Tochter Primelekzeme und von drei Vettern aus dieser väterlichen Linie litten zwei an Heufieber und einer an Id. gegen Hühnereiklar. Letzterer starb 20jährig an Scharlach, ein Vorkommnis, das auffälligerweise noch in zwei ähnlichen Fällen eintrat, was auf einen ursächlichen Zusammenhang hindeutet.

Ein anderes Paar von E. Z. zeigt bezüglich einer Id.-Form weitgehende Übereinstimmung — beide sind mit sehr starker Pollenid., verbunden mit sogenanntem Heuasthma behaftet —, unterscheiden sich aber insofern, als der eine sowohl durch Erdbeeren, als durch Salicylpräparate Urticaria bekommt, was beim anderen nicht der Fall ist.

Eine noch weiter gehende, scheinbare Diskordanz fand sich bei zwei allerdings erst 3jährigen E. Z., indem der eine Partner eine ausgesprochene Kälteurticaria, der andere dagegen noch keinerlei Id. aufwies.

Es vererben sich also nicht die einzelnen klinischen Erscheinungsformen, sondern nur Anlagen zu Id.-Bereitschaft, die sich oft phänotypisch so verschieden auswirken, daß man sie an sich niemals auf dieselben Erbfaktoren beziehen würde. Die intuitive Erkenntnis der genetischen Zusammengehörigkeit der häufigeren Id.-Manifestationen hat zwar schon seit langem den Begriff der neuro-arthritischen Diathese prägen helfen.

An Hand von über 50 zum Teil sehr ausgedehnten und kinderreichen Idiosynkrasiker-Stammbäumen aus dem Schweizer Patriziat (vielfach Ärzte- und Gelehrtenfamilien) läßt sich der Erbgang der Id.-Bereitschaft, bzw. deren Anlage als regelmäßig dominant sicherstellen: Das Verhältnis von id. zu nichtid. Kindern in 126 Geschwisterschaften mit durchschnittlich vier Kindern berechnet sich bei Anwendung der erbstatistischen

¹ „Über die konstitutionelle Disposition zu Idiosynkrasien und ihre Vererbung.“ Verh. d. Schweiz. Naturforsch. Ges. Aarau 1925 S. 164—165.

Kautelen auf fast genau 1:1 und die Zahl der id. Kinder aus 18 Geschwisterschaften, deren beide Eltern Id. sind, beträgt annähernd $\frac{3}{4}$. Je genauer die Anamnese, um so vollständiger die Dominanz. Eine allgemeine Bevorzugung des einen Geschlechtes im Erbgang besteht sicher nicht.

Die meisten Stammbäume gehen von Heufieber-Prob. aus, da die Pollenid. als auffälligste und zugleich sehr häufige Erscheinung zum Leitsymptom der allergischen Anamnestic geeignet ist.

Die Zahl der Heufieberpatienten in einem Volke (für Deutschland auf $\frac{1}{2}$ Million geschätzt!) kann als Anhaltspunkt für die Verbreitung id. Bereitschaften gelten. Doch dürfte diese noch wesentlich größer sein, da erfahrungsgemäß selbst hochgradige Allergiker, die sonst auf eine Reihe von Stoffen sehr stark überempfindlich sind, zeitlebens frei von Heufieber bleiben können, was übrigens zugleich gegen die Bedeutung der Exposition spricht.

Es empfiehlt sich, um die Gefahr einer einseitigen Auslese zu vermeiden, künftig nun auch einmal bei Prob. mit Urticaria, Ekzem usw. Stammbaumforschungen anzustellen.

Die den Internisten am meisten interessierenden nutritiven oder alimentären Allergien sind trotz ihrer Häufigkeit noch viel zu wenig bekannt, vor allem in ihren selteneren Auswirkungen (Hansen¹).

So konnte es selbst einem Ordinarius für innere Medizin passieren, daß er, bisher frei von Id. und entsprechender Belastung, seine mehrfach einige Stunden nach Genuß falscher Trüffel (*Scleroderma vulgare*, *Kartoffelbovist*) aufgetretenen Schwindelanfälle vom Menièreschen Typ zwar richtig diagnostizierte, aber zunächst nicht als id. bedingt erkannte.

Wie folgendes Beispiel zeigt, können auch ganz auffällig übereinstimmende Symptome alimentärer Allergien als Familien-eigentümlichkeit wiederkehren:

In einer Sippe von Künstlern und Gelehrten haben sechs Personen aus drei Generationen schon nach kleinsten Mengen bestimmter Speisen jeweils sofort mit explosivem Erbrechen zum Teil bis zu schwerem Kollaps reagiert. Der Großvater nach Käse, der eine seiner Söhne nach ungeräuchertem Schweinefleisch, der andere nach Stör und dessen Kinder nach Krebsen. Eines davon, ein namhafter Forschungsreisender, betonte, in welchem schroffen Gegensatz das nach Krebsen bei ihm auftretende, bis zur Ohnmacht führende Erbrechen zu seiner sonst fehlenden Brechneigung und hohen Widerstandskraft stehe. Seine Kusine, Tochter obigen Schweinefleisch-Id. machte als Gattin und Mitarbeiterin eines Internisten die genaue Angabe, daß sie als Kind zwar nur Urticaria nach Erdbeeren, seit dem 45. Jahr im Anschluß an eine Fischvergiftung dann aber eine Id. gegen gelagerte Fische jeder Art, seit dem 46. Jahr eine solche

¹ Hansen, 1. Nahrungsmittelallergie. „Therapie der Gegenwart“ 1932. Urban & Schwarzenberg, Berlin. 2. Praktikum der allergischen Krankheiten. Montana Verlag.

gegen die von ihr sehr geschätzten Spargeln und seit dem 50. Jahr nun auch gegen Krebse bekam, wonach sie jeweilen dermaßen brechen mußte, daß sie mehrmals bis zur Pulslosigkeit kollabierte!

Eine 17 Jahre jüngere Halbschwester dieser Patientin leidet an Heufieber, bis jetzt aber noch nicht an Äußerungen alimentärer Allergie.

Sehr auffällig ist das fast völlige Fehlen von Hauterscheinungen, trotz des hohen Grades der Id.-Bereitschaft in dieser Familie!

In diesem theoretisch und praktisch gleich wertvollen Stammbaum kommt eine gleichartige Organwahl (Hansen) zum Ausdruck, die kaum mit der Annahme einer monomeren Erbanlage vereinbar ist. Der in dieser Sippe, wenn auch vereinzelt vorkommende Fall von Heufieber beweist immerhin, daß es auch hier im wesentlichen eine allgemeine Anlage¹ zu Id.-Bereitschaft sein muß, die sich vererbt, aber ausnahmsweise durch eine anderweitige konstitutionelle Eigentümlichkeit modifiziert wird².

Recht häufig tritt in Allergikerfamilien Migräne auf, entweder verbunden oder alternierend mit den bekannteren Erscheinungsformen (Heufieber, Bronchialasthma, Urticaria usw.). Besonders oft findet sie sich in den weiblichen Belastungslinien unserer Expl., gelegentlich aber auch väterlicherseits als Äquivalent id. Veranlagung:

So z. B. in einer Ärztefamilie, in der die Großmutter des jetzt 43jährigen an Heuschnupfen und Primelekezem leidenden Probanden nach Hummergenuß prompt mit profuser Diarrhoe reagiert haben soll, während sein Vater als Mittelglied zwischen beiden, weder die eine noch die andere dieser Id. zeigte, dagegen viele Jahre lang an Migräne litt und weder Rauchen noch Alkohol vertrug.

Hier liegt ungleichartige Organwahl vor. Häufiger jedoch besteht keine solche, indem in zwei bis drei Generationen Migränefälle aufeinanderfolgen. Ähnliches kommt, wenn auch bedeutend seltener, bei id. bedingtem Quinckeschen Ödem vor.

Auch das oft fast ausschließliche Vorkommen von Pollenid. in manchen Familien, das sich schon heute mehrfach in vier Generationen nachweisen läßt und wahrscheinlich auch künftig derart auftreten dürfte, erklärt sich zwangloser bei Annahme endogen dispositioneller Gründe, denn als einfache Folge der Exposition. Auch hier liegt die Annahme konstitutionell und zwar erblich bedingter Momente sehr nahe.

Eine Reihe von Fällen sprechen gegen eine maßgebende Rolle der Exposition bei der Determinierung allergischer Symptome:

¹ Ob sich diese allgemeine Anlage zu Id.-Bereitschaft monomer oder etwa, was entschieden in Betracht zu ziehen ist, nach Art der multiplen Allelie vererbt, wird erst im Laufe weiterer Untersuchungen zu entscheiden sein.

² Anmerkung bei der Korrektur: Seither ist mir noch eine Id. gegen Eigelb, Thon und Sardinen bei zwei Halbschwestern und deren gemeinsamer Mutter mit übereinstimmenden, rein gastrointestinalen Symptomen, ferner eine Id. gegen Insektenstiche bei Mutter und Sohn, sowie eine Neigung zu Niesanfällen durch starkes Licht bei Vater und Sohn, die auch sonst stark id. veranlagt sind zur Beobachtung gekommen.

So hat eine 27jährige Pianistin bis mit 8 Jahren kaum die Sonne vertragen, später durch Katzenhaar¹ sowie durch Kleistergeruch plötzlichen wässerigen Schnupfen mit stärksten Nießanfällen und vom 23.—24. Jahr nach Genuß von Meerfisch akute Gesichtsschwellungen mit Atemnot und Herzklopfen, noch niemals dagegen auch bei stärkster Exposition Heuschnupfen bekommen, trotzdem sowohl ihr Bruder (seit dem 18. Jahr), als auch ihre Mutter und deren eine Schwester an schwerstem Heuschnupfen leiden und auch ein Bruder des Vaters und dessen Sohn Pollenidiosynkrasiker sind!

Im gleichen Stammbaum zeigt sich als in derselben Richtung bedeutungsvolle Tatsache, daß von den beiden Schwestern der Mutter der Expl. eine jede hochgradig idiosynkrasisch ist, die eine davon aber keinen Heuschnupfen, sondern nur Primelekezeme bekommt. Die Mutter dieser drei Schwestern, eine sonst sehr gesunde, gar nicht nervöse bayrische Pfarrerstochter, soll an sehr starker Migräne gelitten haben.

Sehr bemerkenswert ist auch der folgende Stammbaum: Großvater mütterlicherseits, ein sehr leicht erregbarer Lehrer, bekam starkes Hautjucken nach warmem Bad, seine Frau sofortiges Erbrechen nach Genuß gebratener Kartoffeln (gegen die nicht etwa Widerwillen, sondern, wie sich das häufig zeigt, eine ganz besondere Vorliebe bestand!) und von den drei Kindern dieses Paares zeigt sich das erste seit dem 25. Jahr mit sehr starkem Heufieber und zeitweiser Migräne, das zweite mit starkem Primelekezem, dagegen nicht mit Heuschnupfen, wohl aber wie auch das dritte mit starkem Hautjucken nach warmem Bad wie bereits der Vater behaftet. Das erste Kind heiratete wieder einen Lehrer, der anfangs der 40er Jahre zweimal unmittelbar nach Genuß von Hummer an Kolikanfällen mit profuser Diarrhoe erkrankte und mütterlicherseits mit Ulcus ventriculi belastet ist. Von den beiden Kindern dieses Paares, der heute anfangs des 4. Jahrzehnts stehenden dritten Generation sind beide, das eine seit dem 14., das andere seit dem 24. Jahr dem Heufieber unterworfen, aber trotz ihrer doppelseitigen Belastung auffälligerweise nicht so stark wie die Mutter. Auch zeigen sie bis jetzt keinerlei andere Allergieformen, insbesondere keine Migräne und sind gegen keinerlei Nahrungsmittel (auch nicht Krebse!) oder Arzneimittel überempfindlich.

Ganz besonders interessant ist der Umstand, daß die Mutter dieser beiden Pollenidiosynkrasiker erst ca. 1 Jahr nach der Geburt des jüngeren davon an Heufieber zu leiden anfang, so daß in diesem Falle auch von jenen übereifrigen Milieutheoretikern, die die Bedeutung der Vererbung bei den Idiosynkrasien zu leugnen suchen, keine Übertragung einer erworbenen Sensibilisierung behauptet werden kann.

Zuweilen allerdings bedarf es gewisser lokaler Momente zum Eintritt einer Sensibilisierung (erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut,

¹ Eine andere, sehr zuverlässige Expl. gab an, nur durch Haare gewöhnlicher und Angorakatzen, nicht aber durch solche von Siamkatzen Schnupfenanfälle und Augenbrennen zu bekommen.

Bindehautentzündungen, mechanische Verletzung der Oberhaut). Auch dürfte das Überstehen schwerer Allgemeininfektionen usw. hierbei prädisponierend wirken.

Jedenfalls besteht die auffällige Tatsache, daß, selbst wenn beide Eltern Heufieber haben, ihre Kinder gelegentlich einen späteren Beginn und leichteren Verlauf ihrer Pollenid. aufweisen. Überhaupt nimmt die Intensität der Id.-Bereitschaft manchmal trotz doppelseitiger Belastung mit Id. wider Erwarten wenig zu. Doch liegen hierüber noch nicht genügend Erfahrungen über Geschwisterschaften im Erwachsenenalter vor. Häufig genug zeigt sich bei doppelseitiger Belastung, wie sie gerade in sozial aufsteigenden Schichten so oft vorkommt, eine bedeutende Verstärkung der Id.-Bereitschaft im Vergleich mit derjenigen der Eltern. Hier stellt sich ein nicht unbedenkliches rassehygienisches Problem, um so mehr, als eine sehr deutliche Korrelation der allergischen Veranlagung zu vegetativer und psychischer Übererregbarkeit vorliegt. Die exsudative Diathese umfaßt großenteils die Manifestationen der Id. im Kindesalter und muß auf ihre genetische Einheitlichkeit als Bereitschaftskomplex revidiert werden.

Dem Bronchialasthma als allergischem Symptom scheint eine besondere Stellung zuzukommen, indem es nur relativ selten mit den häufigeren Idiosynkrasieformen (Heufieber, Urticaria, Ekzem usw.) verbunden oder alternierend, sondern meist erst als Ausdruck recht hochgradiger Id.-Bereitschaft auftritt. Zeigen doch auch gewöhnlich nur jene allerschwersten Fälle von Pollenid. bei zunehmender Sensibilisierung und im Verlauf protrahierter Anfälle eine Steigerung bis zum sog. Pollen- oder Heuasthma. Vor allem aber findet sich das anderweitig ausgelöste, jedoch allem nach allergisch bedingte Bronchialasthma viel zu wenig häufig in Idiosynkrasiker-Stammbäumen, als daß man es den übrigen Id.-Reaktionstypen ohne weiteres gleichsetzen dürfte. Selbst da, wo es bei starker Id.-Belastung schon im frühen Kindesalter auftritt, braucht es übrigens lange nicht in allen Fällen ein chronisches Asthmaleiden einzuleiten, sondern verschwindet oftmals spurlos wieder (wahrscheinlich infolge eines Dominanzwechsels konstitutioneller Erbfaktoren, vielleicht aber auch durch spontane „Desensibilisierung“), um anderen klinisch harmloseren Id.-Formen Platz zu machen. Sehr auffällig ist die Beobachtung, daß in der einen von zwei sich über fünf Generationen erstreckenden Patriziersippen mit schwererer psychopathischer Belastung von 44 meist Pollen-Idiosynkrasikern nicht weniger als 16 an Bronchialasthma leiden, während in der anderen unter 24 Id., ebenfalls vorwiegend Heufieberpatienten, kein einziger ausgesprochener Asthmatiker vorkommt! Auch in anderen Stammbäumen scheinen psycho- und neuropathische Momente (Neigung zu Spasmen usw.) die Voraussetzung zur Entstehung von im übrigen allergisch bedingtem Bronchialasthma zu bilden, wodurch sich die relativ recht seltene Aufeinanderfolge von Asthmatikern in drei oder gar vier Generationen erklären würde.

Wieder recht deutlich für die nur accessorische Rolle der Exposition spricht noch folgende Beobachtung:

Ein Müller auf dem Land, leicht erregbar und an enormem Magensaftfluß leidend, bekommt im Laufe der Jahre Asthma durch Ährenstaub. Sein Sohn, ebenfalls leicht erregbar und an Magensaftfluß leidend, sowie namentlich früher mit enormer Errötungsfurcht behaftet, lebt als erfolgreicher Kaufmann in der Stadt und hat seit dem 24. Jahre Heufieber und zugleich bekommt er, nachdem er jahrelang Kavallerist gewesen, starken Pferdeschnupfen mit -Asthma.

Eingehende Familienforschungen lehren, die Bereitschaft zu Idiosynkrasien als dominant-erbliches Merkmal erkennen. Sie fordern aber auch dazu auf, das gesamte konstitutionelle Terrain als individuelle und Familieneigentümlichkeit mitzuerfassen und auch nach Möglichkeit die ganze Persönlichkeit eines Patienten mit einzubeziehen¹.

Alle wichtigen Stammbäume über die Vererbung der Idiosynkrasien werden demnächst in einer Aufsatzfolge „Erbklinik der Idiosynkrasien“ in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift in übersichtlicher graphischer Darstellung zur Veröffentlichung gelangen.

IX.

Heredogeneration oder pathogene Erbeinheiten.

Von

F. W. Bremer (Berlin).

M. H.! Die um die Jahrhundertwende neu auflebende Erbbiologie gewann zunächst nur langsam Einfluß auf die klinische Medizin. Nach dem Vorgang von Jendrassik sprach man von Heredodegenerationen. Die seitdem einsetzende Arbeit der Erbbiologen warf dieses Denkgebäude über den Haufen. Wenn ich die Quintessenz der hinter uns liegenden Ära erbgenetischer klinischer Forschung kurz umreißen soll, so würde ich sagen: Die vielen heute klar erkannten krankhaften Biotypen mit den ihnen zugrunde liegenden Genen bewahren ihre Reinheit durch die Generationen nach streng mendelistischer Gesetzmäßigkeit. Die heute gesicherten Erbkrankheiten gleichen klar sichtbaren Berggipfeln, die aus dem Nebel herausragen. Unsichtbar bleiben der Aufbau und die Entstehungsbedingungen oder, auf die Erbkrankheiten angewandt, die prämorbidie Persönlichkeit und die Möglichkeiten und Grenzen der phänotypischen Variabilität.

Die klinische Erblehre ist auf dem Wege, in diesen Nebel vorzudringen und stößt dabei sofort auf das Problem: Erbanlage und Umwelt. Wir

¹ E. Hanhart. Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen affektiver und vegetativer Übererregbarkeit. Konstitutionsanalyse eines „Vegetativen Déséquilibré“. Nervenarzt, 1934, S. 57—68 und 116—125.

müssen uns damit abfinden, daß unsere Erkenntnis, je tiefer wir in die Probleme eindringen, nicht den hypothetischen Bildern entspricht, die wir uns, analog experimenteller erbgenetischer Forschung, von Erbkrankheiten machen. Selbst reinste Erbkrankheiten, wie etwa die spastische Spinalparalyse, zeigen anatomisch die wunderlichsten Übergangsbilder. Von Systemspezifität ist keine Rede. Ein einfacher monomerer Erbmodus kann nur für einen Teil von Erbkrankheiten Geltung haben. Der dem Erbgenetiker unbequeme Begriff der Heterophänie scheint immer mehr zur Geltung zu kommen. Die phänotypische Variabilität steht im Mittelpunkt des Interesses. So kommt es, daß die schon erledigte Antithese: Allgemeine Heredodegeneration oder pathogene Erbinheiten wieder wach wird. Zwei Wege können zur Annahme führen, die Vielheit der klinischen Bilder auf eine Einheit aller Erbleiden zurückzuführen. Der erste entspricht einer bequemen gedanklichen Kurzschlußreaktion. Da der Weg immer schwieriger wird, geht man ihn einfach rückwärts und landet bei der genetischen Pseudoeinheit der Heredodegeneration. In letzter Zeit sind Stimmen laut geworden, die dahin zielen. Ich bin in einer Kontroverse in der Klinischen Wochenschrift zwischen Lenz und Hammerschlag von letzterem als Kronzeuge angerufen worden. Hammerschlag spricht von einer Heredodegeneratio acustica, die auf einer einzigen Erbanlage beruhen soll. Ich brauche mich hierzu nicht zu äußern, da Lenz die Richtigstellung übernommen hat. Ernster liegen die Dinge, wenn ein Erbforscher von Ruf wie Curtius sich in mühevollen und vorbildlichen Untersuchungen über die Erbbedingtheit der multiplen Sklerose angesichts der phänotypischen Polymorphie der Annahme einer erbbedingten Schwäche des gesamten nervösen Apparates nähert. Es liegt die Gefahr nahe, daß man sich, wenn man nicht selbst erbbiologisch arbeitet oder nicht wenigstens die Wege moderner Erbforschung mitgeht, die Dinge zu leicht macht und da landet, wovon man um die Jahrhundertwende ausging. Die Gefahr liegt um so näher, als wir heute eine große Reihe von zum Teil durch die experimentelle Erbgenetik sichergestellten Erklärungsmöglichkeiten haben, die man nur auf die menschliche Erblehre anzuwenden braucht. Wir haben in den Referaten viel von multipler Allelie, Polymerie, Penetranz, Expressivität, Spezifität usw. gehört, haben aber gleichzeitig erfahren, wie wenig wir hierüber in bezug auf den Menschen wirklich wissen. Wer etwa den Vortrag von Just über „die Probleme des höheren Mendelismus beim Menschen“ liest, wird vor allem den Schlußsatz unterstreichen müssen, daß mehr Probleme aufgezeigt als Lösungen gegeben worden sind. Ich sehe eine bestimmte Gefahr darin, daß man in verständlichem Erklärungsbedürfnis der wahren Erkenntnis vorausseilt und das noch brachliegende Gebiet mit den Theorien des „höheren Mendelismus“ belastet. Wir sind noch nicht sehr weit vorgedrungen zur Erkennung des menschlichen Erbbildes. So viel ist sicher, daß unsere empirisch-klinische Einteilung bis zu einem gewissen Grade willkürlich ist und daß die erbbedingten Biotypen vielfach ganz andere Grenzen aufweisen, die sich weder an Gewebsarten noch an Organe halten. Ich

erinnere an die Wilson-Pseudosklerose, die Dystrophia myotonica, vor allem erinnere ich an die Ausführungen von E. Fischer über die Entwicklungstendenz bei der Ausbildung der Wirbelvariabilitäten und besonders an seine weitere Entdeckung, daß die gesamte axiale Organbildung, also Wirbelsäule mit dazugehörigen segmentalen Muskeln und Nerven von dieser einen Tendenz beherrscht wird. Zwei sehr wichtige Punkte werden hier klar: Einmal gewinnt das Gen hier dynamisches Leben, dann wird die Entwicklungsphysiologie berücksichtigt. Gerade die Vertiefung nach der entwicklungsphysiologischen Seite hin ist die Forderung unserer drei Hauptreferenten. Hier liegt noch viel Neuland brach. An der Tatsache ausgesprochener phänotypischer Variabilität und der Häufung auch von verschiedenen Erbweisen in einer Sippe ist gar nicht zu zweifeln. Man darf aber nicht den Kernpunkt übersehen, daß sich viele krankhafte Anlagen im Bodensatz der Bevölkerung, wie Lenz sich ausdrückt, ansammeln und so zu den verwirrendsten Bildern führen können. Andererseits macht es gerade die entwicklungsphysiologische Betrachtung verständlich, wie sich der Einfluß eines Genpaares unter Umständen in den verschiedensten und überraschendsten Richtungen auswirken kann. So nehme ich für den Status dysraphicus, über den ich erstmalig 1926 an dieser Stelle berichtete, ein krankhaftes Wachstumsgen mit der Tendenz der Dysraphie, des mangelhaften Verschlusses der Medullarrinne an. Im Phänotypus sehen wir Kyphoskoliose, Spina bifida, Sternumanomalien, Überlänge der Extremitäten, Klumpfußbildungen, Enuresis, die vielfachsten zentralnervösen Störungen, Akrocyanose der Hände, Mammaanomalien, Heterochromie der Iris, Pigmentanomalien (Passow), Schweißstörungen und anderes mehr in die Erscheinung treten. Ich habe bis heute mit Absicht nicht über Erbgang, Monomerie usw. gesprochen. Mir schien es wichtiger, den Typ zu umgrenzen und auszubauen. Das ist mittlerweile geschehen. Guttmann und Lange zeigten die Bedeutung des Status als dispositionellen-pathoplastischen Faktor. Besonders Passow, Curtius und Lorenz erweiterten unser Wissen um diesen scharf umgrenzbaren Konstitutionstyp beträchtlich. Er ist viel häufiger, als ich ursprünglich annahm. Das zeigten vor allem die Untersuchungen an Tausenden SA-Männern, von denen mir berichtet wurde. Hier haben wir ein „Terrain erhöhter neuropathologischer Morbidität“ (Curtius) vor uns, in dem sehr viele Störungen Platz haben, das aber erbmäßig einheitlich erklärt und begrenzt ist. Derartiger krankhafter Partialkonstitutionen gibt es vermutlich viele. Wir kennen schon eine ganze Reihe. Hier liegen die nächsten Aufgaben, bei denen Kliniker, Genealogen, Anatomen und Entwicklungsphysiologen zusammenarbeiten müssen. 1930 berichtete ich an dieser Stelle über Frühbilder perniziöser Anämie. Es gibt einen Status perniciosus, der immer schärfer umgrenzt werden wird. Ich kann hier nicht näher darauf eingehen. Bei dieser Art unvorengekommenen Arbeitens wird es immer mehr gelingen, die Typologie der prämorbidem Persönlichkeit, die uns aus klinischen und rassehygienischen Gründen so sehr interessiert, zu erfassen. Meine Schlußfolgerungen lauten also: Festhalten an den sicheren

Ergebnissen erbgenetischer Forschung trotz der verwirrenden Fülle klinisch-phänotypischer Variabilität! Keine Gleichungen mit zu vielen Unbekannten durch die mehr oder weniger sicheren Theorien des „höheren Mendelismus“. Statt Erklärungsversuchen empirische Sammelarbeit in auslesefreien Reihenuntersuchungen! Erst wenn wir dem von von Verschuer gesteckten Ziele einer erbbiologischen Bestandsaufnahme des deutschen Volkes nähergekommen sind — wir sind noch weit entfernt — mögen die Erklärungen kommen. Ich bin mit Lenz davon überzeugt, daß sich dann vieles auf einfachere Formeln zurückführen läßt, als es heute scheint.

X.

Die erbliche Diabetesanlage.

Von

R. Pannhorst.

Es ist die Vorarbeit zu leisten zur Erörterung der eines Tages akut werdenden Frage, ob auch der Diabetes mellitus nicht nur mit Hilfe ärztlicher Kunst behandelt und beherrscht, sondern auch mit Hilfe eines staatlichen Gesetzes soweit wie möglich ausgerottet werden soll.

Voraussetzung für derartige eingreifende Maßnahmen wäre der Nachweis der erblichen Bedingtheit des Diabetes mellitus. Es müßte gleichzeitig der Beweis angetreten werden, daß ein Behaftetsein mit Zuckerkrankheit lebensunwertem Leben gleichzusetzen ist, und zwar sowohl in sozialer Beziehung, wie auch in menschlicher, einerlei ob körperlicher oder geistiger Natur.

Zu den dazu notwendig werdenden Einzel- und Reihenuntersuchungen liefert die durch von Verschuer ausgearbeitete Zwillingsmethode einen besonders interessanten und schwerwiegenden Beitrag.

Umber hat Ende Januar ds. Js. von zwei eineiigen Zwillingspaaren berichtet, die in bezug auf ihren Diabetes in Entstehung und Verlauf der Erkrankung ein im wesentlichen konkordantes Verhalten zeigten. Das völlig diskordante Verhalten eines dritten eineiigen Zwillingspaars wurde durch Umwelteinflüsse, nämlich das Gastwirtsgewerbe des kranken Zwillinges erklärt.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen waren die im Jahre 1933 in unserem ersten deutschen Diabetikerheim in Garz auf Rügen beobachteten und behandelten Diabetiker.

Von zwei zweieiigen Zwillingspaaren hatte nur der eine Zwilling, übrigens der ältere, einen manifesten Diabetes, während sich bei dem zweiten Zwilling auch für einen latenten Diabetes kein Hinweis fand.

Von einem weiteren — nicht aus dem Garzer Krankenmaterial stammenden — sicher zweieiigen Zwillingspaar männlichen Geschlechts

hatten beide Partner einen manifesten Diabetes, der ältere seit dem 29., der jüngere seit dem 36. Lebensjahr.

Aus der Verwandtschaft unserer Garzer Patienten wurden zwei zweieiige Zwillingspaare weiblichen Geschlechts, da in Berlin ansässig, in dankenswerter Weise im Kaiser-Wilhelm-Institut unter der Leitung von Professor von Vershuer von Dr. Werner untersucht. Es handelte sich um Schwestern der Mutter einer jugendlichen Diabetikerin unseres Heims. Bei keinem dieser Zwillinge wurde eine Störung im Zuckerstoffwechsel festgestellt.

Interessanter verlief die Untersuchung eines Pärchenzwillingspaares, die Bruder und Schwester eines Diabetikers unseres Heims waren. Bei dem männlichen Zwilling wurde ein manifester schwerer Diabetes entdeckt, bei dem weiblichen Paarling ein latenter Diabetes festgestellt.

Zuletzt kam ein eineiiges Zwillingspaar zur Untersuchung. Die Ähnlichkeitsdiagnose wurde nach Photos von Dr. Werner bestätigt. Während bei dem älteren Zwilling ein schwerer, seit Jahren unerkannter Diabetes bestand, fand sich bei dem zweiten keinerlei Hinweis auf eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Das gleichzeitige Bestehen einer seropositiven Lues bei dem ersten zuckerkranken Paarling wurde von uns zur vorläufigen Erklärung für dies auffällige diskordante Verhalten der eineiigen Zwillinge zu Hilfe genommen.

Es wurden also sieben Zwillingspaare untersucht, sechs davon waren zweieiig, ein Paar war eineiig.

Die Mannigfaltigkeit in der Manifestation des Diabetes, gerade auch das Auftreten der Erkrankung bzw. das Erscheinen der latenten Bereitschaft bei beiden Partnern von zweieiigen Zwillingspaaren ist ein Hinweis auf den Genotypus: Diabetes mellitus und ist ein Beweis der erblichen Diabetesanlage.

Zum anderen deutet das völlig diskordante Verhalten des eineiigen Zwillingspaars, das vorläufig nur durch die Lues des zuckerkranken Partners eine einleuchtende Erklärung finden kann, auf den Einfluß von Umweltfaktoren hin, wie sie Umber ja auch bereits in seinem dritten Zwillingfall beschrieben hat. Es taucht hier auch noch einmal die Frage auf, ob der Diabetes mellitus wirklich eine ganz einheitliche Erkrankung ist (Sek. Diabetes? Leberdiabetes? usw.). Vielleicht bringt die Erforschung mit der Auffindung und Abgrenzung der erblichen Diabetesanlage auch hier eine Klärung.

Bisher wurde die Erbllichkeit des Diabetes nach seinem hereditären Auftreten beurteilt. Auch wir fanden dieses bei den ersten 500 Garzer Patienten in rund 25% aller Fälle. Die Heredofamiliarität besagt etwas über die Manifestationshäufigkeit der Diabetesanlage und über ihren Erbgang in einem umschriebenen Verwandtenkreis. Falsch war aber die Folgerung, der Diabetes sei in 25% der Fälle erblich. Jene latenten Fälle, die von dem Begriff der Heredofamiliarität bisher nicht erfaßt wurden, obwohl ihnen dieselbe Anlage zugrunde liegt, und die Zwillinguntersuchungen, die erst eine Scheidung zwischen Erbanlage und Umwelteinfluß ermöglichen, scheinen uns nach den bisherigen Ergebnissen

zu einer gemeinsamen einheitlichen erblichen Anlage für alle Diabetesfälle zu führen. Die Schwierigkeit liegt für die Forschung in der Tatsache, daß es sich um eine rezessive Anlage handelt, daß sicher Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, und daß es sich wohl auch nicht nur um ein einzelnes mendelndes Gen handelt.

Sehen wir so bereits die Grundlagen der erblichen Diabetesanlage in Umrissen vor uns, so bedarf noch ein anderer, häufig gebrauchter Begriff der Kritik und Abänderung. Man sprach bisher von „Konjugalem Diabetes“, wenn beide Ehepartner einen manifesten Diabetes hatten. Es ist nicht zu leugnen, daß man hierbei in einzelnen Fällen mehr oder weniger bewußt an eine gegenseitige Beeinflussung, sogar an eine Infektionsmöglichkeit glaubte. Die Annahme einer erblichen Diabetesanlage aber rückt diesen Begriff in ein neues Licht und erweitert ihn. Man wird nicht nur dann, wenn beide Partner zuckerkrank sind, von konjugalem Diabetes sprechen. Man wird auch dann schon, wenn die Krankheit bei dem einen Ehepartner nur heredofamiliär manifest geworden ist, von einer Verknüpfung gleicher Krankheitsanlagen in der Ehe sprechen müssen. Im ersten Falle kann man von einem direkten, im letzteren Falle von einem indirekten konjugalen Diabetes sprechen, wenn man den Begriff überhaupt aufrecht erhalten will.

Unter den 216 Garzer Patienten im Jahre 1933 waren vier Fälle von direktem, acht von indirektem und ein Fall von gleichzeitig direktem und indirektem konjugalem Diabetes.

Kommt man nun auf Grund dieser Beobachtungen und im Anschluß an die Auffassung von der in allen Fällen vorliegenden erblichen Diabetesanlage zur Frage der Eheberatung und eventuellen gesetzlichen Regelung der Nachkommenschaft von Diabetikern, so ergibt sich die Möglichkeit zweier Standpunkte:

Entweder heiratet ein Diabetiker einen zuckerkranken Partner. In diesem Falle wird man von Nachkommen abraten bzw. die Sterilisierung fordern müssen. Oder es heiratet ein Diabetiker einen gesunden Partner, um sozusagen die Anlage zu „verwässern“. Freilich sind auch dann neue Erkrankungsfälle von Diabetes möglich. Es wären aber z. B. bei Sterilität der Diabetiker, die im Jahre 1933 in unserem Heim behandelt worden sind, 147 gesunde männliche und 100 gesunde weibliche Nachkommen und demgegenüber nur drei männliche und ein weiblicher Diabetiker bisher nicht geboren worden.

Diese Zahlen sprechen für sich. Es sei aber noch die bekannte und anerkannte Tatsache erwähnt, daß abgesehen von der Zahl der gesunden Nachkommen auch die Diabetiker selbst recht oft sehr brauchbare und mitunter auffallend intelligente und begabte Menschen, daß sie keineswegs von vornherein als lebensunwertes Leben zu bezeichnen sind.

XI.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Leipzig.
(Direktor: Professor Dr. R. Schoen.)

Über erbliche Thrombopathien.

Von

Privatdozent Dr. **Rudolf Jürgens.**

Mit 1 Tabelle.

Die lange Zeit unklare Krankheitsgruppe der hämorrhagischen Diathesen ist durch den Ausbau der Blutuntersuchungsmethoden in den letzten Jahren übersichtlicher geworden. Es ist jetzt möglich, die hämorrhagischen Diathesen nach ätiologischen Gesichtspunkten einzuteilen, wie dies Morawitz vor einigen Jahren vorgeschlagen hat. Allerdings müssen wir uns dabei bewußt bleiben, daß unsere Kenntnisse über die wichtigsten Ursachen mancher hämorrhagischen Diathesen noch ungenügend sind. Erinnern wir uns aber der engen entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft der Blut- und Gefäßwandzellen, so wird uns die Pathogenese mancher noch unklarer hämorrhagischer Diathesen erst verständlich. Denn eigene Untersuchungen der letzten Jahre haben immer deutlicher gezeigt, daß Blutgefäße, Plasma und Plättchen funktionell viel enger miteinander verbunden sind, als früher allgemein angenommen wurde, so daß die Ursache der Blutungsbereitschaft vor allem in Störungen dieses Systems gesehen werden muß.

Betrachten wir von diesen Gesichtspunkten aus die interessanteste Gruppe der hämorrhagischen Diathesen, den Typus der endogen beherrschten Blutungsübel, so bemerken wir, daß zu der entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft der Faktoren, welche die Blutungsneigung verursachen, noch das wichtige Moment der Vererbung hinzukommt. Die bisher übliche Einteilung der hämorrhagischen Diathesen, die außer der Hämophilie und dem Skorbut, beide ätiologisch definiert, die übrigbleibenden hämorrhagischen Diathesen nur nach zwei Hauptsymptomen, Plättchenmangel und Gefäßveränderungen unterscheidet, trägt dem keine Rechnung. Die immer wieder als „atypische“ oder „Grenzfälle“ beschriebenen Krankheitsformen, die bald der Hämophilie, bald der Thrombopenie nahe zu stehen scheinen, werden unter dem Sammelnamen der „Pseudohämophilie“ zusammengefaßt, ohne daß es aber zu einer befriedigenden Definition dieses Begriffes gekommen wäre. Ähnlich wie es mit der sogenannten „Pseudoleukämie“ bereits geschehen ist, glauben wir zeigen zu können, daß die uneinheitliche „Pseudohämophilie“ in ihrer Pathogenese weiter geklärt werden kann.

Nach unseren Untersuchungen sind dieser ganzen Gruppe gemeinsam: Die Erbllichkeit und eine Minderleistung der Blutplättchen, die in normaler Zahl vorhanden sind. Daneben besteht eine bei allen hämorrhagischen Diathesen vorhandene Gefäßschwäche. In den übrigen, die Blutungsbereitschaft verursachenden Faktoren und im klinischen Bild sind die einzelnen Krankheiten dieser Gruppe aber scharf abgrenzbar.

Wir wollen unter dem Namen „erbliche Thrombopathien“ zunächst vier Gruppen zusammenfassen, von denen die erste schon länger durch Glanzmann bekanntgeworden ist, die Thrombasthenie, während die zweite Gruppe, die konstitutionelle Thrombopathie, erst kürzlich gemeinsam durch von Willebrand und mich beschrieben wurde. Naegeli beobachtete ebenfalls erst in jüngster Zeit eine dritte Gruppe (Typus Naegeli-Schweiz) und ich selbst kann über einen vierten Typus (Jürgens) berichten, der in mehreren Familien in Sachsen vorkommt.

Bekanntlich beschrieb Glanzmann unter dem Namen „hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie“ eine in der Schweiz vorkommende hämorrhagische Diathese, die durch das Fehlen eines die Retraktion bewirkenden Stoffes „das Retraktozym“ verursacht wird, das in den morphologisch veränderten Plättchen nicht gebildet wird. Das Leiden kommt familiär vor und scheint dominant vererbt zu werden. Blutungszeit und Gerinnungszeit sind normal. Nachbluten aus Wunden, Nasen-, Darm- und Genitalblutungen sowie Ekchymosen beherrschen das klinische Bild.

Eine eigenartige erbliche Bluterkrankheit, die vor allem bei Frauen vorkommt, haben kürzlich von Willebrand und Jürgens beschrieben, die „konstitutionelle Thrombopathie“. Das führende klinische Symptom ist auch hier die Blutungsneigung. Die Blutungen setzen ähnlich wie bei der Hämophilie spontan ein und werden durch sogenannte Mikrotraumen ausgelöst. Haut- und Schleimhautblutungen sind denen bei Thrombopenie ähnlich, sind jedoch weniger ausgedehnt. Die häufigste Blutungsform ist das Nasenbluten, das oft sehr hartnäckig ist und zum Tode führen kann. Auch Zahnfleischblutungen und Blutungen aus den weiblichen Genitalien kommen häufig vor. Interessanterweise sind manchmal die physiologischen Menstruationsblutungen ganz normal, obwohl gleichzeitig Blutungen aus Wunden kaum stillbar sind. Menstruationsblutungen können aber auch zum Verblutungstod führen. — Die Pathogenese der Blutungen konnte von mir mit dem von Morawitz und mir konstruierten Capillar thrombometer aufgeklärt werden. Die in normaler Zahl und Form vorhandenen Plättchen bilden im Blut, das unter Einhaltung konstanter Bedingungen, durch eine feine Glas-capillare strömt, nur sehr langsam einen Thrombus im Gegensatz zu normalem oder hämophilem Blut, welches eine kurze sogenannte „Thrombosezeit“ besitzt. Auch die mangelnde Fähigkeit der Plättchenagglutination wurde mit Hilfe der von mir und Naumann angegebenen Methode sichergestellt. Hier sind Blutungszeit verlängert und Rumpel-Leedesches Gefäßzeichen stets positiv, dagegen ist die Gerinnungszeit

normal und die Blutplättchen sind zahlenmäßig und morphologisch völlig normal.

Besonders beachtenswert ist die Vererbung. Sie kommt genau so ausgesprochen und gesetzmäßig vor wie bei der Hämophilie. Merkwürdigerweise erkranken vor allem Frauen. Die Vererbung ist dominant geschlechtsgebunden, wie wir an einem großen Material von Kranken auf den Aalandsinseln bis in die vierte Generation nachweisen konnten. Naegeli beschreibt eine dritte, in der Schweiz beobachtete Gruppe. Auch hier beherrscht das klinische Bild eine allgemeinen Blutungsbereitschaft. Die Plättchenzahl ist normal, die Plättchen sind aber ähnlich der Glanzmannschen Thrombasthenie pathologisch verändert. Ihre Agglutination ist schlecht und die Blutungszeit verlängert, beides in Gegensatz zur Thrombasthenie. Die Gerinnung verläuft normal, aber die Retraktion schlecht. Die Vererbung geschieht dominant.

In einer dritten, vorläufig als besonderen Typus der Thrombopathie (Jürgens) beschriebene Gruppe möchte ich neuerdings auch in Deutschland beobachtete Fälle¹ zusammenfassen, die im klinischen Bild und im Blutbefund am meisten der konstitutionellen Thrombopathie gleichen. Sie zeigen gleichfalls verlängerte Thrombosezeit bei normaler Plättchenzahl, wenig verzögerte Plättchenagglutination aber normale Blutungszeit bei normaler Gerinnung und Retraktion. Die Gefäßzeichen sind sehr stark positiv. Oft ist gerade der Gefäßfaktor das einzige zunächst auffällige Zeichen. Fälle mit leicht positivem Rumpel-Leede, der schon oft bei gewöhnlichen Blutentnahmen zu anderen Untersuchungen deutlich positiv in Erscheinung trat, lenkte die Aufmerksamkeit erst auf diese Kranken. Bei näherer Analyse ergab sich dann oft die zweifellose Zugehörigkeit zu den erblichen Thrombopathien.

Zum Unterschied zur echten konstitutionellen Thrombopathie tritt aber der Gefäßfaktor stärker in Erscheinung, die Blutungszeit ist nicht oder nur wenig verlängert und vor allem, es fehlt manchmal die Erblichkeit, obwohl in einigen Fällen Erblichkeit bis in die dritte Generation nachweisbar waren.

Wir konnten bisher neun Fälle dieser Gruppe beobachten innerhalb von $1\frac{1}{2}$ Jahren, immerhin eine ziemlich große Zahl, wenn man sie mit der zu gleicher Zeit beobachteten essentiellen Thrombopenie von drei Fällen vergleicht. Die Thrombopathie ist also auch in Deutschland keineswegs selten, nur bisher nicht erkannt und unter anderen Namen zu irgendeiner unbestimmten Gruppe der hämorrhagischen Diathesen gezählt worden. Es ist auch wahrscheinlich, daß die häufig beschriebenen Fälle von sogenannter „weiblicher Hämophilie“ in Wirklichkeit Fälle von sporadischer Thrombopathie waren.

Wir glauben also nachgewiesen zu haben, daß zwischen diesen Gruppen eine Verwandtschaft besteht, so daß diese endogenen hereditären

¹ Für Überlassung einiger Fälle aus der Med. Univ.-Klinik Leipzig und aus der Univ.-Kinderklinik Leipzig bin ich Herrn Prof. Morawitz und Herrn Prof. Catel zu Dank verpflichtet.

hämorrhagischen Diathesen zu einer noch nicht herausgehobenen besonderen Gruppe zusammengefaßt werden müssen, für die ich den Namen „Erbliche Thrombopathie“ vorschlagen möchte. In die „Erblichen Thrombopathien“ würde man verschiedene endogene hereditäre hämorrhagische Diathesen eingliedern:

Erbliche Thrombopathien:

1. die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann);
2. die konstitutionelle Thrombopathie (von Willebrand und Jürgens);
3. den Typus Naegeli (Schweiz);
4. den Typus Jürgens (Sachsen).

Erbliche Thrombopathien:

	I. hered. konstit. Thrombasthenie Glanzmann	II. konstit. Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens	III. Typus Naegeli	IV. Typus Jürgens
1. Plättchen				
Zahl . . .	normal	normal	normal	normal
Art . . .	pathologisch	normal	pathologisch	normal
Agglutination . .	gut	schlecht	sehr schlecht	wenig verr.
2. Blutungszeit . . .	normal	sehr verlängert	sehr verlängert	normal
3. Thrombenbildung . .	normal	schlecht	schlecht	schlecht
4. Gerinnungszeit . . .	normal	normal	normal	normal
5. Retraktion .	schlecht od. O.	normal	schlecht	normal
6. Rumpelleede . . .	+	+	+	++
7. Vererbung .	dominant	dominant	dominant	dominant od. sporadisch
	nachgew. 3 Generationen	1. bef. 4 Generationen		3 Generationen
8. Geograph. .	9 Schweizerfamilien Deutschland Amerika Ostjuden (Hess)	3 gr. Familien Aalandsinseln Leipzig	Schweiz	Sachsen

Damit ist die unter dem bisherigen Namen bezeichnete Krankheitsgruppe der sogenannten „Pseudohämophilie“ in ihrer Pathogenese und Systematik gekennzeichnet, so daß dieser unbestimmte Sammelname fortfallen kann.

Daß es aber trotzdem noch Übergänge zwischen den einzelnen Formen, gerade der endogenen hämorrhagischen Diathese gibt, lehrten weitere Beobachtungen.

Drei Fälle von Hämophilie zeigten Abweichungen im Verhalten der Blutungszeit, der Thrombosezeit und im Gefäßfaktor.

Die bei der Hämophilie sonst normale Blutungszeit sehen wir in diesen Fällen verlängert, die beim klassischen Bild normale Thrombosezeit ist gleichfalls verlängert und der normalerweise negative Rumpelleede ist positiv.

Bei allen findet sich Erblichkeit, in zwei Fällen geschlechtsgebunden recessiv, in einem Falle einfach dominant.

Hinsichtlich der Blutungs- und Thrombosezeit, in einem Falle auch bezüglich der Erblichkeit zeigt sich Verwandtschaft zu der von v. Willebrand und mir beschriebenen konstitutionellen Thrombopathie.

Sicher kommen Grenzfälle und Übergänge gerade in dem Gebiet der endogenen hämorrhagischen Diathesen vor, von denen man nicht weiß, soll man sie zur Hämophilie, Thrombopenie oder erblichen Thrombopathie rechnen. Wir müssen uns bewußt sein, daß die von uns aufgestellten Krankheitstypen keine unwandelbaren Einheiten bedeuten. Gerade an den Beispielen der Thrombopathien ist uns dies deutlich geworden. Trotzdem wäre es verfehlt, alle Krankheitsformen in einem unklaren Brei untergehen zu lassen. Wir müssen, um Klarheit zu schaffen, bestimmte Grenzen stecken, und fassen deshalb die mit neu geschaffenen Methoden jetzt abgrenzbaren Krankheiten in einer besonderen Krankheitsgruppe nach folgendem Schema zusammen, die zu den erblichen endogen bedingten hämorrhagischen Diathesen gerechnet werden muß.

XII.

Über den Erbgang der Myotonia congenita.

Von

Stabsarzt Dr. Karl Nissen, leitender Arzt der Inneren Abteilung des Standortlazarets Berlin-Tempelhof.

Mit 3 Abbildungen.

Aus den Vorträgen des heutigen Tages haben wir gesehen, wie wertvoll es ist, die Kenntnisse der Erbkunde in die Klinik zu bringen und wie wertvoll und notwendig es ist, zur Förderung der Erbgesundheit unseres Volkes, genügendes genealogisches Material über Erbkrankheiten zusammenzutragen. Vorbedingung ist dazu nicht nur die genaue Kenntnis der Erblehre, sondern auch der Familienforschung. Die unterschiedliche Bedeutung einer Nachkommenschafts- und Ahnentafel muß Allgemeingut nicht nur der Ärzte, sondern auch jedes einzelnen Volksgenossen werden.

Nur aus dem Zusammenwirken von Nachkommenschafts- und Ahnentafel lassen sich erbprognostische Folgerungen ableiten. Voraussetzung ist aber, daß die familiengeschichtlichen Aufzeichnungen über den historischen Rahmen hinausgehen und in biologischer Hinsicht erweitert werden. Ich will aber hier nicht über Wege und Aufgaben der Familienforschung zu Ihnen reden, sondern vielmehr an einem Beispiel zeigen, in welcher Weise es bei biologisch eingestellter Familienforschung gelingt, ein umfangreiches erbbiologisch wertvolles Familienmaterial zusammenzubringen, das als Grundlage für weitere Erbgesetze dienen soll. Die Notwendigkeit der Beschaffung solchen Materials in großem Stil hat sich bei der Abgrenzung des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses gezeigt.

Es erscheint vielleicht etwas abwegig, über den Erbgang einer so relativ seltenen Erkrankung wie die „Myotonia congenita“ zu Ihnen zu sprechen, noch dazu da dieses Leiden heute keine große praktische Rolle zu spielen scheint.

Ich halte es aber aus den Erfahrungen aus der Zeit der allgemeinen Wehrpflicht und besonders auch des Krieges für wertvoll, die Aufmerksamkeit einmal wieder auf dies Krankheitsbild zu lenken, da seine Kenntnis heute wieder größere Bedeutung erlangt und zwar nicht nur für den Sanitätsoffizier, sondern ebenso für die Ärzte der SA., SS. und Wehrverbände, denen solche Kranke in ihrem Dienstbereich vielleicht noch häufiger zu Gesicht kommen können, als z. Zt. dem Sanitätsoffizier.

Thomsen¹ selbst hatte sich 1876 zur Veröffentlichung seines reichen Materials aus seiner eigenen Familie nur bereit erklären lassen, als er erkannte, wie wichtig die Kenntnis von diesem Leiden z. B. für die Behandlung eines mit ihm behafteten Soldaten sei. Das oft enorme Hypervolumen der willkürlich bewegten Muskulatur verleitet den Unkundigen nur zu oft dazu, hinter dem Hypervolumen der Muskulatur auch eine gesteigerte Kraft zu sehen, was aber keineswegs der Fall ist, wie ich durch ergometrische Feststellungen zeigen konnte. So kam es, daß sowohl der Militärarzt als auch das Ausbildungspersonal der Truppe zu einer falschen und ungerechten Beurteilung und Behandlung des Myotonikers kam. Hierüber berichtet Thomsen selbst von seinem Sohne, der beim 90. Regiment diente; und mir liegen selbst aus dem Weltkrieg einige Krankenblätter mit ähnlichen Angaben vor.

War in der Zeit der Wehrpflicht die Kenntnis von der Krankheit auch immer mehr Allgemeingut der Ärzte geworden, so ging diese nach der Umformung des Heeres zu einer freiwilligen Armee fast völlig verloren, denn freiwillig meldeten sich Myotoniker wohl kaum zum Heeresdienst, und die Sanitätsoffiziere hatten keine Gelegenheit mehr, solche Fälle zu beobachten.

Über das Symptombild will ich hier nicht sprechen, es ist heute so abgerundet, daß es in allen Lehrbüchern zu finden ist. Aber über den Erbgang findet man nur spärliche Angaben, obwohl schon Leyden, der

¹ Arch. f. Psychiatr. 6, 702 ff. (1876).

wohl als erster auf dies eigenartige Krankheitsbild 1866 aufmerksam machte, bereits die Erbllichkeit hervorhob.

Heute besteht an sich kein Zweifel mehr, daß die Myotonia congenita eine Erbkrankheit ist, wenn auch immer wieder mal sporadische Fälle beschrieben werden, in denen das hereditäre Moment nicht nachzuweisen ist, s. a. O. Naegeli.

Mein Material dürfte besonders deswegen Interesse verdienen, weil ich den Erbgang der Myotonia congenita (Thomsen) durch sieben Generationen verfolgen kann. Vor reichlich 10 Jahren konnte ich bereits an der Schittenhelmschen Klinik in Kiel eine ausführliche Darstellung der Thomsenschen Krankheit veröffentlichen und das damals vorhandene erbbiologische Material verwerten¹. Heute hat sich das Material erweitert und dürfte weitgehendstes Interesse beanspruchen.

Ich verfolge mein Myotonikermaterial bis in das Jahr 1740 zurück und gebe Ihnen am besten die Ahnentafel wieder (Abb. 1), aus der Sie erkennen, daß das Leiden ohne Unterbrechung von einer Generation auf die andere vererbt wird. Sie sehen aber auch, daß es sich nicht um eine geschlechtsgebundene Vererbung handelt, sondern daß mal der männliche, mal der weibliche Teil Träger des krankhaften Erbmerkmals ist.

Aufschlußreicher ist aber nun die Nachkommenschaftstafel der einzelnen Familienzweige, die im Gegensatz zur Stammtafel auch die Nachkommen weiblicher Familienmitglieder wiedergibt. Das Material ist so umfangreich, daß ich nur einige Ausschnitte zeigen möchte und zwar erkrankter und erbgesunder Familienmitglieder.

Zunächst die Familie des Dr. Thomsen (Abb. 2):

Hier sehen Sie den kontinuierlichen Erbgang des myotonischen Erbmerkmals von Generation zu Generation und zwar so, daß ein erhebliches Überwiegen der erkrankten Individuen zutage tritt. Alle kranken Familienmitglieder sind in ausgesprochener Weise befallen, eine Trennung in sogenannte leichte und schwere Fälle ist gar nicht zu machen.

Ich zeige Ihnen weiter die Nachkommenschaft meiner eigenen Familie (Abb. 3).

Die ersten drei Generationen sind dieselben wie in der Familie Thomsen, da Dr. Thomsen ein Halbbruder meiner Großmutter war. Auch hier sehen Sie die mächtige Erbkraft der krankhaften Anlage. In 50% und mehr finden Sie auch hier manifest myotonische Nachkommen.

Aber eine wesentliche weitere Beobachtung ist aus den Darstellungen noch abzulesen. Stets sind die Myotoniker Nachkommen eines myotonischen Elternteils und nie findet man, daß ein Nichtmyotoniker manifest myotonische Nachkommen hat.

Man ist also berechtigt zu der Schlußfolgerung: Einmal frei, immer frei.

Andererseits muß man aber beim Myotoniker mit einer überwiegend myotonischen Nachkommenschaft rechnen. Daß dies in der Praxis sich

¹ Nissen, Z. klin. Med. 97, H. 1/3 (1923) mit eingehendem Literatur-Nachweis.

zum Teil anders auswirkt, ist weitgehend abhängig von der willkürlichen Regelung der Geburtenfolge, sowie zum Teil von unkontrollierbaren Tot- bzw. Fehlgeburten, die den Rhythmus der menschlichen Vererbung¹

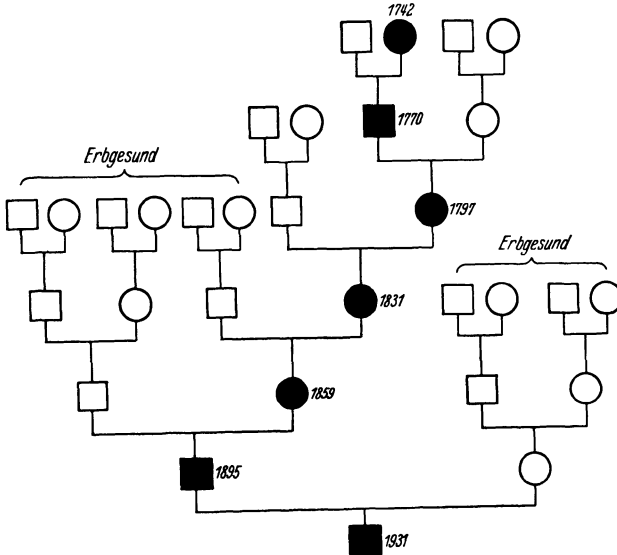


Abb. 1. Abtentafel zur „Thomsenschen Krankheit“.

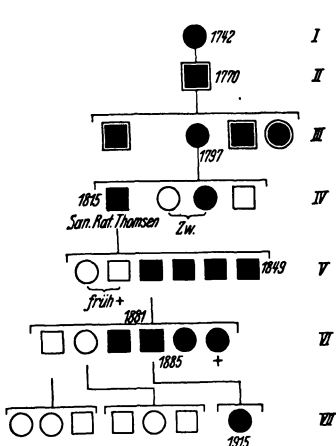


Abb. 2. Nachkommenschaftstafel der Familie Thomsen.

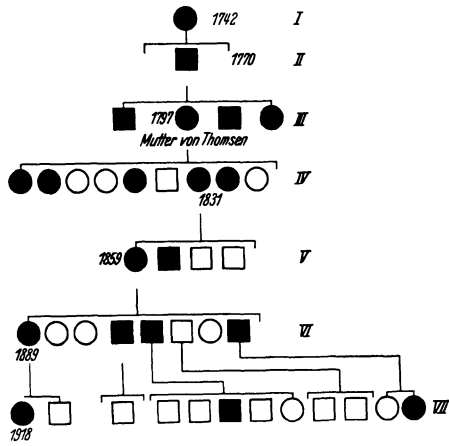


Abb. 3. Nachkommenschaftstafel der Familie Nissen.

stören. Durch diese Eingriffe fällt entweder die Zeugung der myotonischen Nachkommen aus, oder ein vielleicht gütiges Geschick verhindert das Lebendgeborenwerden solcher Nachkommen. Diese willkürliche Ablenkung

¹ Nissen, Z. Sex.wiss. 9. H. 1 (1924).

des Rhythmus in der menschlichen Vererbung macht heute die Ableitung von Erbgesetzen aus der menschlichen Pathologie immer unmöglicher. Die großen Kinderreihen in den älteren Generationen sind für die Erkennung des Rhythmus weit günstiger. Und sie sind auch für Günther der Ausgangspunkt für seine Rhythmusstudien gewesen, die ich an anderer Stelle auch für meine Myotonikerfamilien ausgewertet habe.

Bei der Besprechung der Vererbung der Myotonie muß aber noch eine Frage gestreift werden. Das ist die Häufigkeit von Geisteskrankheiten in den Myotonikerfamilien. Thomsen selbst hat stets mit aller Energie auf das Zusammentreffen von psychischen Störungen mit der Myotonie hingewiesen, wozu er besonders durch das gehäufte Auftreten von Geisteskrankheiten in der eigenen Familie veranlaßt wurde. Andere Autoren haben von Korrelation zwischen Myotonie und Geisteskrankheiten gesprochen. Auf den ersten Blick könnte man auch in meinem Material meinen, daß in einzelnen Zweigen die Myotonie, in anderen die psychischen Störungen überwiegen, während besonders in den ersten Generationen beide Störungen oft bei ein- und demselben Individuum nebeneinander auftreten.

Die Frage nach der Art der Geisteskrankheit ist nicht restlos geklärt, sicher ist aber, daß es sich um verschiedene Störungen handelt. Soweit noch zu ergründen, hat es sich wohl in erster Linie um schizophrene Typen gehandelt. Auch in den lebenden Generationen finden sich noch einzelne Schizophrene, die alle Nachkommen von Nichtmyotonikern sind. Diese Fälle sind aber so vereinzelt in den großen Nachkommenreihen, daß man meines Erachtens von Korrelationen mit der Myotonie gar nicht reden kann, daß man meines Erachtens überhaupt nicht von einer Beziehung der Myotonie zu Geisteskrankheiten reden kann. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß in dem von mir bearbeiteten Familienmaterial vier Vettern-Heiraten vorkommen. Jedesmal sind beide Ehepartner frei von manifesten Erbkrankheiten, sowohl von Myotonie als auch von psychischen Defekten. In keiner dieser Familien finden wir myotonische noch geisteskranken Nachkommen.

Ich glaube daher zu dem Schluß kommen zu dürfen, daß die Myotonia congenita (oder besser vielleicht hereditaria) eine Erbkrankheit ist mit dominierendem vererbbarem krankhaftem Merkmal. Die zum Teil beobachteten psychischen Erkrankungen, die zum Teil bei Myotonikern, häufiger aber auch in nicht myotonischen Linien großer Myotoniker Stammbäume festzustellen sind, stehen in keinem inneren Zusammenhang mit der Myotonie. Sie können deshalb bei der Beurteilung der Erbprognose der Myotonie unberücksichtigt bleiben.

Die soziale Entwicklung der Myotoniker zeigt andererseits aber, daß es sich bei der Myotonie, deren Wesen ja immer noch nicht völlig geklärt ist, um keine Erbkrankheit handelt, die unter die Kategorie der Erbminderwertigkeit fällt.

XIII.

Rankenneurome bei zwei Geschwistern.

Von

Privatdozent Dr. O. Gagel (Breslau).

Mit 4 Abbildungen.

Zu dem Thema „Spezielle Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten“ dürfte die folgende Beobachtung einen interessanten Beitrag liefern.

Bei zwei Geschwistern, Bruder und Schwester, entwickelt sich im 14. Lebensjahr eine Geschwulst in der Nackengegend. Die Geschwister sind keine Zwillinge, es besteht zwischen beiden ein Altersunterschied von 3 Jahren. In der Vorfahrenreihe, soweit diese zu erfassen ist, sind ähnliche Erkrankungen nicht nachweisbar. Da die Geschwülste in den nächsten Jahren sehr an Umfang zunahmen und sich durch starke Schmerzhaftigkeit, besonders auf Druck auszeichneten, begaben sich die Geschwister in Behandlung von Professor Foerster, der die Tumoren operativ entfernte.

Die beim Bruder exstirpierte rundliche Geschwulst, die einen Durchmesser von ungefähr 7 cm hat, zeigt knolligen Bau und ist von derber Konsistenz. Sie ist mit dem Nervus occipitalis major fest verwachsen. Der Tumor der Schwester läßt rankenförmigen Bau erkennen und hat engste Beziehung zum Nervus occipitalis major, minor und auricularis magnus. Außerdem sind am Nervus auriculotemporalis Auftreibungen festzustellen. Die Auftreibungen haben eine durchschnittliche Dicke von ungefähr 2 cm.

Histologisch bauen sich die Tumoren aus Knötchen verschiedener Größe auf (siehe Abb. 1). In der Mitte von jedem dieser Knötchen erkennt man schon bei schwacher Vergrößerung auf einem wenig differenzierten Markscheidenbild dunklere Stellen. Auf stärker differenzierten Markscheidenpräparaten erweisen sich diese Stellen als kleine Faserbündel (siehe Abb. 2). Die Fasern sind auf Grund ihres färberischen Verhaltens sowie ihrer morphologischen Struktur als Markfasern anzusprechen. Um diese dünnen Markbündel gruppiert sich ein breiter Mantel von Gewebe, das sich im Markscheidenbild nicht, im Giesonbild dagegen leuchtend rot anfärbt (siehe Abb. 3). Dieses Bindegewebe bildet um die Nervenbündel ein lockeres Netzwerk und verdichtet sich dann an der Peripherie der Knötchen zu dichten Septen, welche die einzelnen Knoten umschließen. An einzelnen Stellen erkennt man sehr

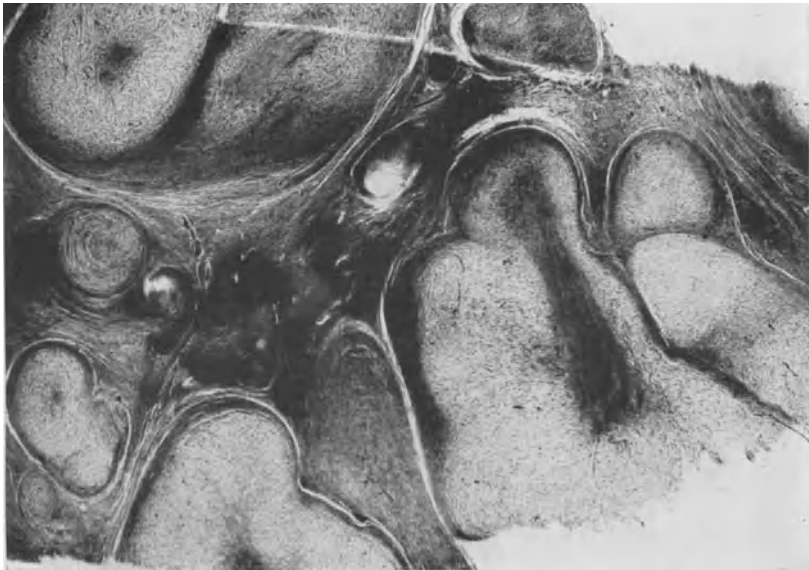


Abb. 1. Wenig differenziertes Markscheidenbild (Spielmeier) zeigt den knötchenförmigen Aufbau der Geschwülste.

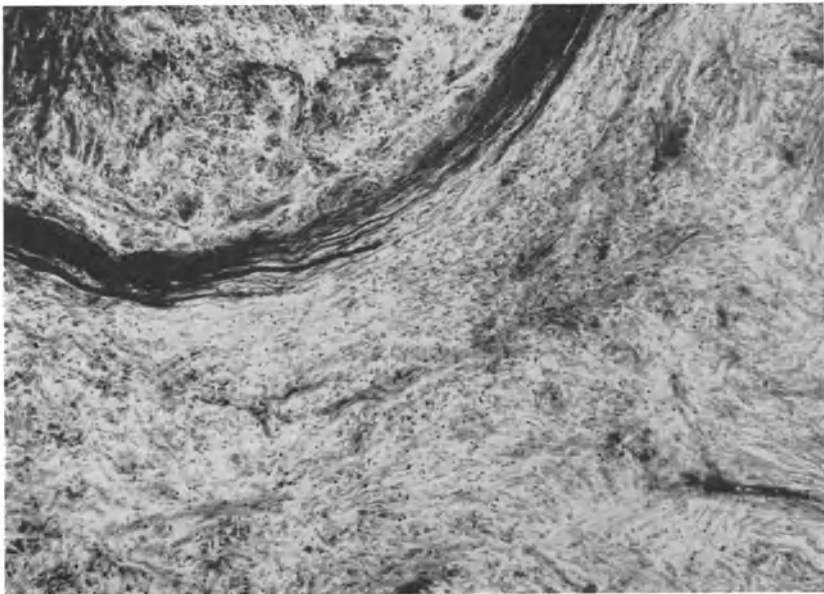


Abb. 2. Ein im Zentrum eines Knötchens gelegenes dünnes Markfaserbündel im Längsschnitt bei stärkerer Vergrößerung. (Markscheidenbild nach Spielmeier.)

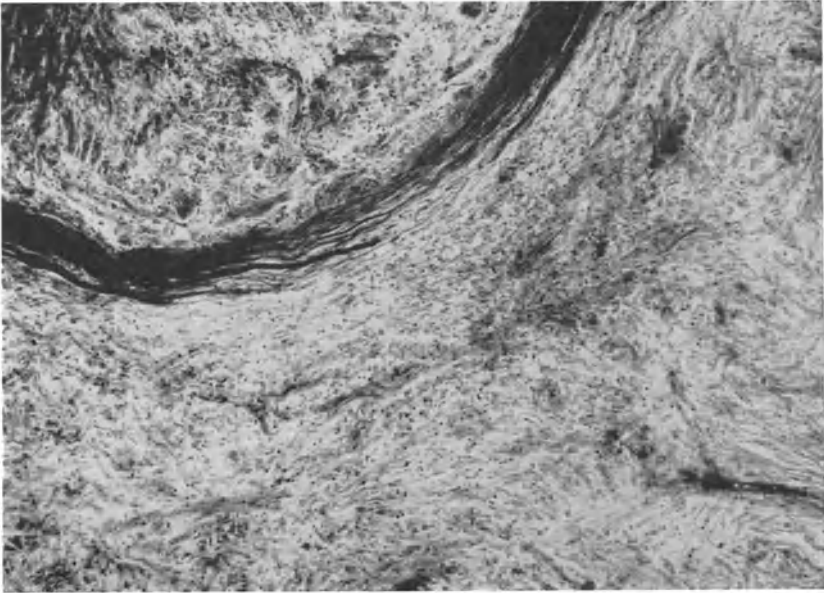


Abb. 3. Mehrere Knötchen aus der Geschwulst von Bruder und Schwester im Bindegewebsbild nach van Gieson. Vollkommenes Übereinstimmen der Geschwülste von Bruder (a) und Schwester (b). Lockeres Bindegewebsnetz im Zentrum und dichte Septen an der Peripherie, die Knötchen einschließend.

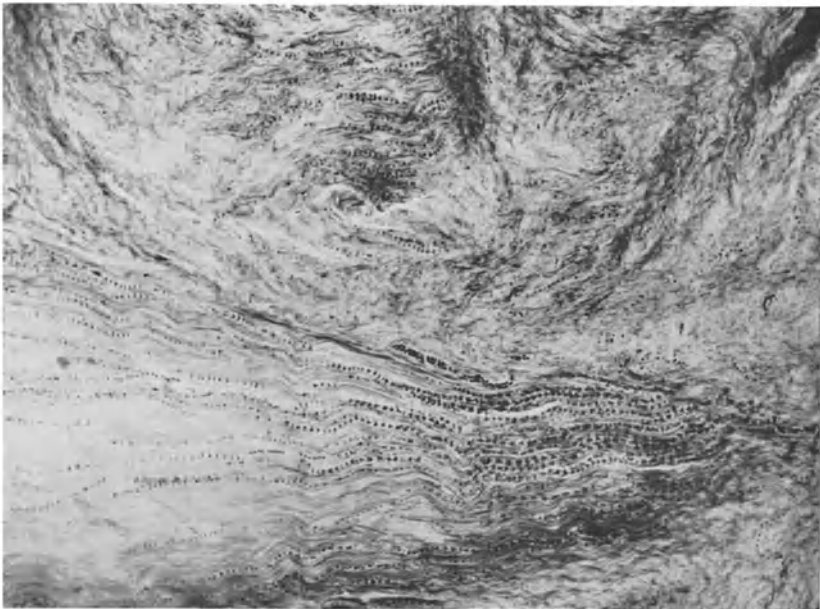


Abb. 4. Das gewucherte Endoneurium hat die Markfasern auseinander gedrängt und zur Degeneration (Zerfall) gebracht. (Wolters-Markscheidenfärbung mit Fuchsin Gegenfärbung.)

schön wie das Endoneurium langsam an Ausdehnung gewinnt und die einzelnen Markfasern auseinanderdrängt, wobei diese dann zerfallen (siehe Abb. 4). Die Geschwülste bei Bruder und Schwester gleichen sich in ihrem histologischen Aufbau so vollkommen, daß eine Unterscheidung der Geschwülste auf Grund des histologischen Bildes vollkommen unmöglich ist (s. Abb. 3).

Die Tumoren nehmen also von dem bindegewebigen Anteil der Nervenscheide ihren Ausgang und sind wegen dieser Abstammung sowie ihrer Lagerung am besten als echte perineurale Fibrome anzusprechen. Wegen ihres rankenförmigen Baues ist die Bezeichnung Rankenneurofibrom oder kurz Rankenneurom gerechtfertigt. Die Geschwülste sind im Gegensatz zu den echten Neurinomen rein mesodermaler Natur. Auf weitere histologische Einzelheiten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

An dieser Stelle ist besonders die Tatsache von Interesse, daß bei zwei Geschwistern (Nichtzwillingen) im gleichen Lebensalter und an gleicher Körperstelle reine Mesodermgeschwülste auftreten, die sich auch in ihrer feineren histologischen Struktur vollkommen gleichen.

XIV

Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem.

Von

O. Foerster (Breslau).

Referat.

Mit 88 Abbildungen.

Meine sehr verehrten Herren Kollegen! Ich bin dem Vorstande der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin für den ehrenvollen Auftrag, in diesem Kreise das Problem der Lokalisation im Nervensystem zu behandeln, zu besonderem Danke verpflichtet. Kommt doch darin die innere Verbundenheit der Neurologie mit der inneren Medizin zum Ausdruck. Diese Verbundenheit ist nicht nur historisch begründet — ich brauche da ja nur die Namen: Romberg, Friedreich, Erb, Schultze, Kussmaul, Nothnagel, Lichtheim und Strümpell zu nennen —, sondern sie entspricht auch ganz und gar dem inneren Wesen und der Methodik der Neurologie, und wenn diese letztere die ihr gestellte Aufgabe wirklich erfüllen will, so muß sie mit der Mutterdisziplin stets die engste Fühlung behalten, sich von dieser immer wieder neu befruchten lassen und sich deren Fortschritte zu eigen machen.

Ich muß meine Ausführungen mit der Bitte um Ihre Nachsicht beginnen. Denn ich kann Ihnen nur über alte und wohlbekannte Tatsachen berichten, welche lediglich unter einem besonderen Gesichtswinkel ihre Würdigung erfahren. Schwierige Probleme lassen sich nun einmal nur erörtern, wenn man auf festem Boden steht. Ich werde mich daher auch vornehmlich, und mehr als es vielleicht mancher von Ihnen erwartet haben mag, in den unteren Stockwerken des Nervensystems bewegen. Sie werden es mir nachempfinden können, daß ich es vorziehe, im Keller meines Hauses zu weilen, wo die wohlbekanntesten alten Weinmarken lagern und mir zu Hand und Lippen sind, als auf dem Dachgarten, in dem der Weingeist ja doch schon nebelhafte Gestalt angenommen hat und mir auf Schritt und Tritt nur immer wieder die Worte zuraunt: „Du gleichst dem Geist, den Du begreifst, nicht mir!“

Wenn wir die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzipes im Nervensystem richtig würdigen wollen, müssen wir uns zunächst einmal Rechenschaft darüber ablegen, was unter Lokalisation überhaupt zu verstehen ist.

Einmal fällt unter den Begriff der Lokalisation die Frage der somatotopischen Beziehung eines bestimmten Körperteils oder Organs zu einem bestimmten Abschnitt des Nervensystems, wobei die Frage der funktionellen Bedeutung dieser Verbindung zunächst ganz unberücksichtigt

bleiben, oder aber auch in die Betrachtung mit einbezogen werden kann. Oder aber man geht bei der Betrachtung aus von einer bestimmten Leistung des Organismus und sucht festzustellen, welche Abschnitte des Nervensystems an dem Zustandekommen dieser Leistung beteiligt sind, bzw. für das Zustandekommen derselben unentbehrlich sind. Mit diesen beiden Betrachtungsweisen ist die dritte Frage, inwieweit wir auf Grund eines bestimmten Krankheitssymptomes oder eines bestimmten Symptomenkomplexes, eines sogenannten Syndroms, die Erkrankung eines bestimmten Systems oder einer bestimmten Örtlichkeit des Nervensystems als gegeben annehmen dürfen, also die sogenannte Systemdiagnostik und die topische Diagnostik im engeren Sinne, nicht ohne weiteres identisch, wenn ich persönlich auch auf dem Standpunkt stehe, daß die bei der Reizung oder der Zerstörung eines bestimmten nervösen Substrates auftretenden Reizphänomene und Ausfallssymptome für die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieses Substrates von ausschlaggebender Bedeutung sind. Nur darf man die Reizphänomene und die Ausfallssymptome nicht isoliert betrachten, sondern muß sie mit allen anderen einschlägigen Phänomenen zusammenhalten, und daraufhin versuchen, synthetisch zu einem Einblick in das physiologische Geschehen zu gelangen.

Vollkommen klar und eindeutig liegen die Verhältnisse bei den peripheren Nerven. Hier kann rein anatomisch aufgezeigt werden, daß ein bestimmter peripherer Nerv ganz bestimmte Muskeln und nur diese Muskeln mit Nervenfasern versorgt; bei der elektrischen Reizung dieses Nerven kontrahieren sich alle diese Muskeln und keine anderen und bei der Unterbrechung dieses Nerven besteht eine vollkommene Lähmung aller dieser Muskeln und nur dieser Muskeln; aus der Lähmung dieser Muskeln diagnostizieren wir ja mit absoluter Sicherheit die Leitungsunterbrechung des Nerven. Wenn hier von Lähmung die Rede ist, so bedeutet das, daß alle diejenigen Leistungen des Muskels ausfallen, zu deren Zustandekommen der Muskel der Innervationsimpulse vom Nervensystem her bedarf, während diejenigen Leistungen erhalten bleiben, zu welchen selbst der völlig defferentierte Muskel auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften noch fähig ist.

Die Distributionsgebiete der einzelnen peripheren Nerven sind weitgehend konstant. Immerhin gibt es Abweichungen von der Regel, welche dadurch zustande kommen, daß gelegentlich einzelne Muskeln gleichzeitig auch einem anderen Nerven unterstellt sind, indem sie entweder direkte Äste von diesem letzteren empfangen oder auf dem Weg einer Anastomose von dem einen Nerven zum anderen Fasern zugeführt erhalten. Ich habe in der Tabelle 1 (Abb. 1) alle bisher bekannten abnormen, richtiger gesagt, die akzessorischen Innervationen der quergestreiften Muskeln aufgeführt, kann aber auf Einzelheiten hier nicht näher eingehen.

Die praktische Bedeutung dieser akzessorischen Innervationen ist die, daß im Fall der Unterbrechung eines Nervenstammes die von ihm versorgten Muskeln nicht alle völlig gelähmt sind, sondern entweder ist je nach der Reichweite dieser akzessorischen Nerven Zweige und Ana-

Tabelle 1 (Abb. 1).

Gaumensegel	Accessorius vagi	Facialis	Trigeminus, Glosso- pharyngeus Hypoglossus
Pharynx	Glossopharyngeus	Vagus	—
Platysma	Facialis	3. u. 4. Cervicalnerv	—
Cucullaris	Accessorius spinalis	3. u. 4. Cervicalnerv	—
Sternokleidomastoideus	Accessorius spinalis	2. u. 3. Cervicalnerv	—
Levator scapulae	Dorsalis scapul.	3. u. 4. Cervicalnerv	—
Diaphragma	Phrenicus	Subclavius	Intercostal- nerven?
Deltoideus port. ant.	Axillaris	Thoracicus ant.	—
Subscapularis	Nn. subscapularis	Axillaris	—
Teres minor	Axillaris	Suprascapularis	—
Infraspinatus	Suprascapularis	Axillaris	—
Serratus anticus port. sup.	Thoracicus long.	Dorsalis scapul.	—
Pectoral. major port. clavic.	Thoracic. anter.	Axillaris	—
Latissimus dorsi	Thoraco dorsalis	Axillaris	Radialis
Biceps brachii	Musculocutaneus	Medianus	—
Brachialis internus	Musculocutaneus	Medianus	Radialis
Triceps caput mediale	Radialis	Ulnaris	—
Pronator teres	Medianus	Musculocut.	Ulnaris
Flexor carpi radialis	Medianus	Musculocut.	—
Palmaris longus	Medianus	Musculocut.	—
Flexor digitor sublimis	Medianus	Musculocut.	Ulnaris
Flexor digitor. profd. II u. III	Medianus	Musculocut.	Ulnaris
Flexor pollicis longus	Medianus	Musculocut.	—
Flexor pollicis brevis caput radiale	Medianus	Ulnaris	Musculocut.
Opponens pollicis	Medianus	Ulnaris	Musculocut.
Abduct. pollicis brevis	Medianus	Ulnaris	Musculocut.
Lumbricalis I und II	Medianus	—	Musculocut.
Flexor carpi ulnaris	Ulnaris	Medianus	—
Flexor digit. profd. IV und V	Ulnaris	Medianus	—
Flexor pollicis brevis caput ulnare	Ulnaris	Medianus	—
Adductor pollicis	Ulnaris	Medianus	—
Lumbricalis III und IV	Ulnaris	Medianus	—
Interossei	Ulnaris	Medianus	—
Interosseus adduct. digiti V	Ulnaris	Medianus	—
Kleinfingerballen	Ulnaris	Medianus	—
Seitliche Bauchmuskeln, portio infin.	Intercostales inf.	Ileohypogastricus	Ileoinguin.
Ileopsoas	Plexus lumbalis kurze Äste	Cruralis	—
Pektineus	Cruralis	Obturatorius	Obturator. accessorius
Adductor magnus	Obturatorius	Tibialis	—
Übrige Adduktoren	Obturatorius	Obturat. access.	—
Tensor fasciae	Glutaeus super.	Cruralis	—

stomosen nur ein Teil gelähmt, der andere Teil aber nur paretisch manchmal auch gar nicht betroffen, oder aber es nehmen alle dem durchtrennten Nerven unterstellten Muskeln an der Doppelversorgung teil und zeigen entweder nur eine Parese, oder höchst selten gar keine greifbare Einbuße an Kraftentfaltung. Bei dem Vorhandensein derartiger Doppelversorgungen kann die Totaltrennung eines Nerven leicht übersehen werden. Hervorzuheben ist, daß die anatomische Doppelversorgung nicht immer sofort nach der Durchtrennung des Hauptnerven funktionell wirksam ist, sondern erst nach einiger Zeit in Erscheinung tritt. Zahlreiche Male ist beobachtet worden, daß kurze Zeit nach der Naht eines durchtrennten Nerven eine bestehende Doppelversorgung funktionell manifest wurde; derartige Fälle täuschen dann leicht eine sogenannte „Schnellheilung“ des genähten Nerven vor.

Innere Topographie der Nervenstämmе.

Innerhalb des Nervenstammes liegen die Nervenfasern, welche den einzelnen von diesem Nerven versorgten Muskeln zugeordnet sind, diffus über den Querschnitt verteilt und miteinander untermischt (Abb. 2). Die Stoffelsche Lehre, daß jedem Muskel ein isoliertes Kabel entspricht, welches eine ganz bestimmte gesetzmäßige Lage innerhalb des Nervenquerschnittes einnimmt und diese Lagerung über die gesamte Länge des Nervenstammes beibehält (Abb. 3), hat sich nicht als richtig erwiesen.

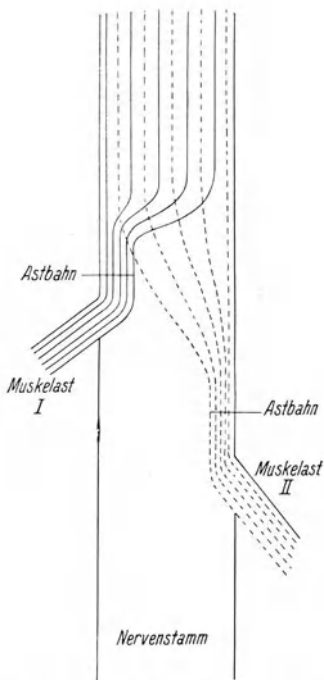


Abb. 2. Diffuse Lagerung der einzelnen Muskelbahnen im Nervenstamm. Astbahnen.



Abb. 3. Innere Topographie des N. Medianus nach Stoffel. 1 Bahn des Pronator teres, Flex. carp. rad. und Palm. longus; 2 und 3 Bahn des Flex. dig. subl.; 4 Bahn des Flex. dig. prof., Flex. poll. long. und Pronator quadrat.; 5 Bahn der Muskeln des Daumenballens und sensible Bahnen des Medianus.

Man kann einen Teil des Nerven durchtrennen, ohne daß es zu einer Lähmung irgendeines der dem Nerven unterstellten Muskels kommt.

Wird etwa $\frac{1}{3}$ des Nervenquerschnitts geopfert, so hat das höchstens eine kaum erkennbare Parese sämtlicher dem Nerven unterstellten Muskeln zur Folge. Diese Tatsache ist von praktischer Bedeutung für die Nervenüberpflanzung, bei welcher ein Teil eines gesunden Nerven abgespalten wird und als Neurotisor in einen gelähmten Nerven eingepflanzt wird. Die einem bestimmten Muskel zugeordneten Fasern sammeln sich aber dicht oberhalb des Abganges des Nervenastes, welcher den Muskel versorgt, innerhalb des Querschnittes des Nervenstammes zu einem mehr oder weniger geschlossenen Bündel, sie konvergieren nach der Austrittsstelle des Astes zu. Sie bilden hier die sogenannte Astbahn des Muskels (Abb. 2). Wenn an dieser Stelle der Einschnitt in den Nervenstamm erfolgt, so hat das eine vollständige Lähmung des von dem abgehenden Aste versorgten Muskels zur Folge. Darum muß man bei der Abspaltung eines Teiles eines Nervenstammes sich hüten, dieselbe unmittelbar oberhalb des Abganges eines Nervenastes vorzunehmen.

Die spinalen Vorderhornkerne der einzelnen quergestreiften Muskeln.

Jedem quergestreiften Muskel unseres Körpers entspricht innerhalb des Rückenmarkes eine ganz bestimmte Gruppe von motorischen Vorderhornzellen, welche sich als eine geschlossene Kernsäule durch mehrere Rückenmarkssegmente hindurch erstrecken. Die größte Mehrzahl unserer quergestreiften Muskeln sind plurisegmental bzw. pluriradikulär versorgt, entsprechend der Tatsache, daß in die Bildung des Muskelindividuums mehrere Myotome eingehen. Wir sind heute weitgehend darüber orientiert, von welchen spinalen Segmenten bzw. vorderen Wurzeln die einzelnen Muskeln innerviert werden. Die Abb. 4a und b enthalten die diesbezüglichen Daten für die Muskeln der oberen und der unteren Extremität. Unsere diesbezüglichen Kenntnisse fußen erstens auf zahlreichen elektrischen Reizversuchen an den einzelnen vorderen Wurzeln des operativ freigelegten menschlichen Rückenmarkes, bei denen festgestellt werden kann, welche Muskeln sich jeweils bei der Reizung kontrahieren und welche schlaff bleiben. Zweitens fußen sie auf der Feststellung derjenigen Rückenmarkssegmente oder vorderen Wurzeln, bei deren Zerstörung oder Unterbrechung die einzelnen Muskeln jeweils total gelähmt sind (das ist z. B. für den Deltoideus C_5 und C_6 , für den Pectoralis major C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , Th_1 , für den Quadrizeps L_2 , L_3 , L_4 , für den Abductor pollicis brevis, den einzigen monosegmental innervierten Muskel der oberen Extremität, Th_1). Drittens hat man die segmentale Innervation der einzelnen Muskeln auch anatomisch studiert. Bei der Excision eines Muskels oder bei der Durchtrennung seiner Nervenäste kommt es zu einer retrograden tigrolytischen Reaktion der ihm zugeordneten Vorderhornzellen. Mittels dieser Methode sind wir nicht nur in der Lage, die Höhenausdehnung der Vorderhornkernsäule des jeweiligen Muskels, sondern auch die Stellen des Vorderhornquerschnitts festzustellen, welche

D	C	C	C	C	C	C	C	C
					Diaphragma			Rect. cap. lat.
					Levator scapulae			Rect cap. ant.
					Rhomboideus			Geniohyoid.
					Supraspinatus			Thyreohyoid.
					Infraspinatus		Sternohyoideus	
					Teres minor		Sternothyroideus	
					Deltoid. p. ant.		Omohyoideus	
					Deltoid. p. med.		Platysma	
					Deltoid. p. post.		Trapezius	
					Biceps c. longum		Sternocleido m	
					Biceps c. breve			
					Brachialis int.			
					Coracobrachialis			
					Supinator longus			
					Supinator brevis			
					Serratus anticus			
					Subklavius			
					Subskapularis			
					Pectoralis major			
					Teres major			
					Pectoralis minor			
					Latissimus dorsi			
					Pronator teres			
					Extens. c. rad. l.			
					Extens. c. r. br.			
					Extens. dig. comm.			
					Triceps brachii			
					Flexor c. rad.			
					Flexor c. uln.			
					Extens. d. V. pr.			
					Extens. c. uln.			
					Extens. pol. long.			
					Abduct. pol. long.			
					Extens. ind. pr.			
					Pronator quadratus			
					Flexor digit. sublimis			
					Palmaris longus			
					Flexor digit. profund.			
					Flexor pol. longus			
					Extensor pol. brevis			
					Adductor pollic.			
					Flexor pol. brev.			
					Opponens pol.			
					Interossei			
					Lumbricales			
					Abd. pollic. brev.			
					Longus cervicis			
					Scalenus anticus			Longus capitis
					Scalenus medius			
					Intertransversarii cervicis			
								Rectus cap. post. min.
								Rectus cap. post. major
								Obliquus cap. sup.
								Obliquus cap. inf.
					Splenius capitis et cervicis			
					Semispinalis capitis et cervicis			
					Longissimus capitis et cervicis			
					Ileocostalis cervicis			
					Interspinalis cervicis			
					Spinalis cervicis			
					Rotatores cervicis			
					Multifidus cervicis			

Abb. 4a. Die Vorderhornkernsäulen des Halsmarkes.

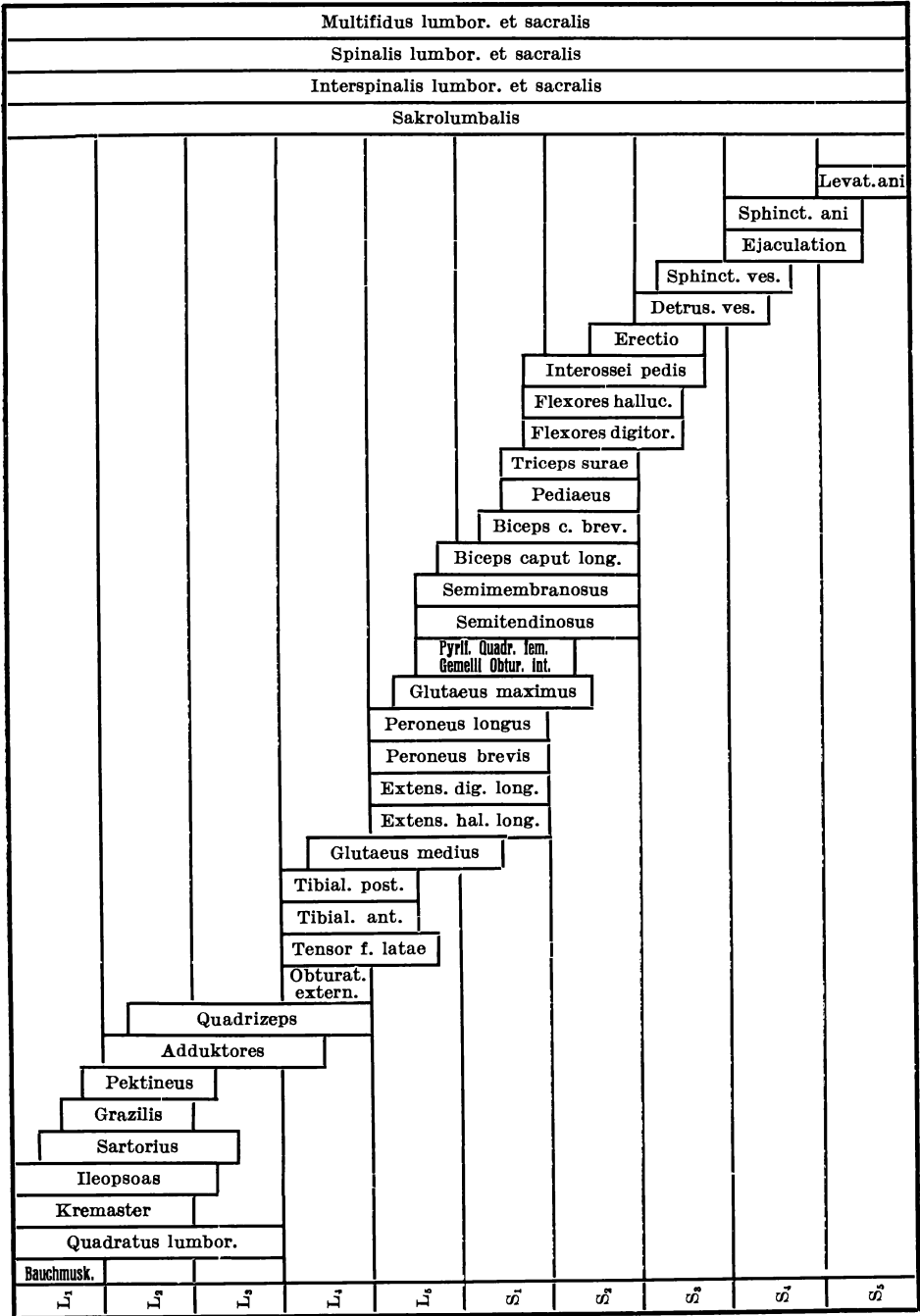


Abb. 4 b. Vorderhornkernsäulen des Lumbo-Sacralmarkes.

die einzelnen Muskelkerne einnehmen. Abb. 5 gibt einen Überblick über die Querschnittstopographie des Vorderhorns. Die von den Rami posteriores der Spinalnerven versorgten Rückenmuskeln haben ihre Vertretung in der medialen Vorderhornzellgruppe, welche aus kleineren Zellen besteht, die von den ventralen Ästen der Spinalnerven versorgten Rumpfmuskeln in dem vordersten medialen Teil der lateralen Zellgruppe, dem sogenannten Nucl. anter.; in den übrigen Gruppen des Nucl. lateralis sind die Extremitätenmuskeln vertreten, und

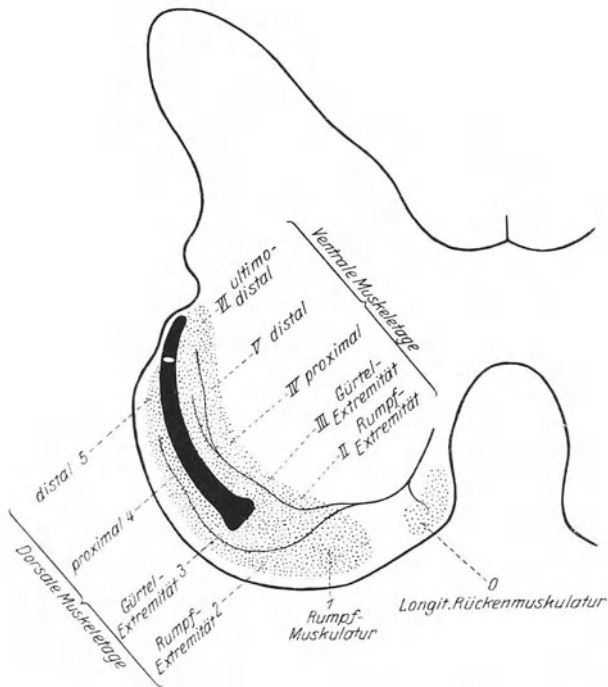


Abb. 5. Querschnittstopographie des Vorderhorns nach Bok.

zwar die proximalen in ventralen Abschnitten, die distalen in den dorsalen Abschnitten; dabei sind in den äußeren Zellagen die Muskeln, welche durch die ventrale Plexusplatte innerviert werden, in den inneren Lagen die von den dorsalen Teilen der Plexusplatte versorgten Muskeln repräsentiert. Ich bemerke, daß zu der letzteren Gruppe am Arm der Subscapularis, der Axillaris und der Radialis, die Nn. Subscapulares und N. Thoracicus longus, am Bein die Nn. Glutaei und der Peroneus gehören. Abb. 6 zeigt die retrograde Tigrolyse der hinteren äußeren Zellgruppen bei einer Amputation des Unterschenkels.

Wenn nun auch der einzelne quergestreifte Muskel von mehreren Segmenten innerviert wird, so ist doch andererseits auch hier das Lokalisationsprinzip mit Bezug auf die drei eingangs erwähnten Fragestellungen

vollkommen eindeutig festgelegt. Der einzelne Muskel erhält eben seine Innervation nur von seiner Kernsäule und nicht von Zellelementen anderer Örtlichkeit. So wenig sich auch innerhalb des Vorderhorns unter normalen Verhältnissen auf dem Querschnitt die einzelnen Kernsäulen der einzelnen Muskeln gegeneinander abzeichnen, so bildet doch andererseits jede Kernsäule eine in sich geschlossene Einheit, die ein eigenes relativ geschlossenes Gefäßgebiet darstellt. Ich erinnere nur an die elektiven nuclearen Lähmungen einzelner Muskeln, welche bei traumatischen Schädigungen des Rückenmarkes vorkommen und welche wir während des Weltkrieges bei den Prellschüssen der Wirbelsäule so oft gesehen haben, welche sicher vasculärer Genese sind. Im Rahmen der Poliomyelitis und der spinalen progressiven Muskelatrophie kommt es ebenfalls

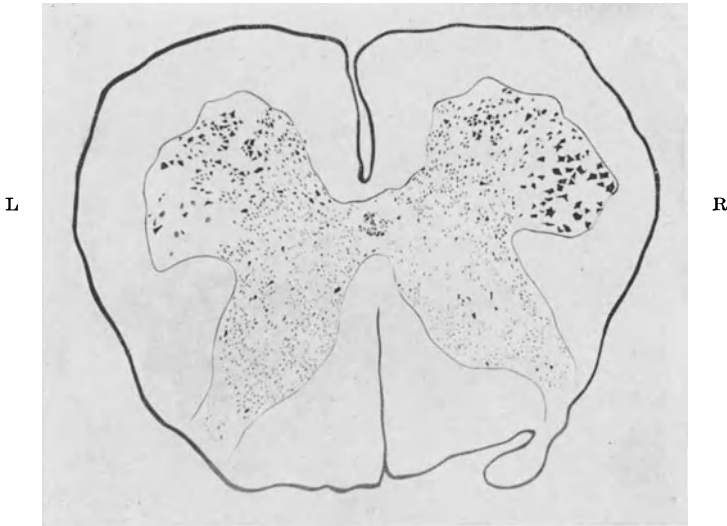


Abb. 6. Retrograde Tigrolyse der dorsalen Abschnitte des Nucleus lateralis des I. Vorderhorns nach Amputation des I. Unterschenkels.

gelegentlich vor, daß von den zahlreichen innerhalb eines Marksegmentes vertretenen Muskeln nur ein einziger Muskel gelähmt ist. Abweichungen von dem hier dargelegten Lokalisationsprinzip kommen nur insofern vor, als die einzelnen Kernsäulen der einzelnen Muskeln der Extremitäten innerhalb der Vorderhornkernsäule eine geringe Verschiebung oralwärts oder caudalwärts aufweisen können, wenn nämlich die Extremitätenanlage am Embryonalrohr prä- oder postfixiert ist, d. h. gegen die Rumpfmeteren cranial oder caudalwärts etwas verschoben ist.

Die praktische Bedeutung der myotopischen Gliederung der gesamten Vorderhornsäulen des Rückenmarkes ist genugsam bekannt. Aus der nuclearen Lähmung bestimmter Muskeln können wir den Höhengitz und die Ausdehnung zahlreicher Rückenmarkserkrankungen, der Poliomyelitis,

der Syringomyelie, der spinalen progressiven Muskelatrophie und anderer genau diagnostizieren. In einem Falle von intramedullarem Tumor des Halsmarkes, den ich operativ total entfernen konnte, betraf die nucleare Lähmung alle Muskeln, welche aus dem ersten Thoracalsegment, dem achten und siebenten Cervicalsegment innerviert werden, d. h. alle kleinen Handmuskeln, die Beuger und Strecker der Finger, die Beuger der Hand, Extens. c. rad. brev. und Extens. c. ulnaris und den Triceps, während alle aus C₅ und C₆ innervierten Muskeln, insbesondere auch der aus C₆ innervierte Extens. c. rad. long. und der Pronator teres intakt waren (vgl. Abb. 4a); neben dieser nuclearen Lähmung an der oberen Extremität bestand eine supranucleare Lähmung der Beine und völlige Urinverhaltung. Maßgebend für die Diagnose des Sitzes des Tumors war die Verteilung der Kernlähmung der Muskeln der oberen Extremität. Nach der Entfernung des Tumors gingen sämtliche Lähmungserscheinungen bis auf eine ganz geringe Schwäche der Interossei vollkommen zurück.

Vordere Zentralwindung. (Area pyramidalis.)

Seit den klassischen Arbeiten von H. Jackson und von Fritsch und Hitzig, von Charcot und Nothnagel wissen wir, daß in der vorderen Zentralwindung die motorischen Bahnen entspringen, die zum spinalen Vorderhorn herabziehen, und daß die vordere Zentralwindung eine ganz bestimmte somatotopische Gliederung aufweist. Sie zerfällt nicht nur in eine Beinregion, Armregion und Kopfregion, sondern sie ist vom Hemisphären-Scheitel bis zur Fossa Sylvii herab in einzelne aneinandergereihte Foci aufgeteilt, welche den einzelnen Abschnitten des Körpers und der Extremitäten zugeordnet sind. Die Abb. 7 zeigt die somatotopische Gliederung der vorderen Zentralwindung.

Bei umschriebener elektrischer Reizung des einzelnen Focus kommt es zu einer isolierten Bewegung des ihm zugeordneten Körpereinzelschnittes. Jeder Focus zerfällt aber seinerseits in Sonderfoci für die einzelnen, diesen Körperteil bewegenden Muskelgruppen. So liegen z. B. innerhalb des Vorderarmfocus die motorischen Elemente des Streckers vorne, die der Beuger hinten, im Fingerareal gleichfalls die motorischen Elemente der Fingerstrecke vorne, die der Fingerbeuger hinten; ganz vorne liegen die Elemente für die Interossei. Besonders deutlich kann innerhalb des Daumenfeldes die Untergliederung aufgezeigt werden, indem von dem einen Punkte Beugung, von dem anderen Streckung, von einem dritten Adduction, von einem vierten die Opposition erzielt wird. Bei sehr feiner Reizabstufung kann festgestellt werden, daß unter Umständen überhaupt nur ein einzelner Muskel, ja gelegentlich nur ein Teil eines einzelnen Muskels in Contraction gerät.

Diese durch die umschriebene elektrische Reizung der vorderen Zentralwindung aufzeigbare weitgehende Gliederung der vorderen Zentralwindung in Foci für die einzelnen Körperabschnitte und Extremitätenabschnitte, für einzelne Muskelgruppen, einzelne Muskeln, ja Teile eines

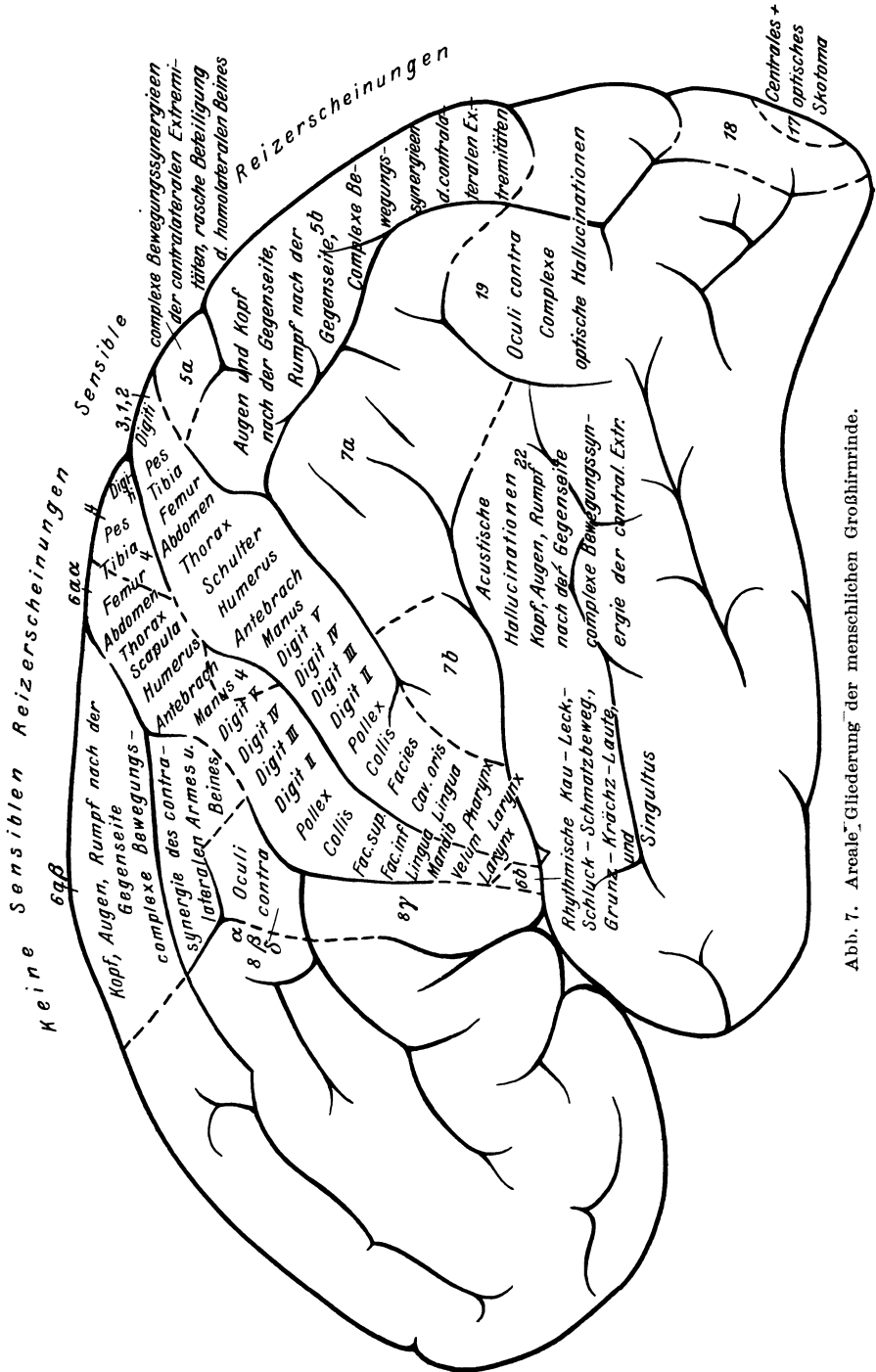


Abb. 7. Areale-Gliederung der menschlichen Großhirnrinde.

einzelnen Muskels tritt nun ebenso deutlich zutage, wenn irgendein Krankheitsprozeß als irritative Noxe auf die vordere Zentralwindung einwirkt und zur epileptischen Krampfentladung seitens derselben führt. Greift der Rindenreiz z. B. am Daumenfocus an so beginnt der epileptische Anfall mit konvulsiven Entladungen im Daumen, und daran reihen sich in dem Maße, als der Erregungsprozeß innerhalb der vorderen Zentralwindung von Focus zu Focus fortschreitet, die Konvulsionen der übrigen Extremitäten- und Körperabschnitte an, genau in der Reihenfolge, welche der focalen somatotopischen Gliederung der vorderen Zentralwindung entspricht; der Krampf geht vom Daumen auf den Zeigefinger über, ergreift der Reihe nach Mittelfinger, Ringfinger, Kleinfinger, Hand, Vorderarm, Oberarm, Schulter, Rumpf, Hüfte, Unterschenkel, Fuß, Zehen und endet nicht selten mit einer Entleerung der Blase, deren Rindenfoci im Parazentrallappen, dem der vorderen Zentralwindung zugehörigen Teil an der Medialfläche der Hemisphäre, liegen. Gleichzeitig geht aber die Krampfwelle auch vom Daumenfocus über auf den Hals, den oberen Facialis, den unteren Facialis, Zunge, Kiefer, Velum, Pharynx und Larynx. Bezeichnend für den von der vorderen Zentralwindung ausgehenden epileptischen Rindenkrampfanfall ist nicht etwa die Halbseitigkeit des Anfalls (der Beginn in einer Extremität), sondern die charakteristische, die somatotopische Gliederung der vorderen Zentralwindung widerspiegelnde Krampfsukzession aller einzelnen Körper- und Extremitätenabschnitte.

Abb. 8 zeigt einen kleinen isolierten Cysticercus, welcher das Operculum centrale rechterseits einnimmt. Der Kranke litt an epileptischen Anfällen, welche im Kiefer begannen, darauf die Zunge, den unteren Facialis, den oberen Facialis, die Halsmuskeln, Daumen, Finger und der Reihe nach die übrigen Extremitäten und Körperabschnitte ergriffen. Der Kranke wurde im Status epilepticus operiert und der Cysticercus wurde excidiert. Der Kranke hat nach der Operation nie wieder Anfälle gehabt mit Ausnahme eines einzigen, welcher in unmittelbarem Anschluß an einen Abusus in alcoholicis auftrat.

Abb. 9 zeigt einen Tumor, ein Meningeom, das gerade vor den Foci des Halses, des Facialis, der Zunge, des Kiefers und Velums gelegen war und epileptische Anfälle hervorrief, welche stets in einem der genannten Gebiete begannen und dann der Reihe nach auf die Finger, die Hand und die übrigen Körperabschnitte übergriffen. Der Fall ist besonders dadurch bemerkenswert, daß der Kranke stets für einen genuinen Epileptiker gehalten worden war, da er aus einer Familie stammte, in der mehrere Mitglieder an Anfällen litten. Er lehrt, daß auch bei der symptomatischen exogenen Epilepsie neben der irritativen epileptophoren Noxe auch die endogene erblich bedingte Krampfbereitschaft von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Ich begnüge mich mit den angeführten Beispielen, die ich um Dutzende vermehren könnte. Sie zeigen die praktische Bedeutung des Lokalisationsprinzips, d. h. unserer Kenntnisse von der somatotopischen Gliederung der vorderen Zentralwindung zur Genüge.

In Übereinstimmung mit den bei Reizung der vorderen Zentralwindung auftretenden Irritationsphänomenen stehen die Ausfallserscheinungen bei umschriebener Zerstörung einzelner Abschnitte der vorderen Zentralwindung. Die corticale Monoplegia cruralis, brachialis

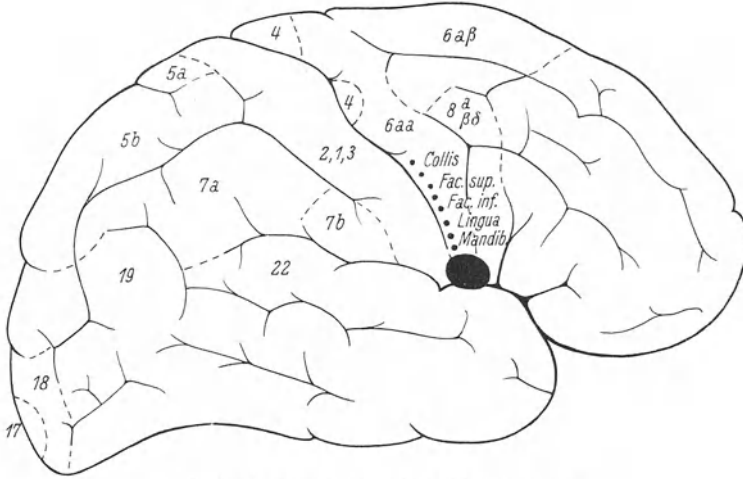


Abb. 8. Cysticereus des Operculum centrale.

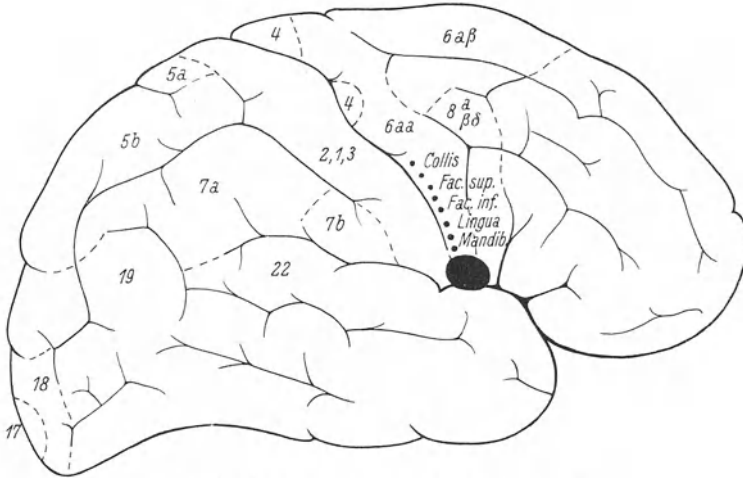


Abb. 8. Cysticereus des Operculum centrale.

oder fascio-lingualis bei circumscrippter Zerstörung des oberen oder mittleren oder unteren Drittels der Zentralwindung gehören seit den Tagen Charcots und Nothnagels zu den Marksteinen der topischen Hirndiagnostik. Aber entsprechend der durch die elektrischen Rindenreizungen aufgedeckten weiteren Untergliederung dieser drei großen Körperregionen in Foci für die einzelnen Extremitätenabschnitte und

Körperabschnitte werden bei eng umschriebenen Läsionen einzelner Foci der vorderen Zentralwindung auch ganz eng umschriebene Lähmungen sogenannte Focale-Lähmungen beobachtet.

Abb. 10 zeigt einen Granatsplitter, welcher auf der Scheitelhöhe eingedrungen war und beide Parazentrallappen zerstört hatte. Der Kranke hatte eine beiderseitige Lähmung der isolierten willkürlichen Beweglichkeit der Zehen und des Fußes. Die Bewegungen des Unterschenkels und Oberschenkels waren ganz unversehrt. Außer der bilateralen Monoplegia pedis bestand bei dem Kranken eine Lähmung der willkürlichen Be-

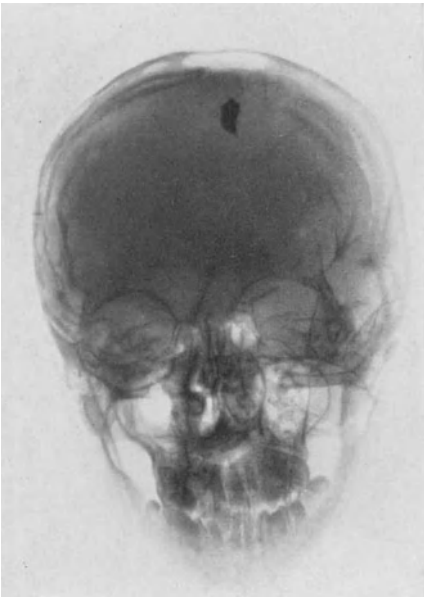


Abb. 10a.

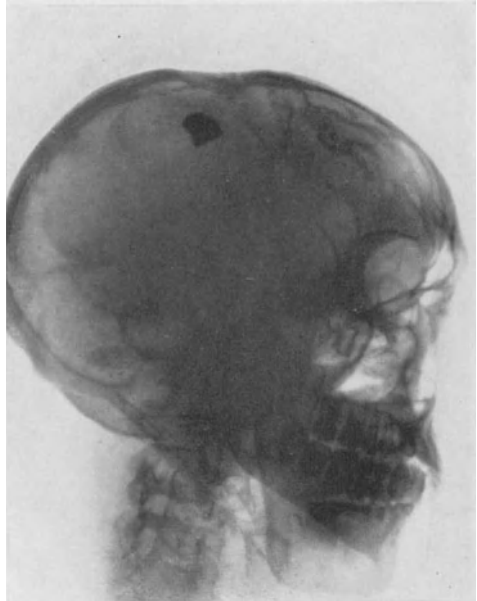


Abb. 10b.

Abb. 10a und 10b. Granatsplitter, beide Parazentrallappen zerstörend.

einflußbarkeit der Blase und des Rectums. Derartige corticale Blasenlähmungen sind so oft bei Herden im Lobul. paracentralis beobachtet worden, daß an der Anwesenheit corticaler Blasenfoci daselbst kaum noch gezweifelt werden kann.

Die Abb. 11 zeigt einen Fall, welchen ich wegen gehäufter epileptischer Anfälle operiert habe. Die Anfälle begannen zumeist in der großen Zehe oder im Musc. tib. anticus, manchmal auch in den Bauchmuskeln. Der Kranke hatte 60 bis 70 Anfälle täglich, er war völlig ans Bett gefesselt, weil jeder Versuch zu gehen, sofort einen Anfall hervorrief. Nach genauer Bestimmung der einzelnen Foci der Bein- und Rumpfmuskeln, welche in der Abbildung eingetragen sind, wurde das gesamte Bein- und Rumpffeld excidiert. Die Excision ging gerade durch den

Schulterfocus hindurch. Danach bestand eine Lähmung des rechten Beines, der rechtsseitigen Rumpfmuskeln und der Schultermuskeln; Oberarm, Vorderarm, Hand und Finger blieben ganz unversehrt.

Besonders lehrreich ist der folgende Fall eines großen Meningeoms, das von der Falx cerebri ausging (Abb. 12). Die Kranke bot, als sie in meine Beobachtung trat, eine vollkommene beiderseitige spastische Beinlähmung und Retentio urinae. Unter meiner Beobachtung, welche sich über sehr lange Zeit erstreckte, entwickelte sich bei der Kranken sukzessive zunächst eine Lähmung der rechten Bauchhälfte, der rechts-

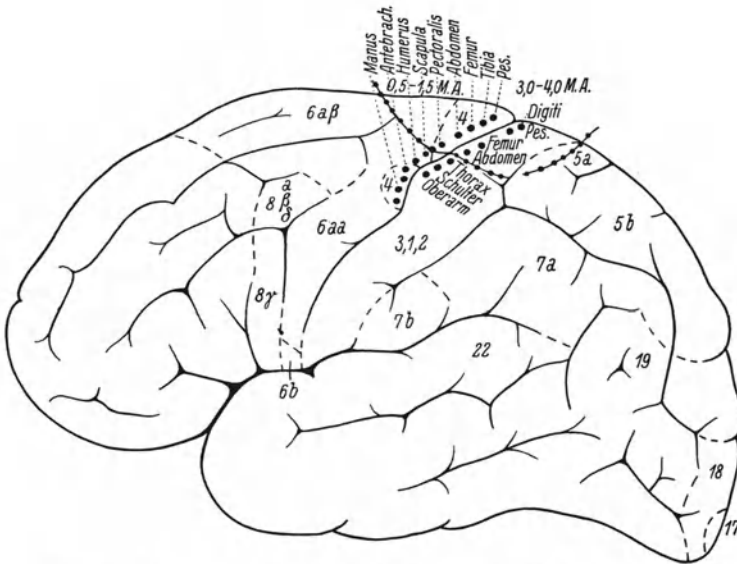


Abb. 11. Excision des Beinfeldes und Rumpffeldes der Zentralwindung.

seitigen Rückenmuskeln und der rechten Zwerchfellhälfte, darauf eine Lähmung der rechten Schulter, darauf eine solche des rechten Oberarms, zuletzt wurde auch der Vorderarm beteiligt. Hand, Finger und Facialis bleiben dauernd unversehrt. Die Reihenfolge, in welcher hier die einzelnen Körperabschnitte durch den von oben nach unten zu wachsenden Tumor ergriffen wurden, entspricht vollkommen der somatotopischen Gliederung der vorderen Zentralwindung (vgl. Abb. 7). Die in diesem Fall vorhandene Kombination, Lähmung des Beines, der Bauch- und Rückenmuskeln, des Zwerchfells und der Schulter bei Integrität des Armes habe ich wiederholt bei der Obliteration der Art. cerebri anterior beobachtet. Diese versorgt, wie die Abb. 13 zeigt, den oberen Abschnitt der vorderen Zentralwindung; die Beinzone, Rumpffeld und Schulterzone sind ihr unterstellt, während die Armzone in der Regel ganz der Arteria fossae Sylvii untersteht. Gelegentlich kann auch noch der Focus des Oberarms zur Domäne der Art. cerebri anterior gehören.

Ich kann unmöglich alle Fälle von corticalen focalen Lähmungen, die ich beobachtet habe und die zum Teil durch Excision der unmittelbar vorher durch die elektrische Reizung genau bestimmten Foci hervorgerufen waren, anführen. Ich möchte nur noch über einen Fall berichten,

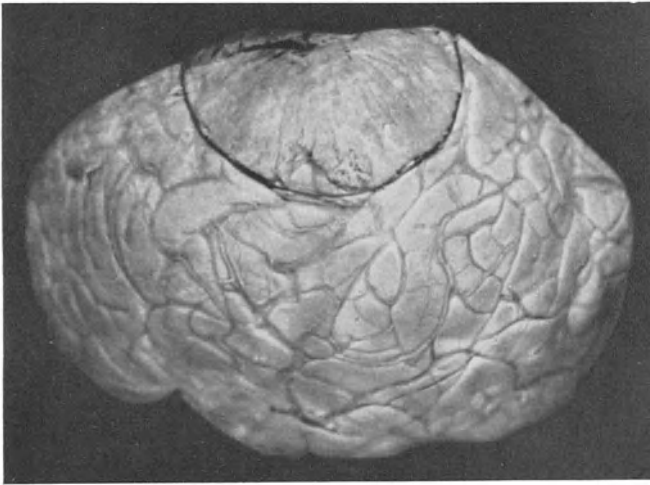


Abb. 12a.

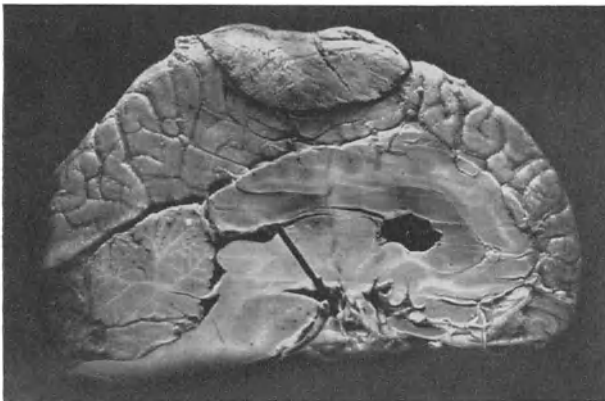


Abb. 12b.

Abb. 12a und 12b. Meningeom der Falx cerebri.

welcher die distinkte Lage der Foci der einzelnen Muskeln in der vorderen Zentralwindung besonders klar illustriert. Er betrifft ein Mädchen, welches an Jacksonschen Anfällen litt, die stets in den Fingern begannen, meist im fünften Finger. Außer diesen Anfällen hatte sie eine zentrale Lähmung des Interosseus adduct. des fünften Fingers, derselbe konnte nicht ad-

duciert werden. Bei der Exposition des corticalen Fingerfeldes (Abb. 14) fanden sich drei kleine, nadelkopfgroße Tuberculome, am vorderen Rande der vorderen Zentralwindung. Die Excision dieser kleinen Tuberkel, welche mit einem geringen Substanzverlust der umgebenden vorderen Zentralwindung einherging, erzeugte eine regelrechte Interosseuslähmung aller vier Finger, die sich von der peripheren oder nuclearen Interosseuslähmung nur durch die ungestörte elektrische Erregbarkeit unterschied

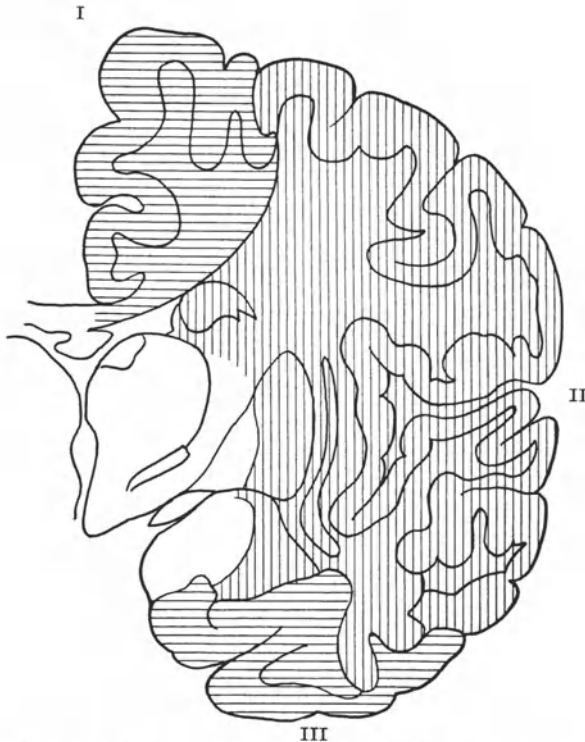


Abb. 13. Distributionsgebiete der Arteria cerebri anterior (I), Arteria Fossae Sylvii (II) und Arteria cerebri posterior (III) nach Beevor.

(Abb. 15). Derartige corticale Interosseuslähmungen habe ich wiederholt auch bei umschriebenen traumatischen Rindenläsionen beobachtet. Sie kommen auch bei kongenitalen Rindenlähmungen auf dem Boden von Geburtstraumen gelegentlich vor.

Doch genug der Beispiele derartiger focaler Rindenlähmungen, welche die somatotopische focale Gliederung der vorderen Zentralwindung zur Genüge illustrieren und die Bedeutung des Lokalisationsprinzipes dartun.

Drittens läßt sich die Beziehung bestimmter Körperabschnitte zu bestimmten Abschnitten der vorderen Zentralwindung auch direkt anatomisch aufzeigen. Die besondere physiologische Dignität der vorderen Zentralwindung geht Hand in Hand mit einer besonderen morpholo-

gischen Struktur derselben. Die Hirnrinde zeigt nicht überall die gleiche Struktur, sondern sie zerfällt bekanntlich in zahlreiche cytoarchitektonisch und myeloarchitektonisch verschieden gebaute Felder, welche bald in dieser bald in jener Einzelheit von dem sogenannten Grund-

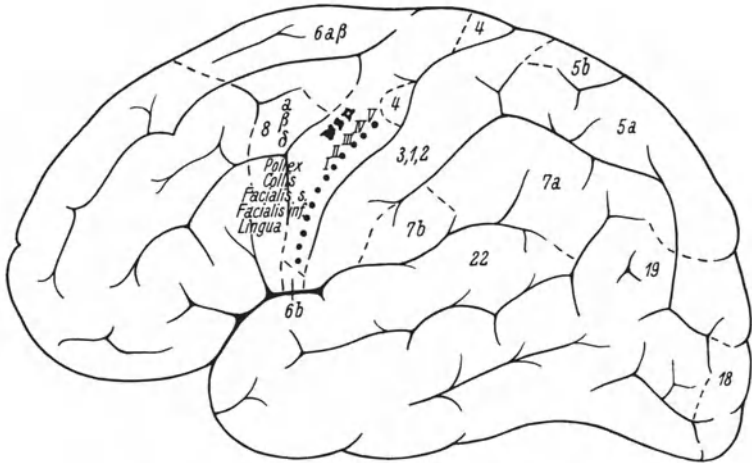


Abb. 14. Tuberculome der vorderen Zentralwindung.

typus abweichen. Der cytoarchitektonische Grundtypus ist der sechschichtige Typus, bestehend aus der ganglienzellosen äußersten Schicht (I), den zwei Körnerschichten II und IV, den zwei Pyramidenzellschichten (III und V) und der inneren Schicht multiformer Elemente (VI). Der myeloarchitektonische Grundtypus ist der Typus bistriatus, charakterisiert durch das Vorhandensein einer inneren und äußeren Lamelle markhaltiger parallel zur Rindenoberfläche verlaufender Nervenfasern,

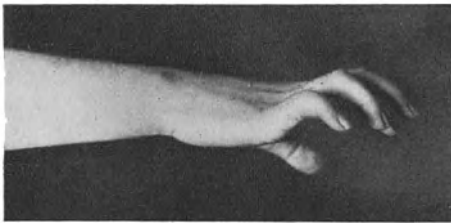


Abb. 15. Corticale Lähmung der Interossei nach Excision des vordersten Teils des Fingerfeldes der vorderen Zentralwindung.

der beiden Baillargerschen Streifen, und einer äußersten Schicht markhaltiger Fasern, der Tangentialfaserschicht (Abb. 16). Der Teil der vorderen Zentralwindung, welcher die oben geschilderte focale Gliederung aufweist, die sogenannte Area giganto-pyramidalis, ist charakterisiert einmal durch die mangelhafte Ausprägung der Schichtung, vor allem aber durch das Vorhandensein der Beetzschen Riesenpyramidenzellen in der fünften Schicht (Abb. 17). Myeloarchitektonisch ist die Area giganto pyramidalis charakterisiert durch ihren ungewöhnlichen Reichtum an Horizontalfasern, welche zwischen beiden Baillargeschen Streifen

und unterhalb derselben ebenso stark entwickelt sind, als in den Streifen selbst. Daraus resultiert der für die Area giganto pyramidalis charakteristische Typus astriatus (Abb. 18).

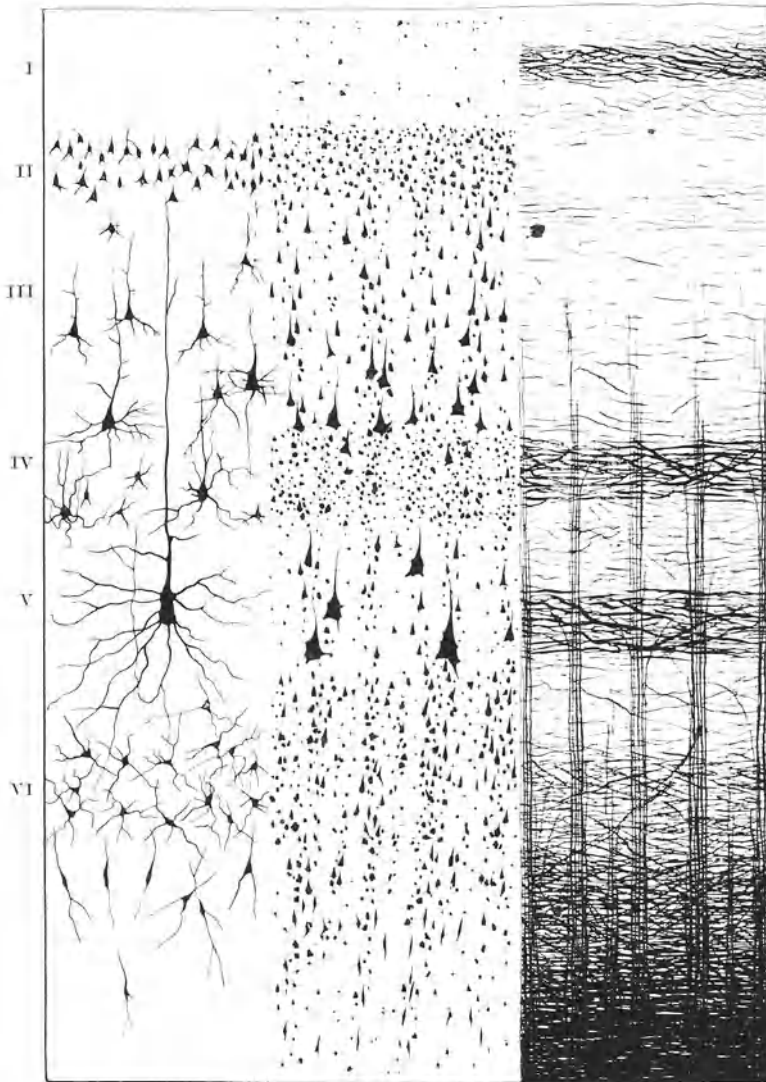


Abb. 16. Cyto- und myeloarchitektonischer Grundtypus der Rinde.

Die Beetzchen Riesenpyramidenzellen sind die Ursprungszellen derjenigen Fasern, welche die Verbindung mit dem spinalen Vorderhorn herstellen, der Pyramidenbahnfasern. Wenn die Pyramidenbahnfasern

unterbrochen sind, kommt es infolge der anatomisch-physiologischen Einheit, welche jedes Neuron darstellt, zu einer retrograden Zelldegeneration der Beetzschen Zellen. Betrifft die Pyramidenbahnunterbrechung nur die zur unteren Extremität in Beziehung stehenden Pyramidenbahnfasern, so ist der Schwund der Beetzschen Zellen nur in der Beinregion der vorderen Zentralwindung festzustellen (Abb. 19), sind nur die Pyramidenbahnfasern für den Arm unterbrochen, so betrifft die retrograde Degeneration nur die Beetzschen Zellen des Armfeldes.

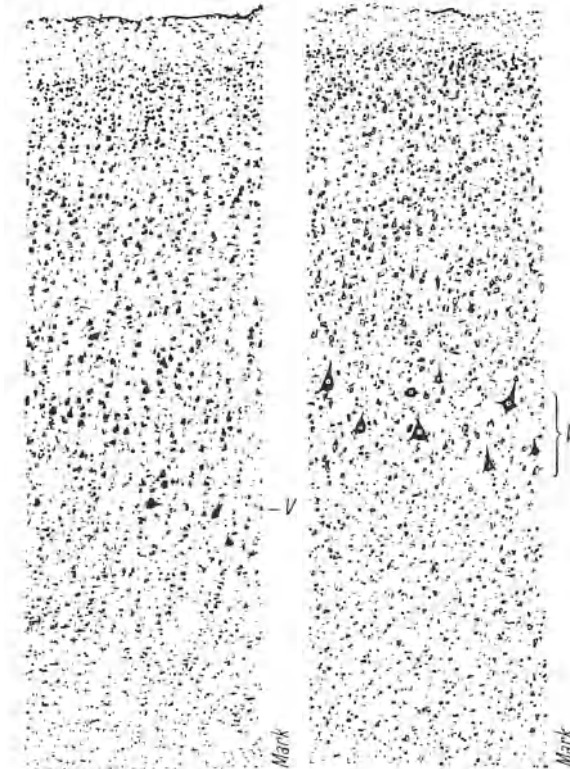


Abb. 17. Area giganto pyramidalis (4) rechts % Area agranularis frontalis (6a β) links nach Brodmann.

An dem Beispiel der focalen Gliederung der vorderen Zentralwindung zeigt sich nun aber auch die begrenzte Reichweite des Lokalisationsprinzipes. Wer zahlreiche focale Rindenreizungen vorgenommen hat — ich habe dieselben an weit über 200 menschlichen Gehirnen ausgeführt — dem fällt immer wieder eine gewisse Inkonstanz der Effekte auf. Ein Punkt der z. B. bei mehreren hintereinandergesetzten Reizen mit einer Zeigefingerbewegung reagiert hat, antwortet bei einer folgenden Reizung plötzlich mit einer Bewegung des Daumens oder der Hand. Oder ein Punkt innerhalb des Hand-

hintereinander prompt eine Handstreckung erfolgte, reagiert bei weiteren Reizungen mit einer Handbeugung oder einer Pronation, bei weiterer Fortsetzung der Reizung aber wieder mit Handstreckung. Dieser Wechsel der Reaktion hängt mit der Ermüdbarkeit der einer bestimmten Muskelgruppe zugeordneten Rindenelemente zusammen, welche nach mehrmaliger rasch hintereinander folgender Entladung nicht mehr ansprechen. Er lehrt aber vor allem auch, daß an derselben Stelle, an welcher vornehmlich die motorischen Elemente für den Zeigefinger liegen, gleichzeitig auch solche für den Daumen und selbst solche für

die Hand liegen, und daß der Focus der Handstrecker auch Elemente für die Handbeugung oder die Pronation birgt. Mit anderen Worten,

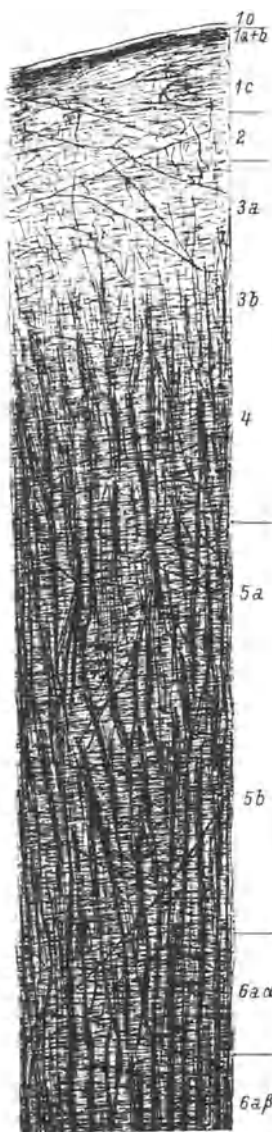


Abb. 18. Area gigantopyramidalis striata nach Vogt.

wir dürfen uns die focale Gliederung der vorderen Zentralwindung nicht streng mosaikartig vorstellen, derart, daß die Elemente einer bestimmten Muskelgruppe alle nur innerhalb eines schmalen Bezirkes vereint liegen und daß in eben diesem Bezirke keine Elemente einer anderen Muskelgruppe enthalten sind, sondern die Dinge liegen so, daß die motorischen Rindenelemente einer bestimmten Muskelgruppe zwar an einer Stelle konzentriert liegen, aber von hier auch in die Umgebung übergreifen, die Foci der einzelnen Muskelgruppen bilden einander überschneidende Kreise.

Damit hängt es offenbar zusammen, daß nach der Excision eines bestimmten Focus etwa des Vorderarm- oder Oberarmfocus zunächst zwar eine völlige Lähmung der Vorderarm- oder Oberarmbewegungen resultiert, daß sich nach einiger Zeit aber der Defekt wieder ausgleicht. Wenn der Focus eines einzelnen Fingers, etwa des Zeigefingers, excidiert wird, so ist

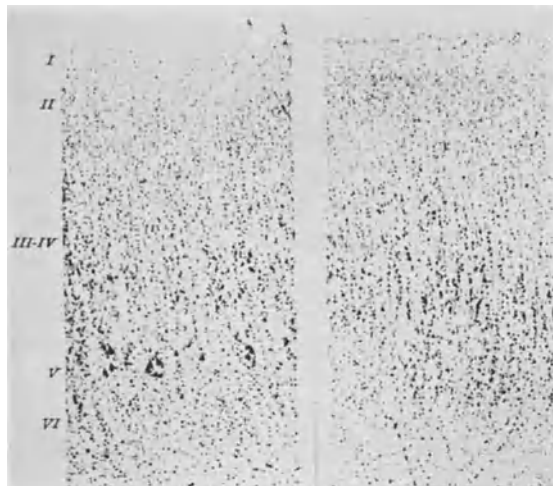


Abb. 19. Retrograde Degeneration der Beetzschen Riesenzellen nach Unterbrechung der Py-bahn (rechts), normale Area gigantopyr. links.

dieser anfangs gelähmt, aber dank der in der Nachbarschaft gelegenen nicht mit excidierten Rindenelemente des Index stellt sich die Be-

weglichkeit des Zeigefingers allmählich wieder her. Ich komme auf diesen Punkt später noch einmal zurück.

Lokalisation der Sehnenreflexe.

Nachdem wir nunmehr das Lokalisationsprinzip in der Weise erörtert haben, daß wir die Beziehungen bestimmter Körperteile, bestimmter Muskelgruppen und Muskeln zu bestimmten Abschnitten des Nervensystems untersucht haben, wollen wir nunmehr von einzelnen Leistungen des Organismus ausgehen und prüfen, zu welchen Abschnitten

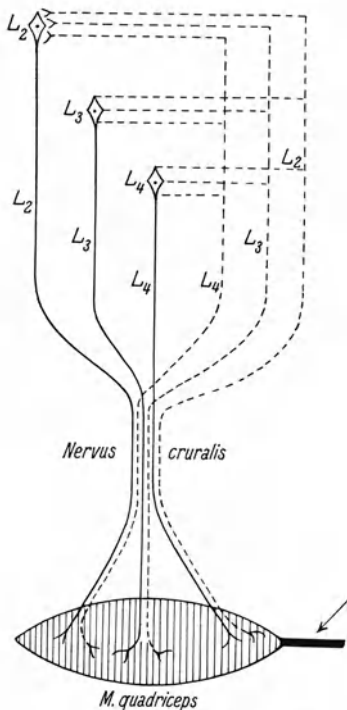


Abb. 20. Schema des spinalen Bogens des Patellarreflexes.

des Nervensystems dieselben in Beziehung stehen. Ich möchte mit einer ganz einfachen Leistung, dem sogenannten Sehnenreflex, beginnen, und als konkretes Beispiel den Patellarreflex wählen. Der Ausgangspunkt des Patellarreflexes (Abb. 20) liegt wie der jedes Sehnenreflexes im Muskel selbst, dessen sensible Receptoren durch den Reflexreiz, die plötzliche Zerrung des Muskels, erregt werden. Von den Receptoren gelangt die Erregung durch die afferenten Muskelnerven, welche gemeinsam mit den motorischen Nervenfasern des Muskels in den den Quadriceps versorgenden Nervenästen und im N. cruralis verlaufen, und dann des weiteren durch die hinteren Wurzeln ins Rückenmark; und zwar kommen für den Patellarreflex die zweite, dritte und vierte Lendenwurzel und keine anderen hinteren Wurzeln in Betracht. Solange eine dieser drei hinteren Wurzeln erhalten ist, ist der Patellarreflex auslösbar; die Durchtrennung aller anderen Rückenmarkswurzeln (L_1 , L_5 , S_1 , S_2) läßt den Patellarreflex unbeeinflusst. Im Rückenmark geht die Erregung auf die motorischen Vorderhornzellen des Quadriceps, welche die

Segmente L_2 , L_3 , L_4 einnehmen, über und diese geben durch die entsprechenden vorderen Wurzeln, den Nervus Cruralis und dessen Äste den motorischen Impuls an den Musculus Quadriceps ab, welcher den Reflexausschlag veranlaßt.

Die Integrität dieses spinalen Reflexbogens ist eine *Conditio sine qua non* für das Zustandekommen des Reflexes. Unter Umständen genügt auch die Integrität dieses spinalen Reflexbogens allein für die Auslösung des Reflexes, denn der Reflex kommt auch noch nach der totalen Marktrennung oberhalb des Lendenmarkes zustande. Diese Tatsache berechtigt uns überhaupt erst von einem spinalen Reflex zu

sprechen. Normaliter ist aber an dem Zustandekommen des Patellarreflexes nicht nur der spinale Reflexbogen beteiligt, sondern es wirken dabei auch supraspinale subcorticale Stationen des Zentralnervensystems und der Cortex cerebri mit. Es ist seit langem bekannt, daß bei größeren Blutungen im Gehirn, die zu einer Hemiplegie führen, anfangs die Sehnenreflexe fehlen können. Man hat das auf verschiedene Weise zu erklären versucht, an den durch die Blutung bedingten plötzlich erhöhten Cerebrospinaldruck gedacht, den sogenannten Shock beschuldigt, oder ähnliche mehr oder weniger unklare Begriffe angezogen. Nun sind zweifellos derartig umfängliche revolutionäre Prozesse wie eine große Hirnblutung wenig geeignet Licht auf die Zusammenhänge zu werfen. Ich konnte nun aber dieselbe Areflexie, den Verlust der Sehnenreflexe feststellen in unmittelbarem Anschluß an die isolierte Excision des corticalen Beinfeldes, welche unter Lokalanästhesie vorgenommen wird und ohne alle Allgemeinerscheinungen verläuft, bei der das Bewußtsein nicht eine Spur beeinträchtigt wird. In dem Augenblick der Excision resultiert eine isolierte vollkommene schlaife Beinlähmung, und die Sehnenreflexe des Beines sind erloschen. Dasselbe tritt ein, wenn nur das sensible Beinfeld im obersten Abschnitt der hinteren Zentralwindung, auf das ich später noch zurückkomme, excidiert wird. Die Excision jeder anderen Rindenzone läßt den Patellarreflex vollkommen unberührt. Daraus geht unzweideutig hervor, daß das motorische und das sensible Beinfeld in der vorderen und hinteren Zentralwindung etwas mit dem Zustandekommen des Patellarreflexes zu tun haben. Der Unterschied zwischen der durch die corticale Schädigung bedingten Areflexie und der bei Unterbrechung des spinalen Reflexbogens liegt darin, daß bei ersterer der Reflex relativ bald wiederkehrt und bekanntlich allmählich sogar eine lebhafte Steigerung annimmt, hingegen bei der Schädigung des spinalen Reflexbogens dauernd erloschen bleibt.

Der gleiche Reflexverlust tritt ein bei plötzlicher Ausschaltung des Cerebellums. In einem Falle, in welchem ich wegen eines großen Tumors der linken Cerebellarhälfte diese letztere total bis in den Wurm hinein resecieren mußte, fehlten unmittelbar danach sämtliche Sehnenreflexe auf der homolateralen Körperhälfte vollkommen. Diese totale Areflexie hielt 14 Tage lang an. Bekannt ist seit langem, daß bei plötzlicher Ausschaltung eines Corpus restiforme nicht selten die Sehnenreflexe auf der herdgleichen Seite lange Zeit fehlen.

Vollends fehlen nach der akuten Transectio medullae die Sehnenreflexe anfangs vollkommen. Das Bastian-Brunsche Gesetz, welches in der Neurologie lange Zeit unumschränkte Gültigkeit hatte, lehrte sogar, daß beim Menschen nach der Totaltrennung des Rückenmarks die Sehnenreflexe dauernd erloschen bleiben. Besonders die Kriegserfahrungen und die Erfahrungen der Nachkriegszeit haben aber gezeigt, daß beim Menschen ebenso wie beim Tier die Sehnenreflexe doch nach einiger Zeit wiederkehren, sofern die lumbosakralen Reflexbögen von vornherein nicht mitgeschädigt sind und auch durch hinzutretende Komplikationen (Cystopyelitis, Decubitis) keine sekundäre Schädigung

erfahren. In jedem Falle aber dauert es bei der Quertrennung des Markes wesentlich länger, bis die Sehnenreflexe wiederkehren, als nach der Ausschaltung des corticalen Beinfeldes oder des Cerebellums. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß an dem Zustandekommen des Sehnenreflexes außer dem spinalen Reflexbogen auch supraspinalen-subcorticalen Centren und bestimmte corticale Felder mitbeteiligt sind, daß der Sehnenreflex kein rein spinaler Vorgang ist. Eine ausschließliche Lokalisation des Reflexes in das Substrat des spinalen Reflexbogens erscheint, wenn man das funktionelle Geschehen in Betracht zieht, nicht ohne weiteres zulässig, sondern es ist dabei eine Cooperation zahlreicher Abschnitte des

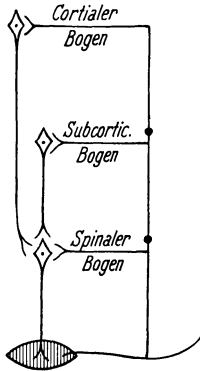


Abb. 21. Schema des spinalen supraspinalen-subcorticalen und corticalen Reflexbogens.

Zentralnervensystems im Spiele. Der spinale Reflexbogen, die supraspinalen-subcorticalen Reflexbogen und der corticale Bogen bilden zusammen eine große Arbeitsgemeinschaft (Abb. 21), die im Dienste der Reflexleistung steht. Scheidet aus dieser Reflexarbeitsgemeinschaft irgend ein Glied, etwa der corticale Partner oder der cerebellare Partner plötzlich aus, so bricht, trotz der anatomischen Integrität der anderen Glieder des Verbandes, zunächst die gesamte Arbeitsgemeinschaft zusammen, sie wird zunächst völlig leistungsunfähig. Aber dank der in unserem Organismus vorhandenen wunderbaren Restitutions-

tendenz, die sich allemal, wenn irgend ein Teil des Organismus ausfällt, bemerkbar macht, kommt es alsbald zu einer Reorganisation der verbliebenen Glieder der Arbeitsgemeinschaft. Dieselbe raffens gleichsam ihre Kräfte zusammen und gewinnen die verlorengegangene Leistungsfähigkeit wieder, um so schneller je weniger Glieder des Verbandes ausgeschieden sind, um so später je mehr derselben ausfallen.

Wie wir uns im einzelnen die Mitwirkung des corticalen Partners oder der subcorticalen Partner an dem Zustandekommen des Reflexes vorzustellen haben, ist allerdings noch nicht näher geklärt. Man könnte daran denken, daß bei der Auslösung des Reflexes die Erregungswelle tatsächlich alle Bögen passiert. Gewisse Befunde sprechen sogar in diesem Sinne. Es sind bei der Auslösung des Achillesreflexes Aktionsströme von der corticalen Beinregion abgeleitet worden. Oder aber wir können uns vorstellen, daß vom Cortex und den subcorticalen Stationen des Zentralnervensystems ein dauernder Erregungsstrom zum spinalen Vorderhorngrau ausgeht, welcher die Vorderhornzellen auflädt, ihre Reizschwelle auf einem bestimmten Niveau erhält, für die afferente Reflexerregung bahnt. Sobald dieser Ladestrom wegfällt, sinkt die Schwelle der Vorderhornzellen derartig ab, daß der spinale Reflexbogen trotz seiner anatomischen Integrität, funktionell zunächst lahmgelegt ist. Je mehr übergeordnete Ladungsströme ausfallen, um so länger hält diese funktionelle Impotenz an; darum dauert sie nach der Quertrennung des Markes, bei welcher alle supraspinalen bahnenden Einflüsse

ausfallen, Wochen und Monate an, hingegen nach der Excision des corticalen Beinfeldes, bei der nur ein Ladestrom fortfällt, nur einige Tage.

Die willkürlichen Bewegungen.

Ich möchte nun dieses Prinzip der Arbeitsgemeinschaft noch an einem anderen Beispiel, dem der willkürlichen Bewegungen, erläutern. Man hat lange Zeit die vordere Zentralwindung als die einzige motorische Rindenstation angesehen. Heute wissen wir aber, daß außer der vorderen Zentralwindung noch zahlreiche andere Rindenfelder Ausgangspunkt motorischer Impulse an die quergestreifte Körpermuskulatur sind.

Die Abb. 22 gibt einen Überblick über die Ausdehnung der motorischen Rindenzone. Im Zentrum derselben liegt die bereits erwähnte

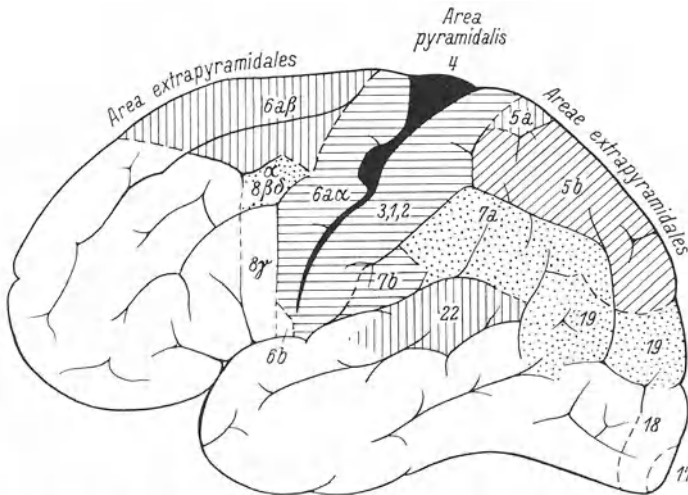


Abb. 22. Motorische Rindenfelder, Area gigantopyramidalis schwarz, Area extrapyramidalis schraffiert, motorische Augenbewegungsfelder punktiert.

Area gigantopyramidalis (Area 4), die Ursprungsstätte der Pyramidenbahn, welche ohne Unterbrechung durch das Hemisphärenmarklager, den Hirnstamm und die gesamte Rückenmarkslänge zu den spinalen Vorderhornzellen herabzieht.

Außer dieser Area pyramidalis sind aber noch zahlreiche andere Felder beteiligt, der Teil der vorderen Zentralwindung, welcher nicht zur Area gigantopyramidalis gehört, (Feld 6a α) der Fuß der ersten Stirnwindung (Feld 6a β), die hintere Zentralwindung (Feld 1, 2, 3), der obere Scheitellappen (Feld 5a und 5b), der vordere Teil des unteren Scheitellappens (Feld 7b), Teile der ersten Schläfewindung (Feld 22), und höchstwahrscheinlich auch noch andere aber noch nicht näher abgegrenzte Felder an der Unterfläche und Innenfläche der Hemisphären in der Umgebung der Geruchs- und Geschmackszentren. Dazu kommen noch die corticalen Augenbewegungsfelder 8 α , β , δ , 19 und 7b, auf welche ich hier aber nicht näher eingehe.

Ich bezeichne alle diese Felder im Gegensatz zur Area pyramidalis als extrapyramidale motorische Rindenfelder.

Jedes dieser Felder besitzt eine ganz bestimmte cyto- und myeloarchitektonische Struktur, auf welche ich im einzelnen nicht eingehen kann.

Alle diese Felder besitzen einen efferenten Stabkranz. Aber zum Unterschied von der Area pyramidalis (Area 4), welche, wie bereits erwähnt, mit den spinalen Vorderhornzellen durch die Pyramidenbahn in direkter ununterbrochener Verbindung steht, erfahren die von den extrapyramidalen Feldern ausgehenden efferenten Bahnen durchweg zunächst in subcorticalen Stationen, dem roten Kern, dem Globus pallidus, dem Thalamus opticus, der Substantia nigra, dem Griseum pontis eine Unter-

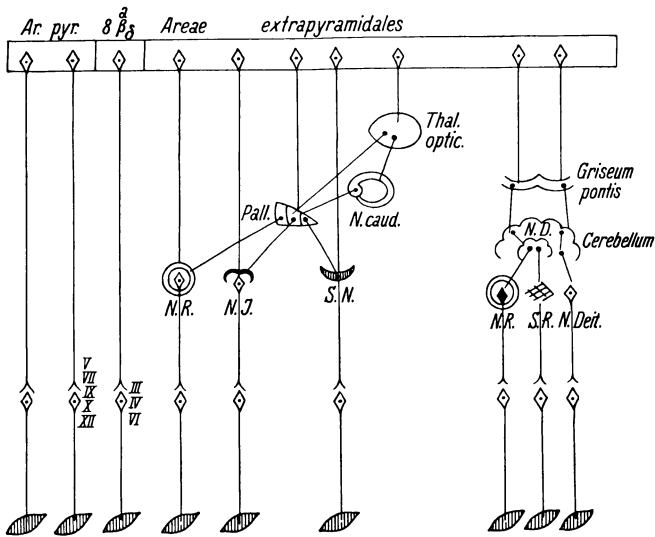


Abb. 23. Schema der cortico-spinalen Verbindungen.

brechung; aber von diesen subcorticalen Zentren führen dann weitere Bahnen, die ihrerseits wieder zum Teil in anderen subcorticalen Stationen Synapsen bilden, schließlich zum spinalen Vorderhorngrau. Alle extrapyramidalen cortico-subcortico-spinalen Bahnen stellen mehrgliedrige Neuronenverbände dar (Abb. 23).

Außer diesen anatomischen Differenzen besteht aber auch ein fundamentaler physiologischer Unterschied zwischen der Area pyramidalis einerseits und den Areae extrapyramidales andererseits. Wie schon erwähnt kommt es bei umschriebener Reizung der Area pyramidalis stets zu scharf umschriebenen Effekten, zu Einzelbewegungen eines einzelnen Körper- oder Extremitätenabschnittes, zur Contraction einer einzelnen Muskelgruppe, eines einzelnen Muskels, ja eines Teiles eines Muskels. Von keinem anderen Rindenfelde aus können sonst derartige isolierte Bewegungen erzielt werden. Zwar reagieren auch die Felder 6a α und

1, 2, 3 bei ihrer Reizung mit solchen isolierten Effekten, aber diese kommen nur auf dem Wege über die Area pyramidalis, das Feld 4, zustande. Alle anderen extrapyramidalen Felder reagieren von vornherein mit komplexen Bewegungen, mit ganz bestimmten Bewegungssynergien und das gilt auch für die Felder 6a α und 1, 2, 3, sobald die Area 4 zerstört

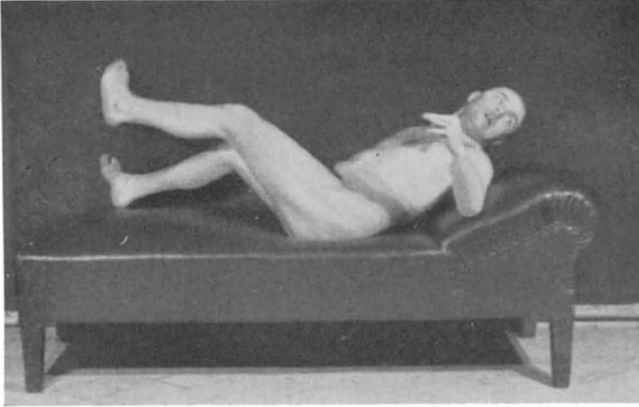


Abb. 24a.

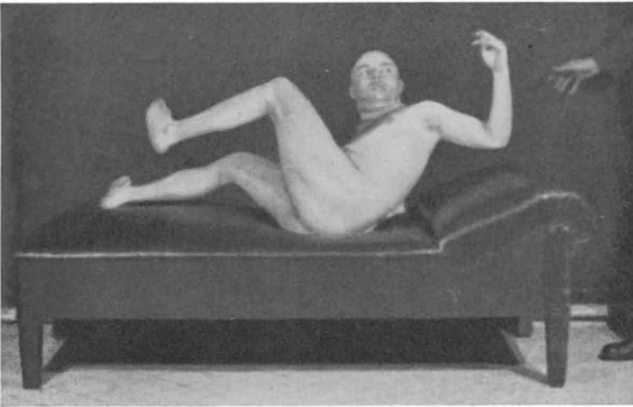


Abb. 24b.

Abb. 24 a und 24 b. Corticaler Krampfanfall ausgehend vom Felde 5a.

oder die Pyramidenbahn unterbrochen ist. Der Effekt besteht im allgemeinen in simultaner Beugung des kontralateralen Beines, Abduction und Beugung des kontralateralen Armes verbunden mit Pronation und Flexion der Hand und mit Beugung oder Streckung aller Finger, Drehung des Kopfes, der Augen und des Rumpfes nach der kontralateralen Seite.

Wenn diese Felder Angriffspunkte einer irritativen Noxe sind, wenn ein traumatischer Rindenprozeß, ein Tumor, ein entzündlicher

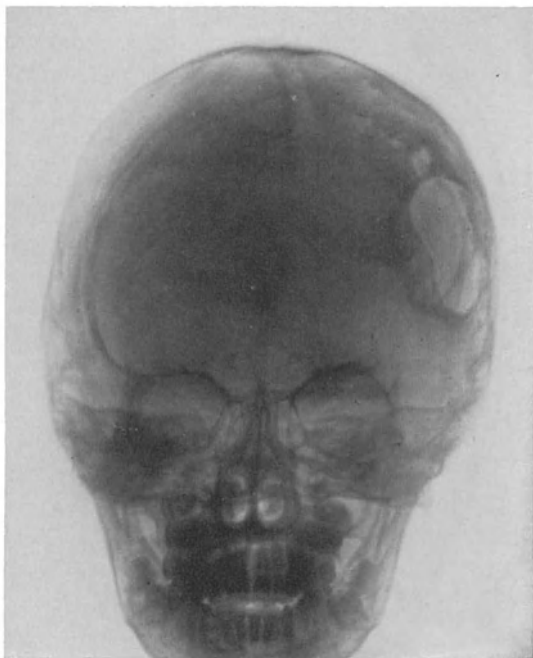


Abb. 25 a.

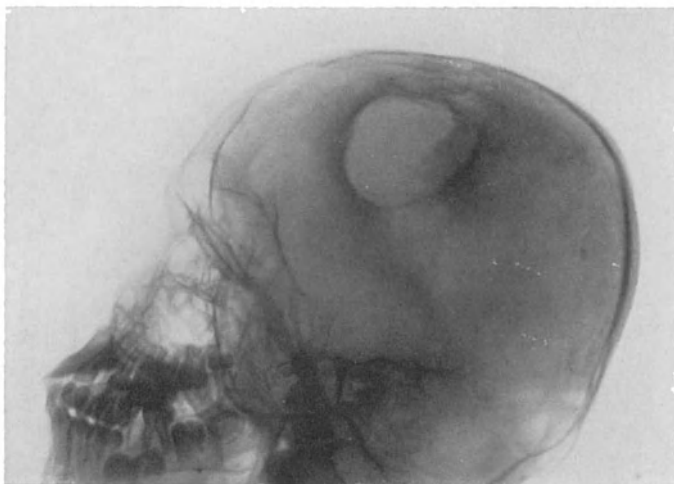


Abb. 25 b.

Abb. 25 a und 25 b. Traumatische Schädigung des r. Stirnhirns Feld 6 a β durch Zangengeburt.

Prozeß, ein vasculärer Prozeß irritativ auf eines dieser extrapyramidalen Felder einwirkt, so kommt es zu epileptischen Anfällen von ganz bestimmtem Gepräge, welches dem durch die elektrische Reizung erzielbaren motorischen Effekte vollkommen entspricht.

Abb. 24 zeigt das Gepräge des epileptischen Anfalles, welches vom Feld 5 seinen Ausgang nimmt. Er ist dadurch gegen die anderen Felder ausgezeichnet, daß das homolaterale Bein sehr frühzeitig an der Krampfantladung partizipiert. Ganz ähnlich verlaufen die von den anderen extrapyramidalen Rindenfeldern ausgehenden epileptischen Anfälle.

Abb. 25 zeigt das Röntgenbild eines Knaben, welcher infolge einer Zangengeburt eine traumatische Schädigung seiner rechten Hemisphäre erlitten hatte, und seitdem an einer linksseitigen Hemiplegie litt. Das Bild zeigt den Knochendefekt. Im Alter von 9 Jahren setzten bei dem Knaben epileptische Anfälle ein; als er zu mir kam, hatte er täglich zahlreiche Anfälle, welche alle dasselbe Gepräge hatten, und in Drehung der Augen, des Kopfes und Rumpfes nach links und gleichzeitigen tonisch-klonischen alternierenden Beuge-Streckkrämpfen der linken Extremitäten bestanden. Nach der Freilegung des Gehirnes an der Stelle der Verletzung entdeckte ich ein großes Knochenfragment, welches in das Gehirn im Bereiche des Feldes 6a β hineingetrieben war (Abb. 26). Bei der Auslösung des Knochens trat ein epileptischer Anfall auf von demselben Gepräge wie alle



Abb. 26. Operativ entferntes Knochenfragment innerhalb des Stirnhirns.

Spontananfalle des Kranken. Danach war der Knabe 7 Jahre frei von Anfällen. Dann aber stellten sich wieder einzelne Anfälle ein. Die daraufhin vorgenommene Encephalographie zeigte eine enorme Dilatation des rechten Ventrikels (Abb. 27), besonders im Seitenbild ist zu erkennen, daß das Ventrikeldach nach dem Knochendefekt zu ausgezogen ist. Bei der erneuten operativen Freilegung wurde die breite Hirnnarbe (Abb. 28) exponiert und excidiert. Elektrische Reizung der vorderen Zentralwindung blieb ohne Effekt, da ihr Stabkranz durch das Geburtstrauma zerstört war.

Bei einer Kranken, welche seit 12 Jahren an epileptischen Anfällen vom 6a β -Typus litt und gar keine anderen Krankheitserscheinungen bot, zeigte das Röntgenbild einen Kalkschatten im Bereich des Frontalhirns. Bei der Operation fand ich einen Tumor (Abb. 29) unmittelbar vor und unterhalb des Feldes 6a β ; derselbe reichte in den unteren Teil des Feldes 6a β herein. Bei der Auslösung trat ein typischer epileptischer Anfall auf, der den Spontananfällen völlig glich. Der Tumor war ein Psammom. Die Kranke, deren Operation 14 Jahre zurückliegt, hat nie wieder einen Anfall gehabt.

Ich könnte über hundert weitere Belege dafür erbringen, daß alle einzelnen extrapyramidalen Rindenfelder mit bestimmt gearteten An-

fällen reagieren. Die Entladung erfolgt durch den von dem jeweils in Erregung befindlichen Felde ausgehenden Eigenstabkranz des betreffenden Feldes. Das Gepräge des Anfalls hat also jeweils eine topische lokal-diagnostische Bedeutung.



Abb. 27a. Dilatation und Ausziehung des rechten Seitenventrikels nach der Stelle des traumatischen Defektes.

Alle diese motorischen Rindenfelder, die Area pyramidalis und die zahlreichen Areae extrapyramidales wirken nun bei dem Zustandekommen unserer Willkürbewegungen zusammen. Sie alle und die von ihnen ausgehenden efferenten Bahnen, die Pyramidenbahn und die aus zahlreichen aneinander gereihten Neuronen zusammengesetzten extrapyramidalen cortico-subcortico-spinalen Leitungsbahnen bilden zu-

sammen eine große Arbeitsgemeinschaft im Dienste der Willkürbewegungen, wobei jedes Feld seiner besonderen Eigenart entsprechend seine besondere Quote beisteuert. Zu dieser im Dienste der Willkürbewegungen stehenden Arbeitsgemeinschaft gehören aber nicht nur die motorischen Rindfelder und die von ihnen ausgehenden zahlreichen cortico-spinalen Leitungsbahnen, sondern ebenso auch die afferenten Bahnen, welche in den peripheren Receptoren beginnen und den verschiedenen Stationen des Zentralnervensystems, welche an dem Zustande-

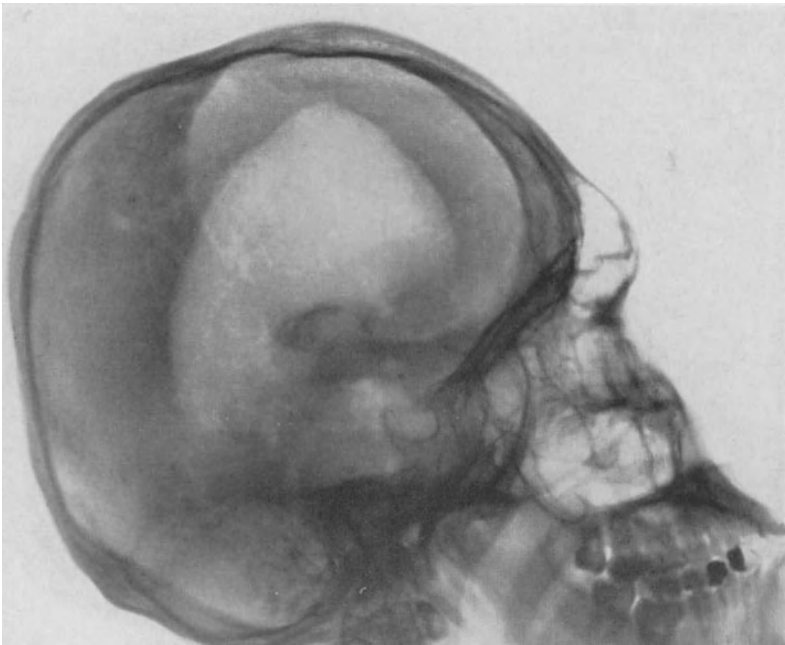


Abb. 27 b. Dilatation und Ausziehung des rechten Seitenventrikels nach der Stelle des traumatischen Defektes.

kommen der Willkürbewegungen beteiligt sind, afferente Erregungen zuführen, welche für die Adresse, den jeweiligen Grad der einzelnen erteilten Impulse und für die zeitliche Abwicklung derselben von ausschlaggebender Bedeutung sind. Scheidet nun aus dieser großen im Dienst der Willkürbewegungen stehenden Arbeitsgemeinschaft plötzlich ein Glied, etwa die Area pyramidalis, aus, so bricht zunächst, trotz der anatomischen Integrität der zahlreichen extrapyramidalen Felder, der gesamte Arbeitsverband zusammen, es resultiert zunächst eine völlige Lähmung der willkürlichen Beweglichkeit der von dem zerstörten Felde abhängigen Körperteile. Wenn das Beinfeld der vorderen Zentralwindung excidiert wird, so ist das kontralaterale Bein zunächst völlig gelähmt.

Wollten wir nur dieses unmittelbare Resultat des operativen Eingriffes berücksichtigen, so könnten wir in der Tat sagen, die willkürlichen Bewegungen des Beines sind nur in diesem Felde vertreten.

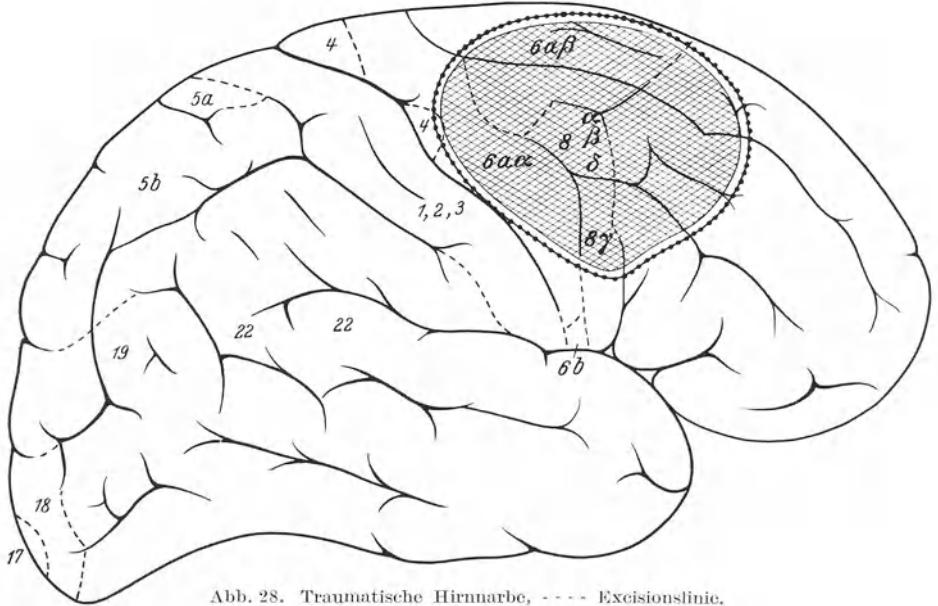


Abb. 28. Traumatische Hirnmarbe, - - - - Excisionslinie.

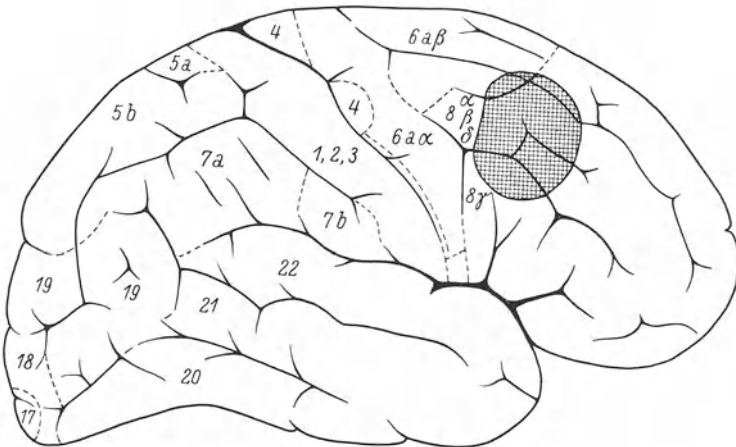


Abb. 29. Meningeom des rechten Stirnhirns.

Aber diese initiale völlige Aufhebung der willkürlichen Beweglichkeit des Beines ist so gut wie niemals eine dauernde, die Beweglichkeit kehrt fast immer nach Wochen oder Monaten bis zu einem gewissen Grade

wieder, dank der Integrität der an dem Zustandekommen der willkürlichen Bewegungen mitbeteiligten extrapyramidalen Felder. Aber diese willkürliche Beweglichkeit, die da wiederkehrt, ist von besonderer Art.

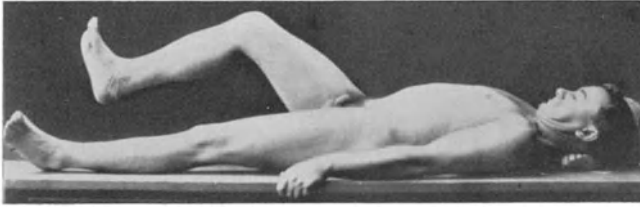


Abb. 30. Extrapyramidale Beugesynergie des Beines.

Entsprechend der vorher besonders herausgestellten Eigenart der extrapyramidalen Felder, nur komplexe Bewegungssynergien zu vermitteln, stellen sich zunächst auch nur diese ganz bestimmten extrapyramidalen stereotypen Bewegungssynergien wieder her, die Beugesynergie und die Streckesynergie des gesamten Beines. Der Kranke kann simultan den Oberschenkel und den Unterschenkel beugen, wobei gleichzeitig der Fuß und die Zehen dorsalflektiert werden (Abb. 30 u. 33), oder er kann umgekehrt gleichzeitig Oberschenkel und Unterschenkel extendieren, wobei der Fuß plantarflektiert wird (Abb. 31). Diese Synergien sind absolut stereotyp, festgefügt, starr, undurchbrechbar, unmodifizierbar. Einen Einzelabschnitt des Beines isoliert zu bewegen ohne Mitbewegung der anderen Beinabschnitte, wozu wir normaliter bekanntlich sehr wohl imstande sind, ist der Kranke außerstande, weil für diese isolierten Bewegungen einzelner Extremitätenabschnitte die Area pyramidalis unentbehrlich ist, weil sie die einzige motorische Rindenzone ist, in welcher Elemente für die isolierte Innervation einer einzelnen Muskelgruppe existieren. Ganz analog liegen die Verhältnisse für den Arm. Nach der Zerstörung des Armfeldes der vorderen Zentralwindung besteht zunächst völlige Aufhebung der willkürlichen Beweglichkeit des gesamten Armes. Aber nach einiger Zeit kehrt auch sie wieder, auch hier aber wieder zunächst nur in Gestalt der typischen stereotypen extrapyramidalen Bewegungssynergien, der Beuge-Abductions-Pronationssynergie des Armes (Abb. 32) bzw. der Streck-Adductions-Pronationssynergie (Abb. 31). Die isolierten Bewegungen

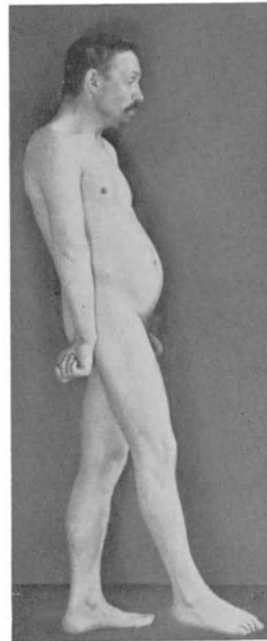


Abb. 31. Extrapyramidale Streckesynergie des Beines und Armes.

einzelner Armabschnitte ohne gleichzeitige Mitbewegung der anderen Abschnitte, die isolierten Bewegungen der Finger, eines einzelnen Fingers, eines einzelnen Fingergliedes sind zunächst aufgehoben.

Beachten Sie bitte die Tatsache, daß diese bei willkürlicher Intention auftretenden Bewegungssynergien vollkommen denen gleichen, welche wir bei elektrischer Reizung der extrapyramidalen Rindfelder erzielen. Es macht keinen Unterschied aus, ob die letzteren durch den dem Willen zur Bewegung zugrunde liegenden Erregungsprozeß der



Abb. 32. Extrapyramidale Beuge-synergie des Armes.



Abb. 33. Extrapyramidale Beuge-synergie des Beines und Armes.

Hirnrinde oder durch den unphysiologischen elektrischen Reiz in Tätigkeit versetzt werden.

Wenn wir die bisher herausgehobenen Tatsachen vom Standpunkt des Lokalisationsprinzips würdigen, so können wir nicht einfach generell sagen, der Ausgangspunkt der corticalen motorischen Impulse bei einer Willkürbewegung des Beines oder Armes liegt nur in dem Bein- oder Armfelde der vorderen Zentralwindung, sondern wir dürfen nur sagen, daß in diesen Feldern der Area pyramidalis ein wesentliches, unentbehrliches Substrat für das Zustandekommen isolierter willkürlicher Extremitätenabschnittbewegungen gelegen ist.

Aber selbst diese Fassung bedarf noch einer erheblichen Einschränkung. Wir wissen, daß von der Area pyramidalis Verbindungen nicht nur zur kontralateralen, sondern auch zur homolateralen Körper-

seite bestehen. Dies gilt besonders für die Rumpfmuskeln, für den oberen Facialis, die Kaumuskeln, Gaumensegel, Pharynx, Larynx, aber auch für Bein und Arm, für die proximalen Extremitätenmuskeln mehr als für die distalen, also für die Schulter- und Hüftmuskeln in höherem Grade als für die Muskeln der Finger und des Fußes und der Zehen. Aber prinzipiell hat jeder Muskel an dieser bihemisphäralen Vertretung Anteil.

Diese Einwirkung der Area pyramidalis auf beide Körperhälften kann durch die elektrische Reizung sehr deutlich aufgezeigt werden. Bei der Reizung des Focus des oberen Facialis schließt sich bei ganz

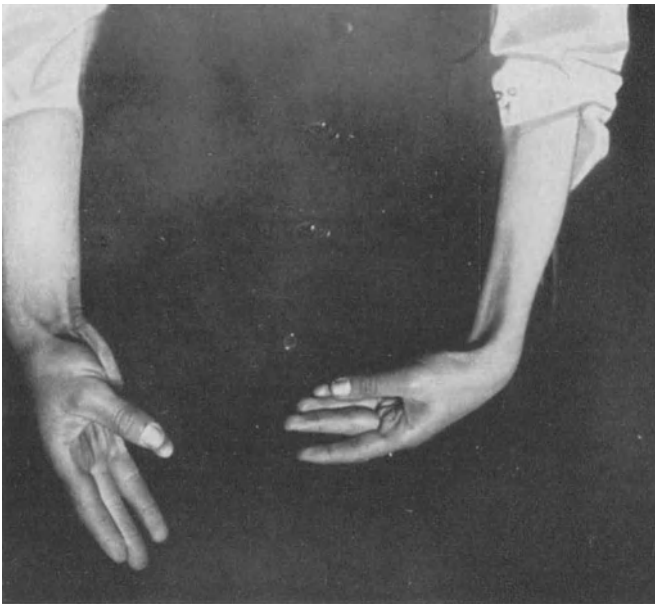


Abb. 34. Linkseitige infantile Hemiplegie. Bei der willkürlichen Opposition des linken Daumens homologe Mitbewegung des rechten Daumens.

schwachen Reizen nur das kontralaterale Auge, bei etwas stärkerem Reiz auch das homolaterale, bei Reizung des Rumpffeldes kontrahieren sich bei schwachem Reiz nur die kontralateralen Bauchmuskeln, bei etwas stärkerem Reiz beide Körperhälften, und dasselbe kann man an den meisten anderen Foci nachweisen. Für diejenigen Muskeln, welche eine besonders ausgesprochene bilaterale Rindenvertretung besitzen, ist bekanntlich nach einseitiger Rindenzerstörung die Einbuße an willkürlicher Innervierbarkeit nur durch besondere Aufgabestellung überhaupt nachweisbar. Aber wenn immer behauptet wird, bei der Hemiplegie sei der obere Facialis oder der Rumpf überhaupt nicht betroffen, so ist das nicht korrekt; der isolierte LidSchluß des einen Auges ist fast stets aufgehoben, die Neigung und Drehung des Rumpfes nach der Seite der Lähmung zu ist fast stets merklich eingeschränkt.



Abb. 35. Rechtseitige Hemiplegie, Beugesynergie des rechten Armes.

erstaunlich weit aus. Die infantile Hemiplegie ist bekanntlich durch ihre außerordentlich weitgehende Restitution ausgezeichnet. Aber auch beim Erwachsenen kann es besonders unter dem Einfluß von systematischen Übungen zu einer sehr umfangreichen Wiederkehr der Beweglichkeit



Abb. 36. Rechtseitige Hemiplegie, Beugecontractur der Finger.

Dank der homolateralen Beziehungen der vorderen Zentralwindung kommt es auch bei einseitiger Ausschaltung des corticalen Beinfeldes oder Armfeldes, ja der gesamten Area pyramidalis einer Hemisphäre in einer späteren Phase, die wir als die dritte Phase der Restitution der cerebralen Lähmung bezeichnen können, auch zur Wiederkehr von isolierten Bewegungen einzelner Extremitätenabschnitte, und die komplexen extrapyramidalen Synergien können infolge der Möglichkeit, eine einzelne Muskelgruppe auch isoliert zu innervieren, mehr oder weniger weitgehend modifiziert werden. Man kann sehr häufig beobachten, wie die intendierte Einzelbewegung an der gelähmten Körperhälfte begleitet ist von der analogen Bewegung an der gesunden Seite. Abb. 34 zeigt dies z. B. für die Oppositionsbewegung des Daumens. Darin kommt die Beziehung des Fokus der intakten Hemisphäre zu den homologen Muskelgruppen beider Körperhälften unmittelbar zum Ausdruck.

Diese homolaterale Innervation erlangt nun eine, von Fall zu Fall außerordentlich verschieden weitgehende, Bedeutung. Bei jugendlichen Individuen wirkt sie sich oft erstaunlich weit aus. Die infantile Hemiplegie ist bekanntlich durch ihre außerordentlich weitgehende Restitution ausgezeichnet. Aber auch beim Erwachsenen kann es besonders unter dem Einfluß von systematischen Übungen zu einer sehr umfangreichen Wiederkehr der Beweglichkeit kommen. Abb. 35 zeigt einen Fall von schwerster Hemiplegie infolge von Thrombose der Arteria fossae Sylvii; der Kranke konnte anfangs den Arm nicht ausgiebiger bewegen als wie es die Abb. 35 zeigt, welche die typische Beugesynergie darstellt. Abb. 36 zeigt die Beugecontractur der Finger. Durch 3jährige Übungsbehandlung, welche auf die Durchbrechung der Synergien und die Wiedererlernung von Einzelbewegungen gerichtet war, besserte sich die Beweglichkeit des Armes erstaunlich (Abb. 37). Der Kranke lernte sogar wieder recht ordentlich schreiben. Abb. 38 zeigt die vollkommen korrekte Federhaltung. Nach dem Tode zeigte die Autopsie, daß die rechte Pyramide vollkommen zerstört war (Abb. 39).

Es kann also mittels der homolateralen Pyramidenbahn eine isolierte Innervation der einzelnen

Muskelgruppen oft erstaunlich gut geleistet werden. Wenn aber auch diese homolaterale Pyramidenbahn nicht mehr zur Verfügung steht, so sind die Einzelinnervationen aufgehoben.

Nun ist bekanntlich für den Ausfall der Area pyramidalis oder der von ihr ausgehenden Pyramidenbahn nicht nur der Verlust der isolierten Innervierbarkeit der einzelnen Muskelgruppen und einzelnen Muskeln charakteristisch, sondern dazu kommen bekanntlich noch ganz bestimmte charakteristische Störungen der reflektorischen Erregbarkeit, die Steigerung der Reflexe, besonders die Steigerung des Dehnungsreflexes der Muskeln, welche in den bekannten spastischen Contracturen und den klonischen Phänomenen zum Ausdruck kommt, und dann vor allem die charakteristischen Reflexsynergien, die Beugereflexsynergie und die Streckreflexsynergie. Näher kann hier auf diese Reflexanomalien nicht eingegangen werden.

Die charakteristischen Störungen der willkürlichen Innervierbarkeit einerseits und die charakteristischen Reflexanomalien andererseits bilden zusammen das Pyramidenbahnsyndrom. Dieses tritt allemal auf, wenn die Pyramidenbahn an irgend einer Stelle ihres langen Verlaufes von der Area pyramidalis in der Rinde an bis zum spinalen Vorderhorn herab, geschädigt ist. Das Pyramidenbahnsyndrom ist bezeichnend für die Schädigung eines bestimmten Systems. Der spezielle Sitz des Krankheitsprozesses kann aus dem Vorhandensein des Syndroms keineswegs ohne weiteres erschlossen werden. Gewiß ist eine spastische Paraplegie der Beine fast immer durch eine bilaterale Pyramidenbahnschädigung im Rückenmark bedingt, sie kann aber ebenso auch durch eine doppel­seitige Zerstörung beider corticalen Bein­felder verursacht werden. Traumatische Läsionen auf der Scheitelhöhe, Tumoren der Falx cerebri, bilaterale Thrombose der Art. cerebr. anterior erzeugen nicht selten eine corticale spastische Paraplegie der Beine.

Selbst eine Monoplegia spastica brachialis weist nicht ohne weiteres auf eine Zerstörung des Armrindenes hin. Sie kann durch einen umschriebenen Herd in der inneren Kapsel verursacht werden, weil in dieser die Armfasern getrennt von den Beinfasern verlaufen. Sie kann aber auch



Abb. 37. Weitgehende Restitution des rechten Armes durch systematische Übungstherapie.

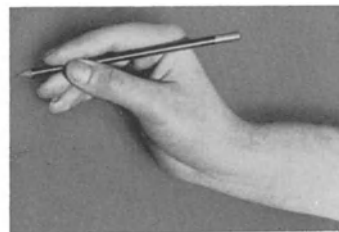


Abb. 38. Weitgehende Restitution, korrekte Schreibfederhaltung.

durch einen Herd im Seitenstrang des Halsmarkes bedingt sein, weil die Pyramidenbahnfasern für den Arm im Halsmark eine gesonderte



Abb. 39. Totale Degeneration der linken Pyramide.

Lage von denen für das Bein einnehmen (Abb. 40). Bei traumatischen Schädigungen des Halsmarkes sind derartige Monoplegien oder Diplegien des Armes kein seltenes Vorkommen, wenn nur die inneren

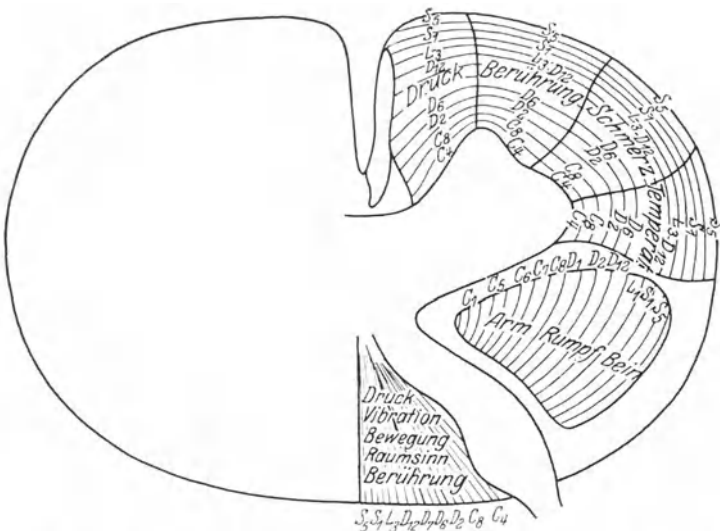


Abb. 40. Somatotopische Gliederung der Pyramidenbahn im Rückenmark.

Lamellen des Pyramidenbahnareals destruiert sind. Ähnliches habe ich bei intramedullären Tumoren und bei Hydromyelia beobachtet.

Auch isolierte Monoplegien des Beines kommen bei Halsmarkprozessen vor, wenn nur die äußeren Lagen des Hinterseitenstranges destruiert sind.

Pallidum — Nigra — Syndrom.

Wir haben bisher von den an der Willkürarbeitsgemeinschaft beteiligten Partnern nur die Area pyramidalis und die Pyramidenbahn ins Auge gefaßt. Wir wollen jetzt an einem Beispiel die Folgen des Ausscheidens eines der zahlreichen extrapyramidalen Partner untersuchen. Als Beispiel wählen wir die Zerstörung des Globus pallidus. Dieser ist (Abb. 23) eine der wichtigsten Durchgangsstationen der extrapyramidalen cortico-subcortico-spinalen Bahnen, ein Knotenpunkt, in welchem zahlreiche dieser Bahnen zusammenstoßen, erstens die direkten corticopallidären Bahnen, vor allem aber die vom Cortex über den Thalamus opticus zum Pallidum ziehenden Bahnen, wobei die letzteren teils unmittelbar, teils auf einem Umwege über das Neostriatum in den Globus pallidus gelangen.

Wenn der Globus pallidus durch einen Krankheitsprozeß akut destruiert wird, wenn also aus der großen Arbeitsgemeinschaft, welche die Pyramidenbahn und alle extrapyramidalen Bahnen im Dienste der Willkürbewegungen miteinander bilden, ein so wichtiges Glied wie das Pallidum plötzlich ausscheidet, so bricht auch wieder ebenso wie bei dem plötzlichen Ausscheiden der Area pyramidalis oder der Unterbrechung der Pyramidenbahn zunächst der gesamte Arbeitsverband zusammen. Es resultiert genau wie bei der akuten Ausschaltung der Pyramidenbahn zunächst eine vollkommene Lähmung der kontralateralen Körperhälfte; die Lähmung geht mit Verlust des Dehnungsreflexes einher, sie ist eine schlaffe Lähmung. Aber dann kommt es regelmäßig auch hier zu einer Reorganisation der restierenden Glieder der Arbeitsgemeinschaft, die willkürliche Beweglichkeit kehrt wieder. Aber während bei der Destruktion der Pyramidenbahn die isolierten Bewegungen der einzelnen Extremitätenabschnitte ausfallen, die komplexen extrapyramidalen Bewegungsynergien hingegen erhalten bleiben, sind bei der Zerstörung des Pallidums gerade umgekehrt die isolierten Bewegungen der einzelnen Körper- und Extremitätenabschnitte erhalten, die komplexen zusammengesetzten Bewegungen aber geschädigt; sie weisen einen mehr oder weniger weitgehenden Abbau auf. Die Bewegungsstörung beim Pallidumyndrom tritt daher besonders bei den zusammengesetzten komplexen Leistungen unseres Organismus in Erscheinung. Daneben besteht aber auch eine Verlangsamung aller Bewegungen, verspäteter Bewegungsbeginn und eine Herabsetzung der groben Kraft (pallidäre Parese). Dazu kommt auch hier wieder eine charakteristische Störung der Reflextätigkeit, die sich in einer besonderen Form der Steigerung des Dehnungsreflexes und des Adaptationsreflexes der Muskeln, dem bekannten pallidären Rigor und der Fixationsspannung der Muskeln zu erkennen gibt. Hierzu tritt in zahlreichen Fällen noch der bekannte pallidäre Tremor. Diese beiden Störungen, die Bewegungsarmut und die eben genannten Störungen der Reflextätigkeit bilden die beiden Grundkomponenten des Pallidum-

syndroms bzw. der dem Pallidum nebengeschalteten Substantia nigra, weshalb wir richtiger von einem Pallidum-Nigra-Syndrom sprechen.

Cerebellarsyndrom.

Wie weiter oben erwähnt, gehört zu der großen Arbeitsgemeinschaft, welche zahlreiche Abschnitte des Zentralnervensystems im Dienste der Willkürbewegungen miteinander bilden, auch das Cerebellum, dessen Rinde die entsprechenden Impulse vom Cortex, hauptsächlich von den frontalen, temporalen und parietalen Feldern über das Griseum pontis erhält und über den N. dentatus und die anderen Cerebellarkerne, N. emboli, N. tecti, N. fastigii an den roten Kern, an die Substantia reticularis tegmenti und den Deiterschen Kern weitergibt, welche alle drei in direkter Verbindung mit dem spinalen Vorderhorngrau stehen.

Scheidet das Cerebellum plötzlich aus der Arbeitsgemeinschaft aus, so bricht zunächst auch wieder der gesamte Arbeitsverband zusammen. In dem bereits vorher (S. 139) erwähnten Falle von Exstirpation einer ganzen Cerebellarhälfte bestand unmittelbar nach der Exstirpation eine völlige Lähmung der Muskeln der homolateralen Körperhälfte, der homolateralen, weil jede Kleinhirnhemisphäre vornehmlich mit der gleichen Körperseite in Verbindung steht. Die Lähmung betraf nicht nur Arm und Bein, sondern auch die Rumpf- und Kopfmuskeln, die Augen standen scharf nach rechts gerichtet und konnten nicht nach links bewegt werden. Auch diese initiale cerebellare Hemiplegie ging mit Verlust des Dehnungsreflexes der Muskeln einher, die Lähmung war eine vollkommen schlaffe. Wie schon erwähnt, waren auch die Sehnenreflexe 14 Tage lang erloschen. Allmählich kehrte dann die willkürliche Beweglichkeit wieder, aber es bestand zunächst noch eine erhebliche Parese und vor allem entsprechend der besonderen Rolle, welche das Kleinhirn im Rahmen der großen Arbeitsgemeinschaft, die den Willkürbewegungen dient, spielt, eine sehr ausgesprochene statische und kinetische Ataxie des Armes und Beines. Anfangs glich diese Ataxie äußerlich ganz und gar einer schweren tabischen Ataxie, sie wandelte sich aber bald in die für die Läsionen des Kleinhirns charakteristische Form der Koordinationsstörung um, welche gemeinhin als Intentionstremor oder Aktionswackeln bezeichnet wird und deren Wesen darin besteht, daß bei statischen und kinetischen Leistungen die agierenden Muskeln nicht kontinuierlich innerviert werden (Abb. 41), sondern in interrupten Perioden, und daß während der Intervalle, in welchen die Tätigkeit des Agonisten ruht, der Antagonist tätig ist und vice versa; es besteht ein streng reziprokeres Verhältnis zwischen Agonisten- und Antagonisteninnervation. Außer dieser statischen und kinetischen Ataxie der Extremitäten bestand in dem hier zugrunde gelegten Falle noch eine schwere Störung der Gleichgewichtserhaltung, das Kind konnte weder sitzen noch stehen noch gehen, es fiel sofort nach hinten und links um.

In dem angezogenen Falle hat sich nun aber auch die anfangs sehr hochgradige cerebellare Ataxie allmählich weitgehend zurückgebildet und war nach etwa Jahresfrist nicht mehr feststellbar. Die Bewegungen von

Arm und Bein zeigten nicht die geringste Störung mehr, die Gleichgewichtserhaltung ist völlig normal, das Kind rennt umher wie ein gesundes Kind. Das einzige Residuum der Cerebellarläsion ist ein Nystagmus bei den Augenbewegungen nach links. Diese weitgehende Restitution beruht wohl in erster Linie darauf, daß die Muskeln einer Körperhälfte nicht nur der homolateralen, sondern auch der kontralateralen Kleinhirnhälfte unterstehen und diese letztere vermag offenbar nach dem Ausfall der anderen Kleinhirnhemisphäre einen steigend zunehmenden Einfluß auf die kontralaterale Körperhälfte auszuüben. Aber außer dieser Beteiligung der gesunden Cerebellarhälfte an der Restitution ist letztere zweifelsohne auch auf die Reorganisation der anderen, nicht-cerebellaren Abschnitte des Zentralnervensystems, auf deren Anpassung an die durch den Verlust einer Cerebellarhälfte geschaffenen ver-

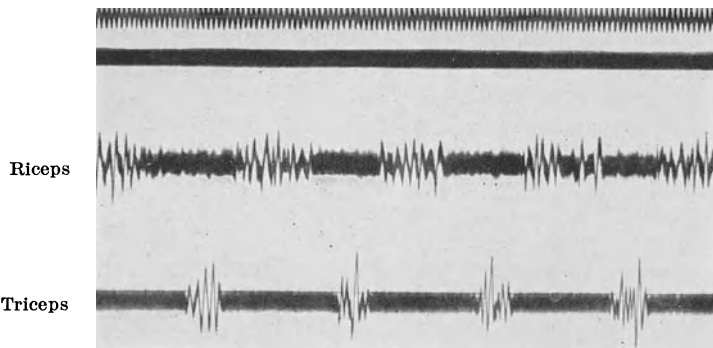


Abb. 41. Willkürliche Vorderarmbeugung bei cerebellarer Ataxie. Aktionsstrombild.

änderten Verhältnisse, zurückzuführen. Das geht daraus hervor, daß gelegentlich selbst bei Verlust des gesamten Cerebellums, wenn derselbe in früher Kindheit einsetzt oder auf angeborener Aplasie beruht, gleichwohl gar keine Störungen der Motilität festgestellt werden oder wenn sie anfangs vorhanden sind, allmählich mehr und mehr weichen. Über derartige Fälle hat besonders Anton berichtet.

Aus den bisherigen Darlegungen geht hervor, daß es zunächst keinen Unterschied ausmacht, welches Glied aus der im Dienste der Willkürbewegungen stehenden großen Arbeitsgemeinschaft der einzelnen Abschnitte des Zentralnervensystems plötzlich aus letzterer ausscheidet, ob dies die Pyramidenbahn ist, das extrapyramidale Pallidum oder das Cerebellum; allemal resultiert zunächst das gleiche Symptomenbild, die schlaife Lähmung mit Verlust der Sehnenphänomene. Erst in der Folge kristallisiert sich dann aus der initialen totalen Lähmung, entsprechend der jeweiligen Sonderstellung des einzelnen Gliedes im Rahmen der Gesamtarbeitsgemeinschaft, die für den Verlust des einzelnen Gliedes charakteristische Koordinationsstörung, das Pyramidenbahnsyndrom, das

Pallidumsyndrom, das Cerebellarsyndrom heraus, aber auch diese unterliegen ihrerseits, allerdings zumeist erst im Laufe einer längeren Zeitspanne, dank der im lebenden Organismus vorhandenen Restitutions-tendenz, welche sukzessive alle verfügbaren Kräfte der bestmöglichen Erfüllung der dem Organismus gestellten Aufgaben dienstbar zu machen versteht, einem immer weitergehenden, manchmal geradezu erstaunlichen Ausgleich.

Ich habe weiter oben erwähnt, daß zu der großen Arbeitsgemeinschaft, zu welcher die einzelnen Abschnitte des Zentralnervensystems im Dienste der Willkürbewegungen zusammengeschlossen sind, auch die afferenten Bahnen gehören.

Bei der plötzlichen Ausschaltung derselben zeigt sich auch wieder ebenso wie bei dem Ausscheiden eines der motorischen Partner die initiale schwere Insuffizienz des gesamten Verbandes. Nach der Durchschneidung aller einem Arme zugeordneten hinteren Wurzeln ist zwar in den großen Gelenken die Motilität als solche nicht völlig aufgehoben, aber die Bewegungen der Finger und zum Teil auch die der Hand, gelingen anfangs, selbst wenn sie unter Kontrolle der Augen ausgeführt werden, zunächst überhaupt nicht; höchstens gelangt manchmal wie durch Zufall ein Impuls an die aufgabeadäquaten Agonisten der Bewegung. Aber auch diese initiale centripetal bedingte Lähmung hält nicht an, sie wandelt sich alsbald in die für den Hinterwurzelausfall charakteristische Koordinationsstörung, die wir Ataxie nennen, um, die dann aber ihrerseits auch wieder einem weitgehenden Ausgleich unterliegt.

Überblicken wir die bisher mitgeteilten Tatsachen, so können wir zusammenfassend sagen, daß an dem Zustandekommen unserer Willkürbewegungen zahlreiche Rindenfelder die Area pyramidalis und die Areae extrapyramidales, die Pyramidenbahn und die zahlreichen cortico-subcortico-spinalen extrapyramidalen Bahnen und die afferenten Bahnen alle zusammen eine große in sich geschlossene Arbeitsgemeinschaft bilden, in welcher jedes Glied seine besondere Aufgaben erfüllend zu der Gesamtleistung beisteuert. Scheidet ein Glied aus der Gemeinschaft plötzlich aus, so wird zunächst unter Umständen der gesamte Arbeitsverband trotz der strukturellen Integrität der verbliebenen Glieder der Arbeitsgemeinschaft leistungsunfähig, es können zunächst überhaupt keine Willkürbewegungen ausgeführt werden. Aber früher oder später kommt es zu einer Reorganisation, die verbliebenen Glieder der Arbeitsgemeinschaft raffen sich zu erneuter Leistungsfähigkeit zusammen. Diese wird allerdings je nach der besonderen Dignität des ausgeschiedenen Partners keineswegs immer eine vollkommen normalwertige, vielmehr bleiben jeweils besonders geartete, von der Sonderfunktion des ausgeschiedenen Partners abhängige, charakteristische Störungen übrig. Aber es ist erstaunlich, wie weit sehr oft die Wiederangleichung an die Norm geht.

Die darin zum Ausdruck kommende weitgehende Anpassungsfähigkeit des Zentralnervensystems selbst an schwere Substanzdefekte erfährt nun noch eine besondere Beleuchtung durch die Erfahrungen, welche man bei tiefgreifenden Umschaltungen der Verbindungen des Zentral-

nervensystems mit den peripheren Erfolgsorganen, den Muskeln, immer wieder macht, Erfahrungen, in denen die weitgehende Plastizität des Nervensystems erst in ihr rechtes Licht rückt. Ich will das nur an einem Beispiele, der Überpflanzung des N. accessorius auf den N. facialis zum Zwecke des Ausgleiches einer irreparablen Facialislähmung (Abb. 42) erläutern. Bei dieser Überpflanzung wird der gesunde N. accessorius durchtrennt und sein centraler Abschnitt mit dem peripheren Abschnitte des durchtrennten gelähmten N. facialis durch Naht vereinigt. Danach wachsen zunächst die Neuriten des zentralen Accessorius in dem peripheren Facialisabschnitte aus in die Gesichtsmuskeln hinein. Diese letzteren werden dadurch zum Erfolgsorgan des Accessoriuskernes. Der Accessorius versorgt bekanntlich normaliter den Trapezius, einen der Schulterheber und steht als solcher normaliter in Verbindung mit dem Focus der Schultermuskeln der vorderen Zentralwindung (Abb. 43). Diese Verbindung bleibt auch, nachdem die Fasern des Accessorius in die Gesichtsmuskulatur ausgewachsen sind, bestehen. Die Folge ist, daß, wenn der Kranke die Schulter willkürlich hebt, wozu er mittels der anderen intakt gebliebenen Schulterheber, des Levator scapulae, Rhomboideus und Serratus anticus, welche gleichfalls dem corticalen Schulterfocus unterstehen, sehr wohl imstande ist, daß bei dieser willkürlichen Schulterhebung auch Erregungen über den Accessoriuskern in die Gesichtsmuskeln gelangen. Diese kontrahieren sich unwillkürlich bei der willkürlichen Schulterhebung mit (Abb. 44). Von einer willkürlichen



Abb. 42a. Rechtseitige Facialislähmung durch Schrapnellkugelverletzung.



Abb. 42b. Ausgleich der Lähmung durch Accessorius-Facialis Copulation.

Gesichtsbewegung ist zunächst noch keine Rede. Der Kranke ist vielmehr, wenn er diese bei der Schulterhebung auftretenden Mitbewegungen des Gesichtes zum ersten Male wahrnimmt, über dieselben sehr erstaunt. Von dem Momente an, in welchem der Kranke diese neue Möglichkeit, die Gesichtsmuskeln auf dem Umwege über die Schultermuskeln in Betrieb zu setzen, erkannt hat, kommt es innerhalb der Großhirnrinde zu einer vorher zwar vorhandenen, aber nicht in Betrieb befindlichen Verbindung (Abb. 42:2) zwischen dem corticalen Substrate, der Gesichtsbewegungsvorstellungen und dem motorischen corticalen Focus der Schultermuskeln der vorderen Zentralwindung.

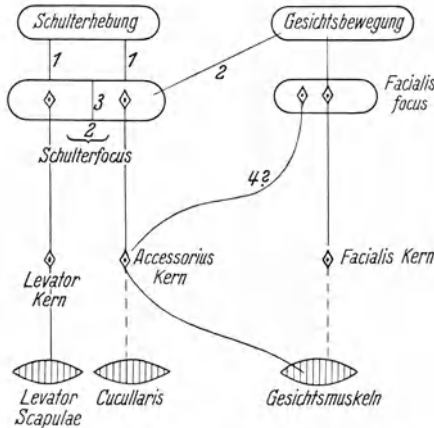


Abb. 43. Schematische Darstellung der Reorganisation des Zentralnervensystems nach der Accessorius-Facialis Copulation.

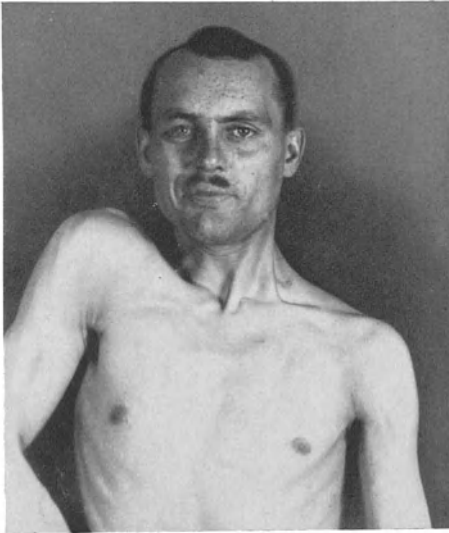


Abb. 44. Unwillkürliche Mitinnervation der rechten Gesichtshälfte bei willkürlicher Hebung der rechten Schulter nach Accessorius-Facialis Copulation.

anderen Schulterheber in Verbindung stehen, und es kommt im weiteren Verlauf der Restitution zu einer Dissoziation dieser Einzelemente innerhalb des corticalen motorischen Schulterfocus; die dem Accessorius-

gesichtsbewegung des Gesichtes zum ersten Male wahrnimmt, über dieselben sehr erstaunt. Von dem Momente an, in welchem der Kranke diese neue Möglichkeit, die Gesichtsmuskeln auf dem Umwege über die Schultermuskeln in Betrieb zu setzen, erkannt hat, kommt es innerhalb der Großhirnrinde zu einer vorher zwar vorhandenen, aber nicht in Betrieb befindlichen Verbindung (Abb. 42:2) zwischen dem corticalen Substrate, der Gesichtsbewegungsvorstellungen und dem motorischen corticalen Focus der Schultermuskeln der vorderen Zentralwindung. Der Kranke kann jetzt sein Gesicht willkürlich bewegen, aber diese willkürliche Gesichtsbewegung ist zunächst von einer unwillkürlichen Mithebung der Schulter begleitet (Abb. 45), weil der corticale motorische Schulterfocus zunächst noch als ein geschlossenes Ganzes agiert und auf den ihm auf Grund der Gesichtsbewegungsvorstellung zugeleiteten Impuls wie früher bei der Schulterhebung mit einer Innervation aller ihm unterstellten Schulterhebemuskeln reagiert. Nun besteht aber dieser motorische Schulterfocus der vorderen Zentralwindung aus gesonderten Elementen, welche teils mit dem Accessoriuskern, teils mit dem Kerne des Levator scapulae, teils mit den Kernen der

kern zugeordneten Elementen spalten sich von den anderen Elementen ab, befreien sich aus der vorbestehenden zwangsläufigen Cooperation; sie allein behalten die Verbindung mit dem Substrat der Gesichtsbewegungsvorstellungen bei, während die anderen Elemente sich davon emanzipieren (Abb. 43:3). Damit ist aber die isolierte willkürliche Beweglichkeit des Gesichtes wiederhergestellt (Abb. 46). Es findet also, wie wir sehen, ein erhebliches Revirement innerhalb der intracorticalen Verbindungen statt. Möglicherweise erfolgt aber auch noch eine andere Neuschaltung, richtiger gesagt, die Inbetriebnahme präexistierender, aber zuvor nicht benutzter Verbindungen, nämlich vom corticalen motorischen Facialisfocus zum Accessoriuskern (Abb. 43:4). Aber der Entwicklungsgang, welchen die Restitution tatsächlich nimmt und der in allen von mir operierten Fällen immer wieder der gleiche war, spricht sehr zugunsten der ersten Annahme und nicht für die zweite der angegebenen Möglichkeiten. Untersuchungen dahingehend, ob nach einer derartigen erfolgreichen Accessorius-Facialisverbindung durch elektrische Rindenreizung eine Contraction der Gesichtsmuskeln vom motorischen Schulterfocus der vorderen Zentralwindung oder vom Facialisfocus oder von beidem aus erzielbar ist, liegen bisher beim Menschen nicht vor. Sie würden uns einen genaueren Einblick in den Umstellungsvorgang innerhalb der intercorticalen Verbindungen gewähren.

Kongreß f. innere Medizin. XLVI.

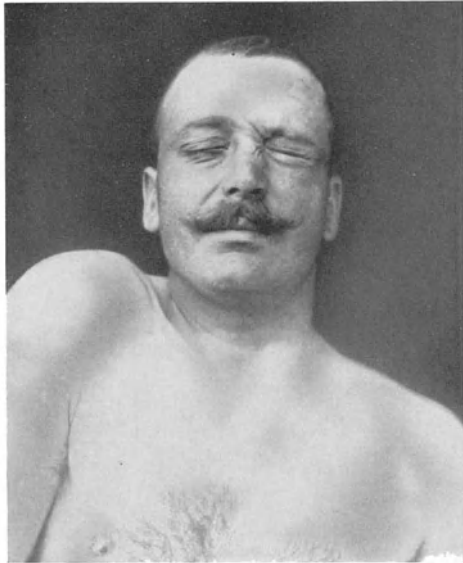


Abb. 45. Willkürliche Gesichtsinervation, unwillkürliche Mitbewegung der Schulter.

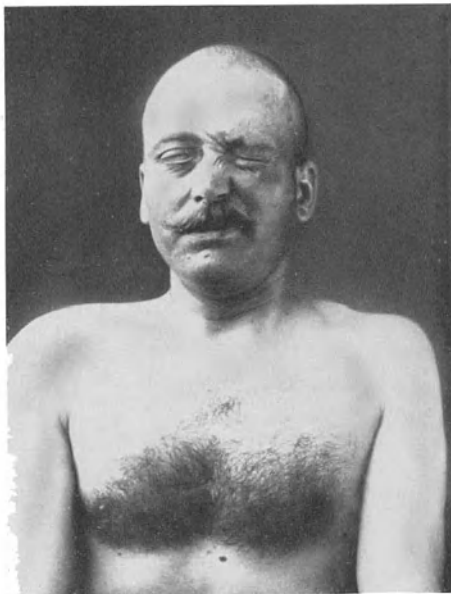


Abb. 46. Willkürliche Gesichtsinervation, ohne Mitbewegung der Schulter.

Die afferenten Bahnen.

Die sensiblen cutanen Distributionsgebiete der einzelnen peripheren Nerven stellen nicht, wie es in den Lehr- und Handbüchern der Anatomie und Neurologie immer wieder dargestellt wird, scharf gegeneinander abgesetzte Gebiete dar, sondern sie überlagern einander weitgehend. Abb. 47 stellt die Distributionsgebiete der einzelnen Nerven der oberen Extremität dar. Das Ausdehnungsgebiet eines einzelnen bestimmten

+ + + N. radialis N. supraclavicularis - - - -

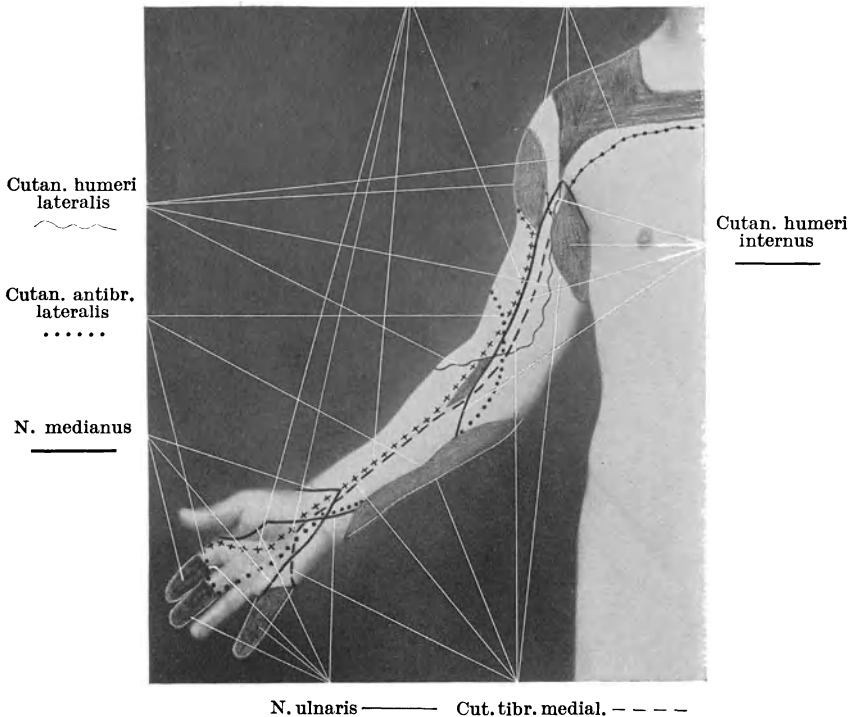


Abb. 47 a.

Abb. 47 a und 47 b. Die Distributionsgebiete der Nerven des Armes.

- - - - -	Supraclavicularis	Cut. ant. lat.
~~~~~	Cut. hum. lat.	+ + + +	Radialis
=====	Cut. hum. int.	=====	Medianus
- - - - -	Cut. ant. med.	=====	Ulnaris

Die schwarz gehaltenen Bezirke stellen die Autonomegebiete dar.

Nerven können wir mit Sicherheit nur durch die von Sherrington eingeführte Methode der „remaining sensibility“ bestimmen, d. h. wenn alle Nerven einer Extremität durchtrennt sind und nur ein einziger unversehrt geblieben ist; der Hautbezirk, welcher unter diesen Umständen noch Sensibilität besitzt, stellt das Distributionsgebiet des unversehrten Nerven dar. Die Abb. 47 ist auf dieser Grundlage von mir entworfen worden. Das Übergreifen eines peripheren Nerven in das Versorgungsgebiet der Nachbarnerven kommt vornehmlich der Schmerz-

empfindung zugute, in geringerem Grade der tactilen und der thermischen Sensibilität.

Die meisten peripheren Nerven besitzen allerdings ein autonomes Gebiet, in welchem ihnen allein die gesamte sensible Versorgung obliegt, aber diese Bezirke sind relativ schmal und bleiben weit hinter dem tatsächlichen Ausbreitungsgebiete des einzelnen Nerven zurück. Die Ausdehnung des autonomen Gebietes des einzelnen Nerven unterliegt erheb-

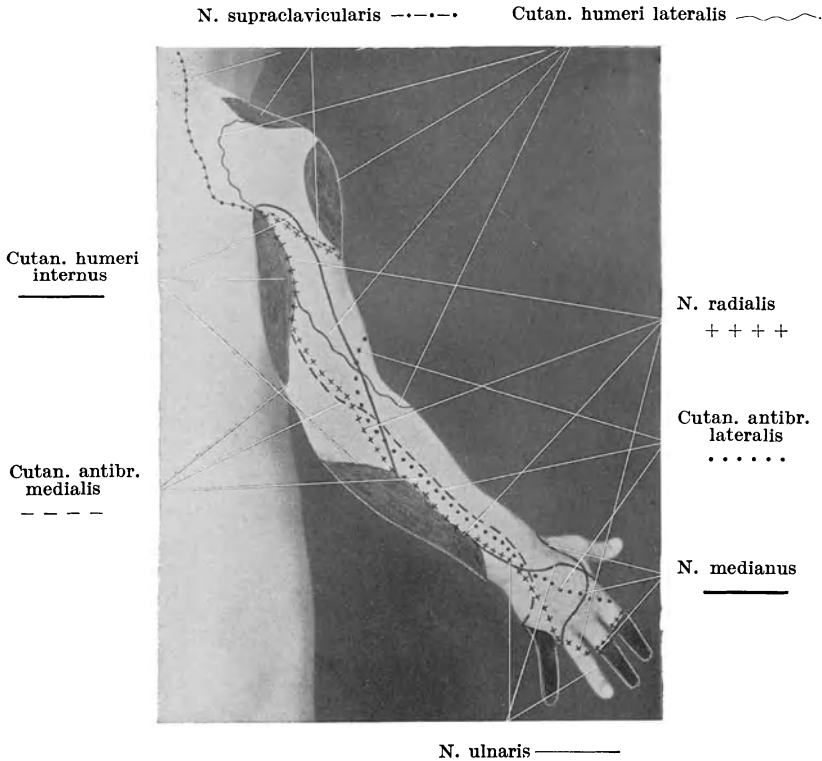
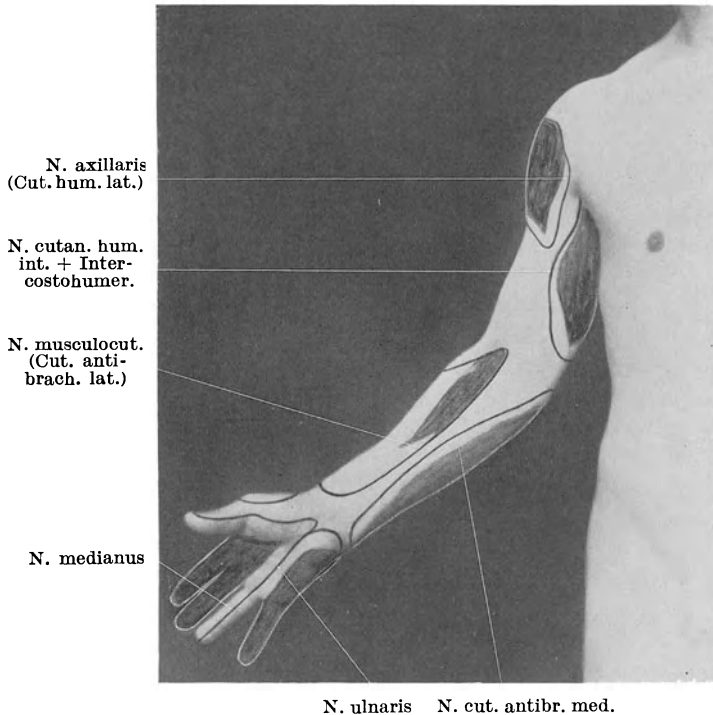


Abb. 47 b.

lichen individuellen Schwankungen. In der Abb. 47 sind die autonomen Gebiete der einzelnen Nerven schwarz gehalten; das des N. ulnaris umfaßt z. B. in der Regel den Kleinfinger und einen Teil des Kleinfingerballens. In diesem Bezirke ist nach der Totaltrennung des N. ulnaris die cutane Sensibilität ganz aufgehoben. Da die Nachbarnerven, Medianus radialis und Cutaneus antibrachii medialis in das Gebiet des Ulnaris mit den der taktilen und der thermischen Sensibilität dienenden Fasern nicht so weit übergreifen wie mit den Schmerzfasern, so finden wir bei der Ulnarisunterbrechung, anschließend an die schmale Zone der totalen Anästhesie eine Zone, innerhalb welcher eine dissoziierte Sensibilitätsstörung vorhanden ist, in welcher das Schmerzgefühl erhalten ist, die Berührungs- und Temperaturempfindung aber erloschen sind. Aber

auch die Grenze dieser Zone partiell gestörter Sensibilität, welche in der Regel den vierten Finger halbiert und etwa das ulnare Drittel der Vola und das Dorsum der Hand umgreift, bleibt noch weit hinter der Grenze des Gesamtdistributionsgebiets des Ulnaris zurück, welches wir, wie schon gesagt wurde, genau eruieren können, wenn alle anderen Nerven des Armes durchtrennt sind und nur der Ulnaris erhalten ist. Das Bemerkenswerteste ist hierbei das, daß bei der Ulnarisunterbrechung der



N. ulnaris N. cut. antibr. med.

Abb. 48 a.

Abb. 48 a und 48 b. Sensibilitätsdefekte nach Unterbrechung der einzelnen Nerven des Armes.  
 Schwarz Zone der Totalanästhesie.  
 — Zone der dissoziierten taktilen Anästhesie und Thermanästhesie.

Ausfall dieser über die beiden erstgenannten Zonen hinausgreifenden Ulnarisfasern gar keinen nachweislichen Sensibilitätsdefekt im Gefolge hat. Von der Existenz dieser sensiblen Fasern erfahren wir überhaupt erst, wenn die Nachbarnerven durchtrennt sind und dank der in ihr Gebiet übergreifenden Ulnarisfasern die Sensibilität teilweise erhalten bleibt.

Dieselben Verhältnisse gelten mehr oder weniger für jeden einzelnen peripheren Nerven. In der Abb. 48 habe ich die Sensibilitätsdefekte, welche aus der Unterbrechung jedes einzelnen der peripheren Nerven der oberen Extremität resultieren, eingetragen; schwarz bedeutet das jeweilige Gebiet der totalen Anästhesie für alle Qualitäten, das umgeben

ist von einem Gebiete dissoziierter Sensibilitätsstörung. Wie ersichtlich bleiben auf einer derartigen Karte weite Bezirke des Armes übrig, auf welche überhaupt kein Sensibilitätsdefekt entfällt. Und doch wissen wir, daß, wenn alle diese den Arm versorgenden Nerven gleichzeitig unterbrochen sind, der gesamte Arm seine Sensibilität verliert.

Wenn wir diese Tatsachen vom Standpunkte des Lokalisationsprinzips würdigen, so ist zu sagen, daß nur ganz kleine Hautbezirke

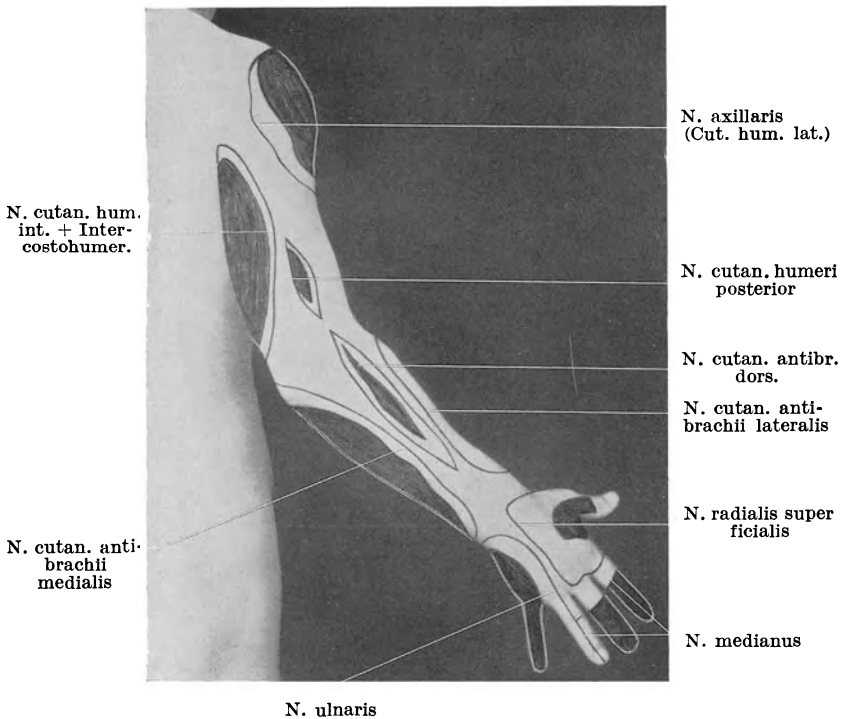


Abb. 48 b.

in einem einzelnen Nerven ausschließlich vertreten sind, der weitaus größte Teil unserer Körperoberfläche wird von mehreren peripheren Nervenstämmen gleichzeitig versorgt. An dieser vielfachen Sicherung der Sensibilität hat die Schmerzempfindung größeren Anteil als die anderen sensiblen Qualitäten. Die Kenntnis dieser Tatsachen ist von großer praktischer Bedeutung, besonders wenn es sich um die Frage handelt, zu entscheiden, ob die Leitung eines Nerven total unterbrochen ist oder nicht. Wir müssen sie uns aber auch besonders da vor Augen halten, wo es gilt zu therapeutischen Zwecken einen bestimmten Körperteil völlig zu desensibilisieren.

Hierbei kommt nun noch ein besonderer Umstand hinzu, daß nämlich an der sensiblen Versorgung der tiefen Teile unseres Körpers außer den

cerebro-spinalen Nerven im engeren Sinne auch noch der Sympathicus und der Parasympathicus beteiligt sind. So ist z. B. trotz völliger Unterbrechung des gesamten Plexus brachialis der Arm nicht immer total anästhetisch, sondern ein Rest von Tiefensensibilität bleibt erhalten, welcher vermittelt wird durch afferente sympathische Fasern, welche die Arterien des Armes umspinnen, und mit dem Gefäßgeflecht der Subclavia in den Grenzstrang des Sympathicus und von diesem durch die oberen 4—5 thoracalen Spinalnerven ins Rückenmark gelangen. Dasselbe gilt für das Bein. Die Arteriae femoralis und Iliaca führen in in ihrem sie umgebenden periarteriellen sympathischen Geflechte sensible Fasern des Beines, welche in den Plexus aorticus übergehen und von diesem direkt in den Grenzstrang gelangen und dann durch die unteren thorakalen Spinalnerven ins Rückenmark eintreten.

Welch zahlreiche afferente Verbindungen ein einzelner Körperteil besitzt, möchte ich an dem Beispiel des Oberkiefers erörtern. Ein Kranker hatte eine Highmorshöhlenentzündung durchgemacht, welche ihrerseits im wesentlichen abgeheilt war, aber, wie das bekanntlich nicht selten vorkommt, dauernde Schmerzen hinterlassen hatte. Anfangs wurden die Zähne hierfür angeschuldigt und sämtlich extrahiert, aber die Schmerzen blieben bestehen. Da die Schmerzen Tag und Nacht anhielten, und der Kranke der Verzweiflung nahe war, habe ich den II. Trigeminusast und den zugehörigen Teil des Ganglion Gasseri reseziert. Danach war der Kranke zunächst schmerzfrei. Aber nach etwa 6 Wochen kehrten die Schmerzen wieder. Daraufhin habe ich den Halsgrenzstrang des Sympathicus, welcher sensible Fasern des Kopfes führt, einschließlich des Ganglion cervicale superius reseziert und die Art. carotis ihres periarteriellen sympathischen Geflechtes entkleidet. Darauf verschwanden die Schmerzen wieder für längere Zeit. Als sie dann aber doch wieder auftraten, habe ich schließlich noch die letzte afferente Verbindung des Oberkiefers, das Ganglion sphenopalatinum, ausgeschaltet und erst danach war der Oberkiefer völlig deafferentiert und der Kranke dauernd schmerzfrei.

Aus dieser Beobachtung und zahlreichen analogen anderen Beobachtungen geht hervor, daß ein bestimmter Körperteil in der Regel durch mehrere cerebro-spinale periphere Nerven, durch den Sympathicus und Parasympathicus mit sensiblen Fasern versorgt wird. Alle drei Faserkategorien bilden zusammen eine Arbeitsgemeinschaft, welche im Dienste der Leitung der afferenten Impulse steht. Dabei ist aber die Bedeutung der einzelnen Glieder im Rahmen dieser Arbeitsgemeinschaft eine grundsätzlich verschiedene. Die cerebro-spinalen Nerven stellen die sensible Hauptbahn dar, bei ihrer Unterbrechung bricht zunächst der Arbeitsverband total zusammen, es kommt zunächst zur völligen Anästhesie des von ihnen versorgten Körperabschnittes und erst nach einer individuell verschieden langen Zeitspanne erreichen die restierenden Glieder, die sympathische und parasymphatische sensible Nebenbahn, die erforderliche Leistungsfähigkeit afferente Impulse zur Wirkung kommen zu lassen. Andererseits hat die Unterbrechung der sympathischen oder parasymphatischen afferenten Leitung bei Integrität der sensiblen

Hauptbahn, der cerebro-spinalen Nerven, überhaupt keine faßbare Schädigung der Sensibilität im Gefolge; darum bezeichnen wir sie als sensible Nebenleitung; ihre Bedeutung für die Sensibilität tritt überhaupt erst zu Tage, wenn die sensible Hauptbahn unterbrochen ist und sich nach einiger Zeit herausstellt, daß die Sensibilität nicht völlig erloschen ist.

### Die Rückenmarkswurzeln.

Jede hintere Wurzel versorgt ein ganz bestimmtes Hautareal mit sensiblen Fasern. Wir nennen dasselbe ein Dermatome. Die Feststellung der einzelnen Dermatome erfolgt auch wieder nach der Methode der remaining sensibility, dadurch, daß festgestellt wird, in welchem Hautbezirk die Sensibilität erhalten bleibt, wenn eine einzelne hintere Wurzel intakt belassen, die darüber und darunter gelegenen Wurzeln aber in größerer Zahl durchtrennt sind.

Die einzelnen Dermatome überlagern einander beträchtlich. Abb. 49 zeigt eine Kranke, bei welcher ich rechts das zweite Lumbaldermatom, links das dritte Lumbaldermatom durch die Methode der remaining sensibility bestimmt habe, in dem alle die unteren Thoracalwurzeln und Lumbosacralwurzeln mit Ausnahme der zweiten Lumbalis rechts und der dritten Lumbalwurzel links, reseziert wurden. Die breite Überlagerung fällt ohne weiteres in die Augen.

Jeder Punkt unserer Körperoberfläche wird mindestens von zwei, zum Teil sogar von drei oder vier Wurzeln versorgt, z. B. die Großzehe von  $L_4, L_5, S_1, S_2$ , der Daumen von  $C_5, C_6, C_7$ . Die Folge ist, daß die Durchtrennung einer einzelnen hinteren Wurzel beim Menschen nirgends eine Anästhesie erzeugt. Um die aus der Durchtrennung einer einzelnen hinteren Wurzel resultierende Sensibilitätsbeeinträchtigung überhaupt festzustellen, müssen wir die allerfeinsten Methoden der Sensibilitätsprüfung, die sogenannten Schwellenmethoden heranziehen.

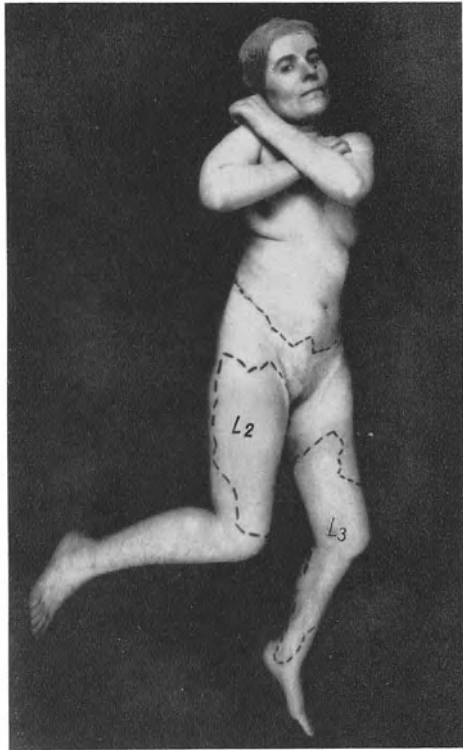


Abb. 49. Zweites Lendendermatom (rechts), drittes Lendendermatom (links), bestimmt durch die Methode der Residuärsensibilität.

Die Tastdermatome sind größer als die Schmerzdermatome, d. h. eine bestimmte hintere Wurzel greift mit Fasern, welche der tactilen Sensibilität dienen, weiter in die Nachbardermatome über als mit Schmerzfasern. Fast allemal zeigt daher nach der Durchschneidung mehrerer benachbarter hinterer Wurzeln die Analgesie und Thermanästhesie eine größere Ausdehnung als die tactile Anästhesie. Nach der Durchschneidung zweier benachbarter Hinterwurzeln besteht gar nicht selten nur eine Thermanalgesie, aber überhaupt keine tactile Anästhesie.

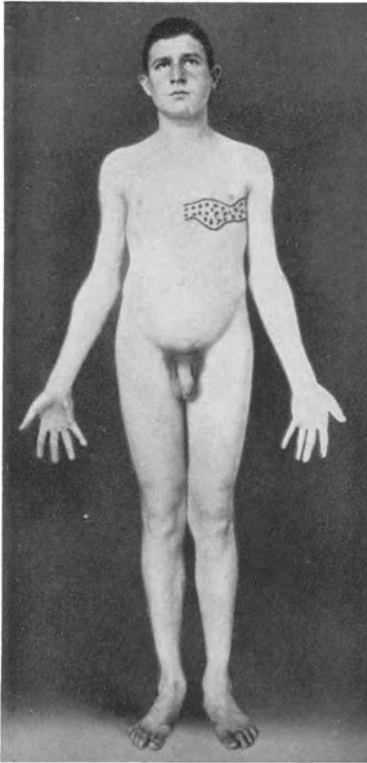


Abb. 50. Hyperästhesie des rechten sechsten Thoracaldermatoms infolge eines intraduralen Wurzelneurinoms.

Wenn man eine bestimmte hintere Wurzel mechanisch reizt, so empfindet das Individuum Schmerz und dieser Schmerz wird in das zugehörige Körpermetamer projiziert. Der Ort, an den projiziert wird, wechselt von Wurzel zu Wurzel. Man kann am freigelegten Rückenmark auf diese Weise genau bestimmen, welche einzelnen Wurzeln man vor sich hat, bei Reizung der zweiten Thoracalis wird der Schmerz an die Innenseite des Oberarms, bei Reizung der ersten Thoracalis an die Innenseite des Vorderarms, bei Reizung der achten Cervicalis in den Kleinfinger und vierten Finger, bei Reizung der fünften Thoracalis in die Brustwarze, bei Reizung der zehnten Thoracalis in den Nabel, bei Reizung der vierten Lumbalis in den Malleolus internus lokalisiert.

Diese radikuläre kutane Hyperästhesie hat manchmal lokal-diagnostische Bedeutung. Ein Kranker konsultierte mich wegen einer heftigen Intercostalneuralgie; er hatte eine ausgesprochene cutane Hyperästhesie, welche scharf auf das sechste Thoracaldermatom beschränkt war (Abb. 50). Die Lumbalpunktion ergab erhöhten Eiweißgehalt des Liquors. Ich nahm ein Wurzelneurinom der sechsten Thoracalwurzel an, operierte und fand tatsächlich ein Neurinom, welches das Rückenmark gerade zu komprimieren begann.

Die für die Anwendung des Lokalisationsprinzipes auf die hinteren

Wurzeln wohl praktisch bedeutsamste Tatsache ist die, daß nach der Durchtrennung aller einem Körperteil zugeordneten hinteren Wurzeln die Sensibilität dieses Körperteils auf die Dauer nicht total erloschen ist, sondern früher oder später wiederkehrt. Die Erkenntnis, daß die Durchschneidung hinterer Rückenmarkswurzeln mit Bezug auf die Beseitigung von Schmerzen die auf sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt hat, hat eigentlich schon vom ersten Augenblicke an, da man auf der dogmatischen Gültigkeit des Bell-Magendischen Gesetzes fußend, Hinterwurzel-durchschneidungen im Kampfe gegen den Schmerz ausgeführt hat, im Mittelpunkt des Schmerzproblems gestanden. Man hat lange Zeit die Wiederkehr des Schmerzes und der Sensibilität nach Hinterwurzel-durchschneidung darauf zu schieben versucht, daß nicht genügend Wurzeln durchschnitten worden seien oder bei der Resektion die eine oder die andere Wurzel übersehen oder nicht völlig durchtrennt worden sei. Aber dieser Einwand muß verstummen gegenüber Fällen, in denen alle hinteren Wurzeln von C₂—Th₅ total durchtrennt wurden und in denen doch die Schmerzen im Arm, derentwegen ich die Wurzeldurchschneidung ausgeführt habe, nach einiger Zeit wiederkehrten und die Sensibilität sich in einem gewissen Grade wiederherstellte. Dies kann unmöglich auf eine Beteiligung noch tieferer Thoracalwurzeln an der sensiblen Versorgung der oberen Extremität zurückgeführt werden. So schlecht ist es denn doch nicht um die Gültigkeit des Lokalisationsprinzips im Nervensystem bestellt. Man hatte nur dessen Reichweite nicht richtig gewürdigt. Die Lehre, daß die gesamten afferenten Leitungsbahnen ausschließlich durch die hinteren Wurzeln ins Rückenmark eintreten, ist nicht richtig, sondern wir wissen heute, daß auch die vorderen Wurzeln afferente Bahnen des Rumpfes und der Extremitäten enthalten. Vor allem ist die Existenz dieser afferenten Vorderwurzelfasern anatomisch nachgewiesen (Abb. 51).

Die Hinterwurzeln sind die sensible Hauptbahn, aber daneben existiert eine sensible Nebenbahn in den vorderen Wurzeln. Beide bilden zusammen eine Arbeitsgemeinschaft. Scheidet aus dieser plötzlich der Hauptpartner, die hinteren Wurzeln, aus, so bricht zunächst trotz der anatomischen Integrität des Nebenpartners die Arbeitsgemeinschaft ganz zusammen, sie wird leistungsunfähig, und es resultiert zunächst eine totale Anästhesie und völlige Schmerzlosigkeit des Gliedes. Aber dann kommt es zur Reorganisation. Nach einer individuell sehr verschieden langen Zeitspanne kehrt die Sensibilität bis zu einem gewissen Grade wieder. Die praktische Konsequenz ist die, daß, wenn wir zur Beseitigung von Schmerzen Wurzeldurchschneidungen mit nachhaltigem Erfolge ausführen wollen, wir unter Umständen nicht nur die hinteren, sondern auch die vorderen Wurzeln durchtrennen müssen. Es dürfte ohne weiteres einleuchten, daß wir das damit verbundene Opfer der motorischen Lähmung nur unter besonderen Umständen bringen dürfen, besonders da, wo bereits eine Lähmung des Armes oder Beines besteht, oder wo das Glied zum guten Teil bereits abgesetzt ist, gleichwohl aber die bekannten Stumpfschmerzen bestehen, oder da, wo die motorische



Lähmung praktisch keine große Tragweite hat wie im Bereiche der Thoracalwurzeln etwa gegenüber dem postzosterischen Schmerz oder anderen Thoracalwurzel Schmerzen. Aber für Arm und Bein, wenn sie ihre volle Beweglichkeit besitzen, scheidet die praktische Anwendung unserer Erkenntnis der afferenten Vorderwurzelleitung an der Tatsache, daß die vorderen Wurzeln in erster Linie die motorischen Bahnen führen.

Das Verhältnis der vorderen Wurzel zur hinteren Wurzel ist mit Bezug auf die Sensibilität das gleiche wie das des Sympathicus zu den cerebros spinalen Nerven. Die isolierte Durchtrennung der vorderen Wurzeln hat keine Sensibilitätsstörung zur Folge. Erst aus der Tatsache,

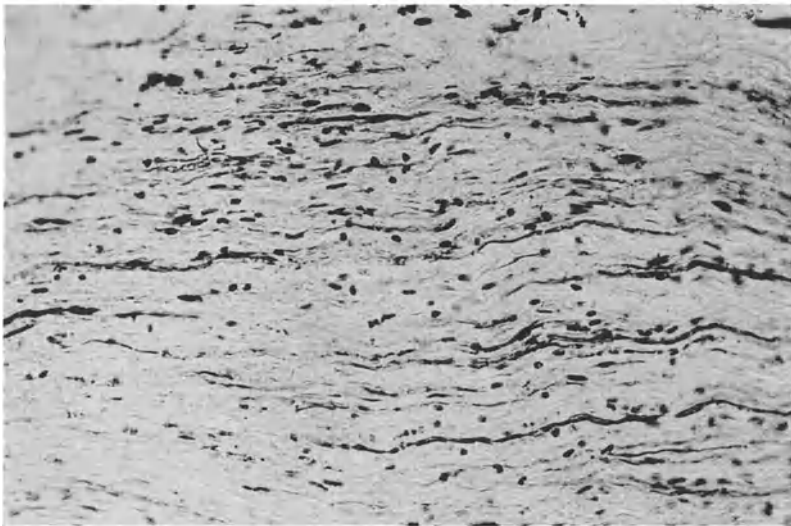


Abb. 51. Afferente intakte Fasern im distalen Abschnitt einer durchtrennten vorderen Wurzel.

daß nach der Hinterwurzeldurchschneidung die Sensibilität bis zu einem gewissen Grade wiederkehrt und erst nach der Durchtrennung von hinteren und vorderen Wurzeln dauernd total aufgehoben ist, geht die Bedeutung der vorderen Wurzel für die Sensibilität hervor.

#### Die Schmerzleitung des Vorderseitenstranges.

Angesichts der Unzulänglichkeit der Hinterwurzeldurchschneidung ist es kein Wunder, daß man im Kampfe gegen den Schmerz zu anderen Maßnahmen seine Zuflucht genommen hat. Seit den Tagen Brown-Séquards gilt es als ein Dogma in der Neurologie, daß die gesamte Schmerzleitung nach dem Eintritt der hinteren Wurzeln ins Rückenmark durch das Hinterhorn und den aus ihm hervorgehenden gekreuzten Vorderseitenstrang passiert. Zweifellos stellt der Vorderseitenstrang die Hauptschmerzleitung dar. Nach der operativen Durchtrennung

eines Vorderseitenstranges kommt es allemal zu einer Aufhebung der Schmerzempfindung der kontralateralen Körperhälfte und zwar in allen denjenigen Dermatomen, welche den infraläsionellen Rückenmarks-

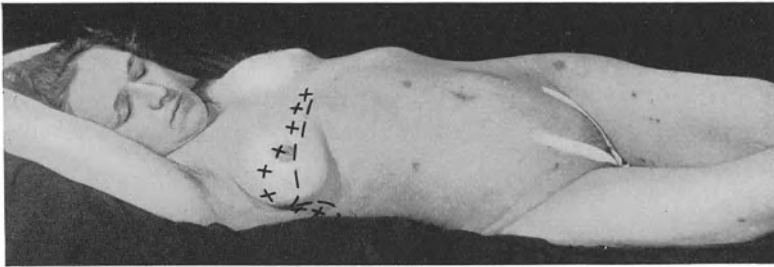


Abb. 52. Analgesie und Thermanästhesie rechts bis zum unteren Rande des vierten Thoracaldermatoms reichend nach Durchtrennung des linken Vorderseitenstranges am oberen Rande des vierten Thoracalsegmentes.

segmenten entsprechen, mit Ausnahme des obersten Dermatoms (Abb. 52 bis 55). Diese Aussparung beruht darauf, daß der Übertritt der Fasern vom Hinterhorn in den gegenüberliegenden Vorderseitenstrang nicht

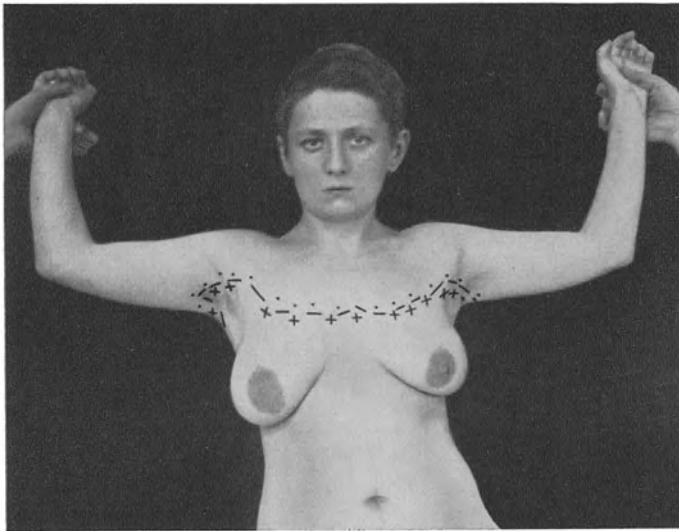


Abb. 53. Bilaterale Vorderseitenstrangdurchschneidung am oberen Rande des zweiten Thoracalsegmentes, Analgesie reicht bis zum caudalen Rande des zweiten Thoracaldermatoms.

innerhalb des Wurzelsegmentes selbst, sondern erst im nächst höheren Segmente erfolgt. Bei bilateraler Vorderseitenstrangdurchschneidung kommt es zur Thermanalgesie beider Körperhälften in der geschilderten Höhenausdehnung (Abb. 53). Aus der segensreichen Wirkung, welche die

Vorderseitenstrangdurchschneidung in den reichlich 20 Jahren, die sie geübt wird, in zahlreichsten Fällen im Kampfe gegen den Schmerz entfaltet hat, geht die praktische Bedeutung des Lokalisationsprinzips meines Erachtens klarer hervor als aus irgend einer anderen topistischen Erkenntnis. Und doch muß auch hier wieder ein Tropfen Wehrmut in den Wein gegossen werden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß in vielen Fällen von Vorderseitenstrangdurchschneidung die initiale völlige Analgesie nicht dauernd bestehen bleibt, sondern daß nach einer gewissen Zeit, die wieder erheblich von Fall zu Fall variiert, die Schmerzempfindung



Abb. 54 a.

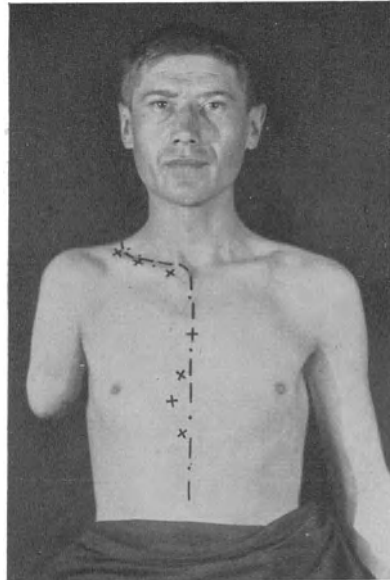


Abb. 54 b.

Abb. 54 a und 54 b. Durchschneidung des linken Vorderseitenstranges am oberen Rande des dritten Cervicalsegmentes. Analgesie bis zum unteren Rande des dritten Cervicaldermatoms.

in einem gewissen Grade wiederkehrt. Dies kommt dadurch zustande, daß für die Leitung von Schmerzimpulsen außer der Hauptbahn, dem Vorderseitenstrang, noch andere Nebenbahnen zur Verfügung stehen. In Betracht kommt hierfür erstens die Randzone des Hinterseitenstranges. Wir wissen auf Grund von Studien über die sekundäre aufsteigende Degeneration, welche der Vorderseitenstrangdurchschneidung folgt, daß die Fasern keineswegs alle in gerade vertikaler Richtung aufsteigen, sondern daß ein Teil in den Hinterseitenstrang abbiegt und in dessen Randzone aufwärts zieht (Abb. 56). Diese Fasern werden aber bei der reinen Vorderseitenstrangdurchschneidung nicht erfaßt. Zweitens kommt für die Schmerzleitung auch der Hinterstrang in Betracht. Daß dieser im Dienste der Schmerzleitung steht, geht meines Erachtens erstens

daraus hervor, daß die Hinterstränge außerordentlich schmerzempfindlich sind. Schon bei leiser mechanischer Reizung derselben, bei einfacher Berührung mit einem Sondenknopf tritt Schmerz auf. Es gehört mit zu den eindrucksvollsten Erlebnissen, welche der Neurochirurg auf dem Gebiete der Physiologie des Nervensystems des Menschen sammeln kann, daß wenn man am freigelegten obersten Halsmark und der Medulla oblongata den Burdachschen Strang berührt, der Kranke über heftigen Schmerz im homolateralen Arm, bei Berührung des Gollischen Stranges über Schmerz im homolateralen Bein, und bei Berührung des Obex, in welchem die beidseitigen Gollischen Stränge spitzwinklig auseinanderweichen über Schmerzen im Steißbein und Perineum klagt. Zweitens spricht für die Beteiligung der Hinterstränge an der Schmerzleitung die Tatsache, daß nach der isolierten Durchtrennung der Hinterstränge die Schmerzempfindung zwar bei Anwendung der üblichen klinischen Untersuchungsmethoden nicht alteriert erscheint, aber bei Heranziehung der feineren physiologischen Prüfungsmethoden, der Schwellenmethoden, doch eine merkliche Beeinträchtigung aufweist, wie dies besonders von Weizsäcker, Stein und F. W. Kroll nachgewiesen haben.

Drittens kommt außer der Randzone des Hinterseitenstranges und des Hinterstranges für die Schmerzleitung möglicherweise noch die Kettenleitung der grauen Substanz der Hinterhornsäulen in Betracht, wie sie zuerst

Schiff angenommen hat und wie sie Karplus und Kreidl für das Tier nachgewiesen haben. Für den Menschen steht allerdings bisher der Beweis für das Vorhandensein dieser grisealen Kettenleitung noch aus.

Es kommt aber beim Menschen erwiesenermaßen noch eine vierte Nebenleitung für die Beförderung von Schmerzimpulsen in Betracht, die paramedulläre Leitung durch den Grenzstrang des Sympathicus. Es ist wiederholt von mir und anderen festgestellt worden, daß selbst nach vollständiger Durchtrennung des Rückenmarkes in anatomischem Sinne die Schmerzempfindung in den infraläsionellen Körpermetameren nicht immer dauernd völlig aufgehoben ist, sondern daß nach einer individuell



Abb. 55. Durchschneidung des Vorderseitenstranges am oberen Rande des zweiten Cervicalsegmentes. Analgesie bis zum unteren Rande des zweiten Cervicaldermatoms.

allerdings sehr variablen Zeitspanne eine gewisse Empfindungsfähigkeit wiederkehrt. Die Kranken fühlen z. B. den Füllungszustand der Blase,

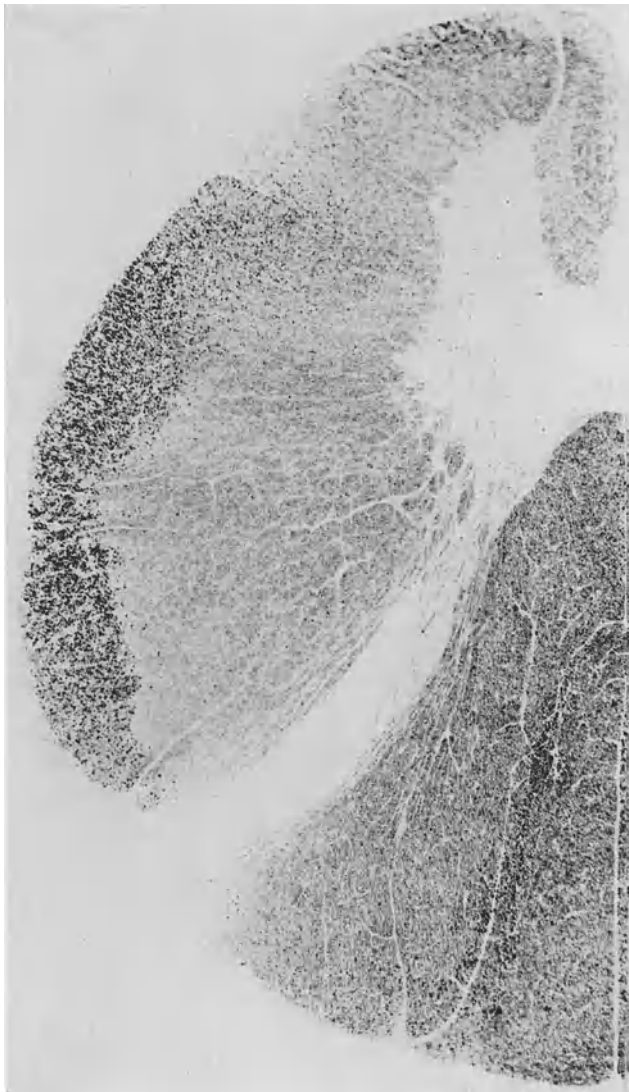


Abb. 56. Aufsteigende Degeneration im Vorderstrang, Vorderseitenstrang und der Randzone des Hinterseitenstranges nach Durchschneidung des Vorderseitenstranges (Marchipräparat).

sie empfinden starken Druck, der auf die Beine ausgeübt wird. Ich habe eine Kranke beobachtet, welche durch einen Automobilunfall einen

Bruch der mittleren Brustwirbelsäule erlitten hatte, es bestand eine totale Paraplegie der Beine. Der um das Wohl seiner Frau sehr besorgte Gatte trug die Kranke selbst die Treppe herauf und herunter. Dabei ließ er sie eines Tages fallen und es entstand eine Fraktur des Unterschenkels, dieselbe verursachte der Kranken erhebliche Schmerzen. Bei der nach der Heilung der Unterschenkelfraktur vorgenommenen Laminektomie zeigte sich, daß das Rückenmark total durchtrennt war. Die stärkste faradische Reizung des distalen Abschnittes des Rückenmarkes erwies sich als völlig schmerzlos. Trotzdem hatte die Kranke die Unterschenkelfraktur sehr schmerzhaft empfunden und eine genaue Prüfung der Sensibilität hatte ergeben, daß diese keineswegs total aufgehoben war. Wir können uns die Wiederkehr der Sensibilität in derartigen Fällen nur so erklären, daß wir annehmen, daß die von den Receptoren des Beines ausgehenden afferenten Erregungen ihren Weg von den Spinalnerven durch die Rami communicantes in den Grenzstrang des Sympathicus nehmen, in diesem aufwärts geleitet werden und dann von ihm aus durch supraläsionelle Spinalnerven ins Rückenmark gelangen. Diese selbst bei der Totaltrennung des Markes noch leistungsfähige paramedulläre Nebenleitung durch den sympathischen Grenzstrang muß wohl auch bei der Wiederkehr der Schmerzempfindung nach der Vorderseitenstrangdurchschneidung in die Rechnung mit eingestellt werden.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß für die Schmerzleitung im Rückenmark außer der Hauptleitung durch den Vorderseitenstrang noch mehrere Nebenleitungen zur Verfügung stehen, die Randzone des Hinterseitenstrangs, der Hinterstrang, die Kettenleitung der grauen Substanz und die paramedulläre Grenzstrangleitung. Alle diese bilden zusammen eine große Arbeitsgemeinschaft, die im Dienste der Sensibilität steht. Scheidet aus diesem Verbandsverbande das Hauptglied, der Vorderseitenstrang plötzlich aus, so bricht zunächst die gesamte Arbeitsgemeinschaft zusammen und es resultiert zunächst eine völlige Analgesie. Aber früher oder später kommt es zur Reorganisation der intakt verbliebenen Partner der Arbeitsgemeinschaft, die letztere gewinnt ihre Leistungsfähigkeit wieder und die Schmerzempfindung kehrt in gewissem Umfange zurück. Normal wird sie allerdings niemals wieder, aber die afferente Leitung durch die Nebenbahnen reicht doch dazu aus, daß der Schmerz sich nicht selten wieder meldet und darin liegt die therapeutische Beschränktheit der Leistungsfähigkeit der Vorderseitenstrangdurchschneidung, darin dokumentiert sich aber auch die Begrenzung der Reichweite des Lokalisationsprinzips, wenn anders dieses zu eng gefaßt wird.

### Der Hinterstrang.

Ich kann hier nicht die gesamte Pathophysiologie der Hinterstränge aufrollen, sondern ich werde nur eine besondere Leistung des Hinterstranges besprechen, weil diese für unser Problem von besonderem Interesse ist. Die Hinterstränge sind für alle raumsinnlichen Leistungen

im Gebiete des Tastsinnes von ausschlaggebender Bedeutung. Die Lokalisation punktförmiger Reize, die Fähigkeit zwei gleichzeitig gesetzte Reize als räumlich getrennt zu unterscheiden, die Fähigkeit, Zahlen, welche auf die Haut geschrieben werden, richtig zu erkennen, hängt weitgehend von der Integrität der Hinterstränge ab. Die raumsinnlichen Störungen

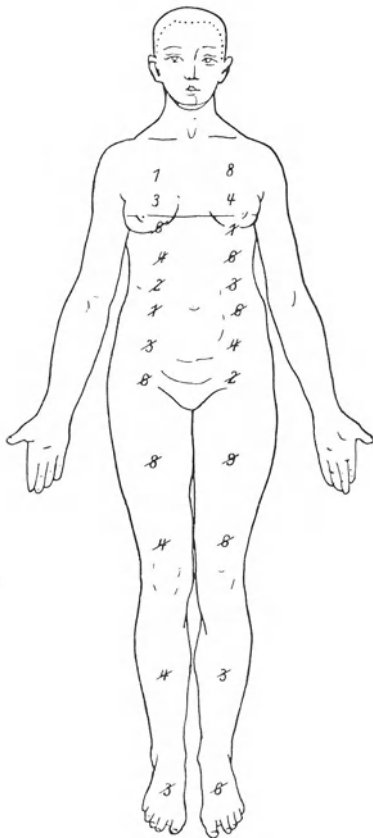


Abb. 57. Verlust des Raumsinnes der Haut bis zur Mamilla aufwärts bei einem Tumor im Bereiche des fünften Thoracalsegmentes. Die durchstrichenen Zahlen wurden nicht erkannt.

erstrecken sich bei Läsion der Hinterstränge je nach der Höhe der Läsion im Rückenmark auf alle infraläsionellen Dermatome. Zur Feststellung des Höhenniveaus der Hinterstrangunterbrechung eignet sich besonders gut die Methode des Zahlenschreibens auf die Haut. Die Hinterstränge sind ein besonders vulnerables System, sie leiden z. B. bei der Kompression des Markes vor allen anderen Bahnen und insbesondere in stärkerem Grade als die anderen sensiblen Bahnen. Im Beginne einer Markkompression stoßen wir, soweit die Sensibilität in Betracht kommt, vorwiegend auf eine Störung raumsinnlicher Leistungen, während die einfachen sogenannten Sensibilitätsqualitäten, Berührungsempfindung, Druckempfindung, Schmerz und Temperaturempfindung keine, jedenfalls keine für die Höhendiagnose verwertbaren Störungen aufweisen. In solchen Fällen kann man mittels der Methode des Zahlenschreibens auf die Haut den Sitz der Kompression sehr exakt bestimmen.

Abb. 57 zeigt die Ausdehnung der Störung des Raumsinnes der Haut in einem Falle von Kompression des Markes, es bestand spastische Beinlähmung und Harnverhaltung und eine vollkommene Aufhebung des Zahlenerkennens bis zum unteren Rand des vierten Thoracaldermatons. Darauf wurde die Diagnose auf Kompression des Markes in Höhe des fünften Thoracalsegmentes gestellt. Bei der operativen Intervention fand ich einen großen extramedullären Tumor, welcher das Mark genau in der Höhe des fünften Brustsegmentes stark abgeplattet hatte. Trotzdem hatten keine Störungen der Berührungsempfindung, Schmerz und Temperaturempfindung bestanden. Alle Krankheitserscheinungen gingen völlig zurück. Die Kranke, welche ich im Jahre 1917 operiert habe, hat vor wenigen Jahren den Ortler bestiegen.

In einem anderen Falle von vollkommener Paraplegie reichte die Störung des Zahlenerkennens bis zum unteren Rande des sechsten Thoracaldermatoms. Daraufhin lautete die Diagnose Markkompression in Höhe von Th₇. Bei der Operation fand sich an der vermuteten Stelle der Tumor. Auch hier ausgezeichnete Wiederherstellung, der Kranke ist Vorturner einer Riege eines Männerturnvereins und führt trotz der ausgedehnten Laminektomie die große Riesenwelle mehrmals hintereinander aus.

Diese beiden hier herangezogenen Fälle stammen aus der Zeit, die weit vor der Einführung des Lipiodols in die Diagnostik der Rückenmarktumoren zurückliegt. Sie lehren — und ich könnte mehrere Dutzende anderer Fälle vorführen — daß auch mit den klinischen Methoden, die sich auf das Lokalisationsprinzip im Nervensystem stützen, sehr präzise Höhendagnostik betrieben werden kann. Gewiß bedeutet das Lipiodol eine beträchtliche Erleichterung der topischen Diagnostik. Aber es kann auch zu Trugschlüssen führen. Das lehrt z. B. folgender Fall. Bei einem Kranken hatte sich im Anschluß an eine überstandene Cerebrospinalmeningitis eine progressiv zunehmende spastische Lähmung der Beine entwickelt. Als er zu mir kam, bestand eine schwere spastische Paraplegie, Retentio urinae und eine Anästhesie der Beine und der untersten Rumpfpforten bis zum unteren Rande des zehnten Thoracaldermatoms. Die klinische Diagnose lautete Kompression des Markes in Höhe des 11. Brustsegmentes, bedingt durch Arachnitis fibrosa nach überstandener Cerebrospinalmeningitis. Die Lipiodolprobe ergab aber einen vollkommenen Stopp in der Höhe des 2. Brustwirbels. Als ich in dieser Höhe operativ einging, fand ich zwar an Ort und Stelle das gesamte Öl, das durch eine zarte sackartige Membran festgehalten war, die aber nie und nimmer die Ursache der Kompression sein konnte. Ich ging darauf an der Stelle ein, auf welche der klinische Befund hinwies, und fand in der Höhe des 11. Brustsegmentes eine prall gefüllte, derbwandige Cyste, welche das Mark vollkommen komprimierte, nach deren Entfernung baldige Heilung eintrat. Hier hat sich also die klinische, auf das Lokalisationsprinzip aufgebaute Höhendagnostik der Röntgenmethode erheblich überlegen erwiesen.

Mit diesem Hinweis soll der Wert der Lipiodolmethode natürlich nicht bestritten und verkleinert werden.

#### Corticale Endstätte der sensiblen Leitungsbahnen.

Die Hauptendstätte der afferenten Leitungsbahnen der Körpersensibilität ist zweifellos die hintere Zentralwindung. Wenn wir dieselbe mit dem faradischen Strom reizen, so empfindet der Kranke eine Parästhesie, das Gefühl von Kribbeln oder Jucken, gelegentlich auch Schmerz und zwar wird das Gefühl, je nach dem Orte der Reizung innerhalb der hinteren Zentralwindung, an verschiedene Körperstellen verlegt. Die hintere Zentralwindung zeigt eine ebenso weitgehende somatotopische Gliederung in sensible, den einzelnen Körper- und Extremitätenabschnitten entsprechende, Foci, wie sie die vordere Zentralwindung



in motorische Foci aufweist. Die Abb. 7 gibt diese somatotopische Gliederung der hinteren Zentralwindung wieder.

Wenn die hintere Zentralwindung der Angriffspunkt irgend einer der irritativen Noxen ist, welche zu epileptischen Anfällen führen, so bekundet sich der Rindenreiz zunächst in einer Parästhesie in demjenigen Körperteile, dessen Focus in der hinteren Zentralwindung jeweils von dem Reiz zuerst betroffen wird; und in dem Maße als der corticale Erregungsprozeß sich innerhalb der hinteren Zentralwindung von Focus zu Focus ausbreitet, wandert die Parästhesiewelle von einem Gliedabschnitt zum anderen. Die corticalen Reizerscheinungen können sich ganz und gar auf diese sensiblen Reizerscheinungen beschränken, weit

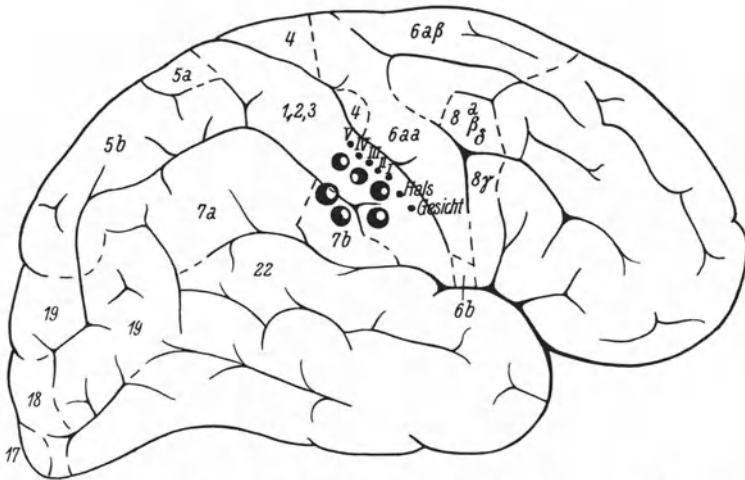


Abb. 58. Sechs Cysticercenblasen im Bereiche der hinteren Zentralwindung.

häufiger bilden sie aber nur den Auftakt, die sogenannte sensible Aura der nachfolgenden motorischen Krampfantladungen.

Abb. 58 zeigt einen Fall von Cysticercosis cerebri. Der Kranke litt an epileptischen Anfällen, welche mit Parästhesien in den Fingern, zumeist im Daumen, begannen, dann den Hals und das Gesicht ergriffen und ebenso der Reihe nach auf die Hand, den Vorderarm, Oberarm, Schulter, Rumpf und Bein übergingen. Bei der Operation stellte ich sechs Cysticercenblasen fest, die alle entfernt werden konnten. Der Kranke blieb jahrelang ganz ohne Anfälle, später sind im Anschluß an Alkoholexcesse vereinzelt Anfälle wieder aufgetreten.

In einem Falle einer Granatsplitterschlagverletzung, in welchem das Geschloß direkt im hinteren Abschnitt des Parazentrallappens, also dem zur hinteren Zentralwindung gehörigen Anteil der medialen Hemisphärenfläche saß, litt der Kranke an epileptischen Anfällen, welche fast regelmäßig mit Stuhl- und Urindrang begannen, daran schlossen sich Parästhesien in den Zehen und dem Fuß an und alsbald durch-

lief die Parästhesiewelle die gesamte Körperhälfte, das Bein, den Rumpf, die obere Extremität, das Gesicht und endete mit einem brennenden Gefühl im Munde und einem Kitzelgefühl und dem Gefühl des Hustenreizes im Larynx. Daß die sensible Vertretung von Blase und Rectum in dem auf der Innenfläche der Hemisphären gelegenen Abschnitte des Lobulus paracentralis gesucht werden muß, geht auch aus mehreren anderen von mir gemachten Beobachtungen hervor.

Die weitgehende somatotopische Gliederung der hinteren Zentralwindung geht aber ebenso auch aus den Sensibilitätsdefekten hervor, welche wir bei umschriebenen Destruktionen im Bereiche der hinteren Zentralwindung feststellen können.

Abb. 59 zeigt einen Kranken, der eine Anästhesie beider Beine und der unteren Rumpfpartien bis zum Nabel aufwärts bot. Gleichzeitig bestand eine spastische Parese der Beine und Retentio urinae, also ein Syndrom, welches zunächst an eine Querslänion des Markes im Bereiche des zehnten Thoracalsegmentes denken ließ. In diesem Falle lag aber die Ursache nicht im Rückenmark, sondern in einer traumatischen Zerstörung der oberen Abschnitte der vorderen und hinteren Zentralwindung einschließlich des Lobulus paracentralis beiderseits.

In einem Falle, in welchem ich das motorische und sensible Beinfeld exziiert habe und in welchem die Excisionslinie gerade durch den Rumpffocus hindurchging, bestand unmittelbar nach der Excision eine vollständige Anästhesie für alle Qualitäten am rechten Bein und der rechten Rumpfhälfte bis zur Achselfalte empor (vergl. Abb. 11).

In einem Falle von umschriebener Läsion der hinteren Zentralwindung umfaßte die Sensibilitätsstörung Gesicht, Hals und die drei ersten Finger. Der Kranke litt gleichzeitig an epileptischen Anfällen, welche mit Parästhesien im linken Daumen begannen, die dann auf die anderen Finger, Hals und Gesicht übergriffen. Die bei der Operation festgestellte Läsion nahm innerhalb der hinteren Zentralwindung,

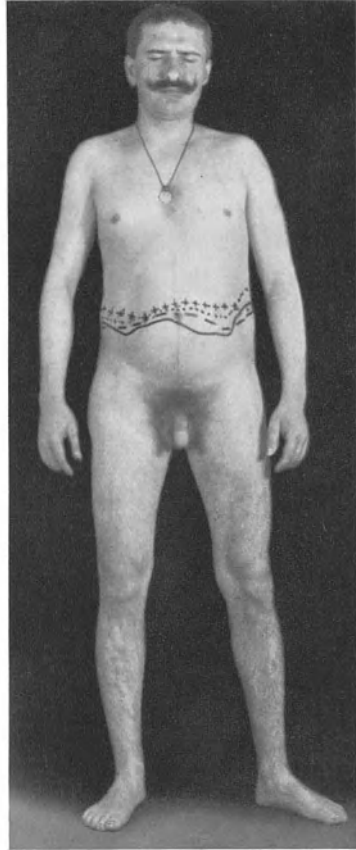


Abb. 59. Aufhebung der Sensibilität bis zum Nabel aufwärts bei bilateraler Zerstörung der oberen Abschnitte der hinteren Zentralwindungen.

die Foci des Gesichtes, Halses und des Daumens, Zeigefingers und Mittelfingers ein (Abb. 60).

Ein anderer Fall zeigt fast dieselben Verhältnisse, epileptische Anfälle mit Parästhesien im Daumen, Hals und Gesicht, eine tiefgreifende Sensibilitätsstörung im Gesicht, am Hals und den drei ersten Fingern, die Läsion in der hinteren Zentralwindung ist auf die zugehörigen Foci beschränkt (Abb. 61).

Ein dritter Fall zeigt umgekehrt die Anästhesie nur am vierten und fünften Finger, die anderen Finger sind ganz frei. Die Läsion in der

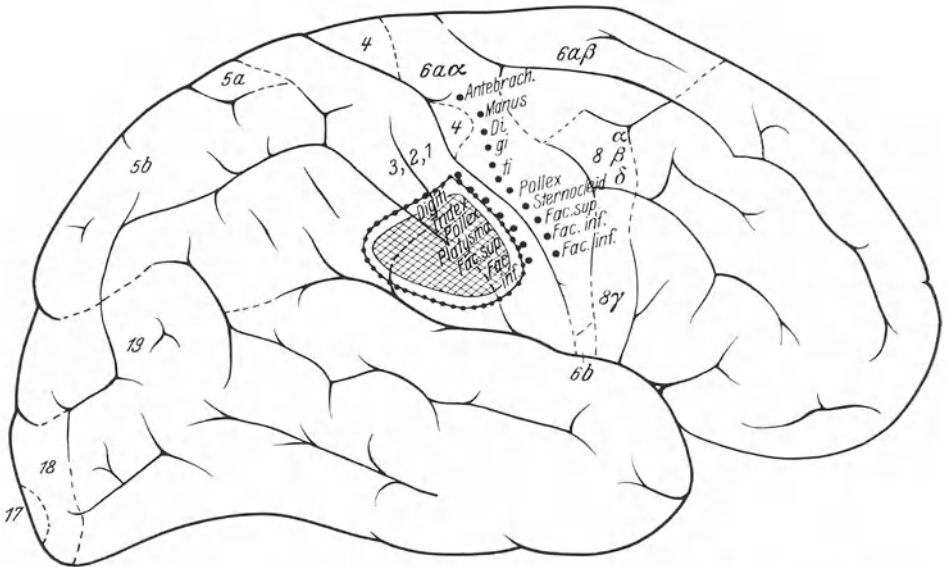


Abb. 60. Läsion der hinteren Zentralwindung, umfassend die Foci des Gesichtes, Halses, Daumens, Zeige- und Mittelfingers.

hinteren Zentralwindung betrifft hier die Foci des Ring- und Kleinfingers (Abb. 62).

Die Sensibilitätsstörungen, welche nach akuten Destruktionen der hinteren Zentralwindung auftreten und anfangs alle Sensibilitätsqualitäten betreffen und in einer völligen Anästhesie bestehen, erfahren fast ausnahmslos im Laufe der Zeit eine weitgehende Rückbildung. Am stärksten gestört bleiben in der Regel die raumsinnlichen Leistungen, das Lagegefühl der Glieder und der Raumsinn der Haut. Bei Läsionen der Fingerregion ist vor allem das stereognostische Erkennen betroffen. Die sogenannte reine Tastlähmung ist nicht selten das einzige Residuum einer Verletzung der hinteren Zentralwindung. Der Begriff der reinen Tastlähmung ist aber cum grano salis zu verstehen; bei Anwendung der feineren Schwellenmethoden kann man fast immer doch Störungen im Bereiche der Sensibilität aufdecken, wie dies besonders v. Weizsäcker

gezeigt hat und wie ich es übrigens für das Lokalisationsvermögen punktförmiger Reize bereits vor langer Zeit feststellen konnte.

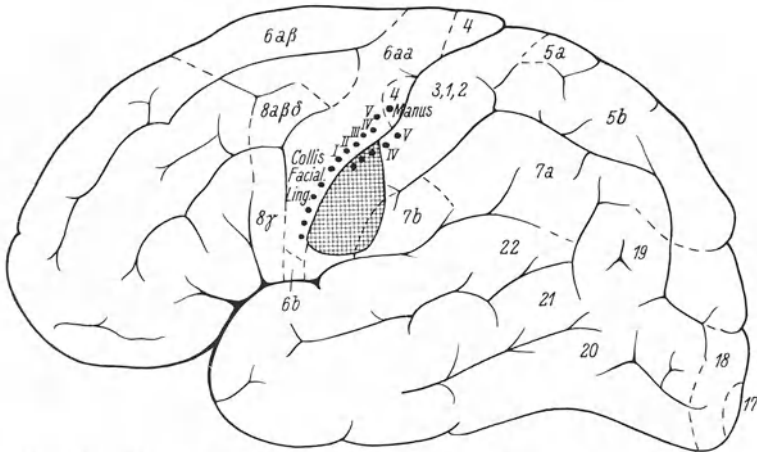


Abb. 61. Läsion der hinteren Zentralwindung, umfassend die Foci des Gesichtes, Halses, Daumens, Zeige- und Mittelfingers.

In dem weiter oben erwähnten Falle von Excision des Beinfeldes der hinteren Zentralwindung (Abb. 14) erfuhr die anfangs totale An-

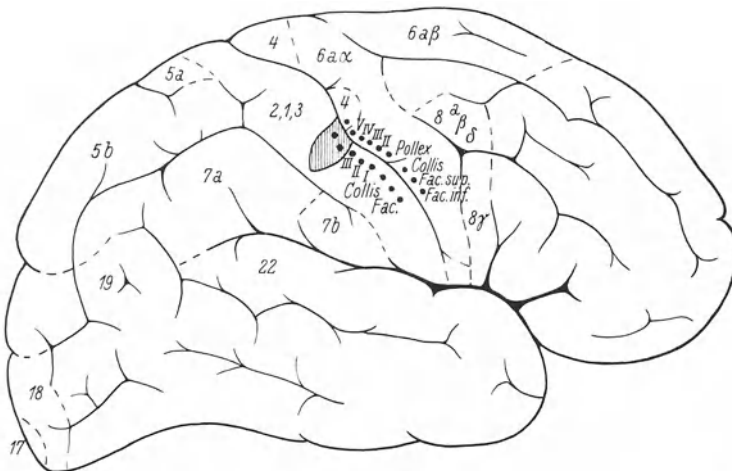


Abb. 62. Läsion der hinteren Zentralwindung, umfassend die Foci des vierten und fünften Fingers.

ästhesie des Beines eine derartig weitgehende Rückbildung, daß nach etwa  $\frac{1}{2}$  Jahre nur mit dem Weberschen Tasterzirkel Störungen aufgedeckt werden konnten.

Diese weitgehende Restitution beruht darauf, daß die hintere Zentralwindung keineswegs die einzige corticale Endstätte der afferenten Bahnen der Körpersensibilität ist. Dusser de Barenne hat beim Affen durch

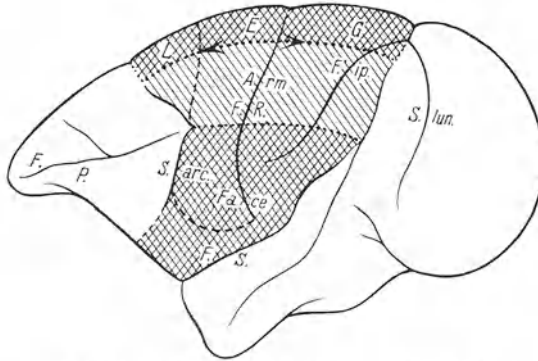


Abb. 63. Corticale Fühlsphäre des Affen nach Dusser de Barenne.

die Methode der lokalen Vergiftung mit Strychnin, welches eine elektive Affinität zu den sensiblen Elementen des Zentralnervensystems besitzt, gezeigt, daß das corticale Substrat der Sensibilität beim Affen außer der hinteren Zentralwindung auch die vordere Zentralwindung, die frontalen Felder 6a α, 6a β und die parietalen Felder 5a, 5b, 7a und 7b umfaßt (Abb. 63).

Bei der örtlichen Applikation des Strychnins auf irgend eines dieser Rindenfelder kommt es allemal zu einer außerordentlichen Überempfindlichkeit der kontralateralen Körperhälfte, in etwas geringerem Grade aber auch der homolateralen Körperhälfte. Bei der Vergiftung irgend einer anderen Rindenstelle bleibt dieser Effekt aus. Beim Menschen

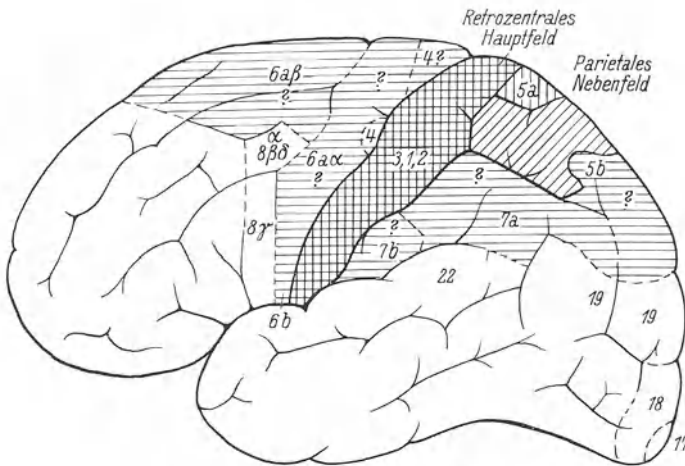


Abb. 64. Corticale Fühlsphäre des Menschen.

sind bisher entsprechende lokale Strychninbepinselungen der Rinde noch nicht vorgenommen worden. Wenn wir die am Affen erzielten Ergebnisse Dussers auf die menschliche Großhirnrinde übertragen, so ergibt sich eine sehr breite Rindenzone, welche in der Abb. 64 dargestellt ist. Zunächst

steht fest, daß außer der hinteren Zentralwindung auch der obere Scheitellappen, 5a und 5b, eine Endstätte der afferenten Bahnen der Körpersensibilität darstellt. Bei elektrischer Reizung desselben treten lebhaftere Parästhesien auf, mehrfach habe ich dabei ausgesprochenen Schmerz und wiederholt heftigen Leibsmerz registriert. Die Parästhesien sind vornehmlich kontralateral, aber bei stärkerer Reizung auch homolateral. Im Gegensatz zur hinteren Zentralwindung konnte ich aber bisher am oberen Scheitellappen eine somatotopische Untergliederung in einzelne

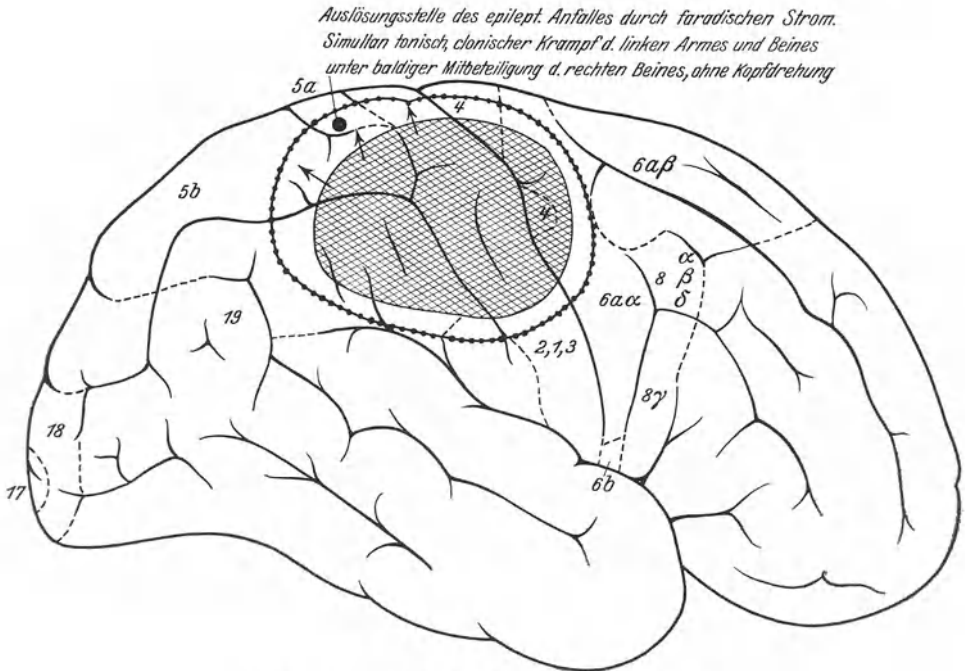


Abb. 65. Traumatische Läsion des Scheitellappens.

Foci für die einzelnen Körper- und Extremitätenabschnitte nicht feststellen, sondern die Parästhesien oder Schmerzen umfaßten allemal die gesamte kontralaterale Körperhälfte bzw. auch die homolaterale Hälfte. Desgleichen kommt es bei Krankheitsprozessen, welche auf den oberen Scheitellappen als irritative Noxe einwirken, zu lebhaften Parästhesien, welche meist die sensible Aura einer epileptischen Krampfantladung bilden, aber auch ohne letztere bestehen können.

Abb. 65 zeigt den Rindenbefund eines Patienten, welcher infolge einer Verletzung der Regio parietalis an epileptischen Anfällen litt, welche stets von einer sensiblen Aura, welche die ganze linke Körperhälfte einnahm und zum Teil sehr schmerzhaft war, eingeleitet wurden. Bei faradischer Reizung des Feldes 5a traten dieselben Parästhesien auf und denselben folgte dann die für das Feld 5a charakteristische

motorische Krampfantladung. Nach der Excision der ausgedehnten Hirn-  
narbe sind nie wieder Anfälle aufgetreten. Der Patient ist vollkommen  
berufsfähig. Interessant ist das Röntgenbild (Abb. 66 u. 67); es zeigt  
die starke Ausziehung des Ventrikels bis an die Hirnoberfläche. Dem

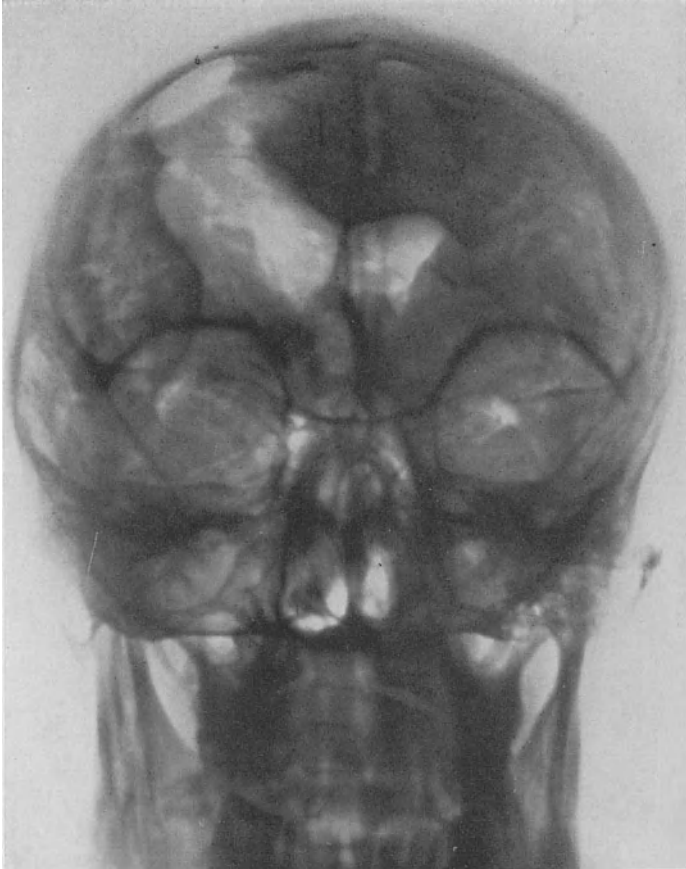


Abb. 66. Ventriculogramm des Falles der Abb. 65 zeigt die cystische Dilatation des rechten Ventrikels.

entspricht die Konfiguration der excidierten Hirn-  
narbe auf dem Quer-  
schnitt (Abb. 68).

Abb. 69 zeigt die Lage eines großen Tumors, eines Meningeoms,  
welches den unteren Scheitellappen einnimmt. Die Kranke litt an einer  
Hemianopsie, Hemianästhesie und Hemiplegia sinistra, weil der Tumor  
sehr tief in das Marklager der Hemisphären eingedrungen war. Das Be-  
merkenswerte des Falles liegt in dem Beginn des Leidens mit sehr  
heftigen halbseitigen neuralgiformen Schmerzen; im Vordergrund standen

eine Ischialgie und Brachialgie. Später ergriffen die Schmerzen aber auch die rechte Körperhälfte, entsprechend der Tatsache, daß im oberen Scheitellappen auf dessen Reizung die Schmerzen zu beziehen waren, beide Körperhälften vertreten sind. Nach der Entfernung des Tumors haben sich alle Erscheinungen vollkommen zurückgebildet. Ich begnüge mich mit diesen beiden Beispielen, die ich noch durch zahlreiche andere



Abb. 67. Ventriculogramm des Falles der Abb. 65 zeigt die cystische Dilatation des Seitenventrikels.

vermehren könnte, und habe nur noch hinzuzufügen, daß nach der Excision des oberen Scheitellappens eine halbseitige Anästhesie auftritt.

Was die anderen Felder anlangt, so habe ich weder bei elektrischer Reizung des unteren Scheitellappens jemals irgendwelche Parästhesien auftreten sehen, noch nach ausgedehnten Rindenexcisionen desselben irgend einen faßbaren Defekt der Sensibilität feststellen können. Ich hebe das besonders hervor, weil in den Lehr- und Handbüchern der Neurologie der untere Schnitellappen in der Regel als eine der wichtigsten



corticalen Endstätten der afferenten Körperbahnen, speziell der der Muskelsensibilität bezeichnet wird.

Dagegen habe ich bei faradischer Reizung des Feldes  $6a\beta$  mehrmals lebhaft Parästhesien erzeugen können. Die epileptischen Anfälle, welche

Abb. 68. Gehirnexcision des Falles 65.

von  $6a\beta$  ausgehen, verlaufen allerdings ohne sensible Aura. Nach der Excision selbst des gesamten Feldes  $6a\beta$  habe ich niemals den geringsten Sensibilitätsdefekt eruieren können, dasselbe gilt für die Felder  $6a\alpha$  und 4 (vordere Zentralwindung). Nun beweist aber die Tatsache, daß nach der umschriebenen Excision der Felder  $6a\beta$ ,  $6a\alpha$ , 7a und 7b keine Sensibilitätsstörungen auftreten noch keineswegs, daß diese Felder nichts mit der Sensibilität zu tun haben, sondern die Verhältnisse liegen wohl so, daß die hintere Zentralwindung und der obere Scheitellappen das sensible Hauptfeld darstellen, die anderen Felder Nebenfelder sind. Hauptfelder und Nebenfelder sind zu einer Arbeitsgemeinschaft zu-

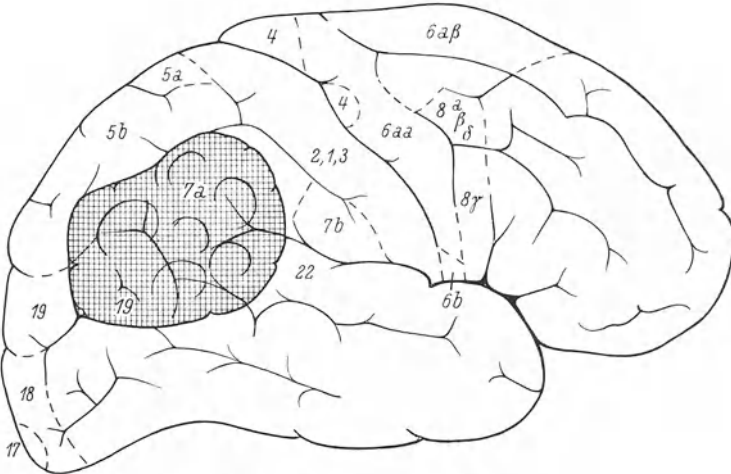


Abb. 69. Meningeom des Scheitellappens.

sammengeschlossen, die im Dienste der Sensibilität steht. Scheidet eines der beiden Hauptfelder plötzlich aus, so bricht zunächst wieder der gesamte Arbeitsverband zusammen. Dagegen bedeutet das Ausscheiden eines der Nebenfelder keine erkennbare Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Arbeitsgemeinschaft. Daß diese Nebenfelder überhaupt

im Dienst der Sensibilität stehen, geht erst daraus hervor, daß nach dem Ausscheiden der Hauptfelder die Sensibilität nicht dauernd total erloschen bleibt, sondern bis zu einem gewissen Grade wiederkehrt. Wir stoßen also hier auf die gleichen Verhältnisse, welche wir bereits für hintere und vordere Wurzeln oder für den Vorderseitenstrang und die Nebenbahnen des Schmerzgefühls kennen gelernt haben.

Nun kommen aber für die partielle Wiederkehr der Sensibilität nach der Zerstörung der Hauptfelder einer Hemisphäre nicht nur die Nebenfelder dieser letzteren in Betracht, sondern auch die sensiblen Felder der anderen Hemisphäre. Ich habe bereits hervorgehoben, daß bei Reizung der Regio parietalis superior nicht nur in der kontralateralen, sondern auch in der homolateralen Körperhälfte Parästhesien auftreten. Schon das spricht dafür, daß die afferenten Bahnen einer Körperhälfte nicht nur in der kontralateralen Hemisphäre, sondern auch in der homolateralen enden. In demselben Sinne spricht die Tatsache, daß selbst bei ganz ausgedehnten Läsionen einer Hemisphäre, welche die sensiblen Haupt- und Nebenfelder dieser letzteren mehr oder weniger ganz vernichten, gleichwohl in der Regel keine totale dauernde Anästhesie der gekreuzten Körperhälfte besteht. Besonders weitgehend ist die Restitution, wenn der Zerstörungsprozeß in früher Kindheit eingesetzt hat. Aber es gilt auch für Prozesse, welche im erwachsenen Alter entstehen. Dandy hat nachgewiesen, daß selbst nach der Exstirpation einer ganzen Hemisphäre die Sensibilität der gekreuzten Körperhälfte zwar anfangs total aufgehoben ist, sich aber nach einiger Zeit in erheblichem Maße wieder herstellt.

Diejenigen Körperregionen, welche an dieser bihemisphären Vertretung besonders ausgiebig partizipieren, sind die Regio ano-genitalis und das Gesicht, speziell die Mundhöhle und ihre äußere Umgebung. Der orale und der aborale Pol unseres Körpers besitzen eine besonders breite und wetterfeste Vertretung in der Körperfühlsphäre, ihre Sensibilität kehrt stets am frühesten wieder und erlischt bei progressiven Prozessen am spätesten.

#### Die optischen Bahnen.

Die gesamte Retina eines Auges ist in dem zugehörigen N. opticus vertreten (Abb. 70). Ist dieser durchtrennt, so besteht vollkommene Blindheit des betreffenden Auges. Die homonymen Retinahälften beider Augen sind, einschließlich der entsprechenden Maculahälfte, in dem entsprechenden Tractus opticus vertreten, ist dieser durchtrennt, so besteht eine Hemianopsie und die Trennungslinie geht mitten durch den Fixierpunkt hindurch. Bei den Läsionen des Chiasmata, bei denen besonders die medianen Bezirke desselben, welche die kreuzenden Opticusbahnen enthalten, geschädigt werden, besteht anfangs bitemporale Hemianopsie. Die gleichen Verhältnisse wie bei Unterbrechung des Tractus opticus bestehen bei Läsionen des Corpus geniculatum externum, in welches der Tractus einmündet und bei der Unterbrechung des vorderen Abschnittes der Gratiolet'schen Sehstrahlung, welche vom äußeren Kniehöcker zur

Sehrinde des Hirnhauptlappens zieht. Auch bei der Ausschaltung dieser Abschnitte der Sehbahn besteht Hemionopsie ohne Maculaausparung. Anders bei der Unterbrechung der rückwärtigen Abschnitte der Sehstrahlung und bei Ausschaltung der Area striata selbst. Bei ihnen besteht Hemianopsie mit Ausparung der Macula. Dies beruht darauf, daß aus der Sehstrahlung in ihren rückwärtigen Abschnitten ein Faserkontingent

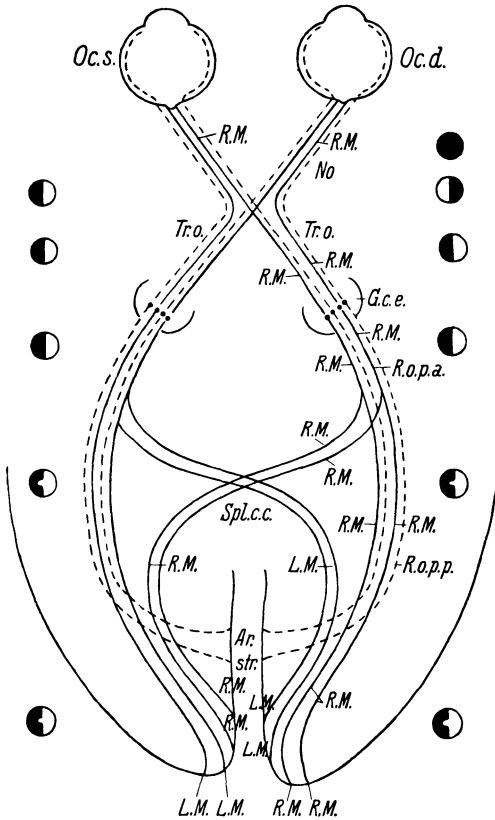


Abb. 70. Schematische Darstellung der optischen Leitungsbahnen.

abbiegt, durch das Splenium corporis callosi in die andere Hemisphäre übertritt, in die Sehstrahlung derselben eingeht und zur Area striata dieser anderen Hemisphäre gelangt. Diese übertretenden Balkenfasern sind der Macula und nur dieser zugeordnet und nicht den extramaculären Abschnitten der Retina. Jede Maculahälfte ist bi-hemisphäral gesichert. Dies wird zwar auch heute noch von vielen maßgebenden Autoren bestritten, aber es kann meines Erachtens kein Zweifel darüber obwalten, daß diese von Henschen und Wilbrandt aufgestellte und besonders von Lenz verfochtene Lehre zu recht besteht. Ich habe mehrfach nach totaler Excision der Area striata, ja des ganzen Hinterhauptlappens feststellen können, daß die Maculahälfte von vornherein ausgespart war.

Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung der folgende Fall. Es handelte sich um einen großen Tumor des linken Occipitallappens, ein Astrocytom. Ich habe den den Tumor bergenden gesamten Hinterhauptlappen bis dicht an das Splenium corporis callosi excidiert. Die Abtrennungslinie, welche in Abb. 71 dargestellt ist, erfolgte direkt hinter dem von der Cella media ins Unterhorn umbiegenden Plexus chorioideus. Unmittelbar nach der Resektion ging die hemianopische Trennungslinie mitten durch den Fixierpunkt hindurch, es bestand also keine Ausparung der rechten Maculahälften. Aber nach kurzer Zeit wurden die rechten Maculahälften funktionstüchtig, die Ausparung beträgt auch heute noch,  $2\frac{1}{2}$  Jahre nach der Intervention, etwa  $4^{\circ}$ . Das anfängliche

Fehlen der Aussparung war nur durch das postoperative Ödem bedingt, welches die unmittelbar vor der Excisionsfläche gelegenen Balkenfasern ergriffen hatte, mit dessen Rückgang wurden aber letztere wieder vollkommen funktionstüchtig.

Sobald die Unterbrechung der Sehstrahlung über das Splenium corp. call. nach vorne reicht, fehlt die Maculaaussparung, die vertikale Trennungslinie geht mitten durch den Fixierpunkt hindurch.

Nach der von mir vorgenommenen Excision eines großen Tumors des rechten Temporooccipitallappens, welcher bis in die Parietalregion



Abb. 71. Resektion des Occipitallappens, der Strich bezeichnet die Resektionslinie.

nach vorne reichte, ging die Hemianopsie und geht auch heute,  $1\frac{1}{2}$  Jahre nach der Entfernung des Tumors, ganz ohne jede Maculaaussparung einher.

Den strikten Beweis dafür, daß die der Macula dienenden Fasern aus der Sehstrahlung durch das Splenium corporis callosi auf die andere Seite übertreten, habe ich in einem Falle von Vierhügel tumor erbringen können, in welchem der rechte Occipitallappen hinter dem Splenium corporis callosi extirpiert wurde, außerdem aber auch zur Exposition der Vierhügel das Splenium des Balkens gespalten werden mußte. In diesem Falle ging die Trennungslinie der Hemianopsie von Anfang an mitten durch den Fixierpunkt und der Befund ist auch heute 5 Jahre nach der Operation der gleiche geblieben.

Die Sehsphäre (Area 17) umgibt bekanntlich die Fissura calcarina (Abb. 72); auf der Konvexität erscheint sie nur mit einem ganz schmalen

Bezirke am Hinterhauptspol (Abb. 72 b). Die einzelnen Abschnitte der Retina sind auf verschiedene Abschnitte der Area striata projiziert. Die corticale Macula nimmt den breitesten Bezirk ein, den Hinterhauptspol und die hinteren Abschnitte der Area striata an der Innenseite der Hemisphäre, wobei sie vornehmlich in der Tiefe der Fissura calcarina ausgebreitet ist. Die Netzhautperipherie ist in den vorderen Abschnitten der Area striata

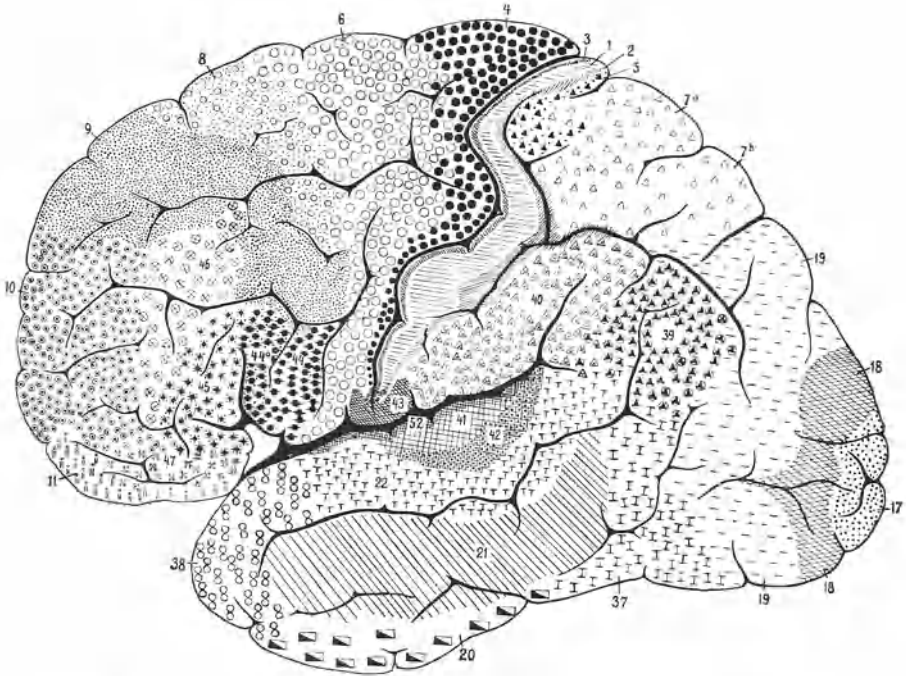


Abb. 72a.

Abb. 72a und 72b. Cytoarchitektonische Gliederung der menschlichen Großhirnrinde nach Brodmann

vertreten. Die untere Retinahälfte, d. h. also der obere Gesichtsfeldquadrant, ist in der Unterlippe der Calcarina, die obere Retinahälfte, d. h. der untere Gesichtsfeldquadrant, in der Oberlippe der Calcarina repräsentiert.

Reizt man mit dem faradischen Strom den Occipitalpol oder die hinteren Abschnitte der Area striata auf der Medialseite der Hemisphäre (Abb. 73a u. b), so hat der Kranke ein Photom, er sieht ein helles Licht gerade vor sich, das stille steht. Reizt man aber die vorderen Abschnitte der Calcarina, so erscheint das Skotom in der Gesichtsfeldperipherie und zwar bewegt es sich von außen her nach der Mitte zu, verschwindet, taucht wieder in der Peripherie auf, wandert wieder der Mitte zu und verschwindet wieder und so fort. Trifft der Reiz die Oberlippe der Cal-

carina, so kommt das Skotom von unten außen her, trifft er die Unterlippe, so kommt es von oben außen her.

Einseitige Läsionen des Poles oder des hinteren Abschnitts der Area striata erzeugen keinen Gesichtsfelddefekt wegen der bilateralen Versorgung der Macula, wohl aber fällt bei bilateraler Läsion dieser Abschnitte die Macula beiderseits aus. Wenn die Läsion die hinteren Abschnitte der Area striata umfaßt und dabei auf die Lippen der Calcarina übergreift, besteht ein Ausfall der maculanahen Abschnitte des Gesichtsfeldes. Die Abb. 74 zeigt den Gesichtsfelddefekt eines Kranken mit trauma-

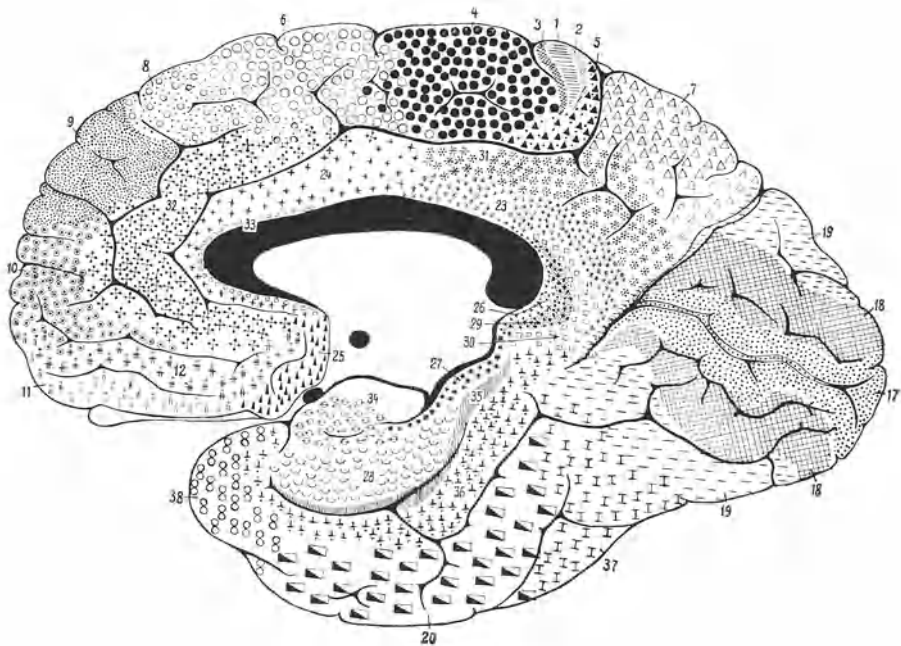


Abb. 72b.

tischer Verletzung des hinteren Abschnittes der Area striata; es besteht ein paramaculäres Skotom. Der Kranke litt an sehr häufigen epileptischen Anfällen, die stets mit optischer Aura begannen, die Photome kamen von links außen her; nach jedem Anfall bestand vorübergehend eine linksseitige Hemianopsie. Bei der Operation fand sich eine ausgehende Narbe (Abb. 75) an der Außenfläche der Hemisphäre bis an den Hinterhauptspol heran und an der Innenfläche der Hemisphäre die hintersten Teile der Calcarina umfassend. Nach der Excision der Narbe sind bei dem Kranken nie wieder Anfälle aufgetreten. Die Operation liegt 9 Jahre zurück.

Das Gegenstück bietet der folgende Fall. Auch hier traumatische Schädigung des Hinterhauptes. Epileptische Anfälle mit optischer Aura.

Der Gesichtsfelddefekt betrifft nur die äußerste Gesichtsfeldperipherie und zwar die unteren Quadranten (Abb. 76). Bei der Operation fand sich

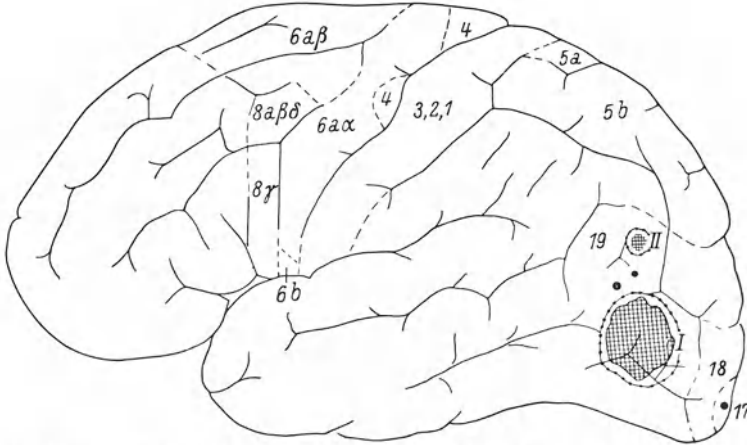


Abb. 73a. Traumatische Läsion des Occipitallappens. Bei faradischer Reizung des Occipitalpoles entsteht ein positives zentrales Lichtphotom; bei Reizung des Feldes 19 treten komplexe optische Halluzinationen auf.

ein Erweichungsherd im vordersten Abschnitt der Area striata und zwar in der Oberlippe derselben (Abb. 77). Bei faradischer Reizung un-

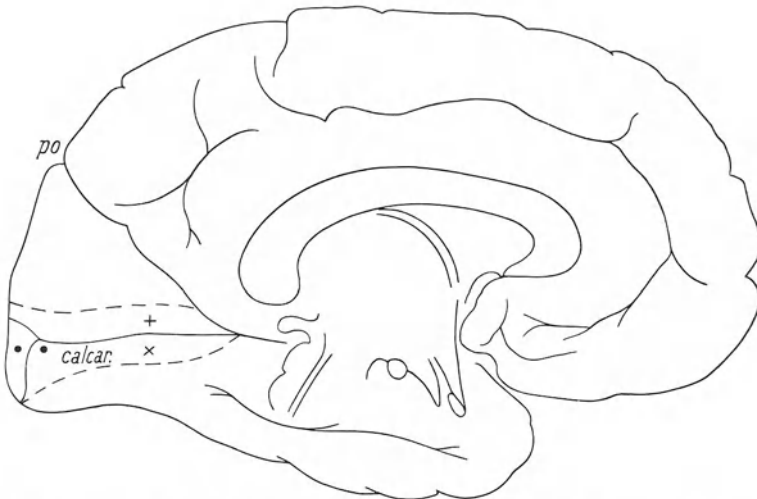


Abb. 73b. Innenseite der Hemisphäre der Abb. 73a. Bei Reizung der hinteren Calcarinaabschnitte •• entsteht ein zentrales Lichtphotom, bei Reizung der vorderen Abschnitte + x ein peripheres Skotom.

mittelbar dahinter trat ein Flimmerskotom auf, welches von unten außen her nach der Mitte zu herankam.

Läsionen der Oberlippe der Calcarina erzeugen eine untere Quadrantenhemianopsie, Läsionen der Unterlippe eine obere Quadranten-

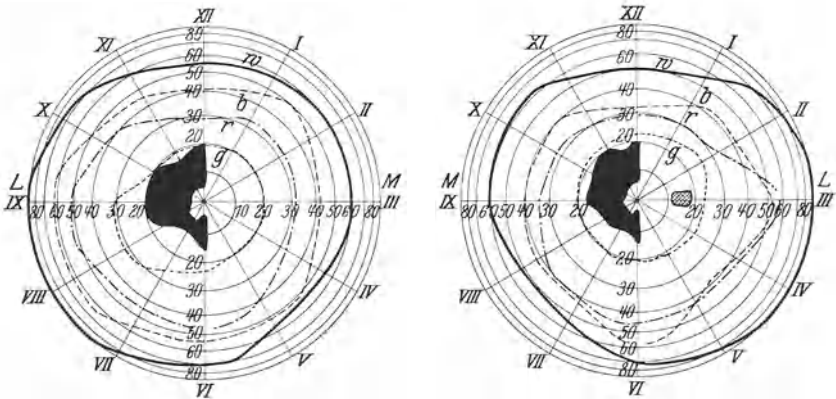


Abb. 74. Paramaculäres Skotom bei traumatischer Läsion des hinteren Teiles der Area striata.

hemianopsie. Abb. 78 zeigt einen Durchschuß durch beide Hinterhauptslappen, die oberen Lippen beider Calcarinae zerstörend. Abb. 79 zeigt den Gesichtsfelddefekt, die bilaterale untere Quadrantenhemianopsie.

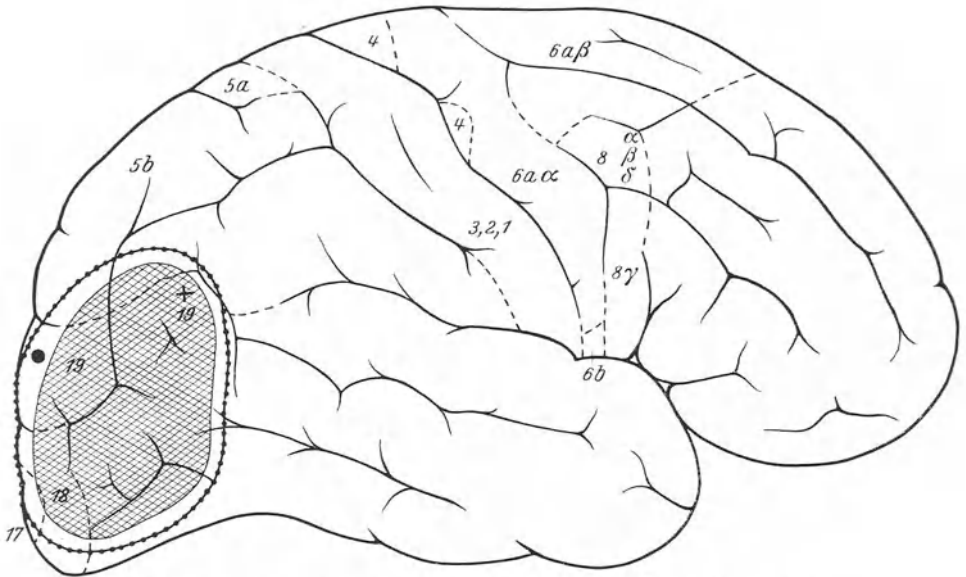


Abb. 75. Ausdehnung der traumatischen Läsion des Falles der Abb. 74.

Abb. 80 zeigt einen Durchschuß durch das Hinterhaupt unmittelbar in der Ebene des Tentorium cerebelli, die Oberfläche des Kleinhirns und



beide Unterlippen der Calcarina zerstörend. Der Gesichtsfelddefekt besteht in einer bilateralen oberen Quadrantenhemianopsie (Abb. 81).

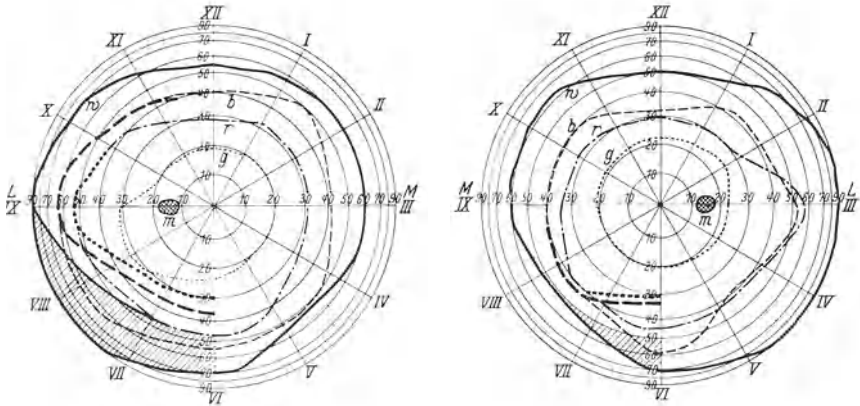


Abb. 76. Ausfall der peripheren Abschnitte der unteren Quadranten der linken Gesichtsfelder bei traumatischer Schädigung der vordersten Abschnitte der Calcarinaoberlippe.

Von besonderem Interesse ist der folgende Fall; er betrifft ein Mädchen von 11 Jahren, welches unter den Zeichen eines Hirntumors zu mir kam und als einziges greifbares Herdsymptom Anfälle bot, in welchen

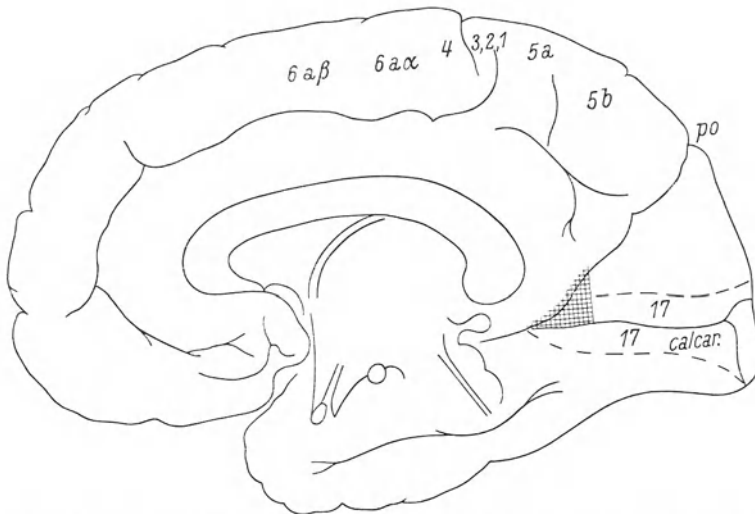


Abb. 77. Traumatische Läsion der Oberlippe der Calcarina im vordersten Abschnitt der Area striata.

plötzlich auf beiden Augen die oberen Gesichtsfeldhälften ausfielen, so daß es z. B. von einer vor ihm stehenden Person nur die untere Hälfte sah. Die Prüfung des Gesichtsfeldes ergab während eines solchen Anfalles eine

bilaterale obere Quadrantenhemianopsie. Ich nahm an, daß es sich um ein Meningeom handele, das vom Sinus rectus des Tentorium cerebelli ausgehend einen Druck auf die beiden Unterlippen der Calcarina ausübte. Ich fand aber bei der Operation einen Tumor des Oberwurms des Kleinhirns, welcher das Tentorium stark nach oben gedrängt hatte und die Unterflächen beider Occipitallappen stark komprimierte. Das Kind ist heute 7 Jahre post operationem bei völliger Gesundheit.

Auch in der Sehstrahlung sind die unteren Retinahälften in den unteren Lagen, die oberen Retinahälften in den oberen Lagen vertreten. Tumoren des Schläfelloppens, welche die Sehstrahlung von unten her drücken, erzeugen fast regelmäßig eine obere Quadrantenhemianopsie.

In dem Falle eines großen Meningeoms, das von der Basis der mittleren Schädelgrube ausging und sich von unten her in den rechten Schläfelloppens einbohrte, hatte der Kranke eine Stauungspapille, eine obere linksseitige Quadrantenhemianopsie und ein weiteres für die basalen Meningeome der mittleren Schädelgrube charakteristisches Symptom, rechtsseitige Anfälle von Schmerzen im Trigemiusgebiet. Leider verweigerte der Kranke zunächst jeglichen operativen Eingriff. 1 Jahr später kam er völlig blind wieder. Jetzt drängte er selbst auf die Operation. Die radikale Entfernung des apfelsinengroßen Tumors gelang gut und mit ihr eine weitgehende Wiederherstellung des Visus. Die Hemianopsie blieb bestehen.



Abb. 78. Durchschuß durch beide Occipitallappen, die Oberlippen beider Calcarinae zerstörend, nach Uthoff.

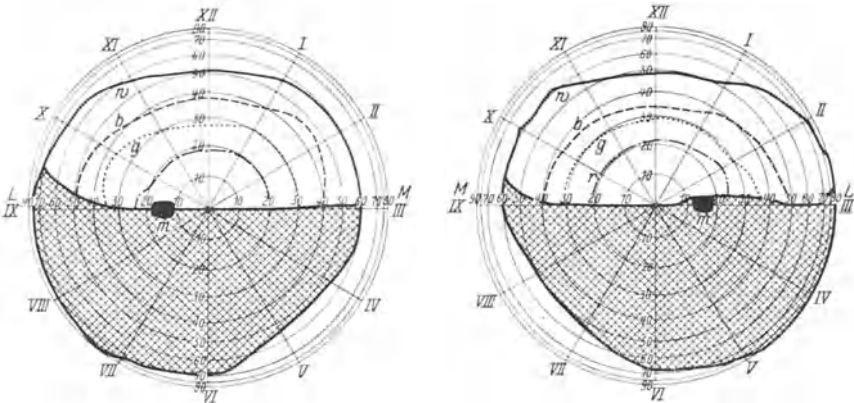


Abb. 79. Bilaterale untere Quadrantenhemianopsie nach Zerstörung der Oberlippen beider Calcarinae.



Abb. 80. Durchschuß durch das Hinterhaupt, die Unterlippen beider Calcarinae zerstörend.

außen die Durakonvexität und vorne der Plexus chorioideus der Cella media frei zutage lag. Vom Hinterhauptslappen war keine Spur mehr

In der Sehbahn ist von der Retina an bis zur Area striata hin das Lokalisationsprinzip auf das schärfste gewahrt und auf keinem anderen Gebiete ist wohl die topische Diagnostik so weitgehend gesichert.

Die einzige Doppelvertretung besitzt die Macula. Aber auch diese bilaterale Repräsentation gilt nur für die rückwärtigen Abschnitte der Sehbahn, nicht aber für den vorderen Abschnitt der Sehbahn. Gerade in diesem Gegensatze liegt, abgesehen von allen anderen topischen Einzelheiten, ein wichtiges lokaldiagnostisches Kriterium.

Von der oben aufgestellten These, daß nur die Macula an der bihämischen Vertretung partizipiere, nicht aber die Gesichtsfeldperipherie, kenne ich selbst nur eine einzige Ausnahme. Es handelt sich um eine junge Dame, der ich ein ungewöhnlich großes, faustgroßes Meningeom aus dem linken Hinterhauptslappen entfernt habe. Die Kranke hatte vor der Operation eine rechtseitige Hemianopsie, welche nach der Entfernung des Tumors vollständig bis auf den letzten Rest verschwand, obwohl der gesamte linke Hinterhauptslappen völlig zerstört war. Die Situation bei der Operation, nachdem der Tumor entfernt war, war die, daß unten das gesamte Tentorium cerebelli, innen der gesamte hintere Abschnitt der Falx cerebri,

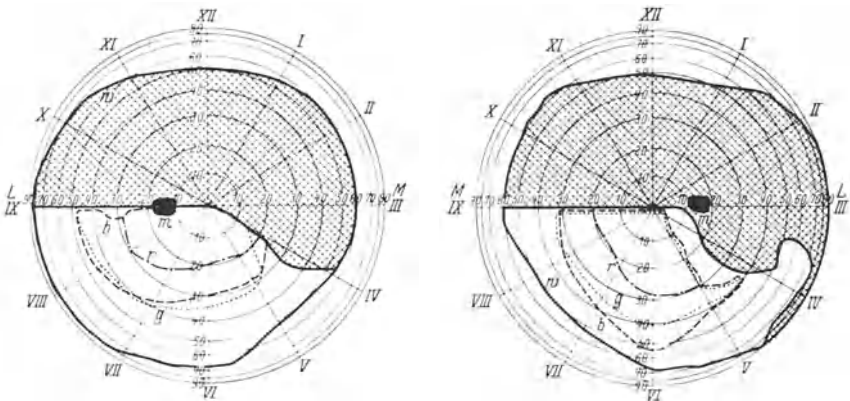


Abb. 81. Bilaterale obere Quadrantenhemianopsie nach Zerstörung der Unterlippen beider Calcarinae.

vorhanden. Es gibt hier meines Erachtens für das völlige Verschwinden der Hemianopsie keine andere Erklärung als die, daß eben ausnahmsweise die rechte Hemisphäre auch einmal die rechten Gesichtsfeldhälften in ihrer Gesamtheit repräsentiert. Zu berücksichtigen ist, daß es sich um eine jugendliche Person handelte.

Die gesamte Sehstrahlung endet in der Area striata. Die Area striata besitzt eine ganz spezifische cyto- und myeloarchitektonische Struktur. Das wesentliche Charakteristikum ist einmal die Verdoppelung der inneren Körnerschicht. Man sieht wie an einem ganz bestimmten Punkte der mit Bezug auf die Lamina granularis interna einschichtige Occipital-

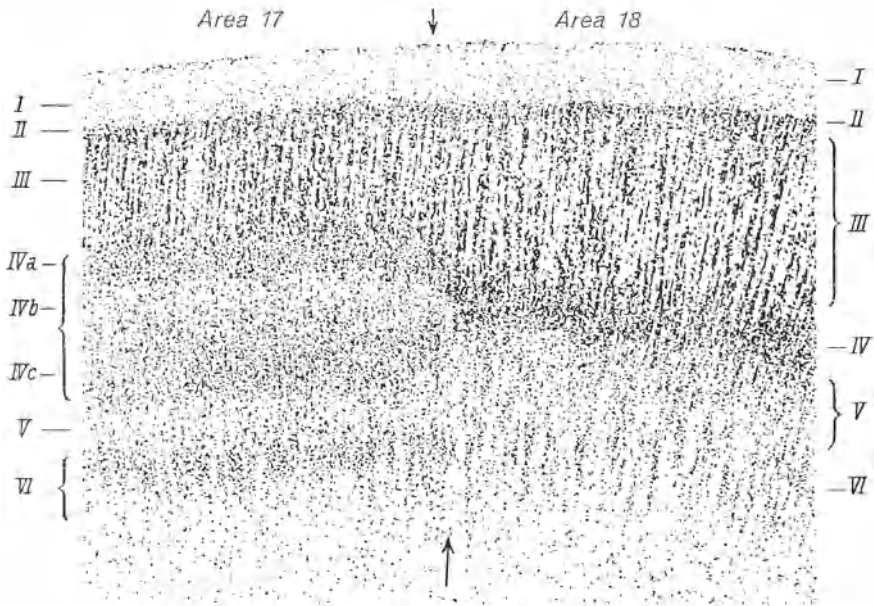


Abb. 82. Cytoarchitektonik der Area 17 und 18 nach Brodmann.

typus (Area 18) in den zweischichtigen Calcarinatypus (Area 17) übergeht (Abb. 82). Myeloarchitektonisch ist die Sehrinde erstens durch eine Lamelle dicker markhaltiger Nervenfasern, welche parallel zur Rindenoberfläche verlaufen und den Raum zwischen den beiden Lagen der inneren Körnerschicht einnehmen, charakterisiert. Dieser sogenannte Vicq d'Azyrsche Streifen ist bekanntlich schon am frischen Gehirn mit dem bloßen Auge als eine feine weiße Linie innerhalb der grauen Calcarinarinde zu erkennen. Im Markscheidenbild zeichnet er sich scharf ab (Abb. 83). Außerdem ist die Tangentialfaserschicht stark entwickelt.

Die gesamte Sehstrahlung endet in der Area striata. Es existieren zwar bisher beim Menschen keine Beobachtungen einer bilateralen ausschließlich auf die Area striata beschränkten destruktiven Läsion. Aber

beim Schimpansen hat Fulton die Area striata isoliert beiderseitig extirpiert. Die Tiere sind, soweit dies überhaupt zu beurteilen ist, total blind. Von dem Verhalten, welches nach analogen Excisionen beim Hunde beschrieben worden ist, daß er sich im Raum optisch zu orientieren vermag, ist beim Affen keine Rede.

Wenn nun auch die Sehstrahlung ausschließlich in der Area striata endet, so findet doch der optische Erregungsprozeß nicht etwa hier sein Ende, er breitet sich vielmehr auf die anstoßenden Rindengebiete, die Felder 18 und 19 aus und findet in diesen eine Ausgestaltung. Willbrand und Henschen haben bekanntlich die optischen Vorstellungen, das optische Gedächtnis, in diese der Konvexität ange-

Area 17

Area 18

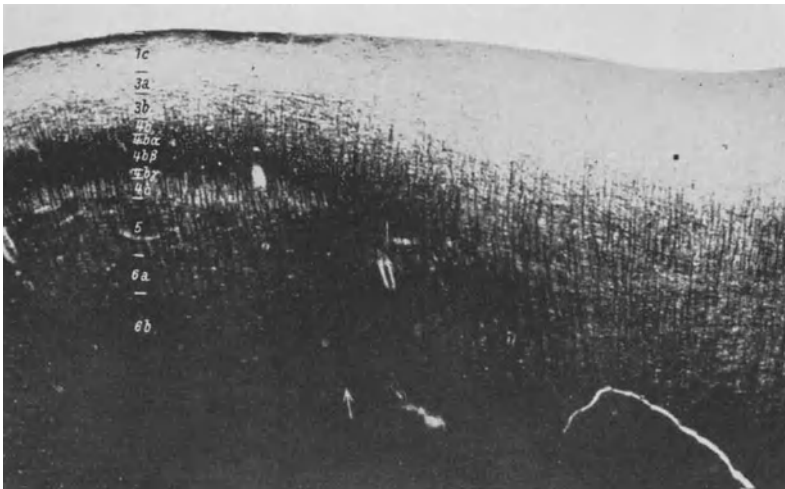


Abb. 83. Myeloarchitektonische Struktur des Feldes 17 und 18 nach Vogt.

hörigen Bezirke des Occipitallappens lokalisiert, eine Formulierung, welche allerdings auf beträchtliche Bedenken stoßen muß. Aber zum Sehakte stehen diese extrastriären Occipitalfelder irgendwie in Beziehung. Bei der elektrischen Reizung derselben treten optische Erlebnisse auf, dieselben besitzen sogar einen komplexeren Inhalt als die bei Reizung der Area striata auftretenden Photome. Die Area striata reagiert mit einfachen Lichterscheinungen, allenfalls werden Funken, Sterne, Blitze, Lichtbänder gesehen. Hingegen führt die Reizung des Feldes 19 zu viel inhaltreicheren Seherlebnissen.; da werden Figuren, Personen, schwarz oder bunt gekleidet, Tiere, Gegenstände, rauchende Feuerschlünde, ziehende Wolken usw. optisch erlebt.

Abb. 73 zeigt eine traumatische Läsion des linken Hinterhauptslappens. Der Kranke litt an epileptischen Anfällen mit ausgesprochener optischer Aura. Er sah Figuren, Tiere, Personen, Wolken; er hatte regel-

rechte Halluzinationen; einmal passierte es ihm, daß er zufällig ein Glas in der Hand hielt, als ein Anfall ausbrach; er stand mitten in der Stube und halluzinierte einen Tisch, auf welchen er das Glas absetzte, das natürlich zu Boden fiel. Wiederholt sprang er auf, weil er Schmetterlinge sah, die er zu fangen suchte. Bei der Operation fanden sich zwei Konusionsherde auf der Außenfläche des Occipitallappens. Die faradische Reizung des Occipitalpols rief ein einfaches Licht hervor, das gerade vor dem Patienten stillstand, bei Reizung des Feldes 19 traten dieselben komplexen Halluzinationen auf wie vor den epileptischen Anfällen. Er sah bei der Reizung wieder einen Schmetterling und schlug mit der Hand nach ihm. Die Excision der Narbe brachte die Anfälle ganz zum Schweigen.

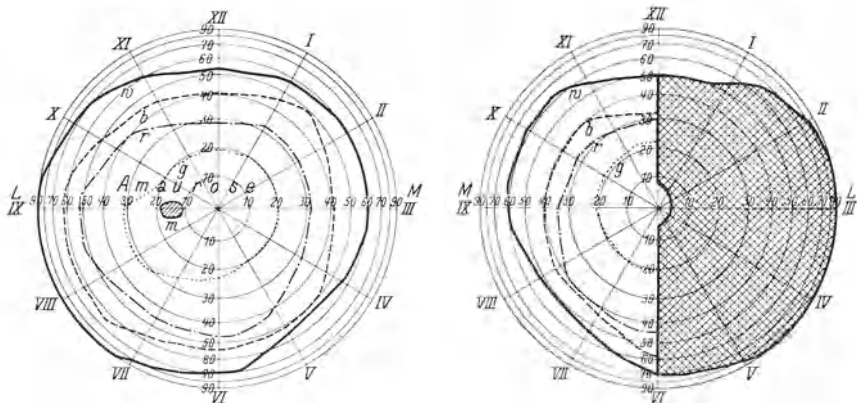


Abb. 84. Gesichtsfelddefekt nach Durchschuß durch die linke Schädelhälfte von vorn nach hinten, das linke Auge ist total amaurotisch, am rechten Auge besteht eine temporale Hemianopsie.

Abb. 75 stellt einen Fall von traumatischer Läsion des Hinterhauptslappens dar. Der Kranke litt an epileptischen Anfällen, die regelmäßig durch optische Halluzinationen eingeleitet wurden, er sah Tiere und schwarze Gestalten, die zum Teil auf dem Kopf standen, wiederholt sogar bestimmte Personen seiner Bekanntschaft, die immer von links her ins Gesichtsfeld eintraten. Bei der Operation fand sich eine ausgedehnte Verletzung der Außenfläche und des Poles des Hinterhauptslappens. Der Kranke sah bei der elektrischen Reizung des Feldes 19 farbige Kugeln, Tiere, Menschen und Fratzen. Nach der Excision der Narbe hat der Kranke in den seither verflossenen 9 Jahren nie wieder Anfälle gehabt.

Abb. 84 demonstriert den Gesichtsfelddefekt eines Kranken, das linke Auge ist total erblindet, auf dem rechten Auge besteht Ausfall der temporalen Hälfte des Gesichtsfeldes mit Maculaausparung. Ein Granatsplitter war in die linke Orbita eingedrungen, hatte die linke Hemisphäre passiert und war im Occipitallappen stecken geblieben (Abb. 85). Der Kranke litt an epileptischen Anfällen mit optischer Aura, er sah vornehmlich Tiere und Personen, welche auf dem Kopfe standen und von rechts her auf ihn zustürmten. Der Splitter wurde freigelegt und fand sich in der

Rinde auf der Konvexität des Occipitallappens eingebettet (Abb. 86), vom Narbengewebe umgeben. Bei der faradischen Reizung des Feldes 19



Abb. 85. Granatsplitter im linken Occipitallappen.

lebhaft Halluzinationen desselben Inhalts, wie vor den Anfällen. Seit der Entfernung des Splitters hat der Kranke nie wieder einen Anfall gehabt in den 9 Jahren, welche seither verflossen sind. Der Fall ist in einer besonderen Hinsicht recht eigenartig. Das Geschoß war, wie bemerkt, durch die linke Orbita eingedrungen und in den Hinterhauptslappen gelangt. Unterstellen wir eine geradlinige Geschoßbahn, so müßte es den gesamten Stabkranz des linken Stirn- und Scheitellappens durchquert haben und es wäre unverständlich, daß der Kranke von Anfang an weder eine Aphasie noch eine Hemiplegie noch eine Hemianästhesie gehabt hat. Das Röntgenbild (Abb. 85)

lebhaft Halluzinationen desselben Inhalts, wie vor den Anfällen. Seit der Entfernung des Splitters hat der Kranke nie wieder einen Anfall gehabt in den 9 Jahren, welche seither verflossen sind. Der Fall ist in einer besonderen Hinsicht recht eigenartig. Das Geschoß war, wie bemerkt, durch die linke Orbita eingedrungen und in den Hinterhauptslappen gelangt. Unterstellen wir eine geradlinige Geschoßbahn, so müßte es den gesamten Stabkranz des linken Stirn- und Scheitellappens durchquert haben und es wäre unverständlich,

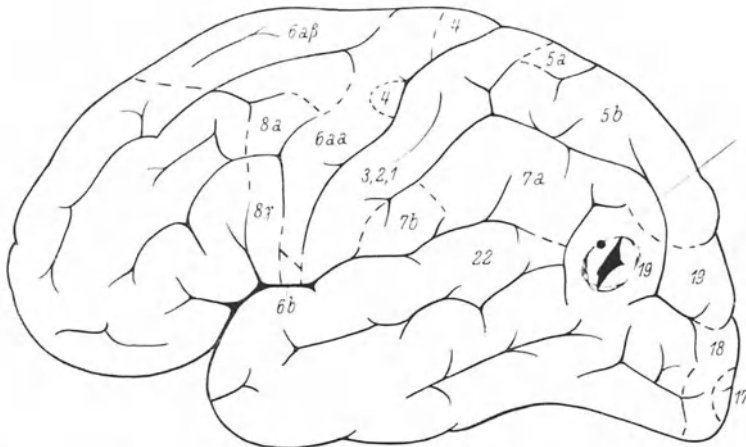


Abb. 86. Lage des Granatsplitters im Felde 19, bei elektrischer Reizung komplexe Halluzinationen.

gibt die Aufklärung. Das Projektil ist nicht gerade von vorn nach hinten durch die Hemisphäre, sondern an der Basis des Stirn- und Schläfe-

lappens entlang bis zu dem durch die Hinweislinie gekennzeichneten Punkte des Os occipitale, woselbst es seine Spuren hinterlassen hat, vorgedrungen, und es ist dann unter demselben Winkel, in dem es aufgeprallt ist, reflektiert worden und in die Konvexität des Occipitallappens gelangt. Es handelt sich um einen typischen Recochetteschuß.

Die geschilderten optischen Erlebnisse können von keiner anderen Hirnstelle durch faradische Reizung ausgelöst werden. Sie sind also feldgebunden. Das beweist die Zugehörigkeit des Feldes 19 zur Sehsphäre in weiterem Sinne. Offenbar unterliegen die vom Felde 17 dem Felde 19 übermittelten optischen Erregungen in letzterem einer weiteren Verarbeitung und Ausgestaltung.

Bekanntlich sollen Herde auf der Außenseite des Occipitallappens Seelenblindheit zur Folge haben, d. h. die Gegenstände werden zwar gesehen aber nicht ihrem Sinn und ihrer Bedeutung nach erkannt. Daß bei einseitigen Herden optische Asymbolie auftritt, trifft aber nach meiner Erfahrung nicht zu, sondern die Voraussetzung dafür ist die Beeinträchtigung aller Verbindungen der Sehsphäre mit der übrigen Großhirnrinde.

### Vegetative Leistungen.

#### Atmung.

Die Einatmung kommt zustande durch die Tätigkeit der Inspirationsmuskeln. Die Hauptinspiratoren sind die Intercostales und das Diaphragma. Bei Trennung des Rückenmarks oberhalb des 1. Thoracalsegmentes sind alle Intercostales gelähmt, gleichwohl ist die Atmung mittels des Diaphragmas noch ungleich. Derartige Fälle können sogar noch längere Zeit am Leben bleiben. Andererseits wissen wir, daß bei doppelseitiger Phrenicusausschaltung die Einatmung auffallend wenig beeinträchtigt ist. Selbst bei plötzlicher Ausschaltung des Zwerchfells und der Intercostales setzt sich die Atmung noch einige Weile als sogenannte Kopfatmung fort. Diese wird besonders bei Kompression des Markes im obersten Halsmark oder bei aufsteigender Landry'scher Paralyse beobachtet. Die Schultern werden dabei bei jedem Atemzuge durch die Trapezii- und die Sternocleidomastoidei hochgezogen, der Kopf wird zurückgereeckt, der Kiefer weit aufgesperrt, die Zunge vorgestreckt, die Nasenflügel blähen sich, das Platysma spannt sich stark an, die Glottis wird maximal erweitert. Wenn Sauerstoff gereicht wird, so kann das Leben durch diese Kopfatmung noch stundenlang erhalten werden. Ich habe während der Poliomyelitisepidemie 1932 eine Kranke beobachtet, bei welcher die Lähmung unter dem Bild der rasch aufsteigenden Landry'schen Paralyse verlief. Bei dieser Kranken waren zuletzt alle vom Rückenmark versorgten Muskeln total gelähmt, die Kranke atmete buchstäblich nur noch mit den von den Gehirnnerven versorgten Atemmuskeln und konnte in diesem Zustande durch künstliche Sauerstoffzufuhr noch fast 24 Stunden lebend erhalten werden. Die in Serienschnitten vorgenommene Untersuchung des Rückenmarks hat gezeigt, daß keine einzige Vorderhornzelle bis ins oberste Halsmark herauf erhalten war.



Die spinalen und bulbären Kerne der Atemmuskeln erhalten ihren Antrieb von dem übergeordneten Atmungszentrum im Hirnstamm. Außerdem gehen diesen Kernen Impulse vom Cortex cerebri zu. Das Atmungszentrum liegt in der Oblongata. Bei Reizung desselben kommt es zu stark forcierter, stertoröser Atmung, bei Lähmung desselben zur Apnoe. Davon kann man sich ohne weiteres bei Operationen in der hinteren Schädelgrube, welche die Oblongata in Mitleidenschaft ziehen, überzeugen. Das Atmungszentrum hat aber eine größere Ausdehnung, als gemeinhin angenommen wird. Es reicht bis zur Vierhügelgegend empor. Ja ich möchte besonders hervorheben, daß von keiner Stelle aus die Atmung so leicht beeinflußt, durch unvorsichtiges Manipulieren so leicht zum Stillstand gebracht werden kann, wie von der Vierhügelgegend aus. Die Atemlähmung ist bei allen Operationen, bei denen die Vierhügel exponiert und ein daselbst gelegener Tumor entfernt werden soll, die Hauptgefahr. Die Gefahr ist hier noch viel größer als an der Oblongata. Andererseits erfährt bei langsam progredienter Ausschaltung der Vierhügel die Atmung keine nennenswerte Beeinträchtigung, wie dies Fälle von sogenannter Enthirnungstarre des Menschen lehren. Der in den oralen Abschnitten der Brücke gelegene Teil des Atmungszentrums ist also als entbehrlich anzusehen, sofern seine Ausschaltung nicht akut erfolgt.

Wir wissen, daß das vollkommen aus seinem Verbande mit dem übrigen Zentralnervensystem herausgelöste Rückenmark zu weitgehenden koordinierten Reflexleistungen fähig ist. Wir wissen ferner, daß die Atmung nicht nur durch Erregungen zustande kommt, welche der Gasgehalt des Blutes im Atmungszentrum des Hirnstamms entstehen läßt, sondern daß Reflexe in den Gang der Atmung eingreifen. Ich erinnere nur an die Selbststeuerung der Atmung von Breuer und Hering und an die propriozeptiven Eigenreflexe der Atemmuskulatur, welche besonders Fleisch näher studiert hat. Bei der Totaltrennung des Markes im Bereiche des untersten Halsmarkes entfällt jede Möglichkeit des Antriebes der Intercostalmuskeln vom Atmungszentrum her. Die Atmung wird zunächst allein durch das Diaphragma und die kranialen Hilfsmuskeln bestritten. Die Lähmung der Intercostales springt vor allem durch die fehlende Rippenhebung und die inspiratorische Einziehung der Intercostalräume in die Augen. In dem Maße aber als der abgetrennte Teil des Rückenmarks seine Eigentätigkeit wiedergewinnt und seine Reflexleistungen zu verrichten beginnt, partizipieren auch die Intercostalmuskeln wieder an der Atmung, ebenso die Bauchmuskeln an der Expiration, und zwar in einem Grade, der, wenn man die Atmung eines solchen Kranken betrachtet, niemals die völlige Quertrennung des Markes vermuten lassen würde. Die lebhafteste Wiederanteilmahme der Intercostalmuskeln und Bauchmuskeln an der Atmung kann nur so erklärt werden, daß eine Selbststeuerung der Atmung durch rein spinale Reflexe im Spiele ist, oder daß der spezifische Reiz, der O/CO₂-Gehalt des Blutes auch an Rückenmarkselementen wirksam angreift, und sie zur Impulsabgabe an die Atemmuskeln unmittelbar veranlaßt. Wie dem auch im

einzelnen sein mag, auf jeden Fall vermag das Rückenmark von sich allein aus wirksam in den Akt der Atmung einzugreifen.

Wenn die Totaltrennung des Markes oberhalb des Phrenicuskerneln gelegen ist, so erlischt ausnahmslos das Leben infolge von Atemlähmung fast unmittelbar. Es ist aber nicht gesagt, daß, wenn es gelänge, das Individuum über die erste Periode des Zusammenbruchs der Arbeitsgemeinschaft, welche das bulbäre Atemzentrum und die spinalen Atemmuskelkerne bilden, hinwegzubringen, daß dann nicht der medulläre Partner wieder soweit aktiv werden könnte, daß er allein die Atemtätigkeit bestreiten könnte.

Die Atmungsbahnen, welche vom Atemzentrum zu den spinalen Atemmuskelkernen herabziehen, haben im Rückenmarksquerschnitt eine diffuse Lagerung. Nach der bilateralen Durchtrennung der vorderen Rückenmarkshälfte partizipieren die aus den infraläsionellen Marksegmenten versorgten Muskeln in völlig normaler Weise an der Atmung. Man hat sich lange Zeit aus Furcht vor der Atemlähmung gescheut, eine bilaterale Chordotomie im Bereiche des obersten Halsmarkes auszuführen. Ich konnte aber zeigen, daß diese Gefahr nicht besteht. Ich habe in zwei Fällen ganz hochgelegene doppelseitige Chordotomien im obersten Halsmark ausgeführt, ohne daß die Atmung im geringsten beeinträchtigt worden wäre.

In die Atmung greift auch der Cortex cerebri ein, wir können die Atmung jederzeit willkürlich beeinflussen, vertiefen oder anhalten. Dieser Einfluß geht von den motorischen Rindenfeldern aus. In der vorderen Zentralwindung sind Foci für die Inspiratoren, das Diaphragma und die Intercostalmuskeln sowie für die Expiratoren, die Bauchmuskeln festgestellt. Bei akuter Unterbrechung der cortico-spinalen Leitungsbahnen einer Hemisphäre bleibt bei der Atmung der Thorax auf der Seite der Lähmung hinter der nichtgelähmten Seite zurück. Das gilt sowohl für die ruhige Atmung wie insbesondere für die willkürlich beeinflusste forcierte Atmung. Im Residuärstadium der Hemiplegie ändert sich das Bild in der Regel dahin, daß bei ruhiger Atmung ein Zurückbleiben der gelähmten Thoraxhälfte nicht mehr besteht, wohl aber bei willkürlich forcierte Atmung. In manchen Fällen, besonders solchen von infantiler cerebraler Hemiplegie fällt auf, daß die Thoraxexkursionen auf der Seite der Lähmung bei ruhiger Atmung sogar etwas größer sind als auf der gesunden Seite, bei willkürlich forcierte Atmung dagegen hinter letzterer zurückbleiben. Die größeren Exkursionen bei ruhiger Atmung dürften wohl auf die Steigerung der in die Atmung eingreifenden spinalen Atemreflexe zurückzuführen sein.

#### Thermoregulation.

Die menschliche Pathologie bestätigt durchaus die von Krehl und Isenschmidt und besonders von Keller am Tier festgestellte Tatsache, daß ein Zentrum der Thermoregulation im Hypothalamus gelegen ist. Der spezifische Reiz für die dort gelegenen Elemente ist die Bluttempe-

ratur. Das Zentrum wird von vielen Autoren in die Tuberkerne verlegt, doch ist diese enge Lokalisation noch keineswegs gesichert. Manche Autoren sind der Ansicht, daß ein Kühlzentrum und ein Heizzentrum zu unterscheiden ist, ersteres soll dem parasympathischen Anteil des Hypothalamus (N. supraopticus und N. tuberis), letzteres dem sympathischen Zentrum, dem N. periventricularis entsprechen. Die klinischen Tatsachen, welche für die Existenz eines thermoregulatorischen Zentrums im Hypothalamus sprechen, sind folgende: Krankheitsprozesse am Boden des dritten Ventrikels, Tumoren, Blutungen, Entzündungen in dieser



Abb. 87. Carcinommetastase im Tubergebiet.

Gegend erzeugen nicht selten eine Störung der Thermoregulation und zwar fast regelmäßig in Form einer erheblichen Hyperthermie.

Abb. 87 zeigt eine Ca-Metastase im Tubergebiet, die Kranke hatte unmittelbar vor ihrem Tode einige Zeit an hohem Fieber vom Charakter des zentral bedingten nervösen Fiebers (siehe später) gelitten, für welches irgend eine Ursache im Körper nicht eruiert werden konnte.

Abb. 88 zeigt im Bereiche des Nucleus paraventricularis eine entzündliche Infiltration, einen Herd im Rahmen einer multiplen Sklerose. Der Kranke hatte vor dem Tode monatelang an Fieberanfällen gelitten, welche regelmäßig nachmittags zwischen 4 und 5 Uhr einsetzten; die Temperatur stieg bis 40 und 41°, hielt mehrere Stunden an und ver-

schwand dann fast schlagartig unter ganz abundanten Schweißausbrüchen und kollapsartigen Erscheinungen.

Am ausgesprochensten sind diese hypothalamischen Hyperthermien unmittelbar nach operativen Eingriffen an der Infundibularregion; besonders kommen Tumoren der Hypophyse oder suprasellare Tumoren in Betracht, welche von unten her gegen das Infundibulum drängen und



Abb. 88. Entzündliche Infiltration des N. paraventricularis.

bei denen durch die Manipulationen an dem Tumor, der auf transfrontalem Wege freigelegt und von vorne her angegangen wird, eine mechanische Einwirkung auf den Boden des dritten Ventrikels ausgeübt wird. Ich habe dieselbe Hyperthermie aber auch auftreten sehen, wenn man von oben her durch den Balken, den Seitenventrikel und das Foramen Monroi in den dritten Ventrikel eindringt und den Boden desselben durch daselbst vorgenommene Manipulationen wie das Auswischen von Blutgerinnsel

drückt. Im Anschluß an diese Prozeduren klettert die Temperatur nicht selten sehr rasch auf  $40^{\circ}$ ,  $41^{\circ}$ ,  $41, 2$ ,  $3$ ,  $4$ ,  $5$ ,  $6$ ,  $7$ ,  $8^{\circ}$  in die Höhe und meist tritt in dieser Hyperthermie der Tod ein.

Diese hypothalamische Hyperthermie ist durch zwei Besonderheiten ausgezeichnet. Es besteht die ganze Zeit hindurch eine auffallende Blässe und Kühle der Haut, die oberflächlichen Blutgefäße sind maximal konstringiert, die Haut ist völlig trocken, es besteht keine Spur von Schweißsekretion. Puls und Atmung sind nicht beschleunigt. Mit einem Worte alle Pforten der Wärmeabgabe sind geschlossen. Trotz der hohen Temperaturen besteht auffallendes Wohlbefinden des Kranken, erst unmittelbar ante obitum treten Zeichen des Unbehagens auf. Es besteht keine Leukocytose. Zweitens ist diese zentrale Hyperthermie so gut wie unbeeinflussbar durch alle antipyretischen Maßnahmen, durch antipyretische Pharmaca, durch kalte Einpackungen, sogar die intraventrikuläre Injektion von Pituitrin hat sich als wirkungslos erwiesen.

Dieselbe Hyperthermie tritt nicht selten bei ausgiebiger Eröffnung des Ventrikelsystems, wenn vorher eine erhebliche Liquoransammlung bestand und nun durch den starken Liquorabfluß eine plötzliche erhebliche Druckdifferenz gesetzt wird, auf, sei es, daß man den Balken auf mehrere Zentimeter Länge spaltet, sei es, daß man bei Verschuß des Foramen Magendi die Cisterna cerebello-medullaris und den vierten Ventrikel eröffnet. Offenbar werden durch die plötzliche intraventrikuläre Druckverschiebung die Gebilde am Boden des dritten Ventrikels beeinflusst und in ihrer Tätigkeit gestört. Diese Hyperthermie ist aber in der Regel nicht so hochgradig wie die erst besprochene und fast stets heilbar. Im übrigen hat sie aber dieselben Eigenschaften.

Intraventrikuläre Jodinjektionen erzeugen manchmal kurzfristige maximale Hyperthermie, welche aber sehr schnell wieder verschwindet.

Sehr viel seltener als die Hyperthermie ist bei Erkrankungen der Infundibularregion das Gegenteil, die Hypothermie. Ich habe dieselbe nur in zwei Fällen beobachtet; besonders ausgesprochen war sie in einem Falle von großem Hypophysentumor, in welchem die Kranke wochenlang  $34^{\circ}$  bis  $35^{\circ}$  C rectal maß, dabei sehr schlecht regulierte, bei Abkühlung sank die Temperatur stark ab und holte nur langsam bei Erwärmung wieder auf. Dabei schlief die Kranke fortwährend und mußte zu jeder Mahlzeit geweckt werden. Diese anhaltende Hypothermie wurde gelegentlich durch kurze Phasen von Hyperthermie unterbrochen, die 1 bis 2 Tage anhielten, dann aber wieder der früheren Hypothermie Platz machten.

Pituitrininjektionen in den Ventrikel erzeugen, wie Cushing gezeigt hat, eine erhebliche Hypothermie, verbunden mit starker Schweißsekretion starker Vasodilatation der gesamten Körperoberfläche, Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung. Es besteht das direkt umgekehrte Bild wie bei mechanischer Reizung des Hypothalamus.

Die zweite Form der Hyperthermie nervösen Ursprunges beobachten wir bei Quertrennungen des Halsmarkes, während tiefere Quertrennungen

im Bereiche des mittleren und unteren Brustmarkes die Hyperthermie vermissen lassen. Die Temperatur klettert bald nach dem Trauma in die Höhe bis  $41^{\circ}$  und darüber, bis dann der Tod in der Hyperthermie eintritt. Diese spinale Hyperthermie zeigt genau die gleichen Eigentümlichkeiten wie die hypothalamische mit einem Unterschied, es besteht eine ausgesprochene Vasodilatation der gesamten Körperoberfläche. Diese ist die Folge der mit jeder Marktrennung verbundenen initialen Vasokonstriktorenlähmung.

Die medulläre Hyperthermie ist die Folge der Unterbrechung der von den hypothalamischen Zentren der Thermoregulation zu den medullären Erfolgsapparaten absteigenden Bahnen. Diese verlaufen zum guten Teil im Vorderseitenstrang. Nach einer im Halsmark oder obersten Brustmark (Th 1, Th 2) vorgenommenen bilateralen Chordotomie steigt die Temperatur nicht selten auf  $39^{\circ}$ ,  $40^{\circ}$ ,  $41^{\circ}$ , kehrt aber in der Regel bald zur Norm zurück, ein Hinweis, daß auch die anderen Rückenmarkstränge Bahnen enthalten, die der Thermoregulation dienen. Aber die Temperaturregulierung bleibt noch längere Zeit danach extremeren Ansprüchen gegenüber nachweislich gestört.

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß bei der Totaltrennung des Halsmarkes trotz der starken Vasodilatation, die doch im Dienste der Wärmeabgabe steht, die Temperatur gleichwohl immer höher klettert. Maßgebend ist, daß keine Spur von Schweißsekretion besteht. Die Wärmeabgabe durch einfache Strahlung ist offenbar ganz ungenügend, wenn die Abkühlung durch Verdunstung ganz fehlt. Daß das Fehlen der Schweißsekretion bei der spinalen Hyperthermie eine entscheidende Rolle spielt, geht meines Erachtens daraus hervor, daß bei den Totaltrennungen des Markes im Bereiche des mittleren Brustmarkes, bei denen die Hyperthermie ausbleibt, die oberen Körperpartien, Kopf, Hals, Arme eine vikariierende gesteigerte profuse Schweißsekretion aufweisen. Bei der Totaltrennung des Markes in der Höhe von Th 2 genügt das einzige in Betrieb bleibende kleine Schweißfeld, Kopf-Hals, trotz enormer Sekretion nicht, um die Temperatur im Gleichgewicht zu erhalten. Für die Bedeutung der Schweißsekretion spricht ferner vor allem die Tatsache, daß, wenn der Kranke mit Quertrennung des Halsmarkes nicht an der Hyperthermie oder an Atemlähmung zugrunde geht, daß dann mit dem Momente, in welchem die infraläsionellen Marksegmente ihre Eigentätigkeit aufnehmen, und damit die Schweißdrüsen ihre Tätigkeit wieder gewinnen, manchmal schlagartig unter starkem Schweißausbruch am ganzen Körper die Temperatur zur Norm, ja unter die Norm, abfällt.

Besonders eindrucksvoll ist in dieser Hinsicht das Verhalten des Organismus, wenn zur Rückenmarkdurchtrennung irgend eine der zahlreichen komplizierenden Erkrankungen z. B. die Cystopyelitis oder Decubitalulcerationen hinzutreten. Unter dem Einflusse der von diesen ausgehenden septischen Intoxikationen beobachtet man bei den Kranken regelrechte Anfälle von Schüttelfrost. Während die Temperatur ansteigt und die thermoregulatorischen Zentren des Zentralnervensystems sich

auf ein höheres Niveau einstellen, ist auch die Haut der infraläsionellen Körpermetameren blaß und eiskalt, die Piloarrektoren sind maximal kontrahiert, von Schweißsekretion besteht keine Spur. Ja, es können während des Schüttelfrostes die sonst durch mechanische Reize der infraläsionellen Körperbezirke so leicht auslösbaren Schweißreflexe jetzt nicht provoziert werden. In dem Moment aber, in dem das Fieber seinen Höhepunkt erreicht hat, und der Organismus zu regulieren beginnt, setzt eine profuse Schweißsekretion am ganzen Körper, auch in den infraläsionellen Dermatomen ein.

Es bleibt angesichts dieser Tatsachen gar nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß auch das Rückenmarksgrau ebenso wie das hypothalamische Zentrum auf die Bluttemperatur reagiert und je nach dem Steigen oder Fallen derselben die adäquaten Mechanismen der Regulation von sich aus spielen läßt. Das hypothalamische Zentrum und das Rückenmarksgrau bilden eine Arbeitsgemeinschaft im Dienste der Temperaturregulierung. Fällt das erstere plötzlich aus oder wird es in seiner Tätigkeit gestört, so wird zunächst der Arbeitsverband leistungsunfähig, die Temperaturregulierung liegt danieder, aber nach einiger Zeit rafft sich der abgetrennte Rückenmarksteil wieder so weit auf, daß er selbständig an der Regulation teilnimmt und unter Umständen diese für die von ihm abhängigen Körperabschnitte allein bestreitet.

### Hirnstamm und Psyche.

Das Problem Hirnstamm und Psyche steht seit geraumer Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Die einschlägigen Tatsachen sind kurz folgende. Bei zahlreichen Erkrankungen des Hirnstamms, bei Entzündungen und Blutungen des zentralen Höhlengraus, bei Tumoren der Regio hypothalamica selbst, oder bei solchen innerhalb des dritten Ventrikels kommen sehr oft pathologische Schlafzustände zur Beobachtung. Man spricht bekanntlich von einem Schlafzentrum und verlegt dasselbe im allgemeinen in das centrale Höhlengrau des Aquädukts und des hinteren Abschnittes des dritten Ventrikels. Nach meinen Erfahrungen sind aber diese Abschnitte gar nicht diejenigen, von welchen beim Menschen Schlafzustände am leichtesten ausgelöst werden können, sondern das ist die Medulla oblongata. Bei zahlreichen Operationen in der hinteren Schädelgrube, bei denen ich das verlängerte Mark freigelegt habe, habe ich sehr oft unter dem Einfluß der die Oblongata in Mitleidenschaft ziehenden operativen Manipulationen ein außerordentlich charakteristisches Syndrom auftreten sehen, das ich als „akutes Oblongatasyndrom“ bezeichnet habe. Der Kranke erklärt: „Ich habe solchen Durst, ich bin so müde!“ und wenige Augenblicke darauf schläft er ein. Es handelt sich dabei zunächst um einen echten Schlafzustand, aus welchem der Kranke durch einen äußeren Reiz ohne weiteres erweckt werden kann, um aber sofort wieder einzuschlafen, sobald man ihn sich selbst überläßt. Das Zustandsbild ist ausnahmslos reversibel; wenn man die operativen Manipulationen für eine Weile einstellt, so wacht der Kranke wieder auf

und bleibt alsdann wach. Führt man aber mit den Manipulationen fort, so geht der Schlaf sehr leicht in einen Zustand über, aus welchem der Kranke durch äußere Reize nicht mehr erweckt werden kann, in den Zustand des regelrechten Comas. Von keiner einzigen Stelle des Hirnstammes aus kann das Bewußtsein so leicht ausgeschaltet werden, wie von der Oblongata aus.

Bei diesem Vorgang der künstlichen Schlaferzeugung bzw. der völligen Ausschaltung des Bewußtseins handelt es sich meines Erachtens um ein Reizphänomen, um den Effekt der mechanischen Reizung eines in der Oblongata gelegenen nervösen Substrates von ungeheurer Empfindlichkeit. Denn parallel mit oder unmittelbar nach dem Eintritt der Bewußtlosigkeit setzen die typischen Zeichen der Reizung anderer Oblongatagebilde ein, der Reizung des Atmungszentrums, die in dem schnarchenden stertorösen Charakter der Atmung zum Ausdruck kommt und der Reizung des visceralen Vaguskernelnes in Gestalt ausgesprochenen Druckpulses und Erbrechens.

Der gleiche Effekt der mechanischen Beeinflussung, erst Schlaf, dann Bewußtlosigkeit, kann auch von der Regio quadrigeminalis aus erzielt werden, aber wie gesagt bei weitem nicht so leicht wie von der Oblongata aus.

Die zweite für unser Problem bedeutungsvolle Tatsache ist die, daß bei mechanischer Beeinflussung der vorderen Abschnitte des Hypothalamus, wie sie bei operativen Eingriffen an Tumoren der Regio chiasmatis, welche das Infundibulum von unten her komprimieren, und welche wir operativ stets auf transfrontalem Wege von vorne her angehen, stattfindet, das gegenteilige psychische Zustandsbild auftritt, eine lebhafte Erregtheit, ein typisches maniakalisches Syndrom mit expansivem Bewegungs- und Rededrang und mit ausgesprochener Ideenflucht. Bei einem meiner Kranken, den ich wegen eines suprasellaren Craniopharyngeoms, das von unten her gegen den Boden des dritten Ventrikels andrängte, auf dem angegebenen Wege an den Tumor gelangt war, setzte in dem Augenblicke, als ich an dem Tumor zu manipulieren begann, die lehafteste Manie ein. Der Kranke erging sich in einen förmlichen Redeschwall, Zitate aus der lateinischen, griechischen und hebräischen Sprache überstürzten einander in wildem Durcheinander. Auf jedes Wort, das von meiner Seite fiel, reagierte er mit einem ideenflüchtigen Redeschwall: Als ich einen „Tupfer“ verlangte, reagierte er: Tupfer, Tüpfel, Hupfer, Hüpfel, hüpfen sie mal, *ὄδωρ*. Als ich das „Messer“ verlangte, reagierte er. „Messer, messer, Metzger. Sie sind ein Metzger, ein Metzler, das ist ja ein Gemetzler, metzeln Sie doch nicht so, messen Sie doch, Sie messen ja nicht, Herr Professor, profiteor professus sum profiteri“. Alle diese manischen Reaktionen waren streng abhängig von den Manipulationen am Tumor selbst und der damit verbundenen Beeinflussung des Bodens des dritten Ventrikels. Von keiner anderen Stelle der Nachbarschaft aus wurden sie ausgelöst.

Den strikten Beweis, daß dieses maniakalische Syndrom tatsächlich vom Boden des dritten Ventrikels seinen Ausgang nimmt, konnte ich in



einem Falle erbringen, in welchem ich wegen eines Plexuspapilloms von oben her zwischen Falx cerebri und medialer Hemisphärenfläche durch den Balken hindurch in den rechten Seitenventrikel eindrang. Bei der Entfernung des erbsengroßen Papilloms kam es zu einer Blutung, welche sich in das Innere des dritten Ventrikels ergoß. Als ich nun die Blutkoagula entfernte und dabei den Boden des dritten Ventrikels mehrmals mit dem Tupfer auswischte, entstand eine lebhaft maniakalische Erregung. Der Kranke, der sein ganzes Leben lang die Ruhe und Selbstbeherrschung in Person gewesen war, schwatzte plötzlich darauf los, die den Puls kontrollierende Assistentin bezeichnete er als seine Freundin, mir versprach er jeden Sonntag einen Hasen zu schicken, 100 Hasen sofort, wenn ich ihm und seiner Freundin ein gutes Zimmer besorgen würde. Es sei ein Skandal, daß er vor einem halben Jahr auf der Jagd einen Hasen verfehlt habe. Tatsächlich traf dies zu, infolge der damals bei dem Kranken auftretenden Diplopie, dem ersten Zeichen seiner Erkrankung.

Analoge Beobachtungen habe ich so oft gemacht, daß an der Tatsache, daß durch mechanische Beeinflussung des vorderen Abschnittes des Hypothalamus ein maniakalisches Zustandsbild experimentell ausgelöst werden kann, nicht mehr gezweifelt werden kann. Nun bin ich selbst weit entfernt, aus solchen Beobachtungen etwa die Schlußfolgerung zu ziehen, das Bewußtsein und seine Zustände säßen im Hirnstamm, wie dies von mancher Seite her zum Ausdruck gebracht worden ist. An der Entthronung des Cortex cerebri in seiner Bedeutung für die Bewußtseinsvorgänge werde ich mich nicht beteiligen. Aber so viel läßt sich doch mit einiger Bestimmtheit sagen, daß es gelingt, von zwei verschiedenen Stellen des Hirnstammes aus die Tätigkeit des Cortex als des Substrates derjenigen neurodynamischen Prozesse, welche unseren Bewußtseinsvorgängen zugeordnet sind, in entgegengesetzter Richtung zu beeinflussen. Von der Rautengrube und der Regio quadrigeminalis und vielleicht auch noch vom hinteren Abschnitt des dritten Ventrikels aus wird der Cortex gehemmt, in Schach gehalten, ausgeschaltet, vom vorderen Abschnitt des Hypothalamus aus wird er eingeschaltet, geschürt, entflammt. Je nachdem, ob der Antriebsort oder der Bremsort durch den Krankheitsprozeß gereizt oder lahmgelegt wird, müssen naturgemäß entgegengesetzte Zustandsbilder entstehen und so verstehen wir, daß Schlafzustände und comatöse Zustände auch bei Tumoren der vorderen Gegend des Hypothalamus so oft beobachtet werden, anderseits bei Lähmung der entsprechenden quadrigeminalen Substrate das maniakalische Syndrom auftritt.

Nun ist aber noch ein anderes psychisches Zustandsbild bei Prozessen im Hypothalamus so oft beobachtet worden, daß an der topistischen Beziehung desselben zum Hypothalamus nicht gezweifelt werden kann. Das ist das Korsakowsche Syndrom, der amnestische Symptomenkomplex (Gamper). Ein von mir beobachteter Kranker litt an einer typischen Korsakowschen Psychose, die 3 Jahre lang bestand. Im Krankenhaus Einbaumstraße wurde von Frau Dr. Wolff-Lühr vermutet, daß es sich um einen Tumor des dritten Ventrikels

handeln möge. Ich konnte die Diagnose durch Ventrikulographie bestätigen und fand, als ich durch den Balken von oben her in den Ventrikel vordrang, das rechte Foramen Monroi verlegt durch einen kirschgroßen cystischen Tumor, welcher aus dem dritten Ventrikel hervorragte. Er wurde entfernt, es handelte sich um eine Ependymcyste, welche von der rechten Wand des dritten Ventrikels ausging. Der Kranke ist von seiner Psychose vollkommen geheilt.

M. D. u. H. ! Ich bin am Ende meiner Ausführungen. Ich konnte naturgemäß nur Streiflichter auf das umfangreiche Problem der Lokalisation im Nervensystem werfen. Aber vielleicht runden sich doch die Linien und Punkte, die ich aufzeigen konnte, bei Ihnen zu einer Silhouette, welche zweierlei erkennen läßt. Die einzelnen Abschnitte des Nervensystems sind weder in bezug auf ihre somatotopische Beziehung noch in ihrer Beziehung zu bestimmten Leistungen des Nervensystems einander einfach alle gleichwertig und können nicht einfach beliebig gegeneinander ausgetauscht werden, sondern es existieren ganz bestimmte Beziehungen einzelner Abschnitte des Nervensystems zu bestimmten Körperteilen und zu bestimmten Leistungen des Organismus. Andererseits ist aber wohl an jeder Leistung des Organismus nicht etwa nur ein einzelner Abschnitt des Nervensystems beteiligt, mit dessen Integrität die Leistung steht und fällt, sondern es arbeiten bei jeder Leistung zahlreiche Abschnitte des Nervensystems zusammen, sie sind zu einer Arbeitsgemeinschaft eng verbunden und wenn auch durch das plötzliche Ausscheiden des einen oder anderen Gliedes die Arbeitsgemeinschaft vielfach zunächst insuffizient wird, so wird doch infolge des überall erkennbaren Prinzipes der vielfachen Sicherung und infolge der jedem lebenden Organismus immanenten Fähigkeit, bei Substanzdefekten den Wiederherstellungsprozeß spielen zu lassen, die Wiederangleichung an die vorbestehende normale Leistungsfähigkeit vollzogen, oft in einem Grade vor dem wir uns in Staunen und Bewunderung verneigen.

## XV.

**Plastizitätslehre und Lokalisationsfrage.**

Von

**W. R. Hess (Zürich).**

Mit 4 Abbildungen.

Die Ausführungen, welche ich hier machen darf, sollen als kurze Ergänzung der umfassenden Ausführungen des Herrn Vorredners aufgefaßt werden, entspringend aus dem Arbeitskreis eines Physiologen, welcher in der Organisation des Zentralnervensystemes den Ausdruck einer höchsten Differenziertheit erblickt. Diese Ergänzung geht nach zwei Richtungen; fürs erste betrifft sie eine Schwierigkeit, welcher der Versuch begegnet, die Erfahrungen der Reflexphysiologie mit der Vorstellung einer spezifischen Funktion des nervösen Substrates in Verbindung zu bringen. Als zweites wird neues Erfahrungsmaterial mitgeteilt, welches von experimentellen Untersuchungen durch elektrische Reizung subkortikaler Hirnabschnitte gewonnen worden ist.

I. Die Erforschung der Reflexfunktionen des Nervensystems hat schon frühzeitig zu der heute in den Vordergrund des Interesses gerückten Feststellung geführt, daß auf bestimmte Reize nicht immer ebenso definierte motorische Antworten erfolgen. Wohl kann häufig eine qualitative und quantitative Konstanz in der Beziehung zwischen Reiz und Reizerfolg beobachtet werden. In anderen Fällen bringt das Experiment aber ein anderes Verhalten zum Ausdruck: Die motorische Antwort fällt je nach Umständen so oder anders aus, wobei trotz Übereinstimmung der Reize verschiedene, ja sogar gegensinnige Effekte in Erscheinung treten können. Bekannt ist das Beispiel der Reflexkatze, welche auf einen Nadelstich in den Fußballen bei gestreckter Extremität mit Beugung, bei angezogener Extremität mit Streckung reagiert. — Diese auffallende Tatsache widerspricht den Vorstellungen, die man sich bisher vom Mechanismus der Reizübertragung gemacht hat, und wie sie in dem bekannten Schema des Reflexbogens zur Darstellung kommt. Receptor und Effektor denkt man sich dabei in morphologischer — und damit funktionell vorgezeichneter — Verbindung. Zwischen afferentem und efferentem Schenkel legt man ein bis mehrere Verbindungsneurone, welche eine Ausbreitung des afferenten Impulses innerhalb des Zentralnervensystems und damit auch eine Übertragung auf eine Mehrzahl efferenter Bahnen verständlich machen.

Ein wesentlicher Inhalt dieser Lehre ist die Zuordnung definierter Leistung zu bestimmten, örtlich festgelegten Teilen des Zentralnervensystems, welche die vorgezeichnete Übertragung vom afferenten auf den efferenten Schenkel des Reflexbogens besorgen und als Zentren bezeichnet werden.

Nun entspricht aber, wie erwähnt, die hiernach zu erwartende Konstanz zwischen Reizung eines, bestimmten Receptors und Antwort des Effektorsystems nicht der Wirklichkeit. Die Abhängigkeit des Reizerfolges von der ganzen Konstellation hat zusammen mit anderen Erscheinungen dazu geführt, den Inhalt der bisherigen Reflexlehre in Zweifel zu ziehen, und zwar in prinzipieller Hinsicht. Dabei setzt die Kritik naturgemäß in erster Linie an den nicht direkt zu beobachtenden zentralen Mechanismen der Reizübertragung ein. Es wird die Annahme einer eindeutigen Bindung zwischen Funktion und Substrat, also die Funktionsspezifität der morphologischen Elemente abgelehnt und als Gegensatz der Begriff der Plastizität des Nervensystems eingeführt. Wie einschneidend diese Änderung in der Stellungnahme sein kann, erfahren wir von Bethe, welcher direkt von einem Neuaufbau der Lehre vom nervösen Geschehen spricht.

In welcher Richtung die Neuorientierung vermutlich zu suchen wäre, geht daraus hervor, daß Bethe auf das Prinzip der „Ganzheit“ hinweist in der Meinung, daß dadurch die Zuordnung einer bestimmten Funktion zu einem lokalisatorisch definierten Substrat ausgeschaltet werde.

Wir gehen einig in der Auffassung, daß es heute an der Zeit ist, jene mannigfachen Abweichungen der Beobachtungen von den Folgerungen aus der mit starren Organisationen arbeitenden Lehre vom nervösen Geschehen einmal in den Mittelpunkt des Interesses zu rücken und sind uns auch klar darüber, daß vom Ergebnis darauf gerichteter Untersuchungen die weitere Entwicklung der Hirnphysiologie entscheidend beeinflußt wird. Nicht folgen können wir aber der Auffassung, daß die einzige Lösung der oben erwähnten Widersprüche die Grundlagen der bisherigen Vorstellungen erschüttere und insbesondere, daß die Vorstellung von der Funktionsspezifität des nervösen Substrates als prinzipiell falsch angesehen werden müsse. Wieso man auf physiologischer Basis zu dieser anderen Beurteilung der Sachlage kommt, möchte ich Ihnen nun im weiteren erläutern:

Ich gehe dabei von einem durch die relativ übersichtlichen Verhältnisse ausgezeichneten Fall, dem Augenmuskelapparat aus. Hier ist die Tatsache leicht erkennbar, daß jede Änderung der Augenstellung auch die Wirkungsweise jedes einzelnen Augenmuskels ändert. Diesen mechanischen Verhältnissen entsprechend beanspruchen gleichsinnige Augenbewegungen je nach der Ausgangsstellung des Auges ganz verschiedenartige Augenmuskelkombinationen.

Nehmen wir einmal den Fall einer Augenbewegung nach oben: hier handelt es sich je nach der Ausgangsstellung entweder um eine fast reine Wirkung des M. Rect. sup. [aus Blickrichtung geradeaus (I)] — oder um eine Kombination von Rect. sup. u. Obliq. inf. [aus Adduktionsstellung (II)] — oder des Rect. sup. mit Obliq. sup. und unter Beihilfe von noch anderen Muskeln [bei Heben der Blickrichtung aus Abduktionsstellung (III)].

Sofern die Aufwärtsbewegung des Auges in den drei Situationen durch einen an identischer Stelle im oberen Gesichtsfeld erscheinenden

Lichtreiz ausgelöst wird, so liegt einer jener Fälle vor, wo ein an bestimmter Stelle ansetzender Bewegungsreiz im Zentralnervensystem je nach den erwähnten Umständen auf verschiedene Bahnen übergeleitet wird. Diese für die Leistungsfähigkeit des Augenmuskelsystems fundamentale Erscheinung läßt sich nun tatsächlich nicht durch eine starre Verbindung zwischen Receptor und Effector erklären, wie sie dem Schema des klassischen Reflexbogens entsprechen würde. Und doch ist eine Organisation möglich, welche dem Auge die erwähnte Bewegungsfreiheit vermitteln kann, ohne daß das Prinzip der Funktionsspezifität jedes nervösen Elementes aufgegeben wird. Das wesentliche dieser Organisation ist das Mitspielen eines Wahl- oder Steuerorganes, welches dem bewegungsauslösenden (Retinal-) Reiz bei seinem Übertreten auf den

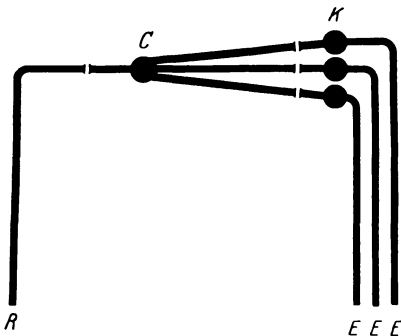


Abb. 1. Schemades „gebundenen“ (bzw. starrgefügt)en Reflexes: klassischer Reflexbogen. R = Bahn des afferenten Reizes, C = zentrales Übertragungsorgan mit eindeutig festgelegter Erregungsverteilung, K = Kern einer definierten Effectorenkombination, EEE = innervatorisch gekoppelte Effectorenkombination.

effferenten Schenkel den Umständen gemäß den Weg weist. Abb. 1, 2 und 3 erläutern den Mechanismus einer solchen Steuerfunktion, wobei Abb. 2 und 3 den grundsätzlichen Unterschied zwischen bewegungsauslösendem und erregungssteuerndem Reiz zum Ausdruck bringt.

Die Schemata, welche als graphische Darstellung in Wirklichkeit bestehender Leistungen des Zentralnervensystemes aufgefaßt werden müssen, sind vereinfacht und auch noch lückenhaft. Es ist nämlich der Tatsache nicht Rechnung getragen, daß der retinale Reiz nur bedingterweise bewegungsaus-

lösend wirkt; denn nur in einem gewissen Zustand von Aufmerksamkeit bzw. von Sehbereitschaft wendet sich das Auge nach einem im Gesichtsfeld erscheinenden Reizobjekt. Diese Tatsache organisatorisch gedeutet, heißt, daß nicht der retinale Sinnesreiz selbst Bewegungsimpulse bildet, sondern daß er lediglich eine bereits vorhandene motorische Spannung wirksam werden läßt. Durch Abb. 4 wird auch dieses Ergebnis der Funktionsanalyse der Augenmotorik als graphisches Schema erläutert.

Indem — wie oben dargestellt — raumrichtige Zielbewegung aus jeder Ausgangsstellung des Auges möglich ist, indem also der Bewegungsreiz einen der peripheren Konstellation entsprechenden Weg nimmt, äußert sich eine Korrespondenz zwischen Peripherie (Erfolgsorgan) und Situation im zentralen Steuerorgan. Auch der Mechanismus dieser Korrespondenz wird (durch ein Filmbild) erläutert.

So bestätigen wir durch die gegebenen Ausführungen die Feststellung, daß Mannigfaltigkeit der motorischen Reaktion auf definierten sensiblen Reiz nicht im Widerspruch zu einer Strukturgebundenheit jeder

nervösen Leistung steht. Sie läßt sich im Gegenteil mit der Funktionspezifität der morphologischen Elemente in Einklang bringen, und zwar in Form einer bis ins Äußerste differenzierten fixen Organisation.

Unsere Darlegungen beziehen sich vorerst auf einzelne Beispiele von Augenbewegungen, daran anknüpfend, daß das Auge in jeder der mög-

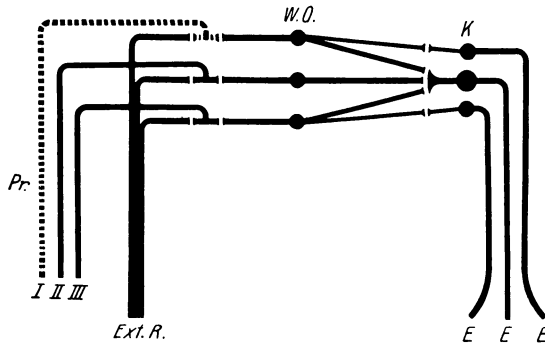


Abb. 2. Schema des „gesteuerten“ Reflexes. Steuerungsreiz I hat die Reizübertragung auf bestimmte Bahnen vorbereitet. (Legende siehe Abb. 2a.)

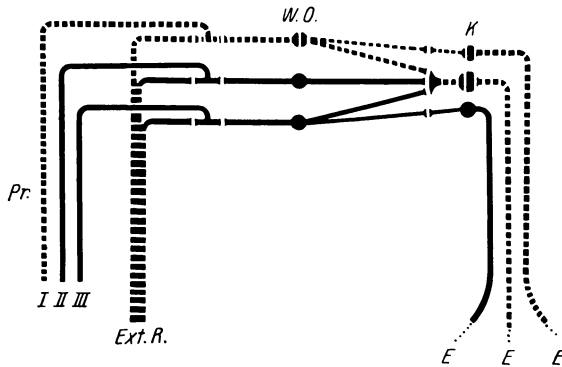


Abb. 2a. Gesteuerter Reflex in Funktion. Aus der Vielheit möglicher Effektorenkombinationen ist eine bestimmte, d. h. die konstellationsgemäße ausgewählt worden.

Abb. 2 und 2a. Die in Tätigkeit befindlichen Leitungsbahnen sind durch Strichelung herausgehoben. — Ext. R. = Bahn des bewegungsauslösenden Reizes (exterozeptiv). — I; II; III = Bahnen der Steuerungsreize (propriozeptiv). — W. O. = Wahlorgan, welches die bewegungsauslösende Erregung (entsprechend der Wegleitung durch den Steuerungsreiz) auf die Repräsentation ausgewählter Effectoren überträgt. — K = Kern der Effectoren, E = Bahn zu einzelnen wahlweise kombinierbaren Effectoren.

lichen Augenstellungen eine Vielheit von Bewegungsrichtungen beherrscht. Diese in zweifacher Hinsicht zum Ausdruck gelangende Mannigfaltigkeit wird durch die erläuterte Organisation restlos verständlich. Es gehört nur dazu, daß sowohl der bewegungsauslösende als auch der erregungssteuernde nervöse Apparat eine entsprechende Entfaltung besitzt. Das wesentliche ist, daß in der nervösen Organisation alle innervatorisch möglichen Varianten strukturell repräsentiert sind. Aus der Vielheit des

Möglichen wird für jeden konkreten exterozeptiven Reiz der Verlauf der Bewegungsimpulse situationsgemäß ausgewählt.

Eine Erweiterung erfährt das vereinfachte Schema auch in der Richtung, daß in allen Fällen der Erfolgsapparat durch die Gesamtheit der Augenmuskeln vertreten wird an Stelle der von uns herausgegriffenen Einzelmuskeln. Die Einheit des Zusammenwirkens ist weder im mechanischen noch im nervösen Geschehen ein Gegensatz zur Spezifität der Funktionselemente, sondern stellt vielmehr das Ergebnis einer synthetisierenden Organisation dar, welche aus den funktionsspezifischen Elementen die Leistungsganzheit aufbaut.

II. Im Anschluß an diese Ausführungen, aber unabhängig davon, jedoch ebenfalls in den Rahmen des Lokalisationsproblems gehörend,

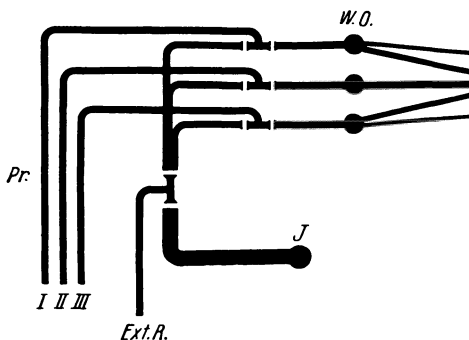


Abb. 3. Gliederung der höheren Motorik. I = Impulsursprung (kommt als Bewegungsbereitschaft zur Geltung). — Ext. R. = Bewegungsauslösender Reiz (bringt den Impuls zur zielorientierten Entfaltung). — I; II; III = Bahnen der Steuerungsreize (wählen aus der Vielfalt von Effectorenkombinationen die der momentanen peripheren Konstellation entsprechende aus). — W. O. = Wahlorgan (Vermittler bei der Wahlfunktion).

Nachklingen des Reizes, welches letzteres speziell bei der mit Hacheln bezeichneten (der Entwärmung des Körpers dienenden) Hyperventilation stärker ausgeprägt ist.

Beim Beispiel des Leckens erweist sich der Reizerfolg dermaßen differenziert abhängig von der Reizstelle, daß ein kleiner Ortswechsel der Reizelektroden innerhalb des wirksamen Gebietes sogar die Form der Leckbewegungen verändert.

Betreffend die Methodik, durch welche die im Filmbild vorgezeigten lokalisatorisch klar umschriebenen Effekte erreicht worden sind, wird auf die an anderer Stelle gemachten Ausführungen verwiesen¹. Die ausführliche Mitteilung der hier vorgeführten und andersartiger Reizeffekte erfolgt in dem in Bearbeitung befindlichen zweiten Teil der unten genannten Monographie.

¹ Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes; I. Teil: Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subkortikaler Hirnabschnitte. Leipzig: Thieme 1932.

werden im Film Experimente gezeigt, wo lokalisierte Reize im Zwischenhirn definierte Zweckbewegungen auslösen (Lidzwinkern, Ohrwackeln, Leckbewegungen, Brechakt, Hacheln, Niesen). In allen Fällen handelt es sich um Reizeffekte, welche den unter physiologischen Bedingungen auftretenden Mechanismen vollkommen gleichen. Bei Auslösung durch elektrischen Reiz sind sie mit demselben zwangsläufig verbunden und reproduzierbar. Bei einzelnen Symptomen (Lecken, Hacheln) besteht eine von der Reizstärke abhängige Latenzzeit und ein

## Aussprache.

Herr Professor Nießl von Mayendorf (Leipzig):

Für die ausgezeichneten Ausführungen des Herrn Referenten, welche so überreiches Detail aus eigenen Beobachtungen als schlagendes Beweismaterial zugunsten der somatopischen Lokalisationslehre vorbrachten, sind wir ihm ebenso dankbar wie für sein Schweigen, mit welchem er ein anderes, neuerdings sich wieder geltend machendes Lokalisationsprinzip übergangen hat. Seit dem denkwürdigen Referat, welches Naunyn und Nothnagel 1887 über die Lokalisation der Gehirnkrankheiten an dieser Stelle gehalten, sind unsere Anschauungen über die Großhirnlokalisation mit Hilfe exakter wissenschaftlicher Methoden und einer feineren Untersuchungstechnik weithin fortgeschritten. Als festen Erwerb haben wir die Tatsache einer strengen Projektion der peripheren Sinnesoberflächen auf die Hirnrinde gewonnen. Bereits eine flüchtige Betrachtung eines mit Hämatoxylin gut gefärbten Hemisphärenschnittes lassen die scharfen Grenzen der corticalen Sinnessphären leicht und einwandfrei erkennen. Die sogenannte Bewegungsrinde als kinästhetische Rindenzone ist gleichfalls eine Sinnessphäre. Die corticalen Sinnessphären stellen sich als umschriebene Territorien der Großhirnrinde dar. Die übrige Hirnrinde besitzt keine direkt leitende Verbindungsbahnen mit der Peripherie und die behauptete Gliederung derselben in einzelne zyto- und myeloarchitektonische differente Felder ist mit keiner Methode exakt beweisbar. Ebenso verbietet die objektive Kritik aus den Ausfallserscheinungen, welche bei Herderkrankungen oder circumscripiten Verletzungen beobachtet werden, auf die Lokalisierbarkeit psychischer Funktionen und intellektueller Fähigkeiten in dieselben ohne weiteres zu schließen. Derartige Versuche repräsentieren ein anderes Lokalisationsprinzip, welches uralte ist, und von Gall in seiner Phrenologie zu einem festen System ausgestaltet wurde. Nach dieser Lehre existieren besondere Rindenzentra für die Sprache, das Lesen, das Schreiben, Rechnen, Gedächtnis, den Willensantrieb, die Gnosie usw. Man hat es in unserer Zeit unternommen, dieses Lokalisationsprinzip wissenschaftlich begründet, wieder auferstehen zu lassen. Dabei wurde man sich nicht bewußt, daß man das lokalisierbare Hirnsubstrat mit Funktionen verwechselte, deren Wesen sich unabhängig von demselben in für das Individuum zweckmäßigen Reaktionen auf die Umwelt manifestiert und nur die Formen dieser Lebensäußerungen Beziehungen zu den lokalisierbaren corticalen Sinnessphären erkennen lassen. Hierin wird ein unverkennbarer Rückschritt offenbar.

Herr Professor A. Bethe (Frankfurt a. M.)

sieht in den lehrreichen Ausführungen von Herrn Förster eine Annäherung an den von ihm selbst seit etwa 36 Jahren und besonders in neuerer Zeit vertretenen Standpunkt, daß wir mit der alten Lehre einer festgelegten und unabänderlichen Lokalisation nicht auskommen. Vielmehr müsse man auf Grund zahlreicher Beobachtungen annehmen, daß eine Umstellung der Funktionen von Zentralteilen und Leitungsbahnen eintritt, wenn der Organismus unter veränderte innere und äußere Bedingungen gesetzt wird. Diese, von Bethe als Plastizität des Nervensystems bezeichnete und vorläufig noch ganz unverständliche Anpassungsfähigkeit, die sich besonders deutlich dann zeigt, wenn man ein Tier vor Verhältnisse stellt, die in der Natur niemals vorkommen können, kann nicht durch vorgebildete Steuerungseinrichtungen erklärt werden, wie das Herr Hess darzustellen versucht. Wenn solche maschinenmäßig arbeitenden Einrichtungen vorhanden wären, dann fehlte immer noch der Steuerermann, der sie den Bedürfnissen des Organismus entsprechend in zweckmäßiger Weise steuert.

Herr Professor W. R. Hess, Zürich (Schlußwort):

Unter den Argumenten, die gegen eine spezifische Beziehung zwischen Substrat und Funktion angeführt werden, sind drei verschieden zu bewertende Fähigkeiten des Nervensystems auseinander zu halten.



1. Die Anpassung der normalen motorischen Handlung (Reflex, Reaktion, spontane Bewegungsakte) an die im Zeitpunkt der Handlung bestehende Gesamtsituation des Körpers (konstellationsgemäße Bewegungsgestaltung).

2. Anpassung der Motorik bei Störung des normalen Bewegungsablaufes. Es springen vicariierende Mechanismen ein, wobei die Kompensation der Störung oft erst nach einzelnen Fehlversuchen erreicht wird (Lernprozeß).

3. Anpassung nach Zerstörung der normalen und den für sofortigen Ersatz geeigneten Hilfsmechanismen. In diesem dritten Fall wird die funktionelle Regeneration, soweit überhaupt möglich, erst nach längerer Zeit erreicht, durch Umbau und Entfaltung normalerweise latenter Strukturen (Regeneration).

Die Ausführungen meines Referates haben sich speziell auf die erste Gruppe der hier differenzierten Anpassungserscheinungen bezogen. Sie wurden in der Meinung dargelegt, daß so lange kein Grund besteht, die Vorstellung der Funktionsspezifität des nervösen Substrates preis zu geben, als die Möglichkeit besteht, sie mit der Fähigkeit zur Anpassung zu vereinen.

Hinsichtlich der zweiten und dritten Gruppe sei nur so viel gesagt, daß hier die Argumente gegen die Funktionsspezifität des Substrates erst scharf gesichtet werden müssen, bevor man so umstürzende Schlußfolgerungen daraus zieht wie Herr Bethe und einzelne andere Autoren.

Betreffend die Frage von Herrn Bethe nach dem „Steuermann“ im Steuerungsvorgang ist zu sagen, daß die situationsgemäße Regulation einer Zweckbewegung End aller End vom erstrebten Ziel (bzw. dem der Zielvorstellung zugrunde liegenden Mechanismus) ausgeht, welche die motorische Handlung unter den verschiedenen Bedingungen zur Entfaltung bringt und zielrichtig leitet.

## XVI.

Neurochirurgische Abteilung (Leiter: Priv.-Doz. Dr. W. Tönnis) der  
Chirurgischen Klinik Würzburg.

(Vorstand: Geh. Prof. Dr. F. König.)

### **Erfahrungen in der Erkennung und Behandlung intrakranieller Geschwülste.**

Von

**W. Tönnis.**

M. H.! Wenn man, nach dem eindrucksvollen Referate, das uns die in wissenschaftlicher und rein ärztlicher Beziehung so erfolgreiche neurochirurgische Arbeit Försters von neuem veranschaulicht, einen Blick in das deutsche Schrifttum der letzten Jahre wirft, so wird man mit Bedauern feststellen, daß der neurochirurgischen Arbeit nicht überall ein derartiger Erfolg beschieden war. Während heute wohl die neurologisch überhaupt erfaßbaren Hirngeschwülste praktisch diagnostiziert werden, ist die Zahl der bei der Operation gefundenen, bzw. entfernten Geschwülste relativ gering (30—40%, siehe Tabelle in Medizinischer Welt 1934, S. 474).

Zu einem großen Teil scheint dieses darauf zu beruhen, daß gegenüber den diagnostischen Operationen noch ein zu großes Mißtrauen vorhanden ist. Daß dieses unberechtigt ist, möchte ich Ihnen am Material

meiner nunmehr seit 15 Monaten in Würzburg bestehenden neurochirurgischen Abteilung zeigen. Etwa 60% aller Geschwülste können neurologisch so diagnostiziert werden, daß sie bei der Operation angetroffen werden können. In weiteren 20% reichen die vorhandenen Symptome nicht zu einer Lokaldiagnose aus. Der restliche Teil (20%) läßt jegliches Lokalsymptom vermissen. Hier ist die Diagnose und operative Behandlung nur auf Grund der Ventrikulographie und Arteriographie möglich. Es werden die Lichtbilder eines 48jährigen, benommen eingelieferten Mannes gezeigt, bei dem die Ventrikulographie ein fast faustgroßes, in beiden Frontallappen liegendes, cystisches Gliom aufdeckte, das in zwei Sitzungen entfernt wurde. Bei einem 21jährigen Mädchen, das seit  $\frac{3}{4}$  Jahren häufiger Ohnmachtsanfälle hatte, und außer einer doppelseitigen Stauungspapille von 4—5 Dioptrien, keinen Befund aufwies, war infolge der starken Hirnschwellung eine Luftfüllung der Ventrikel nicht möglich. Hier ergab die Arteriographie der Carotis int. nach Löhr einen linksseitigen Temporallappentumor (hühnereigroßes Astrocytom), das daraufhin vollständig entfernt werden konnte.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, die infolge ihres Sitzes oder ihrer Bösartigkeit inoperablen Tumoren so sicher zu erkennen, daß man sie von der Operation ausschließen kann, die neben der völligen Aussichtslosigkeit des Eingriffes noch dazu eine außerordentlich hohe unmittelbare Mortalität hat. Das sind neben den malignen Gliomen der Großhirnhemisphäre die Hirnstammgliome und die Gliome der Stammganglien und des Corpus callosum. Die malignen Gliome zeigen klinisch ein außerordentlich charakteristisches Bild: Sehr kurze Vorgeschichte, mit ausgedehnten, meistens plötzlich ohne Vorboten eintretenden Hemiplegien und starken psychischen Veränderungen. Bei den übrigen inoperablen Geschwülsten sind wir meistens auf die Ventrikulographie mit Luft oder Jodipin angewiesen. Die Diagnostik der Hirnstammtumoren mit Jodipin wird Ihnen später Herr Dyes zeigen. Ich möchte Ihnen aus dieser Gruppe einen Corpus callosum-Tumor vorweisen, der neben einem typischen ventrikulographischen Bilde charakteristische Veränderungen am Arteriogramm durch Ausfall der Füllung der Arteria pericallosa aufweist, die durch Kompression der Arterie durch den Tumor hervorgerufen ist, wie ein Blick auf das Photo des Gehirns der Patientin beweist.

Das diagnostische Ergebnis unserer 15monatigen Arbeit wird in folgender Tabelle wiedergegeben: Von 58 histologisch (42) oder ventrikulo- bzw. röntgenographisch (16) sichergestellten Geschwülsten wurden 82,5% bei der Operation gefunden. Die neurologische Diagnose stimmte in 95,2%. Von 36 operierten, histologisch bestätigten Geschwülsten, wurde in 33 Fällen (91,6%) der Tumor bei der Operation gefunden. Vier andere Fälle wurden nur entlastet (ein Meningiom starb nach dem ersten Akt an Pneumonie; bei einem tiefliegenden Kleinhirntumor versagte der damals noch ungenügende Diathermieapparat; ein sehr großer Hypophysentumor konnte infolge sehr starker Hirnschwellung nicht erreicht werden. Bei einer 61jährigen Frau in sehr reduziertem Ernährungszustand konnte ein linksseitiger Parietaltumor nur entlastet werden).

Zur Frage der Operationstechnik zeige ich Ihnen die intradurale Methode Dandys, zur Entfernung der Chiasmatumoren, und die Hirnlappenresektion zur Entfernung von Gliomen. Bei einem 27jährigen jungen Mann mit bitemporaler Hemianopsie, Erweiterung der Sella und hypophysären Störungen (Adiposo-genitaler Typ) wurde ein chromophobes Adenom des Hypophysenvorderlappens auf diesem Wege entfernt. Bei einer 38jährigen Frau wurde ein supraselläres Meningiom auf die gleiche Weise operiert, das rechts zur Erblindung und links zur Gesichtsfeldeinschränkung geführt hatte (Vorweisung von Lichtbildern.) Ein verkalktes Gliom des rechten Frontallappens wurde bei einem 40jährigen Manne durch Resektion des rechten Frontallappens ein Querfinger vor der vorderen Zentralwindung und der Fissura Sylvii entfernt; ein Gliom der linken Kleinhirnhemisphäre bei einem 5jährigen Mädchen durch Resektion der linken Hemisphäre im Gesunden exstirpiert. (Vorweisung der Lichtbilder.)

Im ganzen wurden der neurochirurgischen Abteilung Würzburg im vergangenen Jahre 103 Fälle wegen Hirntumor zugewiesen, von denen 48 operiert wurden. Davon starben 11, was eine auf den Fall bezogene Mortalität von 22,9% und eine auf 63 Operationen bezogene Mortalität von 17,4% ausmacht. In 58 Fällen konnte das Vorliegen eines Tumors histologisch (42) oder ventrikulographisch (16) bestätigt werden. Hiervon wurden 4 Fälle nur entlastet, 36 Fälle, von denen bei 33 Fällen der Tumor operativ bestätigt wurde, operativ angegangen. Die Mortalität betrug bei den histologisch bestätigten Hirngeschwülsten auf den Fall bezogen 27,7%, auf die Operation bezogen 19,6%. Versucht man das Ergebnis des ersten Jahres unserer neurochirurgischen Arbeit zu werten, so wird man mit der diagnostischen Leistung zufrieden sein dürfen. Die Operationsmortalität, obwohl noch verbesserungsbedürftig, läßt aber erkennen, daß wir hinsichtlich der Anzeigestellung zur Operation und der Operationstechnik auf dem richtigen Wege sind.

## XVII.

### Klinische Beiträge zur Lokalisationslehre der Hirntumoren.

Von

Hans-Robert Müller (Würzburg).

Nach dem ausführlichen Referat von Herrn Professor Förster wird ein kurzer klinischer Beitrag zur Lokalisationslehre der Hirntumoren kein großes Interesse finden. Nach dem vorhergehenden Vortrag von Herrn Dr. Tönnis, der die großen Vorzüge der chirurgisch-diagnostischen Methoden für die Lokalisation der Hirntumoren gezeigt hat, soll aus unserer Zusammenarbeit die Frage nach der Bedeutung der rein klinisch-neurologischen Diagnostik untersucht werden hinsichtlich ihres Wertes

für die Herd- und für die Artdiagnose der raumbeschränkenden cerebralen Prozesse, um auch in Deutschland zu besseren Resultaten in der Hirnchirurgie zu kommen. Die Bedeutung der klinischen Diagnostik für die Differentialdiagnose bleibt ja unerschütterter.

Wir konnten in den letzten 2 Jahren 36 Hirntumoren bzw. raumbeschränkende cerebrale Prozesse in der Würzburger Medizinischen Klinik (Professor Grafe) genau untersuchen und beobachten und im folgenden sollen die Ergebnisse der gewöhnlichen klinischen Untersuchung, des Röntgenbefundes und der chirurgisch-diagnostischen Methoden (Encephalo-, Ventrikulo- und Arteriographie) hinsichtlich ihres Wertes für die Herd- und Artdiagnose der Hirntumoren und die Indikationsstellung zur Operation miteinander verglichen werden.

Aus Zeitmangel kann nicht über die in ihren Einzelheiten interessante Kasuistik und die verschiedenen beobachteten Syndrome berichtet werden. Es handelte sich bei den 36 raumbeschränkten cerebralen Prozessen in 23 Fällen um auch histologisch bestätigte Tumoren, außerdem sechsmal um sichere (histologisch aber unbestätigte) Tumoren (Verweigerung der Sektion usw.), dreimal Tumorverdacht und viermal handelte es sich um raumbeschränkende cerebrale Prozesse (Hirnabsceß, Blutungsherde mit Stauungspapille), die ein ganz tumorähnliches Symptomenbild geboten haben, ähnlich wie es Olivecrona von seinen Fällen berichtet hat.

Besonderer Wert wird naturgemäß auf die 23 histologisch bestätigten Hirntumoren gelegt, sowie auf die vier Fälle mit tumorähnlichem Zustandsbild bei Absceß bzw. Blutung.

Bei diesen letzten vier Fällen konnte die Herddiagnose immer gestellt werden, die Artdiagnose war bei zwei Blutungsherden mit Stauungspapille (Alter 54 und 68 Jahre) nicht sicher zu stellen, ebensowenig in einem dritten Fall, bei dem es sich um ein Paragangliom mit Hirnblutung gehandelt hatte, wo selbst bei der Sektion makroskopisch noch nicht eindeutig feststellbar war, ob nicht eine Tumormetastase mit Blutung vorlag. Besonders in diesem letzten Falle hatte eine eindeutige Stauungspapille von 2—3 Dioptr. bestanden. Im vierten Fall konnte die Diagnose Hirnabsceß lediglich durch den Liquorbefund sicher gestellt werden.

Bei den eigentlichen Hirntumoren unterscheiden wir praktisch klinisch zwischen supra- und infratentoriell sich entwickelnden Geschwülsten. Bei den ersten, den eigentlichen Hemisphärengeschwülsten, fanden sich drei Meningiome im Alter von 25—45 Jahre, die Vorgeschichte einmal auffallenderweise nur 4 Monate, bei den beiden anderen typischerweise über 4 Jahre. Die Herddiagnose war in allen drei Fällen allein aus den klinischen Symptomen mit Sicherheit zu stellen. Röntgenveränderungen fanden sich in zwei Fällen, die Ventrikulographie ergab in zwei Fällen ein eindeutiges Resultat, im dritten nur Verdacht. Der Tumor wurde jedesmal an vermuteter Stelle gefunden und konnte exstirpiert werden (Dr. Tönnis).

Bei den übrigen 13 bestätigten Hemisphärentumoren konnte die Herddiagnose noch siebenmal mit absoluter Sicherheit gestellt werden,

so daß wir von 20 supratentoriellen Hirngeschwülsten bzw. raumbeschränkenden cerebralen Prozessen in 14 Fällen, also in rund 70% der Fälle rein klinisch eine richtige Herddiagnose stellen konnten; bei den übrigen Fällen war die Herddiagnose klinisch nicht zu stellen, es unterlief eine Fehldiagnose.

Für die Operationsdiagnose kommt es ja aber nicht nur auf die Herddiagnostik, sondern vor allem auch auf die Artdiagnose an und da bewährte sich uns am besten nicht die Einteilung nach histologisch-anatomischen Gesichtspunkten, sondern die nach rein klinischen Symptomen in sogenannte „maligne“ und „benigne“ Gliome (nach Olivecrona).

Bei unseren Fällen handelte es sich um vier bösartige Gliome mit den Ihnen ja bekannten Symptomen: schleichender Beginn, schnelle Entwicklung, sehr starke psychische Veränderungen, meist nicht hochgradige Stauungspapille und relativ hohes Alter. Das Alter betrug durchschnittlich ca. 53 (von 42—60 Jahre wie bei Olivecrona). Besondere Schwierigkeiten machte die Abgrenzung gegen cerebrale Arteriosklerose. Die Symptome waren immer typisch und stark entwickelt, die Operation konnte vermieden und die Diagnose durch die Sektion bestätigt werden.

Ebenso fanden wir bei unseren Kranken die Syndrome des „benignen Glioms“ bestätigt. Die Vorgeschichte war sehr viel länger, im Beginn auffallend häufig epileptiforme Anfälle und das Lebensalter durchschnittlich jünger.

Bei unseren sieben Fällen betrug das Alter durchschnittlich nur 41 Jahre (von 28—56 Jahre) und epileptiforme Anfälle traten in sechs Fällen auf. Die von uns beobachteten beiden Gefäßtumoren ließen sich klinisch nicht von einem Gliom unterscheiden (47 bzw. 43 Jahre — 7 Monate bzw. 2 Jahre).

Besondere Erwähnung verdient noch unsere einzige Fehldiagnose, hinsichtlich des Krankheitsherdes: Bei einer 43jährigen Frau entwickelt sich im Lauf von 7 Monaten langsam eine im Bein beginnende Hemiparese mit psychischen Veränderungen, Stauungspapille, aber keinerlei Sensibilitätsstörungen, Liquorbefund, keine Geruchsstörung, aber röntgenologisch Verdickung des Os frontale. Bei der Ventrikulographie nach links verlagertes Seitenventrikel mit Kompression des rechten Vorderhorns. Diagnose: Tumor der rechten Frontoparietalregion, Operation kein Tumor, bei der Sektion hühnereigroßes Gliom der Parietooccipitalregion. Die Fehldiagnose war zu erklären durch Überbewertung und falsche Deutung des Ventrikulogramms. Ferner stellten wir einmal eine falsche Artdiagnose, wegen des positiven Liquorbefundes wurde das Vorliegen einer Lues cerebri angenommen. Exitus an Ponsblutung, bei der Sektion an vermuteter Stelle ein Hirntumor, histologisch nichts von Lues.

Außer den supratentoriellen Tumoren konnten wir sechs infratentorielle bestätigte Tumoren untersuchen und beobachten: ein Hypophysen-, ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor, zwei Pons-, zwei Kleinhirntumoren. Bei einem Pons tumor war ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor diagnostiziert, ein Kleinhirnbrückenwinkeltumor war klinisch als arterio-

sklerotischer Prozeß angesehen worden, die übrigen rein klinisch richtig diagnostiziert.

Ganz ähnlich war das Ergebnis bei den unbestätigten Tumoren und hier gerade ist es durch die klinische Diagnostik gelungen, bei einem Teil der Fälle die aussichtslose Operation zu vermeiden. Leider konnte die Diagnose in einem Teil der Fälle nicht durch die Sektion erhärtet werden, die Resultate sind deshalb nicht so auswertbar wie bei den bestätigten Tumoren.

Aus unseren Beobachtungen geht eindeutig hervor, daß die klinisch-neurologische Diagnostik der Hirntumoren insbesondere die genaue Erhebung der Anamnese bei allen unleugbaren Fortschritten durch die chirurgisch-diagnostischen Methoden unersetzbar bleibt. Es gelang in 70% der Fälle allein durch klinische Diagnostik die richtige Herddiagnose zu stellen. Bei Prozessen in sogenannten stummen Regionen, sind die chirurgisch-diagnostischen Methoden absolut überlegen und indiziert; die richtige Herddiagnose gelingt dadurch in 90% aller Fälle.

Bei der Artdiagnose der Hirntumoren bewährte sich die Einteilung in „maligne“ und „benigne“ Gliome nach Olivecrona. Gewarnt soll nochmals werden vor der Überschätzung einer positiven Wa.R. im Liquor bei Fehlen aller sonstigen luischen Symptome, da es sich dann auch um einen Hirntumor unspezifischer Reaktion handeln kann. Ferner ist bedeutungsvoll, daß ein so wichtiges Symptom wie die Stauungspapille in fast 40% der sicheren (bestätigten) Hemisphärentumoren fehlte und auch in vier andersartigen Fällen (Hirnabsceß bzw. Blutungsherd) vorkam.

## XVIII.

### **Experimentelle Ergebnisse von Gehirn-Rückenmarks-schädigungen und ihre Anwendungsmöglichkeiten für die Klinik.**

Von

Professor Dr. Slauck (Bonn).

Unsere Kenntnisse vom Biochemismus des Liquors bedürfen noch des Ausbaus, insonderheit die Bestimmung der Alkalireserve im Liquor bei den einzelnen neurologischen Krankheitsbildern. Eine gewisse Diffizilität der Methodik, Schwierigkeiten in der sofortigen Verarbeitung des Materials, zum Teil auch mangelhafte Zusammenarbeit der einzelnen Untersuchungsstellen und relativer Materialmangel geben wohl den Hauptgrund dafür ab, daß die Zahl der Veröffentlichungen sich in Grenzen hält.

Seit Jahren beschäftigen mich experimentelle Versuche, wo ich durch direkte Einverleibung schwächster alkalischer und saurer Lösungen in die Zisterne des Versuchstieres zu gewissen Eindrücken über Schädlich-

keitsauswirkung auf Gehirn und Rückenmark des Versuchstieres zu gelangen versuchte. Eine kurze Übersicht möge Ihnen das Grundsätzliche der Versuche demonstrieren.

#### Übersicht.

Versuchstier: Kaninchen. Injektionsort: Zisterne. Ablassen von 1—2 ccm klaren Liquors, Injektion von 1 ccm der Versuchslösung. Abstufung des Gehalts an sauren oder alkalischen Valenzen gestattet Dosierung der Schädlichkeitswirkung. Verwandt wurden verdünnte Lösungen von Milchsäure und Kali- bzw. Natronlauge. Grundsätzlich differente Wirkung.

Schwache saure Lösung: Abstufbare Grade von Lähmungserscheinungen der Gliedmaßen, die nur zum Teil, bei entsprechender Dosierung fast vollkommen, reparabel. Angriffspunkt an Vorderhorn-ganglienzellen und Bulbärkernen auch histologisch nach einigen Tagen faßbar. Kurz nach Injektion Fibrillieren (besonders an den Augenlid-muskeln, aber auch sonst am Körper), das späterhin schwindet. Ab vierter Tag Schädlichkeitsauswirkung in der Fettfärbung, in der quer-gestreiften Muskulatur und am Herzmuskel nachweisbar. Vertiefung der Atmung mit Atemverlangsamung nur kurzdauernd im Anschluß an Injektion.

Schwache alkalische Lösung: Keine längerdauernde Lähmungs-erscheinungen, sofort Unruhe des Tieres, Flucht, nach längerem Lauf Aufschrei und epileptischer Anfall. Rasche Erholung des Tieres. Mikro-skopisch keine Veränderungen an den Vorderhornganglienzellen, Fett-färbung der Muskeln ohne Besonderheit. Kein Fibrillieren. Bei Versuch mit Diphtherietoxin: der Säurewirkung gleichgerichtete Wirkung.

Wir wissen, daß Milchsäure und Ketonkörper im Liquor vorkommen, daß Milchsäure unter gewissen Bedingungen aus Zucker im Liquor ent-steht. Auf unsere Anschauungen von der Arbeit der Blutliquorschranke und vom Permeabilitätsproblem kann ich hier aus Zeitmangel nicht eingehen; meine Versuchsanordnung schaltet diese Faktoren auch zu großen Teilen aus. Die Liquorströmung nehmen wir caudalwärts ge-richtet an; wir rechnen unter anderem mit Abflußbedingungen in die Lymphgebiete der Leibeshöhle. Ob eine gewisse resorptive Tätigkeit des Endothels der Sakralpartien der Rückenmarkshäute — etwa in Form einer ebenfalls öfter diskutierten resorptiven Tätigkeit der Pleura dia-phramatica — nebenher Geltung haben darf, ist zum mindesten noch sehr strittig. Bei Verwendung allerschwächster sauren Lösungen lokali-sieren sich die Schädigungen histologisch in den Caudalzentren des Rückenmarkabschnittes und in seinem Versorgungsbereich. Jedenfalls sind gute Gründe vorhanden, Möglichkeiten einer vermehrten chemischen Auswirkung am Nervgebiet der untersten Rückenmarkssegmente an-zunehmen, mag sie nun mechanischer oder resorptiver Natur sein.

Schon das Experiment der Säureschädigung zeigt Reparabilität und Irreparabilität der Schädlichkeitseinwirkung nebeneinander. Nichts

hindert uns, derartige schrittweise Schädlichkeitsauswirkungen auch auf dem Gebiet der menschlichen Pathologie anzunehmen. Das Fibrillieren kennen wir in vielen Fällen als Ausdruck erster Schädlichkeitseinstellungen auf die Vorderhornanglienzellen; rasche eingreifende Schädigungen der Vorderhornanglienzellen zeigen das Symptom nicht. Ich erinnere an die Tatsache des Müdigkeitsgefühls und des physiologischen Muskelzitterns in den Beinmuskeln nach stark ermüdenden Marschleistungen. Schon früher wies ich darauf hin, daß besonders häufig beim Diabetiker fibrilläre Unruhe in der Muskulatur des Innenfußes und höher hinauf zu sehen ist, gerade dort, wo sich die azidotische Stoffwechselstörung erst einspielt. In einer statistischen Arbeit konnte ich nachweisen lassen, daß zwischen Reflexverlust an den Beinen und Ausbildung der azidotischen Stoffwechselstörung beim Diabetes ein weitgehender Parallelismus besteht. Die gleichen fibrillären Bewegungen sieht man auch bei Diphtherie vom vierten Krankheitstag ab. Wo ich Rückwirkungen auf den Herzmuskel bei Diphtherie argwöhne, pflege ich — durch das Ergebnis der Versuche aufmerksam gemacht — seit langem auch auf Rückwirkungen in der quergestreiften Muskulatur des Fußes zu fahnden; und ich vermisse sie nur in den allerseltensten Fällen bei aufmerksamer Beobachtung. Wir alle kennen das Krankheitsbild der muskulären Form einer Ischialgie, dieses Schmerzenskind neurologischer Diagnostik. Gerade hier sehen wir die muskuläre Unruhe oft besonders ausgesprochen. Ist sie sehr betont, mehr faszikulär gehalten, dann denken wir gegebenenfalls mehr an eine Caudalaffektion. Aber die Abstufung in den einzelnen Ausfallbildern, die Verschiedengradigkeit der Symptome ist zur Genüge bekannt. Schon früher habe ich darauf hingewiesen, daß wir die Myalgie mehr biologisch betrachten müssen. Wissen wir, daß chemische Auswirkungen Einflüsse auf das periphere motorische Neuron und sein Versorgungsgebiet gewinnen können, so können wir uns auch sehr gut vorstellen, daß Reizeinflüsse, z. B. Kaltreiz, unphysiologische Kontraktionen im Bereich der trophisch geschädigten Muskelfaserteilgebiete gewinnen, die ihrerseits auf capilläre Durchblutung wirken und das Schmerzphänomen auslösen. Die Kenntnis der Reparabilität der schädlichen Einwirkung auf das Nervensystem läßt dann das häufige restlose Abklingen des Muskelschmerzes verständlich erscheinen. Worauf ich hinaus will, ist jetzt klar. Es ist eben nicht so, daß wir nur Entartungsreaktion und degenerative Muskelatrophie als Zeichen der Vorderhornanglienzellschädigung werten dürfen. Die Übergänge aus dem physiologischen zum pathologischen Zustandsbild sind flüssiger; nicht jede Schädlichkeitseinstellung muß sich deletär auswirken. Unsere Untersuchungen in der menschlichen Pathologie fordern dringend die Untersuchung des Liquorchemismus auf breiter Basis bei den geschilderten Erkrankungsformen. Gehen wir den Gedankengang weiter, so wird man auch bei fortgeschrittenen Fällen von Vorderhirnanglienzellschädigung, etwa bei den Krankheitsbildern chronischer Poliomyelitis und spinaler Muskelatrophie, vielleicht sogar bei den motorischen Systemerkrankungen überhaupt, dem Chemismus des Liquors erhöhte Be-



achtung schenken müssen. Das Experiment ermutigt wenigstens dazu, in der Richtung weiter zu forschen, ob hier saure Valenzen oder in der Wirkung gleichgerichtete Toxine oder Stoffwechselfoxine ursächlich eine Rolle spielen können. Es sei schließlich, gerade im Hinblick auf eine Erkrankung wie die Diphtherie, darauf hingewiesen, daß wir doch noch sehr wenig darüber wissen, inwieweit erhöhte Bindungsbereitschaft der Gifte an das periphere motorische Neuron bei höhergelegenen Einstrom in den Liquor, etwa entlang perineuraler Nervscheiden in Höhe des Halsmarkes, das Krankheitsbild der mehr caudalwärts angreifenden Lähmungen zu beeinflussen vermag. Können doch sehr wohl auch toxische Ausbreitungen im Lymphwege neben der Blutbahn Geltung haben. Gar nicht so selten verlegt die Anamnese einer spinalen Muskelatrophie und sonstiger motorischer Systemerkrankung den Beginn des Leidens anschließend an ein körperliches Trauma, eine maximale Muskelüberanstregung. Hier kommt aber bekanntlich stets Milchsäureausschüttung in Frage.

Interessant sind auch die Versuche mit leicht alkalischer Lösung. Hier läßt sich die Schädigung schrittweise vortreiben bis zum epileptischen Anfall. Der alkalotische Blutzustand bei Tetanie ist bekannt, die Komplikation der Tetanieepilepsie kennen alle. Jeder weiß, daß Teilerscheinungen der Tetanie bei primärer Epilepsie nichts Seltenes darstellen. So wird auch hier der Biochemismus des Liquors vor und unmittelbar nach dem Anfall auf breitester Basis weiter zu untersuchen sein. Natürlich wird immer nur ein Teil der Epilepsieformen in geschilderter Richtung zu klären sein.

Die Zeit ist zu kurz, um weiter auszubauen. Wohlverstanden, es handelt sich hier nur um experimentelle Versuche, die mit Kritik für die Erkenntnisse in der menschlichen Pathologie auszubauen sind. Daß vieles zu diesem Thema schon geschrieben ist, ist mir bekannt. Aber die Untersuchungsergebnisse schaffen Möglichkeiten, manches in der Genese des hier genannten Krankheitsbildes nach spezieller gefaßten Gesichtspunkten zu untersuchen.

## XIX.

### **Über die vegetativ-nervöse Beeinflussung des Stoffwechsels beziehungsweise des Grundumsatzes.**

Von

**H. Regelsberger (Erlangen).**

Bekannt ist der Pawlowsche Speichelreflex im Tierversuch. Bringt man einem Hunde die Nahrung direkt ins Maul, so erfolgt unmittelbar Speichelfluß und gleichzeitig auch eine Absonderung der Magendrüsen. Es ist dies der sogenannte unbedingte, d. h. angeborene Reflex. Gibt man zusammen mit der Darreichung des Futters längere Zeit hindurch einen Hilfsreiz (optisches oder akustisches Signal), so kann man erreichen,

daß nach einiger Zeit die Speichelsekretion ohne Darreichung der Nahrung auf diesen sogenannten bedingten Reiz hin erfolgt. Der bedingte Reflex hat sich eingefahren.

Es war bisher nicht möglich, die Pawlowschen Reflexe besonders nicht in ihrer bedingten Form am erwachsenen und wachen Menschen einwandfrei nachzuweisen. Nach gemeinsamen Untersuchungen mit W. Stelzner gelingt dies jedoch leicht auf die Weise, daß man bei Patienten mit Duodenalernährung noch eine zweite Sonde in den Magen einlegt und nun die Tageskurve der Magensekretion hinsichtlich Menge und Salzsäuregehalt aufzeichnet. Man sieht dann, daß zur gewohnten Essenszeit um 12 Uhr, obwohl die Duodenalernährung zu ganz anderen Zeiten liegt, spontan eine erhöhte Menge von Magensaft und von Säure ausgeschieden wird. Die Gewohnheit des 12 Uhr-Essens, bzw. die Gesamtheit der äußeren Nahrungsreize hat hier den bedingten Reflex ausgelöst.

Es ließ sich nun zeigen, daß diese Rhythmik sich nicht auf die Reflexe der Magenschleimhaut beschränkt, sondern auch die gesamte Außenhaut umfaßt, wie wir bereits früher an den reflektorischen Änderungen des Hautwiderstandes zeigen konnten. Es war lediglich noch fraglich, welche physiologische Funktion diese Polarisationsrhythmen der Haut, die man allgemein als Nahrungsreflexe bezeichnen kann, zu erfüllen haben. Da sich eine ganz ähnliche Rhythmik wie an der Haut auch für die Hautwasserabgabe, aber auch für die Körpertemperatur und die Blutkohlensäure in der Atmungsluft ergab, war bereits früher an eine Innervation des Stoffwechsels, insbesondere des Hautstoffwechsels gedacht worden, die durch vegetativ-nervöse Impulse in der für das Elektrodermatogramm beschriebenen Art gesteuert wird.

Dieser Gedanke wurde um so wahrscheinlicher als nach neueren Untersuchungen von Regelsberger und Hickl auch das Herzminutenvolumen, in der Form einer Tageskurve aufgenommen, sich in den gleichen Rhythmus der Nahrungsreflexe einfügt. Das stand ja zu erwarten, da ja ein erhöhter Energieumsatz in einem größeren Zellbereich des Körpers eine erhöhte Blutzufuhr zur Voraussetzung hat.

Der entscheidende Beweis, gewissermaßen das experimentum crucis unserer Anschauung, daß den elektrischen Hautreflexen ein Teil des Gesamtstoffwechsels zugrunde liege, war jedoch nur durch direkte Messungen der von der Körperhaut abgegebenen Wärmemengen zu erbringen. Man mußte erwarten, daß die in dem fraglichen Stoffwechselprozeß gebildete Wärme gleichfalls in Form der Schwankungen des Elektrodermatogramms rhythmisch erfolgen werde. Diese Vermutung konnten wir durch Messung der Wärmeabgabe einzelner Hautstellen vermittelt eines empfindlichen Kompensationscalorimeter bestätigen.

Es folgt also daraus, daß ein bestimmter Anteil des Körperstoffwechsels einer vegetativ-nervösen Steuerung in der von uns bereits früher veröffentlichten Form unterliegt. Da außer den Reflexrhythmen auch das Niveau der elektrischen Hautkurve (EDG) nachweislich einer vegetativen Steuerung unterliegt, so gilt dies analog auch für die

Kurve der Wärmeabgabe, also sehr wahrscheinlich für den Gesamtstoffwechsel überhaupt. Soweit die erwähnten Nahrungsreflexe ohne den realen Nahrungsreiz, also lediglich in bedingter Form untersucht werden, gilt das Gesagte auch für den Grundumsatz.

Als allgemeines Gesetz läßt sich somit aussprechen, daß offenbar die wesentlichen an der Innervation des Nahrungstriebes beteiligten vegetativen Funktionen den Gesetzen der Pawlowschen Speichelreflexe folgen oder besser gesagt, daß diese Pawlowschen Reflexe nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen vegetativen Gesetzmäßigkeit des Nahrungstriebes sind.

## XX.

### Ein neues, sehr einfaches und doch sehr wirksames Verfahren zur künstlichen Beatmung.

Von

Dr. Hans Hans (Wiesbaden).

Erschrecken Sie nicht, wenn ich mit einem geschichtlichen Rückblick aus Adams Zeiten beginne. Schon nach 2 Minuten bin ich in der Gegenwart. Nach der Schöpfungsgeschichte der Bibel hauchte unser Herrgott dem aus Lehm geformten Adam seinen Odem ein. Das war die Belebungs- methode der vorgeschichtlichen Zeit und des Altertums. Das handwerk- kundige Mittelalter benutzte statt der Kraft der eigenen Brustmuskeln einen Blasebalg in vergleichbarer Verwendungsart. Die Neuzeit ergänzte dieses Verfahren der Jahrhunderte nach dem Bericht der Ärzte Napoleons durch Tabakrauchklystiere aus langen Pfeifenrohren. Erst das Jahr 1858 brachte uns durch den Londoner Arzt *Silvester* eine Belebungs- methode, die noch heute in Gebrauch ist und sogar als die beste gilt. Die aus- giebigsten Armbewegungen derselben spannen den *Musculus pectoralis*, wodurch der obere Brustabschnitt gehoben und erweitert wird. Nach Zusammendrücken der unteren Rippengegend mit den gebeugten Armen beträgt der Nutzeffekt 200—250 ccm, das ist nur die Hälfte des normalen Atemzuges im Schlaf. Im Jahre 1871 empfahl dann der amerikanische Arzt *Howard* nur das Auspressen des unteren Brustabschnittes durch die Hände des Retters von vorne her. Die Einatmung wurde allein der zurückfedernden Elastizität der Rippen überlassen. Das Ergebnis beträgt 50 bis höchstens 100 ccm Luftaustausch. Seine geringe Ausgiebigkeit wurde in den Kauf genommen, um den Vorteil des leichteren Erlernens und des längeren Durchhaltens bei geringerer Ermüdung einzutauschen. Eine noch einfachere Methode brachte das Jahr 1904, in dem der englische Physiologe *Schafer* von *Edinburgh* seine neueste Methode der Be- atmung vom Rücken her herausbrachte, die aber nur 20—50 ccm Luft in Bewegung setzt, aber gerade durch die Bauchlage auf die Zungen- sicherung verzichten kann. Diese Methode ist auch in Deutschland

die Methode der Wasserrettung geworden, trotz ihrer erheblichen Mängel. Letztere Methode möchte ich als hintere Rippenmethode bezeichnen im Gegensatz zur vorderen von Howard, mit der sie sonst viel Ähnlichkeit hat.

Die Rippendruckmethoden vernachlässigen nun die Einsaugwirkung auf die Blutbewegung im Brustkorb, wie sie die Normalatmung bietet, wo durch negativen Druck im Brustraum besonders das rechte Herz, und die Lungenblutfüllung wellenartigen Schwankungen unterworfen, und dank der Klappeneinschaltung kreislaufrichtige Bewegung eingeleitet wird.

Schon im Jahre 1927 habe ich mit einem Beatmungsverfahren diesem Gedankengang Rechnung getragen (Med. Welt 1927, Nr 28). Ich riet, mit Heftpflasterstreifen die vordere Bauchwand zu bekleben und so abhebbar zu machen. Dadurch kann das Zwerchfell, als Hauptatemmuskel indirekt herabgezogen und so der Brustraum erweitert werden. Das Verfahren ist bei Wasserrettung wegen feuchter Haut nicht anwendbar und bei fettreichen Menschen wenig ausgiebig.

Viel wirksamer hat sich folgendes einfache Verfahren erwiesen, das mehr als zwei Liter Luft in Bewegung zu setzen vermag. Man benötigt dazu zwei Haftpeller aus Gummi, die rechts und links auf die Gegend der seitlichen unteren Rippen aufgesetzt werden und durch festhaftenden Zug das Zwerchfell in seiner Ebene anzuspannen vermögen, mit anderen Worten, die Kuppe des glockenförmig verlaufenden Zwerchfells abzuflachen imstande sind.

Die Vorteile dieses Verfahrens im Telegrammstil sind folgende:

1. Normale Atemfülle.
2. Schnelles Anlegen der billigen Haftpeller¹.
3. Sofortiges Absehen, resp. Erlernen.
4. Geringe Ermüdung, besonders zu Zweien.
5. Ausgiebige Saugkraft auch für die Blutzirkulation resp. Herzanregung, abgesehen von der lokalen Schröpfkopfwirkung.
6. Diese Saugkraft ist so groß, daß man sogar umgekehrt wie bei den vorerwähnten Methoden allen Druck unterlassen kann und die Entleerung der eingesaugten Luft nur der Schwere resp. Elastizität des Brustkorbes überlassen kann. Hier eröffnen sich für die Kampfgasbehandlungen neue Aussichten, bei denen sonst die künstliche Beatmung wegen Druckberstungsgefahr der Lungenbläschen verboten ist.
7. Schließlich gestattet eine Schale einseitige Brustkorbbeeinflussung, was zur Heilbehandlung von Kavernen und Rippenfellverwachsungen usw. ebenfalls neue Wege eröffnet.

Die neuerdings aus Amerika und Österreich eingeführten großen Apparate zur Lufteinsaugung fußen teilweise auf den Saerbruchschen pneumatischen Kammern, bzw. meinen Heftpflasterstreifen über der Bauchwand. Als teure, komplizierte und schwerfällige Apparate werden sie keine allgemeine Einführung erlauben.

¹ Vertrieb durch Firma Stoß, Wiesbaden.

### Aussprache.

Herr Fritz Bandow (Gießen):

Anknüpfend an die Versuche von Herrn Regelsberger will ich ganz kurz über einige Beobachtungen berichten, die Herr Professor Bohnenkamp und ich (zusammen mit Herrn Endres, Würzburg) machten, bei denen auch eine nervöse Steuerung des Umsatzes wirksam ist und zwar über die Temperatursinnesorgane der Haut. Wir setzten kleinflächige Kälte- und Wärmereize, zunächst durch Eintauchen der Hände in Wasser; dann durch Metallgefäße (mit 25 cm² wirksamer Fläche), auch intermittierend angewandt. Es fanden sich geringe, aber deutliche Änderungen des Sauerstoffverbrauchs. Der zugehörige Calorienbetrag entspricht in der Größenordnung ungefähr dem Wärmeaustausch zwischen Kühlgefäß bzw. Wärmgefäß und Körper. Eine genauere Beurteilung wird unter anderem dadurch erschwert, daß größere Hautbezirke reflektorisch ihre Temperatur ändern. Am Arm machten wir Hauttemperaturmessungen nach dem integrierenden, bolometrischen Verfahren, das wir im vorigen Jahre hier mitteilten: Umwicklung des Meßbezirkes mit Draht, dessen elektrischer Widerstand die Temperatur anzeigt und in einer Brückenordnung bestimmt wird.

### XXI.

## Der sogenannte Entzüglungshochdruck.

Von

Professor Dr. **Eb. Koch** (Bad Nauheim).

Seit einigen Jahren wird von H. E. Hering und seinen Mitarbeitern die Ansicht vertreten, daß die Dauerausschaltung der pressorezeptorischen Kreislaufnerven, d. h. der durch den Aortenblutdruck adäquat in Erregung versetzten Aorten- und Carotissinusnerven, einen arteriellen Hochdruck zur Folge habe, der sich permanent etwa auf der doppelten Höhe des normalen Blutdruckes halten soll. Als spezifische Folgeveränderung des sogenannten Entzüglungshochdruckes sollen dann Herzmuskelschwelen und Aortensklerose auftreten.

Eigene Untersuchungen aber haben jetzt ergeben, daß der Blutdruck im Laufe der Zeit wieder absinkt und schließlich etwa wieder die Höhe erreicht die als normal angenommen wird. Dabei ist es gleichgültig, ob die pressorezeptorischen Nerven ganz oder teilweise ausgeschaltet sind. Der Hauptfehler der früheren Versuche bestand darin, daß keine Narkose angewandt worden war, die so erhaltenen hohen Blutdruckwerte aber ohne weiteres auf den unbeeinflussten Ruhezustand übertragen wurden.

Die Ausschaltung der pressorezeptorischen Kreislaufnerven macht sich hauptsächlich darin bemerkbar, daß an diesen Tieren, die außerdem animalisch stärker erregbar sind als normale, Blutdrucksteigerungen ungedämpft verlaufen, d. h. höher sind und länger andauern als in der Norm.

Auch die früher als spezifische Folgeveränderungen des vermeintlich permanenten Hochdruckes aufgefaßten Herzmuskelschwelen und Aortensklerosen werden bei Hunden und Katzen vermißt und sind nur spezifische Veränderungen des Kaninchenkreislaufes.

## XXII.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.

## Zur reflektorischen Steuerung des Kreislaufs bei Stellungs- und Haltungsänderungen des Körpers.

Von

Privatdozent Dr. Robert E. Mark.

Mit 4 Abbildungen und 2 Tabellen.

Bei einer ganzen Reihe von klinischen Zuständen sind beim Übergang vom Liegen zum Stehen Blutverschiebungen ins Splanchnicusgebiet bekannt, die als Folge eine schlechtere Versorgung der oberen Körperhälfte und eine mehr weniger ausgeprägte Gehirnhypämie bedingen (Wenckebach, Schellong und andere). Auf Veranlassung meines Chefs Professor Stepp wurden diese Mechanismen weiter untersucht. Ihre Abhängigkeit von den Kreislaufnerven hat schon Hering am Hund nachgewiesen. Beim Menschen konnte ich gemeinsam mit Neumann die Beeinflussung des Erregungszustandes der Aorten- und Sinusnerven durch die jeweilige Körperstellung zeigen.

Zum näheren Studium der nervösen Beeinflussung des Kreislaufs beim passiven Übergang vom Liegen zum Stehen erschien das Kaninchen deswegen ganz besonders geeignet, weil bei ihm die den hämostatischen Kräften entgegenwirkenden Mechanismen schlechter ausgebildet sind und das normale Kaninchen darum sozusagen den zahlreichen durch Versagen des Splanchnicusgebietes gekennzeichneten Krankheitszuständen gleichzustellen ist.

Zunächst wurde das Verhalten normaler Kaninchen in der aufrechten Stellung analysiert. Darüber ist zu sagen: Es kommt zu einer Pulsfrequenzzunahme, die im Mittel 23,4% beträgt. Nach verschieden langer Zeit versagen Kreislauf und Atmung, wogegen die Tiere mit starken Bewegungen der Bauchpresse und ruckartigen Bewegungen des ganzen Körpers arbeiten und auf diese Weise den vollständigen Kollaps um einige Minuten hinausschieben. Dann würde sehr rasch kollapsartig der Exitus letalis eintreten, wenn man die Tiere nicht wieder in die Horizontale bringt.

Die Zeit vom Beginn des Aufstellens bis zum Eintreten des Kollapses und zwar bis zum Aufhören des Herzschlags bestimmt man durch fortlaufende Pulszählungen. Diese Kollapszeit, wie ich sie nenne, hat sich als gut brauchbares Vergleichsmaß bewährt. Bei männlichen Tieren betrug sie meist über 30 bis zu 160 Minuten, bei weiblichen 10–25 Minuten. Bei graviden Tieren war sie wesentlich kürzer. Das Verhalten im Verlauf der Gravidität und nachher zeigt die Abb. 1.

Auch im Zustande der Verdauung erscheint die Kollapszeit verkürzt. Nach 24 Stunden Hungern kann sie um 10–15 Minuten verlängert sein.

Durch direkte Wärmestrahleneinwirkung aufs Abdomen tritt sie auch bei Tieren mit besonders langer Kollapszeit schon sehr frühzeitig ein.

Nach dem Horizontallegen der nahezu kollabierten Tiere schlägt das Herz für 1–2 Minuten ganz langsam und erholt sich dann sofort. Die

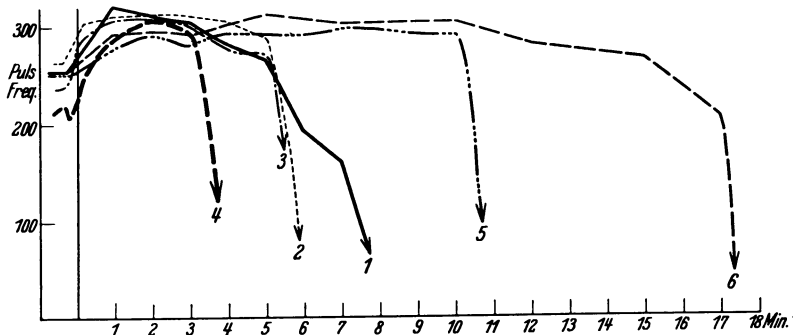


Abb. 1. Kollapszeit während und nach der Gravidität.

- |                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| 1. . . . 20. XI. 1933  | 31. I. zum 1. II. 1934 Wurf. |
| 2. . . . 16. XII. 1933 | 5. . . . 5. II. 1934         |
| 3. . . . 13. I. 1934   | 6. . . . 10. II. 1934        |
| 4. . . . 31. I. 1934   |                              |

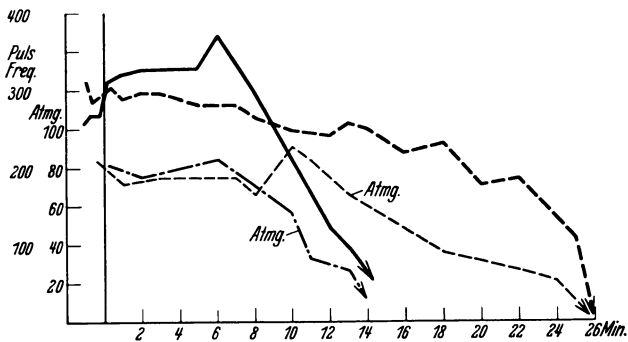


Abb. 2.

— Pulsfrequenz vor — — — nach Entzügelung.  
 - - - - - Atmung

abgespannten Tiere verhalten sich ganz normal, wenn die Kollapszeit nicht länger als 15 Minuten betrug. War sie länger, sind die Tiere für wenige Minuten etwas benommen, was wohl Folge der dann länger wirk-samen Gehirnhypämie ist.

Als direkte Folge der operativen Durchtrennung beider Aorten- und Sinusnerven, der Entzügelung zeigte sich auch beim Kaninchen das Fehlen der Pulsfrequenzzunahme beim Aufrichten (Tab. 1, Abb. 2). Ferner ergab sich eine deutliche Verlängerung der Kollapszeit, sogar bis aufs doppelte. Dementsprechend ließ sich auch röntgenologisch die normalerweise gegen

## Pulsfrequenzzunahme beim Aufrichten vor und nach Entzügelung.

Tier	Vor Entzügelung		Nach Entzügelung	
	Liegend	Stehend (max.)	Liegend	Stehend
8	260	304 (+ 16,9%)	336	336
9	248	296 (+ 19,3%)	280	296
10	240	288 (+ 20%)	264	280
11	264	312 (+ 21,2%)	318	296
15	240	—	280	280
20	264	368 (+ 39,5%)	312	304
22	272	—	304	304
Zunahme im Mittel . . .		+ 23,4%	—	+ 1,7%

Ende der Kollapszeit hin ständig zunehmende Verkleinerung des Herzschattens in der aufrechten Stellung erst verspätet nachweisen. Herzspitze und Zwerchfellstand waren nach der Entzügelung etwas höher gelegen als vorher. Dabei zeigte die Herzsilhouette nicht die Spitzform des normalen Tierherzens, sondern eine leichte Abrundung der Spitze.

Betrachtet man nach eingetretenem Kollaps die Herzform, so zeigt das normale Tier eine deutliche Spitzform und Schmalheit des Herzens. Der Sulcus coronarius longitudinalis anterior ist gestreckt. Beim entzügelten Tier ist die Herzform im ganzen plump. Der linke Ventrikel zeigt auf der Vorderansicht eine deutliche Verlängerung, während auf der Hinteransicht eine Vorwölbung des rechten Ventrikels zu erkennen ist. Dem entsprechen auch die Verhältnisse an den Quer- und Längsschnitten des Herzens, die ähnlich der Methode von Kirch angefertigt wurden. Das Normaltier zeigt sowohl das rechte wie linke Herz leer gepumpt, während beim entzügelten Tier beide Herzanteile, der rechte etwas stärker blutgefüllt sind (s. Abb. 3).

Auch durch Adrenalininfusionen in die Ohrvene ließ sich die Kollapszeit ganz wesentlich verlängern. Beim Adrenalintier fand sich nach dem eingetretenen Kollaps die Herzform etwas abgerundet und im Längsdurchmesser verkürzt. Die hier verlängerte Kollapszeit ist verständlich. Adrenalin führt zur Verengung der venösen Strombahn, zur Auspressung der venösen Blutspeicher, zur Verkleinerung von Milz- und Lebervolumen und somit zur Steigerung der zirkulierenden Blutmenge. Die Untersuchung der Blutverteilung nach eingetretenem Kollaps ergab denn auch eine Abnahme des Leber- und Milzgewichtes und eine Verschiebung des Blutes in die obere Körperhälfte nach Herz und Lungen.

Nach der Entzügelung findet man nach dem zur normalen Zeit einsetzenden Kollaps dem Organgewichte nach keine wesentliche Veränderung des Blutgehaltes von Leber, Milz, Niere gegenüber der Norm, wohl aber zeigt sich am histologischen Präparate, daß in diesen Organen die kleineren Arterien meist recht eng gestellt sind und vorwiegend die größeren abführenden Venen und zum Teil die Capillaren mit roten Blut-



körperchen überhäuft sind. Nach dem Herz- und Lungengewicht zu schließen erscheint Blut in die obere Körperhälfte verlagert zu sein, was sich für das Herz schon aus seinem Füllungszustand ergibt. Vergleicht man nun die Lungen der entzügelten Tiere mit normalen, so lassen diese schon makroskopisch nach der rotbraunen Verfärbung deutlich reichlichen Blutgehalt erkennen, während die normalen Lungen sehr hell und ganz blaßrosa aussehen. Dem entspricht das histologische Bild. Während die Arterien in der normalen Lunge mittelweit gestellt und ihr Blutgehalt sehr

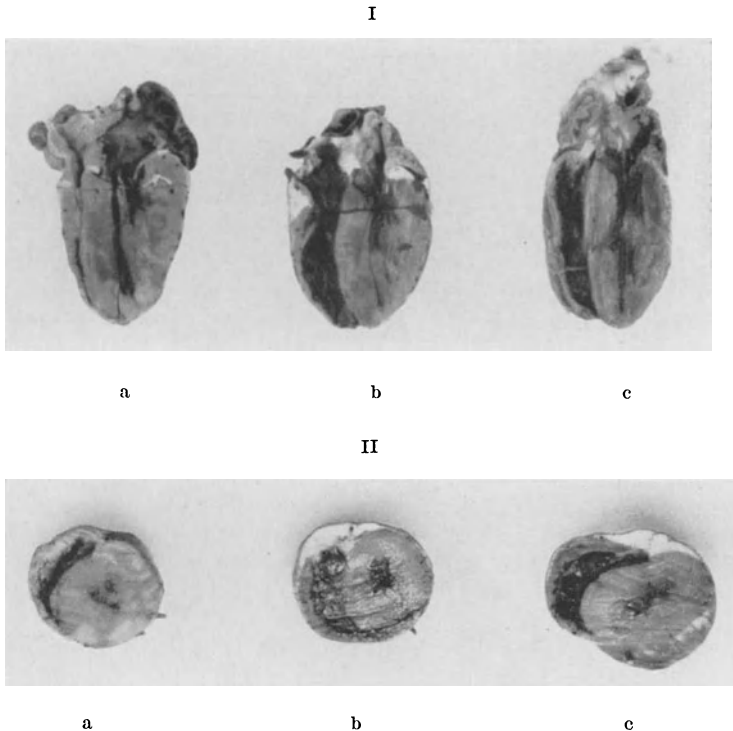


Abb. 3. Längs- (I) und Querschnitte (II) des Herzens.  
a normal    b nach Adrenalin    c nach Entzügelung.

gering ist, sind nach der Entzügelung die kleineren Arterien im ganzen eng gestellt und die Capillaren und Venen stark mit Blut gefüllt.

Zur Erklärung des Kreislaufverhaltens am aufrechtstehenden entzügelten Tier wird man der folgenden Vorstellung folgen. Es spielen hier verschiedene Mechanismen ineinander. Nach Entzügelung kommt es in der Peripherie und im Splanchnicusgebiet zu einer Constriction der kleinsten Arterien, als deren Folge rückläufig der sogenannte Entzügelungshochdruck einsetzt. Die dem entzügelten Herzen durch die aufrechte Stellung zugemutete Mehrleistung kann dieses nicht auf die Dauer schaffen und allmählich versagt das linke Herz, wie die Dehnung des

Blutverteilung vor und nach Adrenalin, sowie Entzügelung.

Tier	Leber	Milz	Niere links	Herz und Lungen
	Gewicht in Prozenten des Körpergewichtes			
a) Vor und nach Adrenalin				
Normal ♂ . . . .	4,18	0,15	0,46	0,72
Adrenalin ♂ . . . .	2,99	0,04	0,29	0,76
Normal ♀ . . . .	3,2	0,13	0,34	0,79
Adrenalin ♀ . . . .	2,78	0,12	0,35	0,83
b) Vor und nach Entzügelung				
Normal . . . . .	3,2	0,13	0,34	0,79
Entzügelt (18') ¹ . .	3,36	0,12	0,31	0,87
Entzügelt (22') ¹ . .	3,5	0,11	0,35	1,08
Entzügelt (96') ¹ . .	4,85	0,05	0,33	0,77

¹ Kollapszeit.

linken Herzens zeigt. Das muß zu einer zunehmenden Rückstauung des Blutes in die Lungen führen.

Da infolge der Entzügelung auch der Druck im Circulus Willisii infolge des trotz der durch die Aufrichtung bedingten Blutdrucksenkung noch immer erhöhten Restblutdrucks gegenüber der Horizontallage unverändert bleibt, wird die Gehirnhypämie, der zufolge letzten Endes normaliter der Kollaps eintritt, sich nicht gleich auswirken und die Kollapszeit ist verlängert.

Auf der anderen Seite kommt es durch die infolge der Entzügelung gleichzeitig einsetzende Venenconstriction zu einer Steigerung des Rückflusses ins rechte Herz und somit zu einem Mehrangebot von Blut an die Lungen. Dort sind aber die kleineren Arterien eher enger gestellt, so daß als notwendige Folge auch eine tonogene Rechtsdilatation des Herzens eintreten muß.

Während also das Herz infolge des hohen Förderungstonus nach der Entzügelung in der Ruhe einige Zeit dem hohen Blutdruck Widerstand leisten kann und erst dann dilatiert, tritt diese Dilatation des Herzens bei der aufrechten Stellung im direkten Anschluß an die Entzügelung, also viel rascher ein.

Die entzügelten Tiere erliegen demnach eher der Herzinsuffizienz als der Gehirnhypämie.

Das wenige Tage nach der Entzügelung nachweisbar dilatierte Herz arbeitet nun an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit. Das zeigt das in dieser Zeit häufig völlige Versagen des Kreislaufs bei den Tieren bei geringfügiger Anstrengung, sowie das Verhalten der Kollapszeit. Im Stadium der ausgesprochenen Dilatation war diese vorübergehend stark vermindert.

Weiter ließ sich röntgenologisch auch ein gewisses gesetzmäßiges Verhalten der Herzsilhouette in der aufrechten Stellung während des in der

Horizontalen erforschten akuten Dilatationsstadiums beobachten. Während die Herzsilhouette im Liegen vorwiegend in der Breite zunimmt, kommt es in der aufrechten Stellung zu einer zunehmenden Längsdilatation, die sich mit Rückbildung der Querdilatation im Liegen auch allmählich rückbildet.

Man hat nun beim Studium der Körperstellreflexe auf den Kreislauf auch bald die Bedeutung der Kopfhaltung erkannt. In der Tat kommt es beim horizontal in Rückenlage aufgespannten Kaninchen bei extremer Kopftiefenlagerung zu einem vorübergehenden Absinken des Blutdrucks in der Femoralis, beim Kopfvorwärtsbeugen zu einem Blutdruckanstieg. Dieser Halsreflex auf den Kreislauf wird von den Aorten- und Sinusnerven im hemmenden Sinne beeinflusst. Bei der engen Beziehung zwischen Hals- und Labyrinthreflexen wurde weiter gemeinsam mit Seiferth der Labyrintheinfluß auf die Kreislaufreaktionen untersucht. Das normale Blutdruckniveau des Kaninchens in leichter Urethannarkose wird durch mechanische und calorische Erregung des Labyrinths vorübergehend gesenkt, durch Labyrinthausschaltung vorübergehend gesteigert. Die als Halsreflex auf den Kreislauf erkannte Blutdrucksenkung bei Kopftiefenlagerung wird durch Reizung eines oder beider Labyrinth abgeschwächt, durch operative Ausschaltung derselben verstärkt. In den Mechanismus der Halsreflexe auf den Kreislauf greifen also einerseits das Labyrinth, andererseits die Aorten- und Carotissinusnerven dämpfend ein, indem von ihnen aus zentripetale Impulse mit den Tonus des vegetativen Systems regeln.

Ess sind in der letzten Zeit von Kolmer, Stöhr, Sunder-Plassmann und anderen eine Reihe wichtiger neuroanatomischer Feststellungen in dieser Richtung gemacht worden. Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein müssen, das anatomische Substrat für die verschiedenen großen Receptorenfelder nachzuweisen, die bei Stellungs- und Haltungsänderungen das Ineinanderspiel aller vegetativen Funktionen regeln.

### XXIII.

Aus der Medizinischen Klinik Frankfurt a. M.  
(Direktor: Professor Volhard.)

## **Myodegeneratio angiospastica beim blassen Hochdruck.**

Von

Professor Dr. med. et phil. **Erwin Becher**, Oberarzt  
und Dr. med. **Elisabeth Tönges**.

Das häufige Vorkommen von Veränderungen am Perikard bei schwerer Niereninsuffizienz legte die Vermutung nahe, daß auch am Myokard bei echter Urämie Veränderungen auftreten können. Bei zahlreichen, früher schon an nephrektomierten Hunden ausgeführten Versuchen ließen sich allerdings keinerlei Myokardveränderungen feststellen. Bei elektrokardiographischen Untersuchungen findet man jedoch recht

oft bei echter Urämie Abweichungen von der Norm. Neben den Zeichen des Linksüberwiegens, hohe R-Zacke in Ableitung 1 und tiefe S-Zacke in Ableitung 3, kann man besonders negative Finalschwankung und negatives ST-Intervall oft finden. Gelegentlich beobachtet man auch Verlängerung der Überleitungszeit und Spaltungen des QRS-Komplexes im Sinne vom Verzweigungsblock. Diese Veränderungen finden sich in mehreren Ableitungen, besonders in Ableitung 1 und 2.

Es hat sich herausgestellt, daß diese elektrokardiographischen Befunde gar nicht mit der Niereninsuffizienz zusammenhängen. Sie finden sich vielmehr ganz allgemein beim blassen Hochdruck Volhards. Sie können schon deutlich vorhanden sein, wenn die Nierenfunktion noch ganz intakt ist; sie fehlen, wenn die Blutdrucksteigerung nur gering ist und gering war, und wenn sie nur kurze Zeit oder nur in mäßigem Grade bestanden hatte. Wir können auf Grund sehr zahlreicher Untersuchungen sagen, daß man bei genuinen und sekundären Schrumpfnieren mit deutlich ausgesprochenem blassen Hochdruck so gut wie immer Veränderungen im Elektrokardiogramm findet, die erfahrungsgemäß auf eine Schädigung des Myokards hinweisen. Besonders oft findet man die Negativität der Finalschwankung und die Lage des ST-Intervalls unterhalb der isoelektrischen Linie. Dafür, daß die Befunde tatsächlich eine gewisse Schädigung des Myokards andeuten, spricht die Tatsache, daß Erhöhungen des Venendrucks oft dabei vorkommen. Bemerkenswert ist, daß trotz kardialer Dekompensation bei den Schrumpfnieren, insbesondere bei den genuinen Schrumpfnieren, Lebervergrößerung und Ödeme oft fehlen.

Daß die elektrokardiographischen Veränderungen wirklich im Sinne einer Schädigung des Myokards zu deuten sind, geht auch daraus hervor, daß man bei Sektionen beim blassen Hochdruck eine gleichmäßig diffuse Bindegewebsbildung im Myokard beobachtet.

Wie kommen die Herzmuskelschädigungen zustande? Wir erwähnten bereits, daß keine Beziehungen zur Niereninsuffizienz vorhanden sind. Wir haben im Tierversuch die Einwirkung von harnfähigen Substanzen, die bei Niereninsuffizienz retiniert werden, auf das Myokard untersucht. Es zeigte sich, daß durch Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Indol, Phenol und Kresol keine Veränderungen am Myokard eintreten. Man könnte dann daran denken, daß die Veränderungen allein durch den Hochdruck entstehen. Nun liegen die Verhältnisse beim roten Hochdruck aber ganz anders. Es kommen auch hier oft die Zeichen des Linksüberwiegens vor. Im übrigen findet man aber beim roten Hochdruck Zeichen der Schädigung des Myokards bei weitem nicht so häufig, wie das beim blassen Hochdruck der Fall ist. Wir haben bei Nachprüfung des großen Hochdruckmaterials der Frankfurter Klinik immer wieder die Beobachtung machen können, daß der erwähnte Unterschied im Verhalten des Elektrokardiogramms beim blassen und beim roten Hochdruck Volhards vorhanden ist. Es kann also nicht einfach die Blutdrucksteigerung sein, welche beim blassen Hochdruck die so außerordentlich häufig bestehenden Myokardveränderungen

direkt erklären könnte. Man kann weiterhin vermuten, daß die bei Schrumpfnieren auftretende Anämie zu einer Schädigung des Myokards führen könnte. Der eine von uns hat früher darauf hingewiesen, daß die Anämie bei Schrumpfnieren mit der Retention der aromatischen Substanzen zusammenhängt. Die elektrokardiographischen Veränderungen beim blassen Hochdruck sind schon zu einer Zeit vorhanden, in der die Anämie durch Niereninsuffizienz noch keineswegs besteht. Man könnte ferner vermuten, daß insbesondere die Veränderung der T-Zacke durch Digitalisierung des Herzens zustandekäme. Abgesehen davon, daß das Negativwerden der Nachschwankung durch Digitalisbehandlung noch keineswegs sicher und völlig aufgeklärt ist, können wir gegen diese Annahme die Tatsache anführen, daß auch sehr viele unbehandelte Fälle mit blassem Hochdruck die Negativität der T-Zacke und des ST-Intervalls in der ersten und zweiten Ableitung zeigen.

Es scheint uns aber ein weiterer Erklärungsversuch mehr Anspruch auf Richtigkeit zu haben. Wir können annehmen, daß beim blassen Hochdruck Volhards, wie alle anderen Organe auch das Myokard schlecht durchblutet ist. Es kann auch hier ein Mißverhältnis zwischen Durchblutung und Leistung des Myokards vorhanden sein. Die nicht ausreichende Durchblutung könnte dann zu der erwähnten gleichmäßigen diffusen Bindegewebsbildung und zu den elektrokardiographischen Veränderungen führen. Es ist angenommen worden, daß Elektrokardiogramme mit negativer Finalschwankung und negativem ST-Intervall bei einer nicht zu starken Drosselung der Coronardurchblutung entstehen können. S. Dietrich hat an dieser Stelle vor 2 Jahren darüber berichtet. Er konnte durch Hypophysin und Ergotamin eine bestimmte Störung der Coronardurchblutung erreichen, bei der das Elektrokardiogramm ganz dem beim blassen Hochdruck vorkommenden Elektrokardiogramm ähnelt. Auch diese Tatsache könnte mit dafür sprechen, daß die Myokardveränderungen beim blassen Hochdruck im Sinne einer Myodegeneratio angiospastica aufzufassen sind. Andererseits ist natürlich zu betonen, daß auch noch andere Veränderungen am Myokard solche Elektrokardiogramme erzeugen können.

S. Dietrich hat darauf hingewiesen, daß es gelingen kann, durch coronargefäßerweiternde Mittel eine in Ableitung 1 und 2 bestehende negative Finalschwankung zu beseitigen. Als Mittel zur Erweiterung der Coronargefäße verwandte er Nitroglycerin, Amylnitrit, Adenylsäure, Adenosin, Eutonon, sowie hochprozentige Dextroselösungen. Wir haben auch beim blassen Hochdruck versucht, durch coronargefäßerweiternde Mittel das Elektrokardiogramm wieder normal zu machen und insbesondere die negative T-Zacke und das negative ST-Intervall wieder der Norm anzugleichen. Das ist uns bisher nicht gelungen, es ist aber auch zu bedenken, daß beim blassen Hochdruck wohl allermeist schon organische Veränderungen im Myokard vorhanden sind und nicht nur leicht rückgängig zu machende funktionelle Veränderungen. Die schlechte Durchblutung hat offenbar zu der Bindegewebsbildung im Myokard geführt, die dann einen Einfluß von coronar-

gefäßerweiternden Mitteln erschwert. Wir sind uns darüber klar, daß dem Erklärungsversuch noch manches Hypothetische anhaftet, wir glauben indessen, auf die erwähnten Befunde nicht nur aus theoretischen sondern auch aus praktischen Gründen hinweisen zu müssen. Kreislaufstörungen sind gerade beim blassen Hochdruck recht häufig und bei genuinen Schrumpfnieren wohl besonders oft vorhanden. Die Befunde mögen mit dazu beitragen, die bei Schrumpfnieren schon lange übliche kardiale Therapie noch mehr zu begründen. Man beobachtet besonders bei genuinen Schrumpfnieren nicht selten den Eintritt des Todes schon zu einer Zeit, in der die Retention von Harnschlacken noch gar nicht besonders hochgradig ist. Es erscheint uns wahrscheinlich, daß bei diesen Fällen dann das gemeinsame Bestehen von Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz den Tod herbeiführt. Gerade die negative T-Zacke in Ableitung 1 und 2 müssen in der Regel als Zeichen einer ernststen Myokardschädigung aufgefaßt werden.

#### XXIV.

### Das Herz bei Arteriosklerose.

Von

Professor Dr. Fritz Lange (München).

Die chronische Herzinsuffizienz bei Arteriosklerose ist bei Menschen über 45 Jahren die häufigste Herzkrankheit. In der Romberg'schen Klinik wurde in den vergangenen  $5\frac{1}{4}$  Jahren unter insgesamt 1122 Herzinsuffizienten 723mal die Diagnose auf muskuläre Insuffizienz bei Arteriosklerose gestellt, gegenüber 399 anderen Herzerkrankungen. Es handelt sich um jene chronische Herzerkrankung, die ohne entzündliche Klappenveränderung, ohne jede infektiöse Genese zum Versagen des Herzens führt.

So gleichartig diese Herzkrankheit zu allen Zeiten gewesen ist, so viel Wandlungen hat ihre Deutung in der Medizingeschichte durchgemacht. Virchow (1852) rechnete diese Formen den parenchymatösen Entzündungen zu und erst Köster (1888) zeigte die vorwiegend degenerativen Prozesse im Herzmuskel auf. Die Erkrankung ist je nach der mehr morphologischen oder funktionellen Einstellung der verschiedenen Zeiten und Schulen als Myodegeneratio cordis oder als chronische Herzinsuffizienz benannt worden. Bei der Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens der chronischen Herzinsuffizienz und der Arteriosklerose liegt die Frage nach den Beziehungen zwischen Herz und Arteriosklerose nahe.

Bisher herrschte die Anschauung des ursächlichen Zusammenhanges vor; die Herzinsuffizienz entsteht infolge der Sklerose der Arterien.

Man sagte: Durch die Starrheit der Arterienrohre bei Arteriosklerose, durch das Unvermögen der sklerotischen Arterien, sich wechselnden Ansprüchen des Lebens anzupassen, fällt dem Herzen eine größere Arbeitsleistung zu, z. B. bei jeder Muskeltätigkeit. Daher sei die Gefahr

der Überanstrengung, der vorzeitigen Erlassung des Herzens größer. Diese Auffassung kann nur bedingt richtig sein.

Die Herzmuskelausschnitte sind bei reiner Arteriosklerose (also ohne Hochdruck) niemals hypertrophisch, wie wir das durch Wägungen mit Wehner an unserer Klinik festgestellt haben. Also kann eine Mehrarbeit des Herzens praktisch nicht stattgefunden haben.

Oder zweitens: Man führte die in Frage stehenden Herzveränderungen allein auf die Sklerose der Kranzarterien zurück. Auch das ist nur zum Teil richtig, denn nicht selten sehen wir solche Herzen mit völlig zarten Kranzarterien und andererseits ausgesprochen normale Herzen mit starker Kranzarteriosklerose.

Wir kommen zu einem Verständnis der Beziehungen zwischen Herz und Arteriosklerose, wenn wir das Herz und die Arterienstrombahn als Einheit erfassen. Wir erinnern uns der ontogenetischen Entwicklung: Herz und Aorta entwickeln sich aus demselben Bildungsmaterial. Die Anlage sowohl des Herzens wie der Schlagadern ist paarig. Aus den beiden rinnenförmigen Herzplatten wird nach ihrer Vereinigung und dem Schwund der Scheidewand der spindelförmige Herzschlauch. Sein vorderes Ende bildet den unpaaren Truncus arteriosus, der sich in die Arterien des Schlundbogens gabelt. Im Truncus arteriosus entstehen Längsleisten, die den Arterienkegel in Aorta und Lungenarterie scheiden und die Aorta der linken, die Lungenarterie der rechten Kammer zuteilt. Die Wand des Herzschlauches liefert in Gestalt langgestreckter Zellen die Herzmuskulatur.

Nach dieser gemeinsamen Entwicklung aus demselben Bildungsmaterial ist es erlaubt, das Herz in seinem fertigen anatomischen Bau mit den Arterien zu vergleichen. Die einzelnen Wandschichten weisen — ihrer Funktion entsprechend — Unterschiede in ihrer Mächtigkeit auf. Aber grundsätzlich entspricht das Endokard, das Myokard und das Perikard mit seinen Kranzgefäßen der Intima, der Media und Adventitia mit ihren Vasa vasorum.

So betrachtet, ergeben sich klare Übereinstimmungen zwischen der Arteriosklerose und der in Frage stehenden Herzveränderung. Allerdings müssen wir uns dabei endlich von der historischen Anschauung frei machen, die mit der cellulären, morphologischen Einstellung Virchows das Wesen der Arteriosklerose in den Intimaveränderungen erblickte und müssen dem funktionellen Geschehen, der Parese der Media infolge veränderter Ernährung der Wand die primäre Rolle zuweisen, wie wir das experimentell und klinisch begründet haben.

Ein klinisches Charakteristikum für die Arteriosklerose ist die Erweiterung und Verlängerung der großen Arterien, wie uns das klinisch an der Aorta röntgenologisch geläufig ist und wie wir es für die großen peripheren Arterien erst kürzlich in der Ihnen vorliegenden Nummer der Münch. med. Wschr. gezeigt haben.

Ebenso wie die großen Arterien bei Arteriosklerose erweitert sind infolge der Parese ihrer Media, so erscheint auch das Herz bei Arteriosklerose weiter und schlaffer. Wir haben diese Erweiterung früher mit

Wehner nachgewiesen und in letzter Zeit durch Kymogramme mit Pleikart Stumpf diese Formveränderungen bestätigt. Im Kymogramm zeigt sich der Winkel zwischen dem Medianabstand links und der Verbindungslinie zur Mitte des Herzohres sehr klein als Ausdruck dafür, daß der Ventrikel breit, flach und liegend ist. Außerdem sieht man die Zone der Doppelbewegung, also des Herzohres verbreitert gegenüber der schmälern Zone des Herzohres beim straffen normalen oder gar Hypertonikerherzen. So zeigen uns auch diese kymographischen Untersuchungen, daß die klinisch feststellbare Vergrößerung dieser Herzen nicht auf einer Hypertrophie beruht.

Die Media der sklerotisch veränderten Arterien ist infolge der Erweiterung des Lumens eher dünner als normal. Ebenso ist die Herzwand infolge der Erweiterung der Herzhöhlen dünner als normal. In keinem Falle ist nach den erwähnten Herzwägungen eine Hypertrophie bei reiner Arteriosklerose festzustellen.

Die anatomischen Veränderungen der Media bei Arteriosklerose sind durch Verminderung der Muskelzellen durch Vermehrung des elastischen und kollagenen Bindegewebes gekennzeichnet. In zweiter Linie kommt es zu Verfettung und Verkalkung. Dieselben Veränderungen finden wir, nur in ihrem Ausmaß unterschieden, in den in Frage stehenden Herzen vor.

Die Vasa vasorum sind in sklerotisch veränderten Arterien funktionell und anatomisch verändert, wie wir das experimentell und anatomisch nachgewiesen haben. Es kommt zum Starrwerden der Vasa vasorum mit Durchströmungsstörungen. Diesen Veränderungen in den Vasa vasorum entspricht das häufige, wenn auch nicht regelmäßige Vorkommen einer Coronarsklerose mit ihren Ernährungsstörungen des Herzens.

Die Funktion der großen Arterien ist bei Arteriosklerose gestört. Sie vermögen auf Reize nicht mehr in normalem Ausmaß zu reagieren, wie wir das letzthin wieder mit Donomae gezeigt haben. Dem entspricht die Veränderung des Herzens bei Arteriosklerose. Es vermag auf mäßige, physiologische Reize noch anzusprechen, es hat aber das Vermögen verloren, auf stärkere Reize entsprechend zu reagieren. Ein so verändertes Herz vermag bei Schonung und normalem Leben lange Zeit suffizient zu bleiben, es versagt jedoch bei irgendwelchen an sich geringen Belastungen.

Ähnlich wie bei der Sklerose der Arterien vom muskulären Typ, z. B. der Arm- und Beinarterien, die Veränderungen der Intima gering sind im Vergleich zur Sklerose der Media, so ist auch die Endokardveränderung des Herzens nur durch mäßige Verdickung gekennzeichnet.

Die Arteriosklerose ist eine ausgesprochen segmentäre Erkrankung, d. h. sie ergreift nie das gesamte Arteriensystem gleichmäßig, sondern befällt gewisse Arteriensegmente, Teile der Aorta, Teilstrecken muskulärer Arterien in verschiedener Stärke. Wenn wir das Herz, wie wir es tun, als Segment der gesamten Arterienstrombahn auffassen, so wird verständlich, warum das Herz als Teil des Ganzen von derselben Krankheit ergriffen werden kann. Das Ausmaß der Herzveränderung ist dabei,



entsprechend dem segmentären Charakter der Arteriosklerose, weitgehend unabhängig vom Grade der Sklerose an den Arterien.

Zusammenfassend: Wir halten die funktionellen, klinischen und anatomischen Veränderungen des Herzens bei chronischer Insuffizienz bei Arteriosklerose für grundsätzlich die gleichen wie die der Arterien bei Arteriosklerose. Die Veränderungen des Herzens sind nicht Folge der Sklerose der Arterien, sondern das Herz kann, als ein Segment der Arterienstrombahn, entsprechend erkranken, wie die Arterien an Arteriosklerose.

## XXV.

Aus der gemeinnützigen öffentlichen Krankenanstalt Speyerershof in Heidelberg (Vorstand: Professor Dr. Schellong).

### Grundsätzliches zur Bewertung des klinischen Elektrokardiogramms.

Von

F. Schellong.

Mit 7 Abbildungen.

Der Kliniker hat sich das Elektrokardiogramm vorwiegend auf empirischem Wege nutzbar gemacht. Die Deutung des Ekg. und seiner Abweichungen folgte hinterher und war von den praktisch verwertbaren Ergebnissen bis zu einem gewissen Grade unabhängig. Es erscheint mir nun förderlich, umgekehrt von der Entstehung des Ekg. auszugehen und einige für die Ableitung von der Körperoberfläche geltenden grundsätzlichen Dinge hervorzuheben. Diese Betrachtungsweise ist auch nötig mit Rücksicht auf immer wiederkehrende Versuche, die einzelnen Schwankungen des Ekg. durch wesensverschiedene Prozesse zu erklären.

Eine grundsätzliche Vorfrage ist: wie ist die Form der elektrischen Betätigung des einzelnen Herzmuskelements? Im Experiment kann man den elektrischen Vorgang in einem kleinen Herzmuskelbezirk natürlich nur bei direkter Ableitung wahrheitsgetreu darstellen, aber nicht, wenn man zwei Elektroden daraufsetzt und mit dem Galvanometer oder Spannungsmesser verbindet, sondern nur eine Elektrode, die andere aber auf eine abgeschaltete oder verletzte (nicht aber, wie man oft liest, abgetötete!) Stelle, deren Potential sich nicht ändert, nur dann hat man ja eine Vergleichsmöglichkeit. Diese altbekannte Ableitung ergibt, daß der elektrische Vorgang bei der Tätigkeit des Herzmuskelements einphasisch ist, und nicht etwa, wie immer noch angenommen wird, mehrere Phasen hat; so wie der Kontraktionsprozeß aus Zusammenziehung und Erschlaffung besteht, so zeigt auch das elektrisch meßbare Äquivalent der Erregung Anstieg und Abfall, und zwar, was für die Deutung des klinischen Ekg. wichtig ist: einen sehr raschen Anstieg,

dann eventuell ein Plateau, darauf einen viel flacheren Abfall, wie es Abb. 1 zeigt. Die elektrische Tätigkeitsäußerung des Herzmuskelements bietet jedenfalls keine Grundlage für die Annahme zweier wesensverschiedener Tätigkeitsphasen im Ekg., etwa einer Erregungs- und einer Stoffwechselphase.

Von dieser einphasischen Tätigkeit des Herzmuskelements muß man somit ausgehen, wenn man aus der direkten Ableitung vom Herzen selbst die indirekte Ableitung von der Körperoberfläche entwickeln will. Ich gebe im folgenden schematische Darstellungen von Versuchsergebnissen.

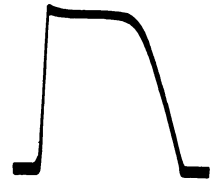


Abb. 1. Aktionsstrom des Herzmuskelements.

### Q-R-S-Zacke.

In Abb. 2 ist  $m$  ein Herzmuskelstreifen, von dem mit den Elektroden 1 und 2 (also jetzt nicht in „einphasischer“ Ableitung!) abgeleitet wird. Links erfolgte die Reizung. Sobald die Erregung bei ihrer Fortpflanzung unter der Elektrode 1 eintrifft (Abb. 2a), erfolgt der Ausschlag der Saite. Die Erregung dauert an dieser Stelle als einphasischer

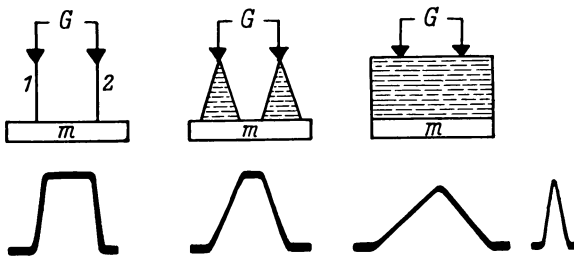


Abb. 2a bis d. Entstehung der R-Zacke bei indirekter Ableitung.

Vorgang fort und geht erst später in der in Abb. 1 gezeigten Weise in den Ruhezustand über. Sobald aber nun die Erregung unter der Elektrode 2 eintrifft, kehrt die Saite ebenso schnell wie sie angestiegen ist zur Nulllinie zurück. Dies ist die Anfangsschwankung des Ekg.

Leitet man nun eben diese Anfangsschwankung nicht mit spitzen Elektroden, sondern mit breit aufliegenden Wollfäden ab (Abb. 2b), so steigt die Saite langsamer an als in Abb. 2a, nämlich während der ganzen Zeit, in der die Erregung unter der breiten Elektrode hindurchläuft. Der ansteigende Ast der Schwankung wird jetzt schon deutlich von der Fortpflanzungszeit unter der Elektrode 1 abhängig, entsprechend der absteigende Ast von der Fortpflanzungszeit unter der Elektrode 2. Das Plateau der Schwankung wird entsprechend kürzer.

Und wenn nun schließlich beide Elektroden zu einer gemeinsamen verschmolzen werden (Abb. 2c), so ist Anstieg und Abfall der Zacken noch flacher. Die Ableitung geschieht hier durch einen mit Ringerlösung getränkten Wattebausch, ebensogut können Sie sich Körpergewebe

denken: es handelt sich um die indirekte Ableitung, wie man sie in der klinischen Elektrokardiographie verwendet, und es ist klar, daß die Breite der R-Zacke ein zeitliches Maß für die Fortpflanzungszeit in dem Präparat abgibt. Abb. 2d zeigt die R-Zacke noch bei der üblichen geringen Filmgeschwindigkeit. Beim Menschen erfolgt die Fortpflanzung der Erregung nicht in einer Richtung, sondern in vielen Richtungen. Das Prinzip bleibt das gleiche. Man spricht besser von der Ausbreitungszeit der Erregung, und die Breite des Q-R-S-Komplexes des menschlichen Ekg. gibt ein zeitliches Maß für die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung in den Herzkammern. Das ist eine Feststellung, die vielfach noch nicht genügend beachtet wird. Die Nutzenanwendung ist folgende. Wenn

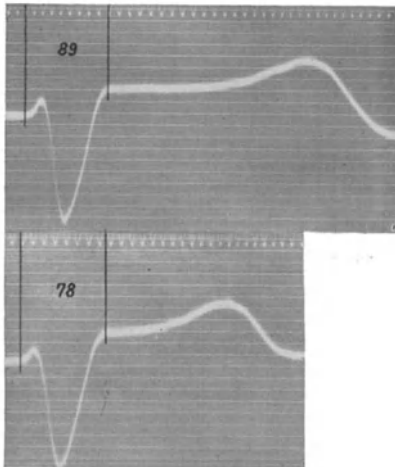


Abb. 3. Verkürzung des Q-R-S-Komplexes nach Körperarbeit (Herzgesunder).

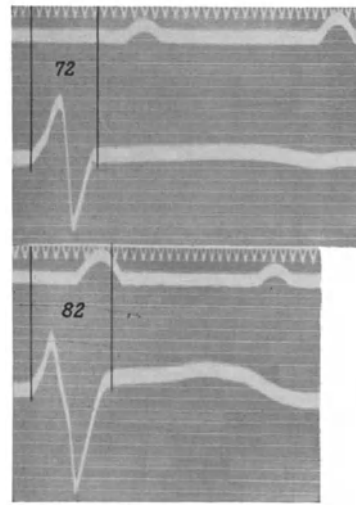


Abb. 4. Verlängerung des Q-R-S-Komplexes nach Körperarbeit (postinfektiöse Myocarditis).

man die Einwirkung irgendeines Einflusses auf das Ekg. untersucht, z. B. den Einfluß der Körperarbeit, oder von Digitalis, oder im Tierexperiment den Einfluß der Monojodessigsäure, so darf man nicht nur den äußeren Eindruck der Q-R-S-Zacke betrachten, sondern muß die Änderung ihrer Dauer messen. Diese Änderungen bewegen sich aber in der Größenordnung von  $\frac{1}{1000}$  Sekunden und können deshalb nur bei großer Filmgeschwindigkeit erkannt werden (15–20 cm pro Sekunde), während bei der üblichen geringen Filmgeschwindigkeit das äußere Bild der Zacken unverändert erscheinen kann. Q-R-S ist aber durchaus nicht „stabil“, sondern erweist sich bei genauer Messung als veränderlich.

Als Beispiel gebe ich die Veränderungen der Dauer von Q-R-S durch Körperarbeit (Treppensteigen). Abb. 3 zeigt das Kammer-Ekg. eines gesunden Menschen bei Thoraxableitung, oben in Körperruhe,

unten nach der Arbeit. Die Dauer des Q-R-S-Komplexes in der Ruhe beträgt  $89 \sigma$ , nach der Arbeit ist es deutlich meßbar auf  $78 \sigma$  verkürzt. Dies Verhalten ist die Regel bei Herzgesunden. Abb. 4 zeigt die Änderungen bei einem Patienten mit postinfektiöser Myokarditis unter den gleichen Bedingungen. Q-R-S ist nach der Arbeit nicht verkürzt, sondern im Gegenteil von  $72 \sigma$  auf  $82 \sigma$  verlängert. Hier haben wir also die Grundlage für eine Belastungsprüfung des Herzmuskels, die sich mir schon gut bewährt hat: ich werde bald darüber mehr berichten.

### S-T-Stück und T-Schwankung.

So wie am Anfang des Ekg. die Fortpflanzung der Erregung die R-Zacke gestaltet, so wird durch die Ausbreitung des Ruhezustandes die T-Zacke gebildet. Da der Übergang in die Ruhe beim einphasischen Strom ziemlich flach erfolgt (Abb. 1), ist die T-Zacke auch eine flachere Potentialschwankung. Sie erkennen ferner aus Abb. 5 (entsprechend

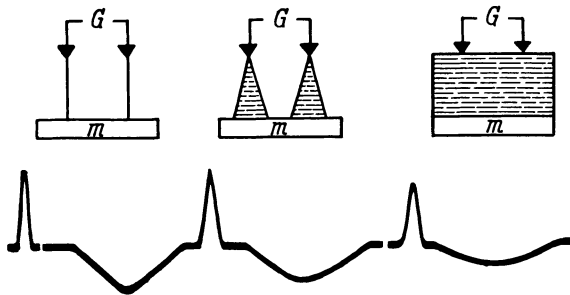


Abb. 5a bis c. Entstehung der T-Zacke bei indirekter Ableitung.

Abb. 2), ohne daß ich es genauer zu erklären brauche, daß die indirekte Ableitung die T-Zacke noch viel flacher gestaltet, als dem Abfall in den einzelnen Muskelementen entspricht. Ich erwähne, daß der Herzmuskelstreifen natürlich ein nach abwärts gerichtetes T liefert, daß die Vorgänge im menschlichen Herzen bekanntlich aber so sind, daß in Ableitung I und II die T-Zacke nach oben gerichtet ist. Das ändert am Grundsätzlichen ja aber nichts.

Von klinischer Wichtigkeit ist es nun, daß eine Änderung im einphasischen Erregungsvorgang aller Herzmuskelemente die T-Schwankung und auch die Strecke S—T verändern muß. Der Erregungsvorgang ist aber leicht veränderlich, und zwar, wie aus zahllosen Versuchen der Literatur bekannt, besonders in seiner Dauer und in der Form seines Abfalls. Ich gebe zwei Beispiele. Durch Digitalis wird, wie ich nachweisen konnte, der Abfall des einphasischen Aktionsstromes in ganz charakteristischer Weise abgeflacht (Abb. 6). Die Folge ist im indirekt abgeleiteten Ekg. eine Erniedrigung der T-Zacke, die dem Kliniker ja geläufig ist. Bei starker Abflachung des Erregungsprozesses kann die T-Zacke sogar verschwinden. Oder: es ist bekannt, daß bei Frequenzbeschleunigung des Herzschlages der einphasische Strom verkürzt

wird und das Plateau sogar fortfallen kann (Abb. 7). Der Fortfall des Plateaus bei der Erregung aller Herzmuskelfasern muß dazu führen, daß bei der indirekten Ableitung beim Menschen die Strecke S—T schräg verläuft, und das ist bei Frequenzerhöhung ja auch häufig der Fall.

Ich hatte eigentlich nicht die Absicht, die Ursachen zu erwähnen, die aus einer „positiven“ T-Zacke eine „negative“ machen können. Da aber soeben im Vortrag des Herrn Becher auch vom negativen T die Rede war, möchte ich doch eben kurz darauf eingehen. Wenn nämlich ein Herz, das bei indirekter Ableitung ein normales positives T liefert, von einem Einfluß (Schädigung) betroffen wird, der den einphasischen Strom aller Herzmuskelfasern in der gleichen Weise abändert, so kann eine Umkehr der T-Zacke nicht erfolgen, sie kann höher oder flacher werden oder verschwinden, wie eben am Beispiel der Digitalis

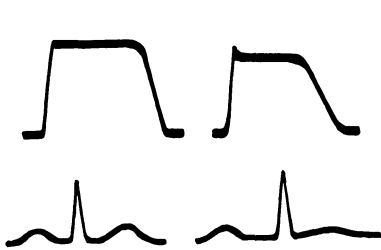


Abb. 6. Durch Digitalis wird der Abfall des einphasischen Aktionsstromes (oben) abgeflacht, die T-Zacke im Ekg (unten) deshalb erniedrigt.

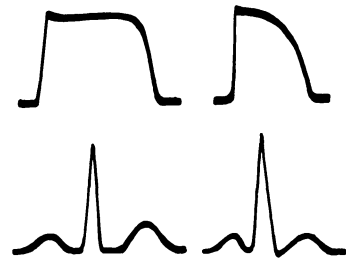


Abb. 7. Bei Frequenzbeschleunigung wird der einphasische Aktionsstrom (oben) verkürzt, das Plateau fällt fort; im Ekg (unten) verläuft deshalb die Strecke S—T schräg.

gezeigt worden ist, aber nicht „negativ“ werden. Wenn dagegen umgekehrt durch irgendeinen Einfluß sich die Richtung der T-Zacke ändert — sei dieser Einfluß z. B. Digitalis oder eine Myokardschädigung — so bedeutet das, daß der Erregungsvorgang (einphasischer Strom) in einem Teil der Herzmuskelemente anders verändert wird als in anderen Teilen — vielleicht stärker verkürzt wird oder einen flacheren Abfall hat. Aus einer Umkehr der T-Zacke muß man also auf eine besondere Schädigung einzelner Herzmuskelbezirke schließen, und das dürften diejenigen sein, die schon vorher an der Grenze der Leistungsfähigkeit gestanden haben. Bei den Beobachtungen des Herrn Becher dürfte das der linke Ventrikel sein, der, lange Zeit stärker beansprucht, auf die angenommene Durchblutungsstörung anders reagiert als die anderen Herzteile. So lassen sich also ganz bestimmte Schlüsse ziehen, und ich bemerke, daß man ganz allgemein aus einer Umkehr der T-Zacke durch irgendwelche Einflüsse (Digitalis, Körperarbeit) erkennen kann, daß ein oder einzelne Herzmuskelbezirke stärker durch diesen Einfluß geschädigt sind als andere. Welcher Herzmuskelteil das ist, das muß sich jeweils durch weitere Überlegungen ergeben.

Worauf es mir zu zeigen ankam, ist also dieses: der Q-R-S-Komplex ist ein Maß der Erregungsausbreitung, seine Änderungen müssen zeitlich gemessen werden. Das S-T-Stück und die Form der T-Zacke hängen (in erster Linie) von der Form des Erregungsvorganges in allen Herzmuskelementen ab; Änderungen dieses Teiles des indirekt abgeleiteten Ekg. sind nach der Form zu beurteilen. Wenn man geglaubt hat, im Experiment und beim Menschen die T-Zacke „isoliert“ beeinflussen und unterdrücken zu können und daraus Schlüsse auf ihre Entstehung durch Stoffwechselfvorgänge gezogen hat, so ist dem zunächst entgegenzuhalten, daß der Q-R-S-Komplex dabei nicht richtig, d. h. nicht zeitmessend untersucht worden ist. Die gleichzeitige Änderung von Q-R-S und von T ist aber viel häufiger als man glaubt, und in dieser Richtung müssen sich weitere Untersuchungen bewegen. Aber abgesehen davon: das Experiment lehrt, daß Erregungsfortpflanzung und einphasischer Strom sich in gewissem Grade unabhängig voneinander ändern können, und so kann es auch vorkommen, daß die Breite von Q-R-S nicht verändert wird, wohl aber das S-T-Stück und T selbst, dieses auf dem Wege der Beeinflussung des einphasischen Erregungsvorganges. Wenn sich dieser durch eine Schädigung ändert, wird sich auch wohl der Stoffwechsel ändern, das ist sogar wahrscheinlich; aber deswegen darf man noch nicht die T-Zacke als Ausdruck von Stoffwechselfvorgängen ansehen. Aktionsstrom, Stoffwechsel, Kontraktion: alles sind Äußerungen der Tätigkeit des Herzens; im Ekg. sehen wir aber nur den Ausdruck des Erregungsprozesses und seiner Veränderungen.

Wir Kliniker können das Ekg., wie schon gesagt, in manchen Fällen rein empirisch verwenden. Wenn wir es aber deuten und auf Grund der Deutung weiter ausbauen wollen, so müssen wir auf den physiologischen Grundlagen aufbauen.

### Aussprache.

Herr Schlomka (Bonn a. Rh.)

bestätigt auf Grund mehrjähriger systematisch durchgeführter Untersuchungen mittels des Belastungs-Elektrokardiogramms den Wert der Ausmessung der Breite von QRS unter Anstrengungseinwirkung. Im allgemeinen erfolgt auch nach seinen Erfahrungen eine Verkürzung von QRS, solange die Belastung die Leistungsfähigkeit des Herzens nicht überschreitet. — Weiterhin bestätigt Schlomka die Angabe Schellongs, daß nach körperlicher Belastung im Elektrokardiogramm niemals isolierte Veränderungen von T auftreten; diese sind vielmehr regelmäßig mit solchen der Kammeranfangsschwankung verbunden.

## XXVI.

**Über die regulatorische Bedeutung der großen Arterien.**

Von

A. Schretzenmayr (Köln-Lindenthal).

Wir palpieren täglich bei unseren Patienten die großen Arterien, um uns ein Bild vom Zustand ihres Kreislaufs zu machen. Neben der Pulsqualität interessiert uns die Beschaffenheit der Arterienwand. Finden wir sklerotische Veränderungen derselben, so denken wir allerdings in erster Linie an Störungen ihrer elastischen Funktionen und deren Folgen für die Herzarbeit. Dagegen können wir auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse über die größeren Arterien diese unkomplizierten Wandveränderungen nicht als direkte Ursache von Kreislaufregulationsstörungen ansprechen, die wir so häufig, angefangen vom leichtesten Schwindel bis zum Versagen druck- und wärmeregulatorischer Funktionen bei solchen Patienten beobachten; denn wir sind gewohnt, die größeren Arterien im Gegensatz zur terminalen Strombahn als mehr oder weniger passive Leitungsrohre ohne wesentlichen Einfluß auf Verteilung und Steuerung der Blutströmung anzusehen.

Folgende tierexperimentelle Untersuchungen an den intakten großen Arterien müssen uns veranlassen, dies Problem von neuen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Mit Hilfe eines winzigen, um die großen Gefäße gelegten Arterienonkometers gelingt es, ihre Weitenänderungen ohne besondere Eingriffe am Kreislauf direkt und fortlaufend photographisch zu registrieren. Das Verhalten der einzelnen großen Arterien zunächst bei hormonell und nervös bedingten Umstellungen des Gesamtkreislaufs wird durch einige Beispiele in Abbildungen erläutert: Unter dem Einfluß kleiner Adenalinmengen findet zwar eine passive Dehnung der großen Arterien der Extremitäten und des Kopfes statt, an den großen Arterien des Darmes und der Nieren aber tritt eine derartige Lumenverengung auf, daß diese bei der Länge der großen Arterien für Hämodynamik der Blutströmung und des Gesamtkreislaufs nicht gleichgültig sein kann. Das Gegenstück hierzu ist eine mächtige Erweiterung der großen Darmarterie unter dem Einfluß von  $\frac{1}{100}$  mg Acetylcholin. Ähnliche Effekte an den großen Arterien rufen alle körpereigenen Stoffe von kreislaufregulatorischer Bedeutung hervor, jedoch haben vergleichende Untersuchungen ergeben, daß diejenigen Substanzen, die physiologischerweise an der terminalen Strombahn als sogenannte Lokalhormone eine Rolle spielen, wie etwa Histamin oder histaminähnliche Substanzen, an den größeren Arterien relativ weniger wirksam sind wie gerade Adrenalin und Acetylcholin, die beide offenbar ganz besonders bevorzugte Reizstoffe für die großen Arterien darstellen.

Nervösen Reizen gegenüber erweisen sich die großen Arterien außerordentlich leicht zugänglich. In einer Abbildung wird im Verlaufe eines Adrenalinversuches das Einsetzen des Entlastungsreflexes gezeigt: In dem Moment, in dem am Puls- und Blutdruckverhalten der Beginn des Entlastungsreflexes erkennbar wird, wird die Adrenalinverengung der großen Arterien unterbrochen und es setzt die vom Carotissinus ausgelöste Erweiterungsreaktion ein. In einer weiteren Abbildung wird eine extreme Verengung der großen Darmarterie auf eine nur leichte Splanchnicusreizung demonstriert.

Außer dieser Beteiligung an Umstellungen des Gesamtkreislaufs müssen nun die großen Arterien spezielle Aufgaben erfüllen, wenn lokal in ihrem Versorgungsbereich ein Mehrbedarf an Blut- und Sauerstoff verlangt wird. Nehmen wir als Beispiel die Arteria femoralis bei der Muskelarbeit. Bekanntlich erweitern sich bei der Muskelarbeit die Capillaren, Arteriolen und kleineren Arterien. Blicke diese Erweiterung auf die terminale Strombahn beschränkt, so würde der Effekt nur mangelhaft zur Auswirkung kommen können, denn die nichterweiterten, vorgeschalteten Abschnitte der größeren Arterien würden sich, zumal bei ihrer Länge, gegenüber einer Vermehrung des Stromvolumens wie eine relative Stenose verhalten. Eine zweckentsprechende und ausgiebige Durchblutungssteigerung kann nur erzielt werden, wenn sich synergistisch zur Peripherie auch die größeren Arterien erweitern. In der Tat bestätigt das Experiment diese theoretische Forderung: registriert man die Weitenänderungen der Arterie femoralis an irgend einer Stelle während der Muskelarbeit des betr. Beines, so erhält man eine Erweiterung der großen Arterie, die kurz nach Beginn der Muskelcontractionen einsetzt und auch noch nach Abschluß der Arbeitsperiode im Stadium der Restitution für lange Zeit erhalten bleibt. Mit Hilfe dieser synergistischen Erweiterung kann der Transport des erhöhten Stromvolumens auf den langen Zufahrtsstraßen der Arteria femoralis und ihrer großen Äste bis zum Verbrauchsort ohne eine wesentliche Erhöhung des Blutverlustes längs dieser Strecke erfolgen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die größeren Arterien nicht bloß passive Leitungsrohre sind, sondern daß sie auf Grund ihrer Fähigkeit zu ausgesprochenen aktiven Veränderungen ihrer Weite ein nicht unwichtiges Glied in der Kette derjenigen Mechanismen darstellen, die den Organismus zu Leistungen nutritiver, druck- und wärmereregulatorischer Art befähigen. Ihre Erkrankung etwa im Sinne der Sklerosierung kann somit nicht gleichgültig für den Ablauf dieser Regulationen sein. Bisher mußte man, in Unkenntnis oder Unterschätzung der regulatorischen Bedeutung dieser von der Atherosklerose bevorzugt ergriffenen Arterienabschnitte die Symptome und Beschwerden der Patienten auf funktionelle, die Atherosklerose angeblich begleitende Störungen an der terminalen Strombahn zurückführen — man sprach von vermehrter und verminderter Reaktionsbereitschaft der terminalen Strombahn, von Hypertonus und Hypotonus in der Peripherie; ich glaube, wir können jetzt wohl einen großen Teil dieser Hypothesen entbehren und die Ursache der Regulationsstörungen des Atherosklerotikers dort suchen, wo sich die anatomisch



faßbaren Veränderungen finden, an den größeren Arterien: denn physiologischerweise erfüllen auch diese Arterienabschnitte regulatorische Funktionen, deren Wegfall bei ihrer Sklerosierung das Getriebe der Kreislaufregulation stören muß.

## XXVII.

Aus der Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Altona  
(Direktor: Prof. Dr. Chr. Kroetz).

### **Klinische und experimentelle Befunde zur rheumatischen Arteriitis.**

Von

**Dr. M. Ratschow.**

Mit 6 Abbildungen.

Durch die experimentellen und pathologisch-anatomischen Arbeiten über das Gewebsbild des Rheumatismus (Rössle, Klinge, Ceelen und Jäger) werden die Vorgänge bei der rheumatischen bzw. hyperergischen Entzündung für die Pathogenese der peripheren Durchblutungskrankheiten in den Blickpunkt gerückt.

Schon das klinische Bild dieser Krankheiten, die der Arzt nach ihrem Endstadium meist als Gangrän (Billroth-Bürgersche, arteriosklerotische, diabetische Gangrän) bezeichnet, kann die Annahme, daß es sich hierbei nicht um ein örtlich begrenztes Gefäßleiden, sondern um eine Allgemeinerkrankung des ganzen Gefäßsystems auf Grund einheitlicher rheumatischer Gewebsveränderungen handelt, weitgehend stützen.

Die Beschwerden der Kranken bestehen oft bereits jahrelang vor Eintreten der Gangrän und werden zum Teil so typisch als „ziehende, anfallsweise Schmerzen“ in den Gliedern angegeben, daß der Arzt häufig genug zunächst die Diagnose „Rheumatismus“ stellt. Das Leiden verläuft ferner ausgesprochen in Schüben; kommt es schließlich zur Ausbildung nekrotischer Gewebsveränderungen und zur Gangrän, die hierbei als besonderes Krankheitsstadium ohne obligat zu sein durch hinzukommende Schäden ausgelöst werden kann, so sind diese häufig gleichzeitig an mehreren Gliedern lokalisiert. In diesem Stadium lassen sich fast immer auch Anzeichen dafür finden, daß Gefäße innerer Organe mit erkrankt sind. Besonders häufig sind Veränderungen der Coronargefäße im E.K.G. festzustellen. Sektionsergebnisse, die vor allem von Jäger zusammengestellt sind, ergeben weiterhin, daß gleichartige Veränderungen die Lungengefäße, die Nierengefäße und auch die Gefäße der Milz befallen. (Nach Klinge sind sowohl die Pulmonalsklerose, wie auch die maligne Sklerose, vor allem aber die Periarteriitis nodosa dem Formenkreis der rheumatischen Gefäßentzündung zuzuordnen.) In der Anamnese der Kranken mit Gliedbrand lassen sich ferner fast regelmäßig Angaben über

durchgemachte Infekte (Typhus-Pneumonie-Angina) erheben; häufig fällt die „Angina“ oder eine der Erkältungskrankheiten mit dem Kälteschaden oder dem oft belanglosen Trauma, das der Kranke als auslösende Ursache seines Brandes anschuldigt, zeitlich nahe zusammen. Schließlich sei noch auf die veränderten Reaktionen der peripheren Gefäße auf Reize verwiesen, die ihren Ausdruck in dem abnormen Ausfall der reaktiven Hyperämie und dem veränderten Ablauf der Hauttemperaturkurve finden, Reaktionen, die wir in der Klinik der peripheren Durchblutungskrankheiten geradezu als Funktionsprüfungen zu verwerten gelernt haben. Therapeutisch sprechen vor allem die Kranken mit Jugendbrand gut auf Salicylate an, wobei besonders die Schmerzen günstig beeinflußt werden.

In der Annahme hyperergischer Entzündungsvorgänge bei diesen Krankheiten gewinnt der Faktor der Sensibilisierung vordringliche Bedeutung. Am normergischen Tier ist es trotz zahlreicher Versuche, die bis auf von Manteuffel zurückgehen, nicht gelungen, durch Reize, denen eine wesentliche nosologische Bedeutung zukommen könnte, Gefäß- und Gewebsveränderungen zu erzielen, die den bei entsprechenden Kranken beobachteten ähnlich gewesen wären. Wir untersuchten deshalb das Verhalten der peripheren Gefäße am sensibilisierten Tier, indem wir als Reize Schäden wirken ließen, wie sie nach Angabe der Kranken für die Auslösung des Brandes von Bedeutung sind.

Methodik: Sensibilisiert wurden Kaninchen durch intravenöse Injektionen von Hammelserum. Die Tiere waren gleich groß, gleich alt und wurden bei gleicher Fütterung gehalten. Im Gegensatz zu Klinge und Vaubel gaben wir so geringe Serummengen, daß durch den Sensibilisierungseffekt allein keine Gefäß- und Gewebsveränderungen auftraten, wovon wir uns in mehreren Kontrollversuchen überzeugten. Die Einzeldosis von 0,1—0,5 ccm wurden in Abständen von 3—4 Tagen bis zu einer Gesamtdosis von 8—10 ccm gegeben. Als Reize verwendeten wir Kälte (+ 3—4 Grad), Wärme (40—45 Grad), chemische (Formaldehyd  $\frac{1}{2}\%$ ig) und mechanische Einwirkungen. Die Beobachtung der Gefäßreaktionen erfolgte direkt am Ohr und am Mesenterium des Kaninchens, ferner durchströmten wir Gliedmaßen künstlich mit einer Farbstoffringerlösung, womit es bei einer präzise genug arbeitenden Kreislaufmaschine in der von uns ausgearbeiteten Kurzdurchströmung gelingt, Weitenänderungen der Strombahn sichtbar zu machen. Schließlich untersuchten wir histologische Schnittpräparate, die wir vom Ohr und aus den geschädigten Extremitäten gewannen.

Die Ergebnisse der direkten Kreislaufbeobachtung haben wir bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet¹. Als Ausdruck der Sensibilisierung fanden wir, daß die terminalen Stromgefäße auf Reize, die für das normergische Tier unerschwellig sind und die in ihrer Natur stark wechselten, auffallend einheitlich reagierten und leicht in den Zustand schwerlöslicher Stasen gerieten. Die zugehörigen Gewebsbezirke nekroti-

¹ Klin. Wschr. 1933.

sierten nach wenigen Tagen (Befunde entsprechen dem Auerschen Grundversuch).

Bei der künstlichen Durchströmung von Extremitäten mit Farbstoff-ringerlösung fanden wir, daß die Feinregulationen der unterschiedlichen Weitenstellung der kleinsten und größeren Gefäße am sensibilisierten Tier verloren gegangen waren. Während am normergischen Tier Reize, die die Endgefäße erweitern, gleichzeitig begrenzte Strecken der höheren Gefäßabschnitte enger stellen und umgekehrt (Ricker, Tannenberg), fanden wir am sensibilisierten Tier gleichmäßig über alle Gefäßabschnitte hin eine Erweiterungsreaktion. Endstromgefäße und vorgeschaltete Gefäßabschnitte sind überfüllt. Bereits innerhalb der Beobachtungszeit tritt der Farbstoff, besonders direkt am Reizort, in die Gewebe über, was am normergischen Tier erst mehrere Stunden nach der Farbstoffdurchströmung beobachtet wird. An dem verspäteten Erscheinen des Farbstoffs in der Vene konnten wir schließlich eine wesentlich verlangsamte Durchströmung am sensibilisierten Tier beobachten, was zum Teil eine Folge der gleichmäßigen Erweiterungsreaktion sein dürfte.

Im Gewebsbild fanden wir entzündliche und nicht entzündliche Gefäßwandveränderungen. Die entzündlichen Veränderungen, die alle Merkmale der hyperergischen Entzündung trugen, waren im wesentlichen auf den Reizort beschränkt; die nicht entzündlichen Wandumbildungen fanden sich dagegen entfernt vom Reizort an den gleichen Gefäßen oberhalb und unterhalb der entzündlichen Strombahneinengung.

Bei direkter Reizung der großen Gefäße (nur nach Entfernung der Tegumente möglich) fand sich nach 2—3 Tagen eine Quellung der Binde-substanz mit oder ohne fibrinoide Infiltrate, ferner verschiedenartige zellige Entzündungsherde, wobei die diffusen Entzündungen gegenüber umschriebenen Knötchenbildungen überwogen. Wenige Tage später trat die fibrinoide Quellung gegenüber Wucherungen der Bindegewebszellen zurück. In diesem Stadium beobachteten wir an einer Extremitätenarterie typische Intimapolsterungen mit sternförmiger Einengung des Lumens, wie sie für die Bärgerische Krankheit als typisch beschrieben worden sind. Etwa nach 14—25 Tagen war die Lichtung der Gefäße von einem zum Teil bereits rekanalisierten Füllgewebe verschlossen (Abb. 1, 2, 3). Bei dieser Versuchsanordnung beobachteten wir nur in Ausnahmefällen Nekrosen der peripherwärts liegenden Gewebsbezirke, obwohl die Lumina der großen Gefäße in manchen Fällen fast ausnahmslos eingengt bzw. verschlossen waren. [Hierzu bietet das klinische Bild eine Parallele: trotz jahrelang bestehender arteriitischer Lichtungsverschlüsse der großen Gefäße kommt es in manchen Fällen nicht zur Nekrose (Jäger)].

Bei direkter Schädigung der kleinen Gefäße, was besonders gut im oberen Drittel des Ohres gelingt, fanden wir zuerst eine ödematös gallertige Aufquellung der Intima mit Einwanderung von reichlich leukohistiozytären Elementen, später fibrinoide Infiltration der kollagenen Faserbündel. Schon nach relativ kurzer Zeit (4—5 Tagen) sind die Lumina der kleinen Gefäße durch die entzündlichen Wucherungsprozesse der Intima verschlossen (Abb. 4). Etwa gleichzeitig beginnt die Nekrose der zugehörigen Gewebe.

Die nicht entzündlichen Gefäßwandumbildungen bestanden rückwärtig arteriell oberhalb des Stromhindernisses in einer starken Ver-

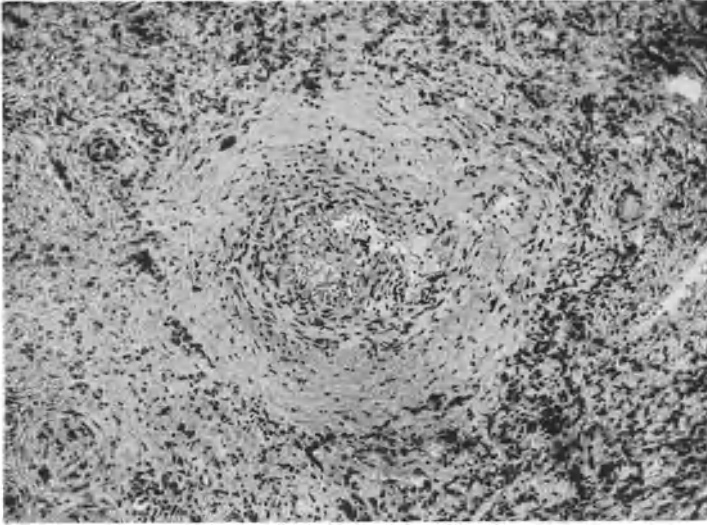


Abb. 1. Totaler Lichtungsverschluß, 14 Tage nach der Schädigung.



Abb. 2. Quellung und Verbreiterung der Intima, 14 Tage nach der Schädigung.

breiterung der Muskelschicht (Abb. 5). Unterhalb des Stromhindernisses im Bereich der Endstromgefäße fanden sich, ohne daß dieselben von einem

Reiz betroffen waren, ebenfalls raumausfüllende Intimawucherungsprozesse, denen indessen der entzündliche Charakter fehlte. Im Bereich der



Abb. 3. Polypartige Intimawucherung mit Rekanalisationsvorgängen, 25 Tage nach der Schädigung.

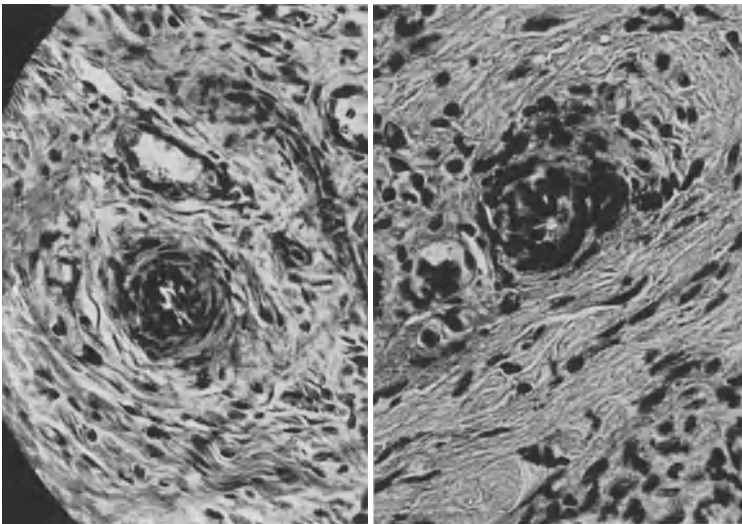


Abb. 4. Entzündlicher Lichtungsverschluß kleiner Gefäße, 4 Tage nach der Schädigung. kleineren Gefäße beobachteten wir schließlich an kurz begrenzten Gefäßabschnitten, und zwar an denen, die unmittelbar vor einem Stasegebiet lagen, konzentrische Verbreiterungen der elastischen Elemente (Abb. 6).

Die nicht entzündlichen Gefäßwandveränderungen scheinen uns am wahrscheinlichsten Anpassungsumformungen an die veränderten Durchblutungsbedingungen zu sein. Die Verbreiterung der Muskelschicht findet sich vor dem Stromhindernis und könnte durch aktive Gefäßcontractionen

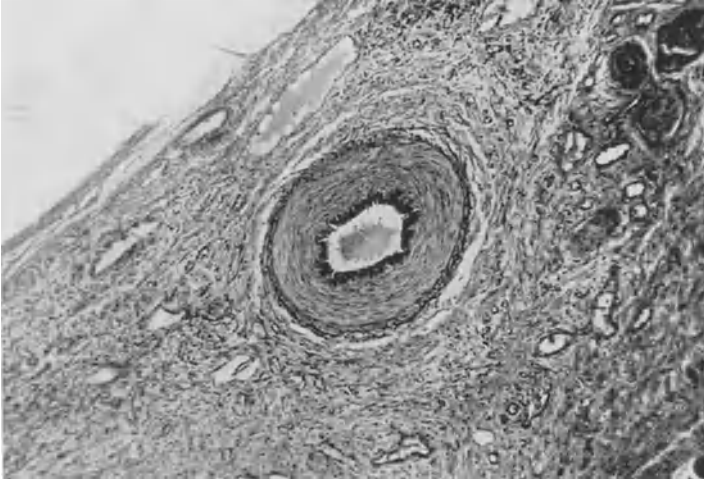


Abb. 5. Verbreiterte Muskelschicht bei stromabwärts liegenden entzündlichen Strombahneinengungen.

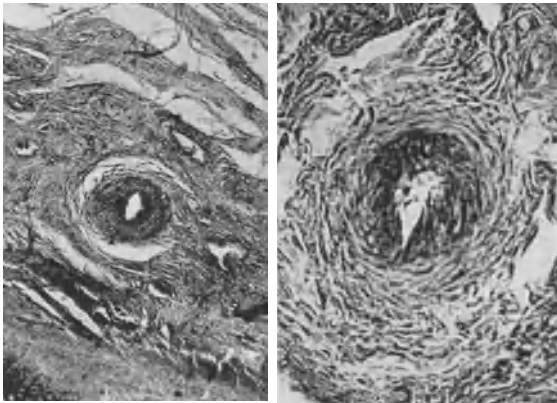


Abb. 6. Aufsplitterung und Verbreiterung der elastischen Innenzone an Gefäßen vor einem Stengebiet.

zur Überwindung der Durchblutungssperre hervorgerufen sein. Die raumausfüllenden Intimawucherungsprozesse in den Endstromgefäßen sind bereits von anderer Seite (Jäger) als Anpassung an den durch das Stromhindernis verdünnten Blutfaden aufgefaßt worden. Die Hypertrophie der

elastischen Elemente fanden wir an einer Gefäßstrecke, die unmittelbar vor dem Stasegebiet gelegen nachweislich einer besonderen Beanspruchung auf Dehnung unterliegt (Tannenbergl).

Entzündliche und nicht entzündliche Strukturveränderungen der Gefäße werden in gleicher Weise im Gewebsbild der Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen beobachtet. Im Schrifttum wurde jeder einzelnen dieser Veränderungen besondere pathogenetische Bedeutung zugemessen. Die Muscularishypertrophie stellte Sternberg in den Vordergrund. Die Elasticahypertrophie wurde vor allem von Krompacher besonders gewertet. Die entzündlichen Veränderungen der großen Gefäße, vor allem die Intimapolster wurden von Bürger und zahlreichen Nachuntersuchern als das Wesentliche der Krankheitsprozesse angesehen, während Gans und zum Teil auch Gruber den entzündlichen Veränderungen der Endstromgefäße besondere Bedeutung zumessen. Aus unseren Tierversuchen glauben wir auf die menschliche Pathologie übertragen zu können, daß alle beschriebenen Veränderungen zum Gewebsbild der peripheren Durchblutungskrankheiten gehören, daß aber die entzündlichen Vorgänge als auslösende Ursache der weiteren Durchblutungsveränderungen anzusehen sind.

Im Tierorganismus entsteht also durch wiederholte Eiweißbehandlung „ein Zustand veränderter Reaktionsbereitschaft, der seinen Ausdruck in einer allgemeinen Sensibilisierung der mesenchymalen Elemente findet.“ Am so sensibilisierten Organismus bringen bereits Reize, die für das normergische Tier unerschwellig sind, „das entzündungsbereite Gewebe zur Entzündung.“ Daß es am sensibilisierten Organismus gerade auch durch mäßige Kälteeinwirkung gelingt, an einer Stelle, die mit dem Antigen selbst nie in Berührung gekommen ist, das Bild der voll ausgebildeten hyperergischen Entzündung zu erzielen, muß für die Einreihung von Krankheiten, bei denen sich ähnliche Strukturveränderungen des Gewebsbildes finden, in den Formenkreis der rheumatischen Gefäßentzündungen von maßgebender Bedeutung sein. Wir glauben nicht, daß es sich hier um sekundäre exogene bakterielle Veränderungen handelt, sondern wir stimmen Klinge zu, der heute aus dem Gebiet der Arteriosklerose die rheumatische Arteriitis wieder herausholt. Wir möchten auch auf den klinischen Eindruck verweisen, der immer wieder bei den progredienten peripheren Gefäßerkrankungen, auch der Arteriosklerotiker und Diabetiker, auf einen entzündlichen Faktor hingewiesen hat. Häufig finden sich bei solchen Kranken frische endokardiale Prozesse (Dürk), Fieber, Leukocytose, alles noch lange, ehe die Gangrän bakteriell exogenen Einflüssen Raum gibt.

Ein einheitlicher Sensibilisierungsfaktor, wie der des artfremden Serums unserer Tierversuche, ist in der Klinik der genannten Krankheiten noch nicht sichergestellt. Die Angabe voraufgegangener Streptokokkeninfekte gewinnt hierfür besondere Bedeutung. Für die ätiologische Einreihung der häufigen Kälteschäden und anderer mechanischer, chemischer und vor allem pharmakologischer Umgebungsfaktoren (Nicotin) bietet der erweiterte Begriff der Parallergie nach Rössle Möglichkeiten.

Für ein Beispiel, nämlich den Morbus Raynaud, der trotz seiner meist erst im Endstadium nachweisbaren Gewebsveränderungen nur scheinbar außerhalb der Reihe dieser Erkrankungen steht, haben wir bereits heute den allergischen Faktor kennen gelernt. Lewis hat die anfallsweisen Spasmen dieser Erkrankung als Überempfindlichkeitsreaktion gegen Kälte nachgewiesen und ihre Abhängigkeit von scharf begrenzten Temperaturgraden gezeigt.

#### Literaturverzeichnis.

1. Ceelen: Dtsche Z. Chir. **234** (1931). — Verh. dtsch. Ges. Chir. **1932** im Arch. klin. Chir. — 2. Dürk: Verh. dtsch. path. Ges. **25** (1930). — Gruber: Verh. dtsch. path. Ges. **24** (1929). — Beitr. path. Anat. **84** (1930). — Dtsch. med. Wschr. **57** (1931). — Z. Kreislaufforsch. **23** (1931). — 4. Jäger: Virchows Arch. **234** (1932). — 5. Klinge: Der Rheumatismus, Erg. Path. **27** (1933). München: J. F. Bergmann. — 6. Lewis: Heart **1926; 1929; 1930**. — 7. Krompecher: Beitr. path. Anat. **85** (1930). — 8. Ratschow: Klin. Wschr. **1933**, 860. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1934** im Zbl. inn. Med. — Zbl. Chir. **1933**, Nr 14. — Rössle, Virchows Arch. **238**. — 9. Sternberg: Virchows Arch. **161** (1900). — 10. Tannenberg: Frankf. Z. Path. **31**. — 11. Vaubel: Beitr. path. Anat. **89** (1932). — 12. Zoega von Manteuffel: Zbl. Chir. **29** (1902).

### XXVIII.

Aus der Medizinischen Klinik Bonn (Direktor: Professor Dr. P. Martini).

## Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bei Herzfehler und Pneumothorax.

Von

Privatdozent Dr. J. Jacobi und Dr. A. Heymer (Bonn).

In kürzlich im Naunyn-Schmiedeberg'schen Archiv veröffentlichten experimentellen Untersuchungen hatten wir festgestellt, daß ein dekompensiertes Herzfehlertier eine weit geringere Toleranz gegenüber einem ein- bzw. doppelseitigen Pneumothorax aufweist als ein herzgesundes bzw. kompensiertes Herzfehlertier. Wir haben in der Arbeit hervorgehoben, daß unseres Erachtens bei dieser Intoleranz die Herzinsuffizienz eine wesentlich größere Bedeutung habe als die Atmungsinsuffizienz.

Für diese Feststellungen nach hämodynamischen Gesichtspunkten versuchten wir jetzt die weiteren Gründe durch gasanalytische Untersuchungen aufzudecken.

Wir nahmen unsere Untersuchungen wieder an Kaninchen vor, bei denen wir Aorten-, Mitrals-, Tricuspidal- und Pulmonalfehler gesetzt hatten.

Die eingehende Beschreibung wird im Naunyn-Schmiedeberg'schen Archiv erfolgen¹.

Wir unterscheiden therapeutischen und überdosierten Pneumothorax. Bei letzterem entsteht nach Brauers Auffassung eine

¹ Grosse-Brockhoff, Heymer, Jacobi im Druck.



respiratorische Insuffizienz. Wenn wir im Tierversuch bis an die Grenze vom therapeutischen zum überdosierten Pneumothorax herangehen bzw. diese überschreiten, so wird ein unterschiedliches Verhalten der herz-suffizienten und herzinsuffizienten Tiere am klarsten hervorgehen und zur Beantwortung der Frage, ob bei Intoleranz gegenüber Pneumothorax die Kreislauf- oder die Atmungsinsuffizienz der entscheidende Faktor ist, beitragen können.

#### Demonstration:

Wenn im Tierversuch kompensierte Fehlertiere die gleiche Toleranz gegenüber dem Pneumothorax zeigen wie gesunde, so können beim Menschen gleiche Beziehungen vermutet werden. Beobachtungen über Herzfehler und Pneumothorax beim Menschen konnten wir in der Literatur nicht finden, weshalb ich in Kürze über unsere zwei ersten Beobachtungen berichten möchte.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um ein 18jähriges Mädchen mit einer Mitralinsuffizienz, ohne erkennbare Dekompensationserscheinungen, und einer produktiv-cirrhotischen Oberlappentuberkulose rechts, deren Beginn auf Winter 1932/33 zurückgeht. Patientin ist seit einem Jahr in unserer stationären bzw. ambulanten Behandlung. Wegen hoher Senkung, positivem Sputum und leichter Temperatur bestand absolute Indikation zur Pneumothoraxtherapie, die von Mai 1933 ab durchgeführt wurde. Keine Verschlechterung des Kreislaufs. Im Dezember 1933 Thorakokaustik. Danach Sputum negativ, Kaverne geschlossen, starke Gewichtszunahme.

#### (Demonstration von zwei Diapositiven.)

Bei dem zweiten Fall handelt es sich um einen 29jährigen Maurer mit einem kombinierten Mitralvitium. Er erkrankte im Winter 1931/32 an einer produktiv-cirrhotischen, kavernösen Oberlappentuberkulose rechts mit Fieber, positivem Sputum, hoher Senkung. Es lag also eine absolute Indikation zur Pneumothoraxtherapie vor, die von August bis Oktober 1932 in der Heilstätte Ambrock begonnen und von Sanitätsrat Dr. Theben in Münster fortgeführt wurde. Im Oktober 1933 kam Patient in unsere Beobachtung. Der Befund ergab: kombiniertes Mitralvitium ohne erkennbare Dekompensationserscheinungen. Lungenbefund: Pneumothorax rechts mit gutem Oberlappenkollaps, Kaverne nicht mehr feststellbar. Kein Katarrh. Temperatur und Senkung normal. Allgemeinzustand, insbesondere Kreislauf, sehr gut.

#### (Demonstration von 1 Diapositiv.)

Zusammenfassung: Unsere experimentellen Untersuchungen zeigen, daß kreislaufdekompensierte Herzfehlertiere gegenüber Pneumothorax höchst gefährdet sind. Kompensierte Herzfehlertiere verhalten sich wie gesunde.

Unsere erste klinische Beobachtung erstreckt sich über 2 Jahre, unsere zweite über 1 Jahr. Die Ergebnisse dieser klinischen Feststellungen entsprechen den Ergebnissen unserer Tierversuche.

XXIX.

**Über den Einfluß von Atmungsstörungen  
auf Lungen- und Kreislauf.**

Von

**O. Bruns (Königsberg).**

Im Verfolg meiner Arbeiten über Unterdruckatmung und meiner Blutgasanalysen bei Atmungsstörungen untersuchte 1927 mein Mitarbeiter Dr. Herbst bei künstlicher und natürlicher Stenose der Luftwege, bei chronischer Bronchitis, Asthma und Emphysem, sowie bei natürlicher und künstlicher Thoraxstarre die Atemvolumina und die absolute  $O_2$ -Aufnahme ins Lungenblut und bestimmte die prozentuale Ausnutzung des eingeatmeten  $O_2$ s.

Bei den die Atemwege stark stenosierenden Prozessen und Methoden stellte er fest, daß bei gleichzeitiger dosierter Körperarbeit auf gebremstem Tretrad die Lungenventilation und damit die absolute  $O_2$ -Aufnahme ins Lungenblut wesentlich eingeschränkt war, während die prozentuale Ausnutzung des eingeatmeten  $O_2$ s höhere Werte erreichte.

Bei Thoraxstarre und Lungenemphysem war im Arbeitsversuch zwar nicht das Minutenvolumen der Atmung, wohl aber die absolute  $O_2$ -Aufnahme ins Lungenblut verringert. Das kommt von den flachen Atemzügen und damit von der ungenügenden Durchmischung der eingeatmeten Lungenluft, wie ich das schon 1910 gleichzeitig mit Siebeck nachweisen konnte. Außerdem fand Herbst bei Thoraxstarre und Emphysem auch noch eine wesentliche Verringerung in der prozentualen Ausnutzung des eingeatmeten  $O_2$ .

Zu Erklärung dieses Befundes muß ich kurz auf zwei andere Feststellungen hinweisen.

Die quälende Dyspnoe der Bronchitiker, Asthmatiker und Emphysematiker konnten wir regelmäßig prompt beseitigen und die Arbeitsfähigkeit im Versuch erheblich verlängern, wenn wir die Kranken dazu anleiteten, während der Körperarbeit regelmäßig tief einzuatmen und die Ausatmung bewußt zu verlängern. Wenn wir dagegen ungeschulte Bronchitiker oder Asthmatiker mit verengten Luftwegen während der Arbeit sich selbst überließen, so trat über kurz oder lang eine, bald unerträgliche Lungenblähung bzw. eine abnorme Erhöhung des intrapulmonalen Luftdruckes ein.

Daß dies nicht ohne Einwirkung auf den Lungenblutkreislauf bleiben kann, liegt auf der Hand.

Nachdem ich schon 1910 die außerordentliche Kreislaufförderung der künstlichen Luftdruckerniedrigung über den Lungen, also der sogenannten Unterdruckatmung bei diesen Krankheiten hatte nachweisen können, hat mein Mitarbeiter Herbst die gesamten Störungen im Atem-

mechanismus in ihrer Einwirkung auf den Kreislauf mit den modernen hämodynamischen Methoden untersucht.

Dr. Herbst konnte überzeugend dartun, daß Hand in Hand mit der Zunahme des intrapulmonalen Luftdruckes und der Verflachung der Atemzüge eine Erhöhung des peripheren Venendruckes, also eine Stauung im peripheren Venensystem eintritt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der die Lunge passierenden Blutmenge auf die Hälfte und schließlich zu einer erheblichen Verringerung der Füllung und des Schlagvolumens des linken Herzens bis zu 45%. Ließ Herbst nunmehr die Atmung bewußt vertiefen, so sank der Druck in den gestauten Venen sofort, die Cyanose schwand; es erholte sich der Lungenkreislauf wieder und das Schlagvolumen des linken Herzens kehrte innerhalb einer Minute zur Norm zurück.

Um nun im einzelnen den Einfluß der Verengerung der Atemwege auf die Blutzirkulation in der Lunge zu untersuchen, trennten wir im Modellversuch an Gesunden die Expirations- von den Inspirationsstenosen, d. h. wir ließen die Leute einmal nur mit erschwerter Einatmung bei völlig ungehinderter Expiration, das andere Mal mit nur erschwerter Ausatmung eine mittelschwere körperliche Arbeit wiederum auf dem gebremsten Kroghschen Tretrad leisten. Bei Einhaltung absoluter Körperruhe wirken sich nämlich weder Emphysem noch Thoraxstarre noch die Verengerungen der Atemwege charakteristisch im Gasaustausch aus.

Dr. Thiel, der mit Dipl.-Ing. Gerlach diese Versuche durchführte, wählte bei diesen In- und Expirationsstenosen der Atemwege Behälter, die den modernen Gasmaskenfiltern ähnlich und mit Feldspat und Bimssteinstücken gefüllt sind. Sie bilden für den Ein- und Ausatemstrom Widerstände, die linear mit der Strömungsgeschwindigkeit ansteigen, und so tiefsitzenden Stenosen der Luftwege, also denen bei Asthma und chronischer Bronchitis gleichzusetzen sind. Außerdem entspricht das körperliche Arbeiten bei solchen Expirationsstenosen einer Körperanstrengung unter Überwindung von Gegenwind.

Diese Versuche bestanden in respiratorischen Gasstoffwechseluntersuchungen vor und während körperlicher Arbeit und in der Erholungsperiode. Dabei ergab sich folgendes:

Bei den Inspirationsstenosen stiegen die Minutenvolumina der Atmung, die absolute  $O_2$ -Aufnahme ins Blut und der Ausnutzungskoeffizient des eingeatmeten  $O_2$ s deutlich an.

Die Vermehrung der Ventilation ist zentral bedingt durch den erhöhten  $CO_2$ -Gehalt im Blut und damit im Atemzentrum. Die absolute  $O_2$ -Aufnahme aus der Lungenluft ins Blut ist weit über die Vergrößerung der Minutenvolumina der Atmung hinausgegangen. Dies wird bewiesen durch das Ansteigen der prozentualen  $O_2$ -Ausnutzung bis zu dem durch die Diffusionsgesetze gegebenen Maximum.

Diese erhöhte Ausnützung des eingeatmeten  $O_2$  kann ihre Ursache nur haben in der Vergrößerung der Zirkulation des Lungenblutes.

Woher kommt diese ausgiebigere Durchblutung der Lungen? Sie ist bedingt durch die starke inspiratorische Erniedrigung des intra-

thorathorakalen Druckes. Diese wird erzwungen durch jede Erschwerung der Luftzufuhr zu den Lungen, sei es durch Stenosen der Luftwege, sei es durch die künstliche Erniedrigung des Luftdruckes über den Lungen. Eben dies konnte ich schon 1910 anlässlich meiner Untersuchungen über Unterdruckatmung zeigen.

Bei mittelstarken Expirationsstenosen fanden Thiel und Gerlach ebenfalls eine größere absolute  $O_2$ -Aufnahme ins Lungenblut als im Normalarbeitsversuch. Das kommt wohl daher, daß die raschen, ausgiebigen Einatmungen mit ihrer energischen Vertiefung des intrathorakalen Druckes neben dem Luft- $O_2$  viel Venenblut den Lungen zuführen. Dieses Blut hat dann in den mäßig erschwerten langegezogenen Ausatemungsphasen reichlich Gelegenheit, sich mit dem eingeatmeten  $O_2$  zu sättigen und nach dem linken Herzen hin abzufließen, ist doch bei diesen mittelstarken Stenosen der Intraalveolardruck ganz mäßig oder kaum erhöht.

Dagegen ließ bei den stärksten unserer Expirationsstenosen im Arbeitsversuch das Minutenvolum der Atmung stark nach, die absolute  $O_2$ -Aufnahme war ebenfalls vermindert. Dabei erreichte die Prozentausnutzung des eingeatmeten  $O_2$  die höchstmögliche Höhe nicht. Das liegt daran, daß in diesen Stenosenversuchen die die Lunge passierende Blutmenge abgenommen hat. Es ist dies auch leicht verständlich, kommt es doch bei so starker Expirationsstenose zur Lungenblähung. Dadurch wirkt auf die Alveolarcapillaren besonders in den stark verlängerten und erschwerten Ausatemungsphasen ein wesentlich erhöhter intrapulmonaler Druck.

Einer gewissen Zirkulationsstörung durch die während der Körperanstrengung allmählich sich entwickelnde Lungenblähung bzw. Beschleunigung der Atemzüge, begegnen wir bei jedem Gesunden im Normalarbeitsversuch. Läßt doch auf der Höhe der Körperarbeit regelmäßig die Prozentausnutzung des eingeatmeten  $O_2$ s schrittweise nach. Das Gegenteil ist der Fall, wenn wir eine mittlere Inspirationsstenose vorsetzen.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen zeigt, daß die Arbeitsfähigkeit des gesunden Menschen nicht begrenzt ist von der Leistungsfähigkeit seiner Atmungsorgane, sondern bestimmt wird durch die Zirkulationsgröße, die in der absoluten Sauerstoffaufnahme ins Lungenblut ihren Ausdruck findet. Auch die mangelhafte Leistungsfähigkeit des Emphysematikers und des Asthmatikers ist nicht sowohl an die Herabsetzung der Luft- und Sauerstoffzufuhr bei körperlicher Anstrengung gebunden. Sie ist insbesondere der Ausdruck der verschlechterten Zirkulation und zwar als Folge der akuten temporären Lungenblähung. Auch auf den Lungenkreislauf des normalen arbeitenden Menschen wirkt dieser Faktor ungünstig ein. Es verbessern sich nämlich  $O_2$ -Aufnahme und Blutzirkulation, wenn man das bei jeder erheblicheren Körperanstrengung auftretende Volumen pulmonum auctum bzw. die daraus resultierende Beschleunigung der Atemzüge verhindert, indem man bei Atemgeschulden eine gewisse Erschwerung der Einatmung vornimmt.

## XXX.

**Klinische Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Sympatol.**

Von

Dr. K. Oberdisse (Würzburg).

Die tierexperimentellen Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Sympatol, die von Trendelenburg (1) und Kuschinsky (2) zuerst ausgeführt wurden, hatten wesentliche Differenzen gegenüber der Wirkungsweise des Adrenalins ergeben. Vor allem hatten diese Versuche gezeigt, daß das Verhältnis von Gefäßwirkung zu Herzwirkung zugunsten der Herzwirkung verschoben ist, mit anderen Worten, daß ein geschädigtes Herz durch Sympatol so weit gefördert wird, daß es die zusätzliche Widerstandsbelastung durch den Blutdruckanstieg leichter überwinden kann, als nach Adrenalingaben. Bei gleicher Blutdrucksteigerung war die Herzleistung nach Sympatol also eine bessere als nach Adrenalin.

Bei den Versuchen, die dann später an Menschen vorgenommen wurden, zeigte sich eine auffällige Diskrepanz gegenüber den Tierversuchen. Zunächst einmal bleibt beim Menschen die Frequenzvermehrung, die man am Tier beobachtet, aus. Es kommt meist sogar zu einer Verlangsamung der Herzaktion. Weiterhin ist die Blutdrucksteigerung unerheblich, was bessere Arbeitsbedingungen für das Herz bedeutet. Die geringe Blutdrucksteigerung ist wahrscheinlich nur auf die vermehrte Füllung des arteriellen Systems zu beziehen. Untersuchungen über das Minutenvolumen sind ausgeführt worden von Euler und Liljestrand (3), allerdings mit zu niedriger Dosierung, sowie von Baumann und Flecken (4). Auch wir haben die Sympatol-Wirkung auf das Minutenvolumen nach der Grollmannschen Acethylenmethode untersucht und ebenso erhebliche Steigerungen feststellen können. Es fand sich eine Erhöhung des Minutenvolumens von ca. 30%, die ca. 20 Minuten und länger anhielt. Da in fast allen Versuchen die Frequenz gleichblieb oder sogar absank, handelt es sich um eine Vergrößerung des Schlagvolumens, die durch die geringe Widerstandserhöhung im arteriellen System begünstigt wird.

Ausgehend von Beobachtungen am Krankenbett, die uns die gute Wirkung des Sympatol bei der Gefäßinsuffizienz, beim Zustandsbild des sogenannten Gefäßkollapses zeigten, haben wir versucht, die für den Gefäßkollaps ausschlaggebende Zirkulationsgröße, die zirkulierende Blutmenge, unter der Einwirkung des Sympatol näher zu bestimmen, in der Hoffnung, damit auch Licht auf das Zustandekommen des vermehrten Minutenvolumens zu werfen. Die Versuche wurden an normalen Menschen und beim postoperativen Kreislaufkollaps ausgeführt mit der Kongorotmethode unter Verwendung des Pulfrichschen Stufen-

photometers an Stelle eines Colorimeters. Die Sympatol-Wirkung wurde durch zweimalige Injektion von Kongolösung untersucht. 4 und 7 Minuten nach der Farbstoffinjektion wurden Blutentnahmen vorgenommen, die in ihrer Konzentration gut übereinstimmten. Nach der Kongoinjektion wurde der betreffende Arm ganz langsam auf- und niederbewegt, wie es von Brockmann (5) angegeben wurde, wodurch man eine besonders gute Übereinstimmung mit dem Kontrollwert erzielt.

Die Beeinflussung der zirkulierenden Blutmenge durch Adrenalin wurde von Hitzenberger und Wollheim (6) untersucht. Beide Autoren fanden in den weitaus meisten Versuchen ein erhebliches Ansteigen über den Ruhewert. Bei unseren eigenen Untersuchungen ergab sich eine durchschnittliche Steigerung von 29%.

Die Untersuchung des Sympatol zeigte nun, daß seine Wirkung der des Adrenalins in keiner Weise nachsteht. Zunächst die Versuche am kreislaufgesunden Menschen: Eine Steigerung war in allen 24 Versuchen festzustellen, in vier Fällen blieb sie unter 10%, in sechs Fällen zwischen 10 und 20%, in den übrigen Fällen zwischen 20 und 50%.

Von besonderem Interesse waren nun die Ergebnisse bei dem Zustandsbild des Gefäßkollapses, wie man es unter anderem nach langdauernden Narkosen oder großen Bauchoperationen sieht. Wir haben deshalb die Wirkung des Sympatol beim sogenannten postoperativen Kollaps untersucht, der sich hämodynamisch kennzeichnet durch eine Verminderung der rasch zirkulierenden Blutmenge, Herabsetzung des venösen Druckes und verringerte Arterienfüllung infolge geringeren Blutangebotes an das Herz. Die Patienten wurden uns von der Würzburger Chirurgischen Klinik zur Verfügung gestellt. Untersucht wurde nur der sogenannte dekompensierte postoperative Kollaps, bei dem also die zirkulierende Blutmenge wirklich herabgesetzt ist. Die Untersuchungen wurden gleich im Anschluß an die Operation noch in Narkose vorgenommen. Eine gewisse Gewähr für die Richtigkeit der Werte erhielten wir wiederum durch zweimalige Blutentnahme nach 4 und 7 Minuten nach der Farbstoffinjektion.

Entsprechend der stark herabgesetzten zirkulierenden Blutmenge bei der Gefäßinsuffizienz war der Anstieg der Blutmenge unter optimaler Dosierung des Sympatol hier ein besonders großer. Die Zunahme lag ausnahmslos über 50% der Ausgangsmenge, also höher als beim Kreislaufgesunden, bei dem ja niemals derart große Blutmengen aus der raschen Zirkulation herausgenommen sind.

Regelmäßig ließ sich nach der Sympatol-Injektion etwa nach 3—4 Minuten ein Ansteigen des Venendruckes um etwa 40 mm H₂O messen (nach der Methode von Moritz-Tabora) als Folge der vermehrten Gefäßfüllung. Diese Venendrucksteigerung dürfte die Voraussetzung für die nachgewiesene Erhöhung des Schlagvolumens sein.

Ich kann hier nicht näher eingehen auf die Schwierigkeiten der exakten Erfassung einer Erhöhung der zirkulierenden Blutmenge bei gleichzeitig gesteigertem Minutenvolumen. Der Farbstoff kommt in diesem Falle schneller mit größeren Gefäßgebieten in Berührung, als

bei einem niedrigeren Minutenvolumen, da ja nicht das gesamte sogenannte Depotblut aus der Zirkulation herausgenommen ist, also in den eigentlichen Depotorganen liegt, sondern zum größeren Teil nur verlangsamt in sogenannten Nebenschlußgebieten (Depotorgane zweiter Ordnung) fließt. Insofern könnte eine Steigerung des Minutenvolumens eine Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge vortäuschen. Bei den großen Ausschlägen, die wir bei der Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge erhielten, ist das in diesem Falle aber wohl kaum anzunehmen. Außerdem sind beide Vorgänge, Steigerung des Minutenvolumens und Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge, hämodynamisch miteinander gekoppelt.

Daß es sich bei der Sympatol-Wirkung um eine echte Depotentleerung handelt, geht auch aus dem Verhalten der Erythrocyten und Hämatokritwerte hervor. Es zeigte sich nämlich ausnahmslos nach der Sympatol-Injektion ein starkes Ansteigen der Erythrocytenwerte im Capillarblut, und zwar von normalen Werten etwa auf 6—7, ja sogar 8,5 Millionen. In manchen Fällen konnte die Wirkung über 15 Minuten verfolgt werden. Da sich bekanntermaßen in den stagnierenden Gefäßgebieten die Erythrocyten stark anreichern, ist diese Tatsache wohl nur als eine Ausschüttung von Depotblut in die schnellere Zirkulation aufzufassen. Auch im Venenblut ließ sich dieser Anstieg der Erythrocyten nachweisen, allerdings nicht so regelmäßig und nicht in dem Ausmaße wie im Capillarblut. Entsprechend fand sich meist auch ein Ansteigen der Hämatokritwerte bei der Blutmengenbestimmung. Eine Änderung des Serumeiweißgehaltes war in keinem Falle festzustellen. Eine Capillarbluteindickung infolge Wasseraustrittes aus den Capillaren kommt also nicht in Frage.

Es läßt sich nun aber auch direkt nachweisen, daß ein Depotorgan erster Ordnung, wie die Milz, durch Sympatol zur Entleerung kommt. Stellt man durch Thorotrast die Milz röntgenologisch dar, so sieht man beim Normalen nach der Sympatol-Injektion eine deutliche Verkleinerung. Das ließ sich feststellen im Falle eines großen inoperablen Magencarcinoms, das durch Laparatomie gesichert war. Wir fanden das gleiche im Tierexperiment beim Hund. Wie schon bemerkt, ist es aber natürlich nicht allein die Milz, die ihr Blut in den allgemeinen Kreislauf wirft. Das ist schon deshalb nicht möglich, weil die menschliche Milz nur einen relativ geringen Teil der nichtzirkulierenden Blutmenge fassen kann. Es geht aber auch daraus hervor, daß wir bei einem Patienten, dem infolge eines Traumas die Milz exstirpiert worden war, durch Injektion von Sympatol eine Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge um ca. 2 l erzielen konnten. Neben der Milzentleerung, die röntgenologisch zwar sichergestellt ist, beim Menschen aber nach diesem Versuch offenbar quantitativ keine große Rolle spielen kann, wird es sich also wohl vorwiegend um eine Kapazitätsverminderung in Depotorganen zweiter Ordnung, den sogenannten Nebenschlußgebieten, handeln, zu denen das Splanchnicusgebiet, die subpapillären Plexus der Haut, und nach Untersuchungen Barcrofts auch die Leber zu rechnen wären.

Aus den Untersuchungen glaube ich den Schluß ziehen zu können, daß wir im Sympatol ein wirksames Mittel besitzen zur Bekämpfung der Gefäßinsuffizienz. Die Vorzüge gegenüber dem Adrenalin bei s. c. oder i. m. Injektion liegen auf der Hand. Bei etwa der gleichen günstigen Wirkung auf die zirkulierende Blutmenge ist beim Sympatol die zusätzliche Kreislaufbelastung infolge arterieller Drucksteigerung geringer als beim Adrenalin. Bei gleichem arteriellen Widerstand ist die herzfördernde Wirkung des Sympatol größer, als die des Adrenalins. Dazu kommt die coronarerweiternde Wirkung mit Vermehrung des Coronardurchflusses. Als letztes wäre zu erwähnen, daß die nach Adrenalininjektionen so oft auftretenden Arrhythmien nicht vorkommen, daß vorhandene Arrhythmien durch Sympatol sogar beseitigt werden können, was nicht nur im Tierexperiment, sondern auch klinisch öfter, auch von uns beobachtet wurde. Die beste Dosierungsform ist wahrscheinlich die mittels Dauerinfusion in kleinsten Mengen, ähnlich wie beim Adrenalin. Darüber werden Untersuchungen zur Zeit noch vorgenommen.

#### Literaturverzeichnis.

1. Trendelenburg, P.: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 47. — 2. Kuschinsky, G.: Arch. f. exper. Path. 156, 290 (1930). — 3. Euler u. Liljestrand: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 55, 1 (1929). — 4. Baumann u. Flecken: Klin. Wschr. 1932, 1033. — 5. Brockmann: Z. exper. Med. 87, 208. — 6. Hitzenberger u. Tuchfeld: Klin. Wschr. 1929, 1208. — 7. Wollheim: Z. klin. Med. 116, 269 (1931).

#### Aussprache.

Herr Professor E. Gabbe (Bremen):

Die von Herrn Schretzenmayr vorgetragene Anschauung über die regulatorische Bedeutung der großen Arterien kann ich durchaus bestätigen, und zwar auf Grund von Beobachtungen am Menschen. Ich untersuchte den Einfluß der Nahrungsaufnahme (Frühstück aus 100 g Brot, 70 g Aufschnitt, 30 g Butter, 300 g Tee) auf das Schlagvolumen des Herzens mit der Methode von Broemser und Ranke; ich will hier nur auf die Befunde eingehen, die sich auf die Pulswellengeschwindigkeit (= c, Ableitung A. Subclavia — A. femoral.) beziehen, da diese zu den von Herrn Schretzenmayr gemessenen Größen in direkter Beziehung steht. Nach der Nahrungsaufnahme ist in der anschließenden 1. Stunde c vermindert um etwa 10%; diese Abnahme der c geht der Zunahme des Schlagvolumens (um 23% im Mittel) parallel. Bei Kreislaufinsuffizienz auch leichten Grades fehlt diese Abnahme der c, oder es findet sich sogar eine Zunahme.

Bei Hypertonikern sind nun die Änderungen der c nach der Mahlzeit sehr viel eindrucksvoller; man kann zwei Gruppen unterscheiden: bei der einen sinkt die hier schon an sich hohe c (8–11 m pro 1 Sekunde) auf nahezu normale Werte ab (6–7 m pro 1 Sekunde); hier handelt es sich um Kranke, bei denen auch der erhöhte Blutdruck nach der Mahlzeit absank; bei der anderen Gruppe bleibt die c nach der Mahlzeit hoch, und zwar auch dann, wenn eine Insuffizienz des Kreislaufs in der Reaktion desselben auf die Nahrungsaufnahme nicht zum Ausdruck kam. In welchem Grade an diesem Verhalten funktionelle oder organische Veränderungen der großen Gefäße Teil haben, bedarf noch weiterer Klärung. Die Befunde zeigen die Brauchbarkeit der Methode zur Prüfung der regulatorischen Funktion der großen Gefäße; die übrigen Daten, welche die Methode von Broemser und Ranke liefert, ordnen die großen Gefäße als Teilgebiet in die Regulationen des gesamten Kreislaufs ein.



Herr Thiel (Königsberg i. Pr.):

Zum Vortrag von Bruns möchte ich einen kurzen Nachtrag machen. Es ist erwähnt worden, daß die absolute Sauerstoffaufnahme bei starker Expirationsstenosierung während der Arbeit absinkt, was der Ausdruck einer Verschlechterung des Kreislaufes sein muß. Trotzdem also die eingegangene Sauerstoffschuld größer wird als im Normalversuch, erscheint die Sauerstoffaufnahme in der ersten und zweiten Erholungsphase verringert und die gesamte Erholungszeit nicht verkürzt. Eine plötzlich einsetzende Umstellung muskulärer Stoffwechselfvorgänge, die zur O₂-Einsparung führt, kann hierin nicht gesehen werden. Vielmehr wird es sich wie Bang nachwies, um ein stärkeres Eindringen von Milchsäure oder anderer Arten von Carbonsäuren (Knipping und Mitarbeiter) handeln. Wahrscheinlich wird dadurch die oxydative Entfernung der Milchsäure zum Teil so in die Länge gezogen, daß der Mehrverbrauch von Sauerstoff in der Erholungsphase mit unseren Methoden nicht mehr faßbar ist. Zum Teil wird es gar nicht zur Oxydation, sondern zur Elimination durch die Niere kommen, so daß hierdurch die Einsparung von Sauerstoff erklärbar wird.

Herr Fritz Bandow (Gießen):

Bei den Ergebnissen von Herrn Jacobi ist mir besonders der außerordentlich geringe arterielle Sauerstoffgehalt des Blutes (1 Vol.-%!) aufgefallen. Er ermöglicht nur etwa  $\frac{1}{10}$  der normalen arteriovenösen Differenz. Da ergibt sich eine Reihe von Fragen: wie verhält sich die Pulsfrequenz?, wie der Sauerstoffverbrauch? Da die Erhöhung des Herzschlagvolumens natürlich Grenzen hat, könnte hier vielleicht ein neues Beispiel für die besondere Regulationsmöglichkeit des intrapulmonalen Sauerstoffverbrauches vorliegen, die wir seit einigen Jahren auf Grund andersartiger Versuche vertreten. Steht diese Hilfe bei Dekompensation nur in geringerem Maße zur Verfügung? Oder ist das viel frühere Versagen der herzkranken Tiere besonders bedingt durch die geringeren Sauerstoffreserven (im Gewebe usw.)? Das sind wohl Fragen für zukünftige Forschungen.

Herr Professor Bohnenkamp (Gießen):

Erlebnisse an mehreren, zum Teil nicht internen Kliniken und Erfahrungen der Praxis belehren über die Unkenntnis der segensreichen und vielfach lebensrettenden Wirkung des Sympatol. Nicht nur bei postoperativen Kollapszuständen, sondern gerade auch bei toxischen, insbesondere infektiösen vasomotorischen Schwächen, bei Pneumonien, typhösen Zuständen usw. haben wir — auf Grund der aus der Eppingerschen Klinik stammenden Anregung — viele und in den letzten Monaten in steigendem Maße Infusionen direkt ins Blut ausgeführt mit erstaunlichen Erfolgen. Praktisch schon aufgegebene Fälle konnten durch Infusion bis zu 40 Stunden in die Armvene in der Dosierung von 3–5 Tropfen einer 2–1%igen Sympatollösung über den Zustand von Kreislaufversagen hinweggebracht werden. Ja, in einzelnen Fällen sahen wir, daß Digitalis in hohen Dosen, wie es zuweilen bei infektiöser Kreislaufschwäche geboten schien (Traube, Pongs), keinen rechten Einfluß hatte, wohl wegen seiner nur geringen peripheren Wirkung, daß aber Sympatol oft zauberhaft wirkte: Der gesunkene Blutdruck kehrte zur Norm zurück; durch die Messung des Blutdrucks hatte man einen Anhaltspunkt für die Dosierung. Einen Schaden sahen wir nie. — Hinsichtlich der Wirkungsweise haben wir keine so genauen Untersuchungen wie Herr Oberdisse durchgeführt. Aber rein nach der klinischen Beobachtung scheint mir eine ganz wesentliche periphere Angriffsweise recht wahrscheinlich, die sich nicht nur auf die Auspressung von Blut aus den Speichern beschränkt, sondern auch direkt alle peripheren Gefäße betrifft. Die Arterien zeigen neben vermehrter Füllung erhöhte Spannung bei Sich-Erholenden. Auf jeden Fall glauben wir, in einzelnen Fällen allein durch das Sympatol lebensrettend gewirkt zu haben, und möchten auch dem Praktiker dieses Mittel wärmstens empfehlen. Bei Gaben durch den Mund sahen wir nie sichere Wirkungen.

## XXXI.

**Über die Beeinflussung des Stoffwechsels überlebender  
Säugetiergewebe durch die Schilddrüse.**

Von

Dr. Hermann Paal (Heidelberg).

Über den Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons auf den Oxydationsstoffwechsel herrscht noch keine völlige Klarheit. Wenn auch zahlreiche experimentelle Ergebnisse auf einen peripheren Angriffspunkt des Thyroxins ziemlich sicher schließen lassen, so bleibt doch beachtlich, daß bei der Messung der Gewebsatmung im direkten Hormonzusatzversuch *in vitro* bisher im allgemeinen kein oxydationssteigernder Thyroxineffekt sicher nachzuweisen gewesen ist. Man hat aus diesem Umstand geschlossen, daß die Stoffwechselwirkung des Thyroxins auf die peripheren Gewebe indirekt zustande komme auf dem Wege des Nervensystems und daß die eindrucksvolle Oxydationssteigerung, die übrigens auch am herausgeschnittenen überlebenden Gewebe des thyroxin-vorbehandelten Tieres *in vitro* nachgewiesen werden kann, nicht den primären Hormoneffekt darstelle. Gerade die Untersuchungen über den thyreotropen Faktor des H.V.L. haben in den letzten Jahren ja auch die Steuerung der Schilddrüse von übergeordneten Zentren aus deutlich in Erscheinung treten lassen.

In mehrfacher Hinsicht konnten von uns neue Einblicke gewonnen werden in den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenfunktion in Untersuchungen, welche ich an der Medizinischen Poliklinik und an der Physiologischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Instituts in Heidelberg durchführte.

Auf der einen Seite ergaben vergleichende histologische Untersuchungen von Schilddrüsen verschiedener Funktionsphasen und manometrische Stoffwechsellmessungen nach der Warburgschen Kästchenmethode an entsprechenden überlebenden Schilddrüsen-gewebsschnitten einen weitgehenden Parallelismus in bezug auf den histologisch nachweisbaren Funktionszustand und die Stoffwechselgröße des Drüsen-gewebes. Auf der anderen Seite konnte nachgewiesen werden, daß die Schilddrüse im Rahmen der peripheren Gewebe eine Sonderstellung einnimmt in bezug auf die Beeinflussung der Gewebsoxydation.

Was Punkt 1 anbelangt, so konnte ich zeigen, daß sowohl das Thyroxin als auch der thyreotrope H.V.L.-Stoff nicht nur histologisch nachweisbar die Schilddrüse aktivieren können, sondern auch ihren Stoffwechsel im direkten Hormonzusatzversuch wesentlich steigern, sofern der eigentlichen Stoffwechsellmessung eine genügend lange Exposition in hormonhaltigem Serum vorausgegangen ist.

Die Thyroxinwirkung unterscheidet sich aber dadurch von derjenigen des H.V.L., daß ein Thyroxinzusatz, der während der Stoffwechselformung im Manometergefäß erfolgt, also nicht nur während der vorausgehenden Exposition im Expositionsgefäß, die Bedingungen für die Oxydationssteigerung verschlechtert, während H.V.L.-Zusatz unter gleichen Bedingungen die Konstanz der einmal erzwungenen Stoffwechselsteigerung begünstigt. Ein weiterer Unterschied zwischen Thyroxin- und H.V.L.-Wirkung beruht darin, daß kleine Thyroxinmengen von 50 bis 100  $\gamma$  primär eine Stoffwechselformung am Schilddrüsengewebe veranlassen und erst sekundär eine Stoffwechselsteigerung. Die Thyroxinwirkung an der Drüse spielt sich also ähnlich wie die des Jodkaliums mehrphasig ab, wahrscheinlich auf Grund von Austauschvorgängen zwischen Serum und Drüse und damit zusammenhängenden Verschiebungen im Mischungsverhältnis von Thyroxin und Dijodtyrosin in der Drüse selbst. Das Dijodtyrosin offenbart nämlich im direkten Zusatzversuch an der Schilddrüse eine stoffwechselformende Wirkung, sofern der eigentlichen Stoffwechselformung eine 12–24stündige Expositionszeit vorausgegangen ist. Die von Abelin und von Harington zuerst vertretene Auffassung, daß das Dijodtyrosin als ein Gegenspieler des Thyroxins anzusehen sei, findet also auch hierin ihre Bestätigung.

Die Schilddrüse nimmt unter den peripheren Organen insofern eine Sonderstellung ein, als es nicht gelingt, an anderen Organen, z. B. Leber oder Niere, im direkten Hormonzusatzversuch eine entsprechende Stoffwechselsteigerung zu erzielen. Das Dijodtyrosin übt dagegen schon in Mengen von wenigen  $\gamma$  auch am überlebenden Lebergewebe direkt den gleichen stoffwechselformenden Einfluß aus wie am Schilddrüsengewebe. Noch deutlicher tritt die Sonderstellung der Schilddrüse darin zutage, daß es gelingt, im direkten Hormonzusatzversuch eine Oxydationssteigerung am überlebenden Leber- bzw. Nierengewebe nachzuweisen, wenn während der der Stoffwechselformung vorausgehenden Exposition gleichzeitig ein überlebender Schilddrüsengewebschnitt mit anwesend ist. Diese eindeutige Beobachtung kann nur so erklärt werden, daß H.V.L. bzw. Thyroxin das anwesende Schilddrüsengewebe primär aktivieren und zur Bildung bzw. Abgabe eines neuen Stoffes veranlassen, der seinerseits direkt oxydationssteigernd wirkt auf das gleichzeitig anwesende Leber- bzw. Nierengewebe. Ihre Bestätigung findet diese Auffassung darin, daß der gleiche Effekt erzielt werden kann, wenn an Stelle von Hormon und Schilddrüse während der Exposition nur aktives Schilddrüsengewebe zugesetzt wird. Wohl verstanden wird die Stoffwechselformung dabei immer nur am Leber- bzw. Nierengewebe durchgeführt.

Im Gegensatz zum aktiven Schilddrüsengewebe bewirkt das Gewebe einer Ruheschilddrüse, im Expositionsversuch eine Stoffwechselformung am Lebergewebe. Diese Senkung entspricht graduell etwa derjenigen des Dijodtyrosins.

Bemerkenswerterweise bleibt die stoffwechselformende Wirkung der Ruheschilddrüse auch erhalten, wenn man dieselbe durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Gefrieren in flüssiger Luft vor der Exposition in ihrer Struktur gänzlich

zerstört. Die gleiche Manipulation beraubt die aktive Drüse ihrer oxydationssteigernden Kraft, ohne freilich eine stoffwechselsenkende dagegen einzutauschen. In der Ruheschilddrüse muß also ein Vorrat an stoffwechselsenkender Substanz vorhanden sein, wahrscheinlich an Dijodtyrosin, während die aktive Drüse den oxydationssteigernd wirksamen Stoff immer erst neu bilden bzw. sezernieren muß.

Die Suche nach der Art dieses Stoffes, der ja nicht identisch sein kann mit dem Thyroxin bzw. H.V.L.-Stoff, eben weil diese allein periphere Gewebe nicht zu stärkerer Atmung bringen, führte zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß das schon von Harington synthetisierte jodfreie Desjodothyroxin, kürzer „Thyronin“ genannt, direkt in vitro stoffwechselsteigernd wirkt auf Leber- und Nierengewebe. Diese Steigerung setzt schon ein, nach 1—2stündiger Expositionsdauer und läßt nach 24 Stunden bereits wieder wesentlich nach. Durch Dijodtyrosin wird die Thyroninwirkung an der Leber wieder gänzlich unterdrückt.

Daß die Thyroninwirkung nicht als unspezifisch anzusehen ist, geht daraus hervor, daß sowohl Tyrosin als auch Dijodthyronin oder auch K I auf den Stoffwechsel am überlebenden Lebergewebe ohne jeden Einfluß bleiben. Auch der Umstand, daß bereits wenige  $\gamma$  Thyronin ausreichend sind zur Erzielung des Effektes, also Mengen, die eine hormonale Größenordnung fallen, spricht sehr dafür, daß wir es bei dem Thyronin mit einem biologischen Produkt zu tun haben.

An der Meerschweinchenschilddrüse bleibt Thyronin ohne Effekt. Dementsprechend fehlt hier auch der oxydationssteigernde Einfluß.

Ob und in welcher Weise das Thyronin in der Schilddrüse selbst in das Mengenverhältnis von Thyroxin und Dijodtyrosin eingreift, kann ich noch nicht sagen. Wahrscheinlich wird das Thyronin in der aktiven Schilddrüse durch Jodabspaltung aus dem Thyroxin gebildet. Jedenfalls haben vergleichende Joduntersuchungen an Ruheschilddrüsen, die auf 24 Stunden in Serum exponiert wurden, teilweise mit H.V.L.-Zusatz zwecks Aktivierung, teilweise ohne, ergeben, daß die Menge des gesamten auf Drüse und Serum zu beziehenden alkohollöslichen, anorganischen Jods unter dem Einfluß der Aktivierung der Schilddrüse deutlich zunimmt auf Kosten des alkoholunlöslichen organischen Jods.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sowohl die oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxins als auch diejenige des thyreotropen H.V.L.-Stoffes an der Schilddrüse deutlich zum Ausdruck kommen im direkten Hormonzusatzversuch in vitro. In Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen steht auch die Feststellung, daß die Vorderlappenwirkung an die Gegenwart der Schilddrüse gebunden ist. Erstmalig ist es weiter gelungen, eine direkte oxydationssteigernde Wirkung des Schilddrüsenhormons am überlebenden Leber- und Nierengewebe in vitro nachzuweisen. Diese Wirkung ist aber nicht auf Thyroxin allein zu beziehen, vielmehr auf die Gegenwart eines neuen Schilddrüsenstoffes, der unter dem Einfluß der Drüsenaktivierung neu gebildet wird. Manche Gründe sprechen für eine biologische Wirkung des jodfreien Thyronins. Bemerkenswerterweise klafft aber noch ein Widerspruch zwischen der

Thyroninwirkung am überlebenden Einzelgewebe und am Gesamtorganismus. Wie schon Gaddum und Abderhalden, so finden auch wir in Nachprüfungen nur ganz geringfügige Thyroninwirkungen am Ganztier. Diese Diskrepanz kann wohl nur so gedeutet werden, daß bei der korrelativen Eingliederung des Schilddrüsengewebes in den Gesamtorganismus Einflüsse sich geltend machen, teilweise antagonistischer Art, welche die am isolierten Gewebe deutlich in Erscheinung tretende Thyroninwirkung überlagern. Selbstverständlich lassen sich die an überlebendem Einzelgewebe gewonnenen Resultate auch nicht ohne weiteres auf das Ganztier bzw. den Menschen übertragen.

### XXXII.

## Kreilaufstudien beim Morbus Basedow.

Von

Privatdozent Dr. Robert Herbst (Königsberg).

Mit 2 Abbildungen.

Die Vervollkommnung, die in den vergangenen Jahren die Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens erfahren haben, hat auch die Klinik veranlaßt, ihr Interesse wieder in vermehrtem Maße der Untersuchung der Kreislaufveränderungen bei verschiedenen Erkrankungen zuzuwenden. Nach den schon länger zurückliegenden Untersuchungen von Plesch über das Verhalten des Kreislaufs beim Morbus Basedow haben sich später Liljestrand und Stenström, Lauter, Ewig und Bansi und Grosskurth mit diesem Problem beschäftigt. Ihre Beobachtungen stimmen sämtlich darin überein, daß beim Basedow sowohl das Schlagvolumen als auch das Minutenvolumen des Herzens vergrößert ist. Auffällig war, daß zwischen der Vermehrung der Herzstätigkeit und der gleichzeitig bestehenden Steigerung des Stoffwechsels keinerlei engere Beziehungen gefunden werden konnten. Diese Angaben standen im Widerspruch mit Beobachtungen, die wir gelegentlich bei einigen Kranken anstellen konnten; wir sahen uns deshalb veranlaßt, Stoffwechsel und Kreislauf bei Basedowkranken einer näheren Untersuchung zu unterziehen.

Die Stoffwechselbestimmungen wurden teils mit dem Knippingschen Apparat, teils nach dem Prinzip von Douglas-Haldane durchgeführt. Zur Untersuchung des Kreislaufs bedienten wir uns zunächst der calorimetrischen Methode von Stewart. Mit dieser Methode, die sich uns schon bei früheren Versuchen bewährt hatte, mißt man allerdings nur die Durchblutung eines Teilgebietes des Körpers, z. B. von Hand und Unterarm. Wir hatten aber durch vergleichende Untersuchungen mit dem Broemsersehen Verfahren feststellen können, daß man bei genügender Sorgfalt mit der Stewartschen Methode Werte erhält, die, auf den ganzen Körper umgerechnet, mit den Ergebnissen der Brömserschen Methode übereinstimmen. Wichtig ist nur, daß während des Versuches alle Einflüsse ferngehalten werden, die einen Vasomotorenreflex auslösen könnten. Wir hatten überdies die Stewartsche Methode durch

thermoelektrische Messungen im strömenden Venenblut nachgeprüft; von einer unbedeutenden erforderlichen Korrektur abgesehen, erwiesen sich die Stewartschen Angaben als völlig zutreffend. Im übrigen bestimmten wir die Größe des Kreislaufs in einem Teil unserer Versuche gleichzeitig mit der Stewartschen und der Broemsterschen Methode.

In Übereinstimmung mit den Angaben der früheren Autoren fanden wir in allen Fällen eine Vermehrung des Herzminutenvolumens. Diese Steigerung der Herzstätigkeit war einerseits durch die Beschleunigung der Pulsfrequenz bedingt. Andererseits war in der Mehrzahl unserer Beobachtungen und zwar bei allen leichten und mittelschweren Erkrankungen auch das Schlagvolumen vergrößert. Während bei Gesunden das Schlagvolumen auf etwa 65 ccm anzusetzen ist, fanden wir bei den Kranken Werte bis 100 ccm. Diese Beobachtung stimmt mit der bekannten positiv inotropen Wirkung des Schilddrüsenhormons auf das Herz überein. Bei den schweren Erkrankungen war dagegen das Schlagvolumen kaum vergrößert, in einem Falle sogar kleiner als normal. Da hierbei bereits Symptome einer Herzinsuffizienz festzustellen waren, ist die fehlende Vergrößerung des Schlagvolumens bei den schweren Erkrankungen wohl mit der Herzmuskelschädigung in Zusammenhang zu bringen.

Da man gewohnt ist, die Schwere der Basedowschen Krankheit nach der Höhe der Stoffwechselsteigerung zu beurteilen, haben wir auch bei unseren Patienten die Stoffwechselsteigerung mit der prozentualen Vermehrung des Herzminutenvolumens verglichen. Dabei ergibt sich, wenn man die Ergebnisse von verschiedenen Patienten miteinander vergleicht, keine zahlenmäßige Bindung der Kreislaufbeschleunigung mit der Stoffwechselsteigerung. In dem einen Falle steht einer hohen Stoffwechselsteigerung nur eine relativ geringe Erhöhung des Herzminutenvolumens gegenüber, in einem anderen Falle liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Wiederholt man dagegen bei dem gleichen Patienten die Untersuchungen mehrmals, während man seine Stoffwechselsteigerung therapeutisch, sei es durch Röntgenbestrahlung, sei es durch Verabreichung von Dijodtyrosin beeinflusst, so zeigen Stoffwechsel und Kreislauf ein ausgesprochen gleichsinniges Verhalten (Abb. 1). In gleichem Maße, wie z. B. nach Röntgenbestrahlung der Stoffwechsel allmählich auf annähernd normale Werte absinkt, verkleinert sich auch das Herzminutenvolumen. Bei dem gleichen Menschen erscheinen deshalb Stoffwechsel und Kreislauf hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch das Schilddrüsenhormon in einem bestimmten Verhältnis miteinander gekoppelt. Wir glauben aber nicht, daß hier eine unmittelbare Bindung zwischen diesen beiden Größen besteht, daß etwa die Stoffwechselsteigerung in gesetzmäßiger Weise eine entsprechende Kreislaufbeschleunigung verursacht. Da das Schilddrüsenhormon doch wohl vorwiegend zentral auf das vegetative Nervensystem einwirkt, nehmen wir an, daß sich das gleichsinnige Verhalten vom Kreislauf und Stoffwechsel, wie wir es beim einzelnen Menschen gefunden haben, auf eine individuell verschiedene, beim einzelnen aber innerhalb bestimmter Grenzen konstante Ansprechbarkeit auf vegetative Reize gründet.

Besonders deutlich beobachteten wir die parallele Änderung von Stoffwechsel und Kreislauf bei einer Kranken mit Myxödem, deren Stoff-

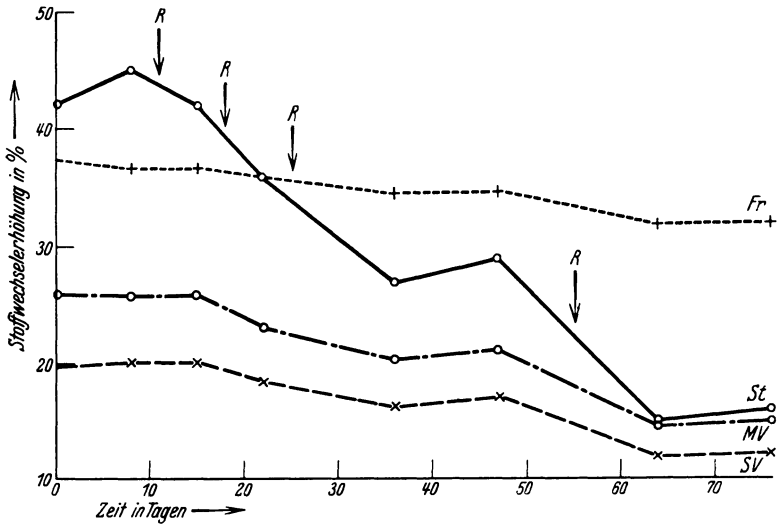


Abb. 1.  
St = Stoffwechsel Fr = Pulsfrequenz  
SV = Schlagvolumen MV = Minutenvolumen  
Bei R Röntgenstrahlung.

wechsellerniedrigung durch Thyreoidgaben rasch beseitigt werden konnte, ja in eine leichte Stoffwechselsteigerung umschlug (Abb. 2). Puls-

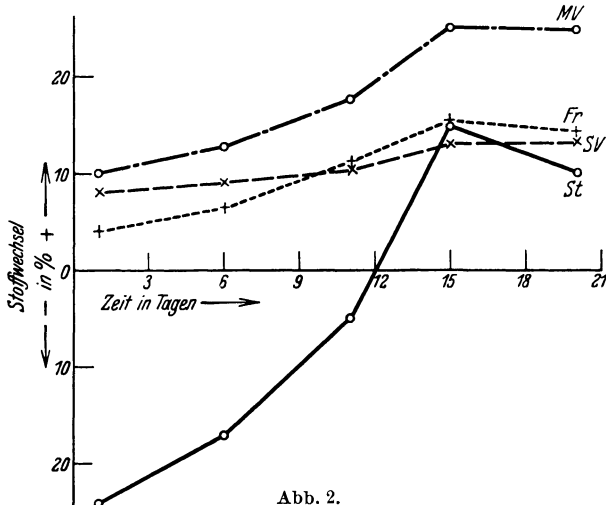


Abb. 2.

frequenz, Schlagvolumen und entsprechend auch das Minutenvolumen stiegen gleichsinnig an und überschritten etwa gleichzeitig mit dem Stoffwechsel die normalen Werte.

## XXXIII.

**Über die Wirksamkeit verschiedener Jodmengen  
und -verbindungen auf die Basedowsche Krankheit  
und über die Grenzen der Jodbehandlung.**

Von

Professor Dr. Helmut Dennig (Stettin).

Mit 1 Abbildung.

Die von Neißer eingeführte Jodbehandlung der Basedowschen Krankheit hat viele Anhänger und viele Gegner gefunden. Ich glaube, daß die widersprechenden Ansichten daher kommen, daß über die Menge und Dauer der Jodbehandlung wie über die Wirksamkeit verschiedener Präparate zu wenig Sicherheit herrschte. Wir gingen bei den folgenden Untersuchungen von der Beobachtung von Plummer und Boothby aus, die zeigten, daß bei Basedowkranken durch Jodgaben über etwa 1–3 Wochen die Allgemeinsymptome und der Grundumsatz gebessert wurden, daß dann aber bei weiterer Jodgabe gewöhnlich eine Verschlechterung beginnt. Sie haben in diesem Augenblick regelmäßig die Operation ausgeführt. Wir haben nun in ähnlicher Weise Jod gegeben, haben aber im Augenblick des Nachlassens der Wirkung nicht eine Operation angeschlossen, sondern nur das Jod für 8–14 Tage abgesetzt, um dann eine neue Jodperiode zu beginnen. Solche Perioden mit Pausen konnten nun beliebig oft wiederholt werden. Den Erfolg zeigt die Kurve eines solchen Kranken: Während vor der Jodbehandlung der Grundumsatz hoch bleibt und das Gewicht rapid abfällt, wendet sich das Bild sofort bei Einsetzen von Jod: der Grundumsatz fällt, das Gewicht steigt stark an. Tremor und Unruhe lassen nach, auch der Puls verlangsamt sich. Bei diesem Kranken ist das innerhalb von 5 Monaten 6mal mit demselben Erfolg wiederholt worden. In den jodfreien Zwischenzeiten trat jedesmal wieder eine Verschlechterung ein, aber im ganzen wurde der Zustand erheblich gebessert. In ähnlicher Weise haben wir von 70 Basedowkranken, die in den letzten 2 Jahren auf meiner Abteilung lagen, 44 mit Jod behandelt.

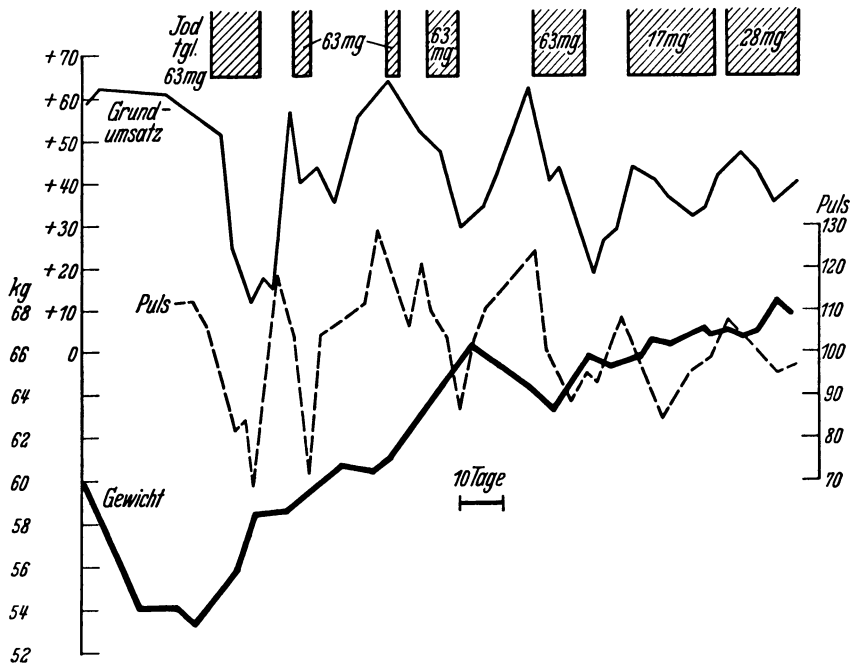
Bei dieser Methode war es durch Variation der einzelnen Jodperioden möglich, zwei Dinge zu untersuchen: Verschiedene Jodmengen und verschiedene Jodverbindungen in ihrer Wirksamkeit zu vergleichen. Wir können die Ergebnisse der sehr vielen Versuche ganz kurz zusammenfassen:

1. Die Frage der Dosierung ließ sich eindeutig klären. Weniger als 2 mg täglich waren kaum oder gar nicht wirksam. Bei etwa 5 mg war eine Wirkung zu verzeichnen, aber sie war meist noch nicht so gut wie mit größeren Mengen. Eine maximale Wirkung wurde regelmäßig mit etwa 50 mg erzielt. Mit noch größeren Mengen, etwa 200 mg täglich, wurde nichts Besseres erreicht, einzelne Kranke reagierten sogar schlechter



darauf. Einer Kranken, die auf 50 mg immer sehr gut angesprochen hatte, gaben wir 2 Tage lang 380 mg = 0,5 g Jodkali, worauf eine mehrere Tage anhaltende akute Verschlechterung mit Tachykardie von 200 eintrat. Danach haben wir nie mehr so große Dosen gegeben. Die günstigste Menge liegt, wenigstens für die Stettiner Gegend, vielmehr ganz klar bei etwa 50 mg täglich, wie sie z. B. in 12 Tropfen 1%iger Lugollösung enthalten sind.

2. Weiter zeigten die Untersuchungen, daß die Art der Jodverbindung einerlei war, es kam nur auf die Jodmenge an; wir haben



Jodkalium, Jodnatrium, Lugolsche Lösung und das in letzter Zeit mehrfach empfohlene Dijodtyrosin untersucht; sie waren gleich wirksam, sofern nur die einzelne Gabe dieselbe Menge Jod enthält.

Nach Klärung dieser beiden grundlegenden Voraussetzungen fragen wir uns: Was ist nun mit einer solchen intermittierenden Jodbehandlung endgültig zu erreichen? Eine Heilung in dem Sinn, daß nach Absetzen der Behandlung die Basedowkrankheit verschwunden ist, ist nur in vereinzelten leichten Fällen eingetreten. Die Mehrzahl der Kranken fällt wieder in ihre Krankheit zurück, wenn das Jod weggelassen wird. Wir haben zwar gesehen, daß man über eine Reihe von Monaten immer wieder neue Jodperioden mit Erfolg durchführen kann, aber es erscheint uns doch recht fraglich, ob man das über Jahre hin wagen darf. Hier haben die anderen Methoden einzusetzen, Operation und Bestrahlung. Mit unserer

intermittierenden Jodbehandlung erreichen wir aber so gut wie immer, daß die Kranken dem Chirurgen und dem Röntgenarzt in sehr viel besserem Zustand zugeführt werden; namentlich kann auch durch Jodbehandlung während der Bestrahlungszeiten die langsame Besserung, die die Bestrahlungen bringen, stark beschleunigt werden.

Auch mir ist, wie Ihnen allen, bekannt, daß man mit Jod eine Basedowkrankheit hervorrufen oder verschlimmern kann, besonders wenn das Jod in zu großen Mengen oder zu lange gegeben wird und namentlich, wenn dann die Behandlung plötzlich und endgültig abgesetzt wird.

Aber nachdem wir die Grenzen der Jodbehandlung in bezug auf Menge, Dauer und Enderfolg kennen gelernt haben, ist bei unseren vielen Kranken, die wir über lange Zeit beobachtet haben, nie eine Verschlimmerung eingetreten. Wir haben hier ein Mittel in der Hand, das, richtig angewendet, die Kranken über schlimme Zeiten hinwegbringt und sie der Operations- und Strahlenbehandlung in unendlich viel besserem Zustand zuführen kann.

Ich möchte es offen lassen, ob in anderen Gegenden mit anderen Strumen die Dosierung und die Grenzen der Jodbehandlung anders liegen. Nach vielen Literaturangaben erscheint mir dies nicht sehr wahrscheinlich. Immerhin müßte dies noch systematisch untersucht werden.

#### Aussprache.

Herr Professor Schittenhelm (Kiel):

Zu dem Vortrag des Herrn Dennig bemerke ich, daß ich Basedowkranke immer kombiniert mit Röntgentherapie, Verabreichung des Blumschen Tyronormans (dreimal täglich 2—3 Tabletten) und Dijodtyrosin behandle. Von letzteren gebe ich täglich eine Tablette à 0,1 g in zwei Hälften, eine Hälfte morgens, eine abends. Tyronorman und Dijodtyrosin werden wochen- und monatelang weitergegeben. Meine Erfahrungen mit dieser Kombinationsbehandlung sind auch bei schweren Fällen sehr gute.

Zu dem Vortrage des Herrn Paal bemerke ich, daß offenbar ein Unterschied besteht zwischen den Beobachtungen am überlebenden Organ und denen am lebenden Organismus. Thyreotropes Hormon steigert bei schilddrüsengesunden Menschen und Tieren in den nötigen Mengen angewandt zunächst den Stoffwechsel, gemessen am Grundumsatz, Jodgehalt des Blutes usw., bei längerer Verabreichung oder etappenweiser Wiederholung verliert es seine Wirkung, die Schilddrüse spricht offenbar nicht mehr an. Man kann damit keine künstliche Basedowsche Krankheit erzeugen. Gibt man lange Zeit Thyroxin, so kann damit eine Basedowkrankheit hervorgerufen werden, resp. ein Tier allmählich getötet werden. Untersucht man die Schilddrüse histologisch, so findet man ein ruhendes Organ, die Schilddrüse hat es nicht mehr nötig gehabt, zu arbeiten. Die von Paal im Versuch mit überlebendem Organ auf Thyroxin hin gefundene Stoffwechselsteigerung der Schilddrüse ist also im lebenden Tier beim langfristigen Versuch nicht zu erweisen. Es ist daher notwendig, mit den Schlüssen vorsichtig zu sein.

Herr Oehme (Heidelberg)

berichtet, daß Bestrahlung der Hypophyse in drei Fällen von Basedow auf seine Bitte durch Herrn Professor Goette ausgeführt wurde. Zwei davon zeigten keinen Erfolg, eine Patientin, die nach Beendigung der Bestrahlungsserie sich zunächst der Beobachtung entzog, war nach 2 Jahren praktisch symptomlos; hohe vorherige Grundumsatzsteigerung (+ 80%) auf

Normalwert abgesunken ohne andere eigene Maßnahmen als Ruhe und etwas Diät. Solche fast spontane Heilung wurde aber auch bei einer vierten Kranken gesehen, die nicht bestrahlt war, und kann nicht nachträglich als Erfolg der Hypophysenbestrahlung mit einiger Sicherheit gebucht werden. Abgesehen von diesen Mißerfolgen, und abgesehen von der Frage, ob überhaupt, unter welchen anderweitigen Voraussetzungen und Bedingungen die Überfunktion des Hypophysenvorderlappens in die Entstehung von Basedow mit eingeht, bleibt eine Bestrahlung dieses Organs auch deshalb problematisch, weil seine sonstigen zahlreichen, der neuroendokrinen Peripherie übergeordneten Funktionen in unberechenbarer Weise geschädigt werden könnten. Wenigstens sah R. eine Hyperthyreose und einen schweren klimakterischen Basedow, die beide, der letzte einige Zeit nach der Schilddrüsenentfernung, hypoglykämische Symptome und Blutzuckerwerte entwickelten, die wahrscheinlich hypophysär — nicht primär pankreato- oder hepatogen aufzufassen waren. Dafür sprach unter anderem, daß sie auf Darreichung von Praeophyson günstig reagierten. Es ist deshalb daran zu denken, daß in diesen Fällen eine etwa vorhandene thyreotrope Überfunktion des Hypophysenvorderlappens mit einer temporären Schwäche seiner kontrainsulären Wirksamkeit (im Sinne des kontrainsulären Hormons von Houssay und Lucke) verknüpft bzw. von ihr gefolgt war.

#### XXXIV.

### Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone.

Von

Professor Dr. A. Butenandt (Danzig).

Referat.

Mit 1 Abbildung.

Die Aufforderung, als Biologe und Chemiker vor Ihnen über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone zu referieren, bevor die klinische Seite dieses Problems behandelt wird, habe ich dankbar begrüßt, weil ich der Überzeugung bin, daß viele Probleme der modernen Medizin nur durch Zusammenarbeit mit den naturwissenschaftlichen Disziplinen zu lösen sind; so erblicken wir auch in den Ergebnissen, über die ich heute zu sprechen habe, den Erfolg einer ausgesprochenen Gemeinschaftsarbeit zwischen Forschungslaboratorien, Industrielaboratorien und Kliniken, zwischen Biologen, Chemikern, Physiologen, Pharmakologen und Ärzten aller Länder.

Unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der Sexualhormone sind außerordentlich weitgehend; es kann daher nicht Aufgabe eines Referates sein, ein erschöpfendes Bild von den Problemen und Ergebnissen aller Arbeitskreise dieses Gebietes zu vermitteln; es soll auch nicht im einzelnen erörtert werden, wer diesen und wer jenen Baustein zu dem heute vor uns aufgerichteten Gebäude herangetragen hat. Diese Fragen sind von untergeordneter Bedeutung, wenn man zu zeigen anstrebt, was jenseits der kleineren Problematik der Tagesliteratur gegenwärtig als wohlbegründetes Wissen über die normale Physiologie der Sexualhormone zu gelten hat.

Aus einer großen Zahl von experimentellen Arbeiten, deren erste wir um die Mitte des vorigen Jahrhunderts antreffen, entnehmen wir die gesicherte Erkenntnis, daß in den höheren Organismen alle Sexualvorgänge, die wir von der Zeit der Pubertät an beobachten — (wie Wachstum und Entwicklung der Keimdrüsen und des gesamten Genitaltrakts mit seinen einzelnen Organen und Anhangsdrüsen, Ausbildung der typischen sekundären Geschlechtscharaktere im männlichen und weiblichen Geschlecht, Spermaproduktion auf der einen und Eireifung mit dem komplizierten Mechanismus von Brunst- und Menstruationserscheinungen auf der anderen Seite, Zustandekommen und Erhaltung von Schwangerschaften mit der bei den Säugern sich daran anschließenden Sekretion der Milchdrüse) — in Abhängigkeit verlaufen von der Gegenwart mehrerer chemisch wohl zu definierender Stoffe, die vom Organismus in bestimmten Produktionsstätten bereitet und von dort den Körpersäften zugeführt werden. Diese Stoffe bezeichnen wir als Sexualhormone.

Die Frage nach der Zahl der an der Regulierung normaler Sexualvorgänge beteiligten Hormone und ihrer Produktionsstätten ist nur bedingt eindeutig zu beantworten. Es ist bekannt, wie weitgehend der Ablauf der Sexualentwicklung — entsprechend dem Zusammenspiel aller Hormone — von fast allen innersekretorischen Organen beeinflußt wird; jedoch werden wir z. B. die Inkrete von Nebenniere, Schilddrüse oder Pankreas so lange nicht als „Sexualhormone“ definieren, so lange nicht ihr unmittelbarer Angriff an den primären oder sekundären Geschlechtsorganen sichergestellt ist. Auf Grund der gegenwärtig üblichen Definition kann man nach heutigen Kenntnissen das Gebiet der Sexualhormone folgendermaßen einteilen:

I. Übergeordnete Sexualhormone: Gonadotrope Faktoren des Hypophysenvorderlappens (H.V.L.).

II. Keimdrüsenhormone:

1. Testikelhormone,

2. Ovarialhormone (Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon).

Wir stellen also den Sexualhormonen im engeren Sinne, den geschlechtsspezifischen Keimdrüsenhormonen, die übergeordneten Sexualhormone gegenüber, die nicht in den Keimdrüsen erzeugt werden und geschlechtsunspezifisch sind. Ihre Wirkung erstreckt sich auf die Gonaden und aus diesem Grunde bezeichnen wir sie auch als „gonadotrope“ Faktoren; nach unserem heutigen Wissen werden Stoffe dieser Art nur im Hypophysenvorderlappen (H.V.L.) gebildet. Unsere Betrachtung hat sich dementsprechend auszudehnen auf die gonadotropen Faktoren des H.V.L., die Testikelhormone und die Ovarialhormone.

### I. Die Physiologie der gonadotropen Hormone des H.V.L.

Der H.V.L. spielt für den Ablauf der normalen Sexualvorgänge eine entscheidende Rolle. Wenn auch viele Probleme bezüglich der Stellung und Bedeutung des H.V.L. für das Sexualgeschehen der Lösung

harren, so wissen wir doch mit voller Sicherheit, daß ohne die innersekretorische Tätigkeit des H.V.L. die Keimdrüsen in beiden Geschlechtern ihre Aufgaben nicht zu erfüllen vermögen.

Die erste Experimentalbeobachtung, daß bei Hunden nach Vorderlappenschädigung eine Atrophie der Genitalorgane einsetzt (Cushing 1909), ist zunächst nicht unwidersprochen geblieben. Gesicherten Einblick in die Bedeutung des H.V.L. für die Funktion der Keimdrüsen verdanken wir erst den Arbeiten von H. M. Evans, Smith und Engle und den gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen von Aschheim und Zondek (1926—1930). Am klarsten lassen die Untersuchungen an Ratten die Bedeutung des H.V.L. für den Ablauf der geschlechtlichen Entwicklung erkennen; die dort gewonnenen Ergebnisse wurden in ihren grundsätzlichen Folgerungen durch Untersuchungen an Mäusen, Hunden (Reichert), Meerschweinchen (de Fremery, Watrin), Kaninchen (Parkes, Philipp), Affen (Allen, Hartmann) und Amphibien (Housay und andere) bestätigt, wenn sich auch in der Übertragung der Resultate von einem Versuchstier auf das andere häufig Besonderheiten gezeigt haben, die zum Teil noch der Lösung harren.

Wir fassen die wichtigsten experimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeiten im folgenden zusammen:

1. Entfernt man bei infantilen Tieren den H.V.L., so kommen sie nicht zur geschlechtlichen Entwicklung.

2. Entfernt man bei geschlechtsreifen Tieren den H.V.L., so hören Spermaproduktion, Eireifung und Brunstzyklen auf, im Ovarium vorhandene Follikel atresieren, neue Corpora lutea werden nicht mehr gebildet, die bereits vorhandenen bleiben einige Zeit erhalten; allmählich beobachtet man völlige Atrophie der Genitalorgane und der Anhangsdrüsen des Genitaltrakts.

3. Besonders instruktiv sind die Vorgänge, die sich nach einer — über mehrere Tage zu wiederholenden — Implantation von H.V.L. am Versuchstier abspielen:

a) Am vorderlappen-hypophysektomierten Tier sind in beiden Geschlechtern die nach Schädigung des H.V.L. am Genitaltrakt aufgetretenen Ausfallserscheinungen für die Dauer einer solchen Implantationsbehandlung weitgehend zu beheben; im weiblichen Geschlecht beobachtet man Vergrößerung und Gewichtszunahme der Ovarien, Ausbildung neuer Follikel und Corpora lutea, jedoch gelingt es nur schwer, das Ovarium zur vollen Funktion anzuregen. Im männlichen Geschlecht erzielt man eine vollständige Regeneration, der Hoden nimmt normales Gewicht an, Spermaproduktion, Libido und Fertilität kehren zur Norm zurück. Parallel zu den Vorgängen an den Keimdrüsen beobachtet man in beiden Geschlechtern eine gesteigerte Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane. Unterbricht man den Versuch, so tritt wieder ein völliger Rückgang der induzierten Entwicklung ein.

b) Ähnlich eindeutig liegen die Verhältnisse, wenn man infantilen Tieren H.V.L.-Gewebe implantiert. Von einem bestimmten Alter der Versuchstiere ab gelingt es, am infantilen weiblichen Nagetier die

Ovarien um das 10–20fache zu vergrößern und Follikel- und Corpora lutea-Bildung (Luteinisierung) hervorzurufen; es entstehen Veränderungen, die denen gleichen, die normalerweise Tage oder Wochen später erscheinen würden. Die volle Wirkung des Implantates ist bei Mäusen etwa am 15.–17., bei Ratten am 20.–24. Lebenstage zu erzielen, wenn man mit den Implantationen 5 bzw. 8 Tage vorher begonnen hat. Parallel zu den Veränderungen am Ovarium beobachtet man intensives Wachstum von Uterus und Vagina und das Auftreten von Brunsterscheinungen. Das infantile männliche Tier spricht zunächst weniger deutlich an, Veränderungen an den Testes und eine Beschleunigung der Spermato-genese werden kaum beobachtet, desto deutlicher aber ist der Effekt an der Entwicklung der Anhangsdrüsen festzustellen.

Die Veränderungen, die unter der Einwirkung des H.V.L. am infantilen Nagerweibchen hervorgerufen werden, sind so charakteristisch, daß man sie zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung der gonadotropen Wirksamkeit benutzt. Auf der Basis dieses Testes definiert man z. B. als „Mäuseinheit“ (M. E.) an gonadotropem Hormon die kleinste Substanzmenge, die nach bestimmter (subcutaner) Verabreichung am infantilen Mäuseweibchen Follikelreifung, bzw. Luteinisierung bewirkt.

4. Für die Beurteilung der geschilderten Versuchsergebnisse ist die experimentelle Feststellung wesentlich, daß an kastrierten Tieren durch Implantation von H.V.L. keinerlei Wirkung zu erzielen ist. Aus dieser Tatsache folgt eindeutig, daß die physiologische Funktion des H.V.L. auf der Bildung gonadotroper Faktoren beruht; unter ihrer Einwirkung erfüllen die Keimdrüsen ihre normale Aufgabe, alle Veränderungen an den übrigen Geschlechtsorganen werden von ihnen aus sekundär induziert.

5. H. M. Evans ist es gelungen, dem H.V.L. die gonadotropen Wirkstoffe mit Lösungsmitteln zu entziehen. Dieser Befund sichert den stofflichen Charakter dieser Faktoren und schafft die Voraussetzung für eine chemische Bearbeitung dieses Problems. Wenn sich auch in der unübersehbaren (und zum Teil sehr unkritischen) Literatur über die Wirksamkeit der H.V.L.-Extrakte viele widersprechende Angaben finden, so darf doch als feststehend betrachtet werden, daß man die durch Implantationsversuche erzielten physiologischen Ergebnisse auch mit geeignet bereiteten Extrakten aus H.V.L. erreichen kann.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob man nach diesen Ergebnissen im H.V.L. den „Motor der Sexualfunktion“ erblicken kann, in dem Sinne, daß allein durch die Produktion an gonadotropem Wirkstoff die Tätigkeit der Keimdrüsen, sowie Eintritt von Pubertät und Altern bedingt sind. Die Frage ist in dieser Form zu verneinen; es ist sicher nachgewiesen, daß die Hypophyse vor der Geburt, während des ganzen Lebens, auch im Alter dauernd gonadotropes Hormon enthält (Smith, Lipschütz, Zondek und Aschheim). Demgegenüber zeigen Erfahrung und Experiment, daß die Keimdrüsen nur innerhalb einer begrenzten Zeit durch den gonadotropen Reiz ihrer Hypophyse aktiviert werden,

während andererseits senile Keimdrüsen durch Implantation von H.V.L.-Gewebe eines geschlechtsreifen Tieres weitgehend zu reaktivieren sind (Zondek, Steinach, Evans). Die bis heute vorliegenden experimentellen Tatsachen gestatten noch keine Entscheidung der Frage nach dem hier vorliegenden Wirkungsmechanismus, es sei aber in diesem Zusammenhang eine im Anschluß an Arbeiten von H. Evans, de Fremery, Freud und andere wohl zu begründende Auffassung erwähnt, nach der die Keimdrüsen anregende Wirkung der Hypophysis nur durch das Zusammenwirken eines gonadotropen Hormons und seines „akzessorischen (synergistischen) Faktors“, verlaufen soll, der ebenfalls vom H.V.L. gebildet wird. Die Annahme, daß die Gonaden auf einen „gonadotropen Reiz“ nur unter der gleichzeitigen Wirkung eines „akzessorischen Hormons“ reagieren, macht verständlich, daß die Keimdrüsen nur während eines Zeitraumes aktiviert werden, in dem sich die Wirkung beider Faktoren in der erforderlichen Weise ergänzt. Die hier gestellte Frage führt jedoch aus dem Gebiet gesicherter Erkenntnisse in die noch ungelösten Probleme moderner Hypophysenforschung hinein, sie ist eng verknüpft mit der Frage nach der Zahl der Hormone, die wir unter den „gonadotropen Faktoren des H.V.L.“ zu verstehen haben. Deuten viele Anzeichen darauf hin, daß es ein „gonadotropes Prinzip“ gibt, das zur Lösung seiner Aufgabe der Mitwirkung eines „akzessorischen Faktors“ aus dem H.V.L. bedarf, so ist von anderer Seite (B. Zondek, Hisaw, Wiesner) die Frage diskutiert worden, ob das „gonadotrope Prinzip“ seinerseits einheitlicher Natur ist oder wiederum aus zwei stofflich zu trennenden Faktoren besteht. B. Zondek hat als erster die Meinung vertreten, daß Follikelreifung und Corpus-luteum-Bildung von zwei stofflich verschiedenen Faktoren des gonadotropen Prinzips, dem „Follikelreifungshormon“ (Prolan A) und dem „Luteinisierungshormon“ (Prolan B) hervorgerufen werden.

Wie im Falle der Keimdrüsenhormone wird die Frage nach der Zahl der übergeordneten Sexualhormone endgültig nur durch die chemische Forschung, auf dem Wege der Reindarstellung der Wirkstoffe, durch die physiologische Prüfung einheitlicher Stoffe, zu lösen sein. Die chemische Bearbeitung der Hypophysenextrakte ist bisher nicht bis zur Darstellung einheitlicher Stoffe vorgedrungen, so daß die Frage nach der Zahl der vorliegenden Wirkstoffe noch als unbeantwortet zu gelten hat. Bemerkenswert ist es aber, daß selbst bei den höchsten bisher erzielten Reinheitsgraden kein Anzeichen dafür vorliegt, daß die Aufteilung des gonadotropen Prinzips in „Prolan A und B“ gelingen wird. Bei allen bisher näher darauf untersuchten Fraktionen zeigt sich die Auslösung von Follikelreifung und Luteinisierung als eine Frage der Dosierung: Bei Verabreichung von kleinen Dosen überwiegt die Follikelreifung, bei höherer Dosierung findet eine überstürzte Umwandlung der Follikel im Sinne einer Luteinisierung statt. Es erscheint notwendig, darauf hinzuweisen, daß in der deutschen medizinischen Literatur der letzten Jahre die Tendenz zutage getreten ist, die vorliegende Hypothese über den Dualismus der gonadotropen Reizstoffe als Faktum zu nehmen und mit

„Prolan A und B“ als gegebenen Größen zu rechnen. Ich glaube, daß die vorzeitige Übernahme einer experimentell nicht sicher bewiesenen Hypothese in den Bestand der Literatur sich nicht fördernd auf die Entwicklung der Problemstellung auswirkt.

Besondere Bedeutung hat die Beschäftigung mit dem Problem des H.V.L. durch die Feststellung von Aschheim und Zondek gefunden, daß während der Gravidität der Frau große Mengen gonadotropen Wirkstoffs im Harn zur Ausscheidung kommen. Da der Nachweis dieser Hormonausscheidung an der infantilen weiblichen Maus leicht ist, so wurde dieser Befund zur Grundlage für die beste biologische Schwangerschaftsdiagnose am Menschen, die wir besitzen. So bedeutungsvoll diese Entdeckung für die klinische Praxis ist, so groß sind die Probleme, die durch sie neu ausgelöst wurden, und die durch folgende Fragen angedeutet werden sollen: Woher stammt der Wirkstoff im Harn? Entsteht er der Hypophyse oder der Placenta? Ist er identisch mit dem „gonadotropen Hormon“ des H.V.L.? Welche Bedeutung kommt der Produktion so großer Mengen dieses Wirkstoffes während der Gravidität zu? Die Fülle der vorliegenden Arbeiten hat keine dieser Fragen völlig entscheidend in einem oder anderem Sinne beantworten können; nach dem gegenwärtigen Stand darf man sagen, daß die weitaus größere Wahrscheinlichkeit dafür spricht, daß der gonadotrope Wirkstoff des Schwangerenharns nicht der Hypophyse, sondern der Placenta, dem Chorion, entstammt. Dafür spricht nicht nur die Tatsache, daß uns die Placenta als innersekretorisches Organ geläufig ist und daß man den gonadotropen Wirkstoff aus ihr bereiten kann (Collip 1930), sondern — im Zusammenhang mit später zu erörternden Befunden — vor allem die Feststellung von Philipp und von Ehrhardt (1930), daß der menschliche H.V.L. gerade zur Zeit der Gravidität kein gonadotropes Hormon enthält. Die physiologische Wirkung des im Schwangerenharn vorliegenden Stoffes entspricht der des Hypophysenextraktes weitgehend, insbesondere wenn man die Wirkungsweise beider Stoffe in Versuchen am hypophysenlosen Tier vergleicht (Evans, Reichert, Parkes, Freud und andere); ob die teilweise noch widersprechenden Angaben über Unterschiede in der physiologischen Wirkung beider Stoffe auf das Fehlen des oben besprochenen „akzessorischen Faktors“ im Harn zurückzuführen sind, muß durch weitere Forschung geklärt werden. Über die Bedeutung, die der Produktion des gonadotropen Hormons während der Gravidität zukommt, wissen wir nichts Gesichertes.

Zusammenfassend läßt sich als wichtigstes Ergebnis feststellen, daß im H.V.L. (der Zahl nach noch unbekannt) übergeordnete Sexualhormone produziert werden, ohne deren Anwesenheit die Keimdrüsen ihre Aufgabe nicht erfüllen können, unter deren Wirkung sie aber ihrerseits geschlechtsspezifische Inkrete bereiten, deren Betrachtung wir uns nunmehr zuwenden.

## II. Die Physiologie der Testikelhormone.

Der Hoden ist bereits im Jahre 1849 von dem Göttinger Physiologen Berthold als innersekretorische Drüse angesprochen worden, und zwar



in der ersten Arbeit auf dem Gebiet der Inkrete, die wir kennen. Es ist charakteristisch und nicht ohne Analogie in der Geschichte der Wissenschaft, daß diese experimentell gut fundierte Arbeit keine Beachtung fand, während es 40 Jahre später den wissenschaftlich unzureichenden Selbstversuchen von Brown-Sequard vorbehalten blieb, das neu erschlossene Gebiet größerer Aufmerksamkeit zuzuführen. Erst seit der Jahrhundertwende treffen wir dann eine Fülle von tierexperimentellen Arbeiten, die gesicherte Schlüsse über die innere Sekretion des Hodens zulassen. Fast alle Wirbeltierklassen wurden zum Experiment herangezogen: Kopec (1927), Tozawa (1929), Courrier (1921) experimentierten mit Fischen, Steinach (1894—1910), Champy (1913—1922), Aron (1924) und andere mit Amphibien, Reis (1923) mit Reptilien. Besonders wichtige Ergebnisse brachten die Untersuchungen an Vögeln [Pézard (1918—1922), Goodale (1913), Zawadowsky (1926), Greenwood, Domm, Lillie (1927) und andere] und schließlich an Wirbeltieren [Steinach (1910—1913), Moore und Koch (1926), Funk, Löwe, Martins und verschiedene andere]. Wir fassen die wichtigsten gesicherten Ergebnisse dieser Arbeiten wiederum kurz zusammen:

1. Kastriert man infantile männliche Tiere, so bleibt die Ausbildung der Genitalorgane und die der sekundären Geschlechtscharaktere aus.
2. Kastration eines erwachsenen männlichen Tieres führt zur Atrophie der Genitalorgane, insbesondere der Anhangsdrüsen des Genitaltrakts.
3. Durch Implantation von Hoden vermag man die nach einer Kastration auftretenden Ausfallserscheinungen weitgehend zu beheben.
4. Einen gleichen Erfolg erzielt man auch durch Darreichung von Hodenextrakten. Die Herstellung der ersten sicher wirksamen Hodenextrakte verdanken wir dem Arbeitskreis um F. C. Koch (Mc Gee 1927).

Diese Experimente sichern den Schluß, daß die männliche Keimdrüse eine Produktionsstätte von Wirkstoffen — zunächst unbekannter Zahl — darstellt, die für Wachstum und Entwicklung des männlichen Genitalapparates und für die Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtscharaktere verantwortlich sind.

Als besonders charakteristische physiologische Wirkungen, die zum Nachweis von Testikelhormon dienen können, erwähnen wir im einzelnen die folgenden:

1. Bei Fischen und Amphibien werden die dauernd oder in periodischen Zwischenräumen in Erscheinung tretenden äußeren männlichen Geschlechtsmerkmale von dem Inkret des Hodens ausgelöst; hierher gehört z. B. das während der Laichzeit auftretende „Hochzeitskleid“ des Bitterlings. Das Hervorrufen dieses Hochzeitskleides an kastrierten Bitterlingen ist von Glaser und Haempel als Nachweisreaktion für Testikelhormon vorgeschlagen worden, doch ist diese Reaktion nicht streng spezifisch.

2. Bei Hähnen erfolgt die Ausbildung von Kamm- und Bartlappen nur in Abhängigkeit von der inneren Sekretion der männlichen Keimdrüse: Kastration eines Hahnes führt zum „Kapaun“, der durch ein „neutrales“, dem männlichen Typus nahestehendes Federkleid, durch

stärkeres Gewicht und vor allem durch den kamm- und bartlosen Kopf ausgezeichnet ist.

3. An Nagetieren ließ sich zeigen, daß Lebensdauer und Beweglichkeit der Spermatozoen von der Gegenwart eines Testikelhormons abhängen, z. B. wird die Lebensdauer der Spermatozoen in der Epididymis eines kastrierten Meerschweinchens durch Verabreichung von wirksamem Hormon von 23 auf 65 Tage erhöht (Moore 1928).

4. Wachstum und Ausbildung der Vesiculardrüse, der Prostata, des Vas deferens, der Cowperschen Drüse und des Penis verlaufen nur unter der vegetativen Wirkung eines männlichen Keimdrüseninkretes.

5. Auch die sekretorische Tätigkeit der Anhangsdrüsen des Genitaltrakts ist abhängig von der Gegenwart dieses Hormons: Durch eine elektrische Reizung am Kopf erzielt man beim normalen männlichen Meerschweinchen die Ausscheidung eines koagulierenden Ejakulates, am kastrierten Meerschweinchen ist diese Reaktion nur auszulösen, wenn man vorher Testikelhormon verabfolgt hat.

Viele dieser physiologischen Wirkungen können als Grundlage für einen quantitativen Test auf männliches Sexualhormon dienen, bevorzugt worden sind der „Vesiculardrüsentest“ (Loewe, Moore) und der „Hahnenkammtest“ (F. C. Koch):

Der Vesiculardrüsentest definiert als „Einheit“ diejenige Substanzmenge, die bei bestimmter Verabreichung die atrophizierte Vesiculardrüse kastrierter Mäusemännchen zur mikroskopisch erkennbaren Norm entwickelt, bzw. eine Substanzmenge, die an der Vesiculardrüse infantiler Rattenmännchen einen makroskopisch sichtbaren, eventuell gewichtsmäßig zu ermittelnden Wachstumseffekt hervorbringt.

Der Hahnenkammtest definiert als Einheit eine Substanzmenge, die bei Kapaunen nach bestimmter Darreichung einen genau definierten Wachstumseffekt am Hahnenkamm hervorruft. Schoeller und Gehrcke definieren als praktische Einheit z. B. diejenige Substanzmenge, die je einmal an zwei aufeinander folgenden Tagen verabreicht, am 3. oder 4. Versuchstage ein Flächenwachstum von 20% als Durchschnittswert bei drei Kapaunen hervorbringt.

Der Test ist jeweils Grundlage für die weitere Charakterisierung physiologisch aktiver Substanzen; mit Hilfe der geschilderten Nachweisreaktionen ist der Befund erhoben worden, daß sich das Inkret des Hodens als offenbar regelmäßig produzierter Stoff im Blutstrom der Säuger findet und im Männerharn in kleiner Menge kontinuierlich zur Ausscheidung kommt. In 50—75 g Stierhoden, in 300—600 ccm Blut oder in 300—400 ccm Harn befindet sich etwa eine „Hahneneinheit“. Mit Männerharn als Ausgangsmaterial und unter Zuhilfenahme des Hahnenkammtestes gelang es, ein männliches Sexualhormon in chemisch reiner kristallisierter Form zu fassen (Butenandt und Tscherning 1931). Dieser charakterisierte Stoff hat den Namen „Androsteron“ erhalten; nach der oben gegebenen Definition der Einheit liegt diese für das Androsteron bei 150—200  $\gamma$ . Der bis vor kurzem nur in kleiner Menge

zugängliche reine Stoff ist bisher physiologisch nur in seiner Wirksamkeit auf den Hahnenkamm charakterisiert worden, die nunmehr mit etwas größeren Materialmengen in Angriff genommene weitere physiologische Charakterisierung des Androsterons wird die noch nicht sichere Frage entscheiden lassen, ob alle geschilderten physiologischen Merkmale an ein und dieselbe Substanz gebunden sind, oder ob mehrere männliche Sexualhormone im Hoden produziert werden.

### III. Die Physiologie der Ovarialhormone.

Parallel zu den Experimenten, die den Hoden als innersekretorisches Organ erkennen ließen, gehen gleichartige Versuche am weiblichen Organismus; auch hier haben Kastrations-, Transplantations- und Injektionsversuche in den verschiedenen Tierklassen die Bedeutung des Ovariums als innersekretorisches Organ klargestellt. Wir fassen die Ergebnisse der grundlegenden Arbeiten, die um 1900 beginnen und sich an die Namen Knauer, Halban, Lippschütz, Steinach, Marshall, Adler, Aschner, Fellner und andere knüpfen, im folgenden zusammen:

1. Kastration eines infantilen weiblichen Tieres führt zu dauerndem Infantilismus, die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere unterbleibt.

2. Kastration eines geschlechtsreifen weiblichen Tieres bewirkt Atrophie der Genitalorgane, Aufhören von Brunst- und Menstruationszyklen.

3. Durch Implantation reifer Ovarien sind die sinnfälligsten Kastrationsatrophien zu beheben.

4. Gleiche Wirkungen erzielt man mit Ovarialextrakten.

Die Schlüsse, die aus diesen Ergebnissen zu ziehen sind, sind eindeutig: Wachstum und Funktion der weiblichen Genitalorgane und die Ausbildung der sekundären weiblichen Geschlechtscharaktere erfolgen in Abhängigkeit von einer innersekretorischen Tätigkeit des Ovariums. Neuere Arbeiten haben zu der gesicherten Erkenntnis geführt, daß im Ovarium zwei weibliche Sexualhormone gebildet werden: der rhythmischen Phasenfolge im Ovarium, der Follikelreifung und Corpus-luteum-Bildung, entspricht die Produktion von Follikelhormon und Corpus-luteum-Hormon.

#### a) Das Follikelhormon.

Daß im Follikel und in der Follikelflüssigkeit ein weibliches Sexualhormon vorhanden ist, unter dessen Einwirkung die sinnfälligsten Kastrationsatrophien am weiblichen Organismus zu beheben sind, haben Allen und Doisy zuerst gezeigt (1923). Es ist ihr großes Verdienst, diesem Hormon zugleich eine eindeutige biologische Erkennungsreaktion zugeordnet zu haben, die wir seither als Nachweis und zur quantitativen Bestimmung des Follikelhormons verwerten („Allen-Doisy-Test“): Das Follikelhormon vermag an kastrierten weiblichen Nagetieren nach subcutaner Injektion einen einmaligen „Brunstzyklus“ aus-

zulösen, der sich leicht darin zu erkennen gibt, daß — parallel mit einem Aufbau der Uterusschleimhaut — der Zellinhalt der Vagina einer charakteristischen Veränderung unterworfen ist: die in der Vagina kastrierter Tiere normalerweise vorhandenen Leukocyten verschwinden im mikroskopischen Abstrichbild und machen im Stadium der „Vollbrunst“ sogenannten „kernlosen Schollen“ Platz. Diese Vorgänge entsprechen denen eines normalen Zyklus, der sich am unkastrierten Tier fortlaufend wiederholt, während das Versuchstier nach dem Abklingen der Reaktion zum „Ruhestadium“ zurückkehrt; es ist sodann für weitere Versuche brauchbar. Diejenige Substanzmenge, die an einer kastrierten Maus nach subcutaner Injektion innerhalb von 36—60 Stunden einmalig den Zyklus („das Schollenstadium“) auslöst, bezeichnet man als 1 „Mäuseinheit“ (M.E.).

Mit Hilfe dieses Testes wurde das Follikelhormon außer im Ovarium nachgewiesen im Blut und Harn geschlechtsreifer Frauen, man fand die starke Produktionssteigerung an diesem Hormon während der Schwangerschaft, entdeckte den Hormonreichtum der Placenta, die während der Gravidität die Bildung des Follikelhormons übernimmt, des Schwangerenharns und des Harns trächtiger Stuten (B. Zondek). Man entdeckte es fernerhin im ganzen Organismenreich, bis hinab zu den Einzellern, stellte den Hormonreichtum vieler Pflanzen fest (Loewe, Dohrn 1925) und wies es selbst im Bitumen der Steinkohle nach (Aschheim und Hohlweg). Bemerkenswert ist die Feststellung, daß das Follikelhormon stets in Begleitung des männlichen Hormons vorkommt und umgekehrt; in diesem Zusammenhang ist der Befund besonders interessant, daß im Hoden und im Harn von Hengsten besonders reiche Quellen an Follikelhormon vorhanden sind! (B. Zondek 1934.)

Im Jahre 1929 konnte das Follikelhormon aus Schwangerenharn (Doisy, Butenandt, Marrian), 1931 aus Stutenharn (Laqueur, Girard) und aus Placenta (Collip) und 1932 aus Palmkernen (Butenandt und Jacobi) als chemisch einheitliches Individuum in kristallisierter Form dargestellt werden.

Durch die Reindarstellung des Follikelhormons ist die Frage nach der Bedeutung dieses Stoffes im tierischen Organismus auf eine einfache experimentelle Basis gestellt worden, sie wird beantwortet durch die Feststellung der physiologischen Eigenschaften der reinen Substanz, von denen wir im folgenden die wichtigsten zusammenfassen:

1. Das Follikelhormon ist ein Wuchsstoff mit spezifischer Wirkung auf den weiblichen Genitaltrakt, es vermag in juvenilen, normalen und kastrierten Tieren Uterus und Vagina zur starken Entwicklung zu bringen. Auch in anderen Wirbeltierklassen sind vegetative Wirkungen des Follikelhormons studiert worden: beim Bitterling gelingt es, die normalerweise nur in der Laichzeit vorhandene Legeröhre, bei Vögeln den Eileiter durch Verabreichung von Hormon zur gesteigerten Entwicklung zu bringen (Fleischmann, Schildmacher).

Das Follikelhormon bewirkt die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere, besonders das Wachstum der Mamma. An

kastrierten oder männlichen Hühnern und Fasanen kann man durch Verabreichung von Follikelhormon die Umwandlung der Hahnenfeder zur Hennenfeder erzielen (Juhn, Laqueur, Greenwood).

3. Nach Arbeiten von Steinach, Kun und Borchardt vermag das Follikelhormon bis zu einem bestimmten Grade eine Reaktivierung des senilen weiblichen Organismus zu leisten, was sich besonders in der Regeneration des Haarkleides und des Blutbildes äußert.

4. Während der Schwangerschaft leistet das Follikelhormon neben der Wachstumsbeeinflussung von Uterus, Vagina und Brustdrüse zweifellos noch besondere Aufgaben. Als solche ist die Auflockerung der Symphysenverbindungen erkannt worden (Courrier, Laqueur, Möhle); nach Bloch (1932) bewirkt es auch die während der Schwangerschaft auftretenden Hyperpigmentierungen der Mammillargegend, der Linea alba und das Chloasma graviditatis. Außerdem hat das Follikelhormon Einfluß auf die Sekretion der Milchdrüse; die Frage, ob es hier mit einem besonderen „Laktationshormon“ (Grüter, Corner, Riddle) zusammenwirkt, ist ungeklärt.

5. Neben den vegetativen Aufgaben löst das Follikelhormon noch eine spezielle generative Aufgabe im Verlauf der zyklischen Brunst- und Menstruationserscheinungen. Wir wissen, daß dem periodischen Geschehen im Ovarium, das sich in Follikelreifung und Umbildung des Follikels zum Corpus luteum äußert, ein zyklisch verlaufender Vorgang im Aufbau, Umbau und Abbau der Uterusschleimhaut parallel geht. Während der Follikelreifungsphase erfolgt eine starke Proliferation des Endometriums („Proliferationsphase“), während der Corpus-luteum-Phase eine charakteristische Umbildung der proliferierten Uterusschleimhaut in eine sekretionstüchtige Form („Sekretionsphase“). Es konnte sicher nachgewiesen werden, daß die Proliferation der Uterusschleimhaut während der Follikelreifung unter der Wirkung des in diesem Follikel gebildeten Hormons erfolgt. Man vermag am kastrierten Tier durch Gaben von Follikelhormon eine der Norm entsprechende Proliferation der Uterusschleimhaut auszulösen.

Der Umbau des proliferierten Endometriums in die Sekretionsschleimhaut erfolgt nicht mehr durch die Wirkung des Follikelhormons, sondern verläuft in Abhängigkeit von der innersekretorischen Tätigkeit des Corpus luteum.

#### b) Das Corpus-luteum-Hormon.

Die schon früher vermutete innersekretorische Leistung des Gelbkörpers (Fränkel, 1907) ist im Jahre 1929 durch die Arbeiten von Corner und Allen bewiesen worden. Es ist ihr Verdienst, gezeigt zu haben, daß man mit Extrakten aus Gelbkörpern eine durch Follikelhormon-Wirkung proliferierte Uterusschleimhaut im Sinne der Sekretionsphase umbauen kann. Ihre Arbeiten sind bestätigt und erweitert worden durch Clauberg, Knaus und andere.

Das im Corpus luteum gebildete Hormon ist heute nur durch die gekennzeichnete Wirkung auf die proliferierte Uterusschleimhaut sicher

definiert; eine Nachweisreaktion für dieses zweite weibliche Sexualhormon hat sich daher dieser physiologischen Wirkung zu bedienen: Am infantilen Kaninchen wird während einer achttägigen Behandlung mit Follikelhormon die Uterusschleimhaut zur Proliferation gebracht, die anschließende, über mehrere Tage verteilte subcutane Verabreichung von 1 „Kanincheneinheit“ Corpus-luteum-Hormon bewirkt dann eine volle Umbildung des Endometriums in die Sekretionsschleimhaut.

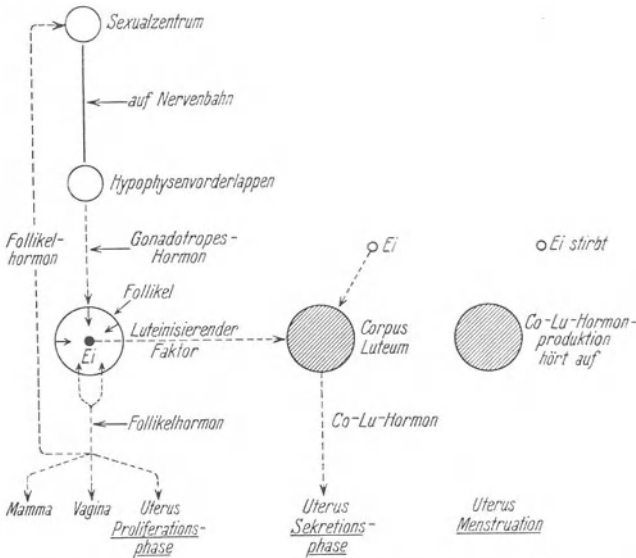
Als Produktionsstätte des Corpus-luteum-Hormons kennen wir im normalen Organismus nur die Drüse selbst, so daß demnach dieser Wirkstoff nur in bestimmten regelmäßigen Intervallen gebildet wird. Die Corpora lutea sind arm an Hormon: 1 K.E. ist erst aus 80 menschlichen Corpora lutea, bzw. aus 15 Schweineovarien zu gewinnen! Diese Zahlen, die naturgemäß keinen Rückschluß auf die Produktionsmenge an Corpus-luteum-Hormon zulassen, deuten an, wie kostbar dieses Hormon heute noch ist. Nach einem neuen Befund von Adler, de Fremery und Tausk soll sich das Corpus-luteum-Hormon auch in der Placenta nachweisen lassen, was im Hinblick auf die spezielle Bedeutung dieses Stoffes für die Vorbereitung und Erhaltung der Gravidität von besonderem Interesse erscheint.

#### IV. Das Zusammenspiel der Sexualhormone.

Zum Abschluß unserer Betrachtungen über die Physiologie der Sexualhormone wenden wir uns der Frage nach dem Zusammenspiel der gonadotropen Faktoren und der Keimdrüsenhormone zu. Wie gezeigt wurde, führt anhaltende Zufuhr von gonadotropem Hormon zur überstürzten Entwicklung der Gonaden und der Follikel; für das physiologische rhythmische Geschehen müssen wir daher das Walten einer sinnvollen Regulierung in der Produktion und Wirkung der Hormone fordern. Durch das Studium der Wechselbeziehungen zwischen Hypophysis und Keimdrüsen ist ein weitgehender Einblick in das vorliegende Zusammenspiel der Hormone gewonnen.

Fichera (1905) entdeckte als erster die starke Veränderung des H.V.L., die in beiden Geschlechtern als Folge einer Kastration zu beobachten ist. Die „Kastrationshypophyse“, die durch das Auftreten besonderer und durch Vermehrung der eosinophilen Zellen gekennzeichnet ist, ist nach Evans durch erhöhte Produktion von gonadotropem Hormon ausgezeichnet! Wir verdanken Hohlweg und Dohrn die wichtige Erkenntnis, daß diese Veränderungen der Hypophyse, und somit auch die Überproduktion an gonadotropem Hormon, durch Zufuhr von Keimdrüsenhormonen zu beheben sind! Nach diesen Befunden „bremsen“ also die unter der Wirkung des gonadotropen Hormons mobilisierten Keimdrüsenhormone rückwirkend die Produktion an übergeordnetem Sexualhormon. Da die Rückwirkung der Keimdrüsenhormone nur auf die intakte, nicht aber auf eine implantierte Hypophyse erfolgt, ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß diese Steuerung nicht direkt, sondern über ein „Sexualzentrum“ erfolgt, das wahrscheinlich im Mittelhirn an-

zunehmen ist (Hohlweg und Junkmann): Bei Absinken des Keimdrüsenhormonspiegels regt das Sexualzentrum die Hypophysis auf dem Nervenwege an, bei steigendem Keimdrüsenhormonspiegel unterbleibt diese Anregung. Aus einer solchen Regulation erwächst das Verständnis für eine Reihe wichtiger physiologischer Fragen: Wir verstehen, daß als Folge einer bestimmten Schädigung des Mittelhirns Infantilismus auftreten kann (Theel) und daß während der Gravidität der H.V.L. als Folge des hohen Follikelhormonspiegels kein gonadotropes Hormon enthält und deshalb auch die im Schwangerenurin ausgeschiedenen Mengen dieses Wirkstoffes nicht liefern kann. Durch die dargelegten Wechselbeziehungen gewinnen wir schließlich auch sehr weitgehenden Einblick in den Mechanismus des Menstruationszyklus bei der Frau, der durch Zusammenwirken von Mittelhirn, Hypophyse, Ovarium und Uterus zustande kommt, wie es in dem folgenden Schema zum Ausdruck gebracht wird:



Schema des weiblichen Zyklus (nach W. Schoeller, Dtsch. med. Wschr. 1934, Nr 1).

Die Ursache der Luteinisierung kennen wir nicht sicher; der oben besprochenen Anschauung, daß der luteinisierende Reiz ebenfalls von der Hypophyse auf hormonalem Wege ausgehen soll („Prolan B“), ist im vorliegenden Schema von W. Schoeller die Auffassung entgegengesetzt, daß Bildung und Erhaltung des Corpus luteum dem Ei zugesprochen werden muß. Diese Annahme, die auf Robert Meyers Lehre über das Primate des Eies zurückgeht, ist nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen nur eine der heute zur Diskussion stehenden Möglichkeiten.

Als völlig gesichert dürfen wir es betrachten, daß die im Uterus verlaufenden zyklischen Vorgänge, einschließlich der Abstoßung des Endometriums im Vorgange der Menstruation, nur bedingt sind durch die

beiden nacheinander zur Wirkung kommenden weiblichen Sexualhormone, das Follikelhormon und das Corpus luteum-Hormon. C. Kaufmann hat in einer klassischen Übertragung der Tierexperimente auf eine beiderseitig operativ kastrierte Frau die Richtigkeit dieser Anschauung auch für den Menschen bewiesen: er konnte an seiner Patientin in völliger Analogie zum physiologischen Geschehen durch Follikelhormongaben eine normale Proliferation der Uterusschleimhaut erzielen und erreichte deren Umbau zur Sekretionsschleimhaut durch anschließende Verabreichung von Corpus luteum-Hormon. Nach dem Aufhören der Behandlung erfolgte die Abstoßung der künstlich aufgebauten Schleimhaut in einer echten menstruellen Blutung. Dieser wichtige Versuch, der durch Buschbeck bestätigt werden konnte, gestattet zugleich Rückschlüsse zu ziehen auf die Größe der Hormondosen, die von der Frau im normalen physiologischen Geschehen während des Menstruationszyklus benötigt werden: Zum Aufbau der normal proliferierten Uterusschleimhaut benötigt die Frau 250—300 000 M.E., d. h. etwa 1 Million internationale Einheiten¹ an Follikelhormon, zum Umbau in die Sekretionsphase etwa 30—50 K.E. an Corpus luteum-Hormon. Diese Stoffmengen dürfen wir als „physiologische Dosen“ der Frau bezeichnen, und eine Therapie mit Keimdrüsenhormonen wird sich in der Dosierung an diese Feststellungen halten müssen. In der neueren medizinischen Literatur werden die hier angegebenen Stoffmengen als „hohe Dosen“ bezeichnet, dem gegenüber sei betont, daß 1 Million internationale Einheiten, die eine Frau während des ganzen vierwöchigen Zyklus benötigt, nur etwa 20 mg unseres wirksamsten Follikelhormon-Krystallisates entsprechen!

## V. Über die Chemie der Sexualhormone.

Die chemische Erforschung der Hormone, die sich zu einem gesonderten Gebiet mit eigener Methodik und Arbeitsweise entwickelt hat, erfüllt eine ganze Reihe verschiedenartiger Aufgaben; sie beginnt stets mit Versuchen zur Darstellung des untersuchten Hormons in chemisch reiner, einheitlicher Form; die Lösung dieser Aufgabe, die an das Vorliegen eines geeigneten Ausgangsmaterials und eines quantitativen Hormontestes gebunden ist, entspricht zumeist einer schwierigen gesonderten Forschung, die ihr Ziel erst erreicht hat, wenn das Hormon in gut ausgebildeten Krystallen vorliegt, deren Einheitlichkeit mit Hilfe moderner physikalischer und chemischer Methoden zweifelsfrei sichergestellt wurde. Ist die Reindarstellung eines Hormons geglückt, so ist damit die Voraussetzung gegeben, durch eine eingehende physiologische und pharmakologische Analyse des einheitlichen Stoffes seinen Aufgabenkreis im Organismus klarzulegen; wie schon erwähnt, ist die Frage nach der Zahl der an dem Ablauf eines physiologischen Vorganges

¹ Unter einer „internationalen Einheit“ wird lt. Beschluß der Hygienekommission des Völkerbundes (London 1932) die Wirksamkeit von 0,1  $\gamma$  eines in London aufbewahrten Standardpräparates verstanden. Bei den großen Unterschieden in der Deklaration der „M.E.“ ist es wünschenswert, daß man sich grundsätzlich nur der neuen Bezeichnungsweise bedient.



beteiligten Hormone endgültig erst auf diesem Wege zu lösen. Aus diesen Versuchen ergibt sich sodann das genaue Indikationsgebiet für die Anwendung des Hormons in der Therapie auf der Grundlage einer genauen gewichtsmäßigen Dosierung.

Eine rein chemische Aufgabe liegt in der Konstitutionsermittlung, der Feststellung von Zusammensetzung und Struktur des Hormonmoleküls. Die Lösung dieser Frage hat nicht nur Bedeutung für die chemische Systematik und Naturerkenntnis, sie gestattet zugleich einen Rückschluß auf die Stellung des Hormons innerhalb der Stoffwechselfvorgänge des Organismus: Die Kenntnis vom Bau der Wirkstoffe eines Körpers ist Voraussetzung für die Klärung der Frage nach dem Wesen der Lebensvorgänge überhaupt. Die Ermittlung der Molekülstruktur ist weiterhin Vorbedingung für die künstliche Herstellung, die Synthese des Wirkstoffes, die häufig ein kostbares Präparat zu einem leicht zugänglichen Therapeuticum machen kann! Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß systematische Versuche über die Änderung der physiologischen Wirksamkeit bei schrittweiser Abwandlung des Moleküls nicht nur Zusammenhänge zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung aufdecken, sondern auch zu einer „Veredelung“ des Moleküls führen können, d. h. zur Darstellung eines künstlichen Derivates des Wirkstoffes, das — unter den Bedingungen der Verabreichung — das natürlich vorkommende Hormon in seiner Wirksamkeit übertrifft! Alle geschilderten Problemstellungen sind im Gebiet der Sexualhormone mit Erfolg bearbeitet worden.

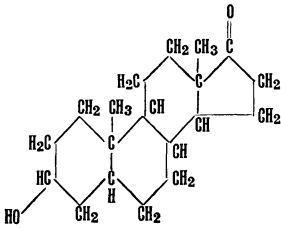
Die chemische Erforschung der gonadotropen Wirkstoffe steht noch in den ersten Anfängen, ihre Reindarstellung ist noch nicht mit Sicherheit möglich gewesen. Die Empfindlichkeit gegenüber Alkali, Säure und Hitze erschwert die Bearbeitung dieser in Wasser leicht, in organischen Lösungsmitteln unlöslichen Stoffe sehr. Es hat den Anschein, daß sie in naher Beziehung zu eiweißartigen Substanzen stehen (Scheibler, F. G. Fischer, Lejwa u. a.).

Demgegenüber ist die Bearbeitung der lipidlöslichen, sehr stabilen Keimdrüsenhormone weit vorgeschritten. Wie bereits erwähnt wurde, konnte aus Männerharn das Androsteron, eine einheitliche Substanz vom Schmelzpunkt  $178^{\circ}$  mit den Eigenschaften eines männlichen Prägungstoffes, isoliert werden, während das Follikelhormon (Schmelzpunkt  $256^{\circ}$ ) aus verschiedenem Ausgangsmaterial rein dargestellt wurde. Beide Hormone konnten auch aus physiologisch unwirksamen, bzw. geringer wirksamen Stoffen gewonnen werden, was jeden Zweifel an ihrer Einheitlichkeit und ihrer physiologischen Aktivität ausschließt. Im letzten Jahre ist die Konstitutionsermittlung beider Wirkstoffe weitgehend gefördert worden: Das Androsteron ist mit Sicherheit ein gesättigtes, tetracyclisches Oxyketon der Formel  $C_{19}H_{30}O_2$ , alle experimentellen Befunde sprechen dafür, daß ihm ein — in Einzelheiten noch zu sichernder — Formeltypus (I) zugesprochen werden kann. Das Follikelhormon steht dem Androsteron äußerst nahe, es ist ebenfalls ein tetracyclisches Oxyketon, entspricht der Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}O_2$

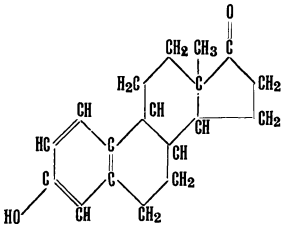
und unterscheidet sich von dem Androsteron nur durch seinen dreifach ungesättigten Charakter. Ihm kommt die weitgehend gesicherte Konstitutionsformel (II) zu; ein Vergleich der Strukturformeln macht die nahe Verwandtschaft beider Stoffe deutlich und läßt es durchaus als möglich erscheinen, daß das Follikelhormon aus dem Androsteron durch Dehydrierung (Wasserstoffentzug) unter Abspaltung eines Kohlenstoffatoms entstehen kann. Die nahe Beziehung der beiden Stoffe zueinander läßt an die Möglichkeit denken, das in der Natur stets beobachtete Nebeneinander beider Hormone durch ihre nahe chemische Verwandtschaft und ihre Eingliederung in dieselben Stoffwechselbeziehungen zu deuten.

Der wichtigste Schluß, den die aufgestellten Konstitutionsformeln zu ziehen gestatten, liegt in der klar zutage tretenden und für beide Hormone experimentell bewiesenen Verwandtschaft zur Klasse der weit verbreiteten Sterine. In der Formel (III) ist zum Vergleich die Struktur des Koprosterins  $C_{27}H_{48}O$  wiedergegeben, eines wichtigen tierischen Sterins, das dasselbe Grundskelet erkennen läßt wie die Keimdrüsenhormone: durch Ersatz der aus acht Kohlenstoffatomen bestehenden Seitenkette durch eine Carbonylgruppe würden wir zum Typus des Androsterons vordringen. Es ist nun von außerordentlichem Interesse, daß wir „Zwischenstufen“ eines solchen „Seitenkettenabbaus“ der Sterine in mehreren natürlich vorkommenden und gut untersuchten Stoffen finden, so in den 24 Kohlenstoffatome enthaltenden Gallensäuren (Formeltypus IV) und im Pregnandiol  $C_{21}H_{36}O_2$  (V), einem physiologisch unwirksamen Begleiter des Follikelhormons im Schwangerenarn! Die Frage, ob diese bisher lediglich durch die Konstitutionsermittlung der einzelnen Stoffe zutage getretene „Abbaureihe“ zugleich den Weg kennzeichnet, auf dem in vivo die Keimdrüsenhormone gebildet werden, kann nur durch systematische physiologische Versuche beantwortet werden. In diesem Zusammenhang erscheint es besonders bemerkenswert, daß kürzlich als Begleitstoff des männlichen Hormons im Männerarn ein einfach ungesättigter Stoff  $C_{19}H_{28}O_2$  (Schmelzpunkt  $148^{\circ}$ ) aufgefunden wurde, dessen Derivate intensive Sterin-Farbreaktionen geben, und der sicher als Dehydro-androsteron (Formeltypus VI) erkannt wurde. Er geht durch Hydrierung in Androsteron über und steht somit in seiner Konstitution zwischen dem männlichen und dem weiblichen Keimdrüsenhormon! Das Dehydro-androsteron zeigt im Hahnenkammtest noch die Merkmale eines männlichen Sexualhormons, jedoch entfaltet es nur noch etwa ein Drittel der Wirksamkeit des gesättigten Stoffes; ob er auch gewisse Funktionen des Follikelhormons erfüllen kann, wissen wir noch nicht.

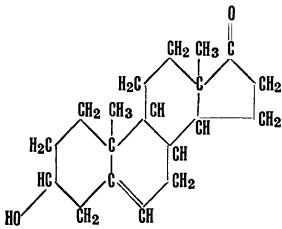
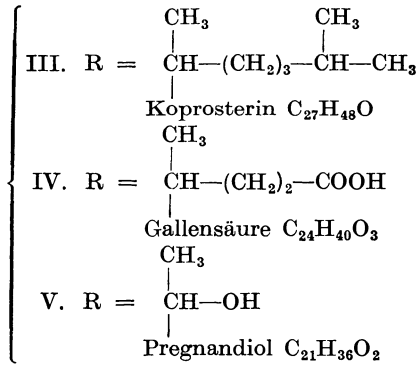
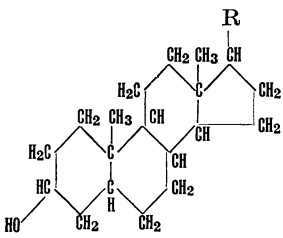
Bemerkenswerterweise kann die hier zutage tretende stufenweise Dehydrierung des Androsterons über den Typus des einen aromatischen Kern enthaltenden Follikelhormons (II) hinausgehen und auch den zweiten Sechsring erfassen: man gelangt dann zu Stoffen vom Typus des Equilenins (VII), die von A. Girard im Stutenarn aufgefunden worden sind. Dem sich beim Übergang von Androsteron in Dehydro-androsteron zeigenden Abfall der physiologischen Wirkung im Hahnenkammtest



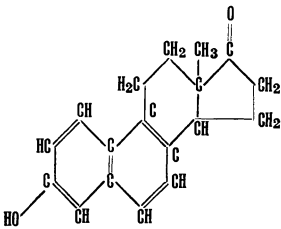
I. Androsteron  $C_{19}H_{30}O_2$



II. Follikelhormon  $C_{18}H_{22}O_2$



VI. Dehydro-Androsteron  $C_{19}H_{28}O_2$



VII. Equilenin  $C_{18}H_{18}O_2$

entspricht hier ein gleichsinniger Wirksamkeitsabfall im Allen-Doisy-Test beim Übergang des Follikelhormons (II) in das Equilenin (VII).

Es sei an dieser Stelle noch ein Wort über die oben angegebene „Veredelung“ der Hormone angefügt, da die Versuche über die Änderung der physiologischen Wirksamkeit der Keimdrüsenhormone durch Darstellung von Derivaten zu beachtenswerten und für die Therapie bedeutsamen Resultaten geführt haben: Verestert man die in den Keimdrüsenhormonen vorhandene Hydroxylgruppe, so kann man bei geeigneter Wahl der Säure eine Wirksamkeitssteigerung des Esters gegenüber dem Ausgangsmaterial erzielen, die verbunden ist mit einer protrahierten und über einen längeren Zeitraum anhaltenden Wirkung; so vermag man z. B. an Affenweibchen durch eine einzige Gabe von 10000 Einheiten des Benzoessäureesters des Follikelhormons denselben Brunsteffekt zu erzielen, wie er mit reinem Hormon nur durch achtmalig unterteilte Darreichung von je 1000 Einheiten zu erreichen ist (Schoeller, Dohrn, Hohlweg 1932); noch bedeutsamer sind die Befunde, daß mit der Umwandlung der in beiden Keimdrüsenhormonen vorhandenen Carbonylgruppe in eine sekundäre Alkoholgruppe sowohl beim Follikelhormon (Dihydroderivat F. P. 168/170^o; Schwenk und Hildebrandt 1932), als auch beim Androsteron (Dihydro-androsteron F. P. 219^o, Tscherning 1934) eine starke Wirksamkeitssteigerung verbunden ist! Die Kombination beider Molekülumwandlungen (Reduktion und Veresterung) führt zu Stoffen, die nach unseren heutigen Kenntnissen das Optimum an therapeutischer Wirksamkeit entfalten dürften.

Die Chemie des Corpus luteum-Hormons befindet sich noch in den Anfängen, obwohl es von mehreren Forschungskreisen bearbeitet worden ist; übereinstimmend findet man in der Literatur die Angabe, daß es sich bei diesem Wirkstoff, den Allen und Corner „Progestin“ genannt haben, um einen in organischen Lösungsmitteln löslichen Stoff handelt, der durch eine große Empfindlichkeit gegenüber Alkalien und Luftsauerstoff ausgezeichnet sein und sich dadurch von den anderen Keimdrüsenhormonen unterscheiden soll. Vor etwa 2 Jahren ist von drei Arbeitskreisen über die Darstellung von kristallisierten Stoffen aus Corpus luteum-Extrakt berichtet worden, die in etwa 3 mg eine K. E. an Corpus luteum-Hormon enthalten sollen (Allen und Corner, Hisaw, Fels und Slotta), jedoch ist keines dieser Krystallisate in physikalischer oder chemischer Hinsicht charakterisiert worden. In Zusammenarbeit mit Professor Schoeller und seinen Mitarbeitern, Berlin, habe ich mich gemeinsam mit meinem Assistenten Dr. Westphal im letzten Halbjahr ebenfalls der chemischen Bearbeitung des Corpus luteum-Hormons zugewandt; über die ersten Ergebnisse dieser Untersuchungen sei im folgenden erstmalig berichtet:

Wie die übrigen Keimdrüsenhormone erwies sich auch das Corpus luteum-Hormon als ein Keton, denn aus hochwirksamen gereinigten Corpus luteum-Extrakten ließ sich praktisch die Gesamtwirksamkeit mit Semicarbazid fällen. Durch vorsichtige Spaltung des schwer löslichen

Rohsemicarbazons mit verdünnter Säure und durch anschließende Sublimation der Spaltprodukte im Hochvakuum ließ sich eine ausgezeichnet krystallisierte Substanz gewinnen, die nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff besteht und die etwa 40% der Corpus luteum-Wirksamkeit des Ausgangsextraktes in einer hitze-, säure- und alkali-stabilen Form enthält. Dieses Krystallisat erwies sich als ein Gemisch mehrerer — mindestens dreier — Stoffe, systematische Versuche zur Fraktionierung des nur in kleinen Mengen zugänglichen Stoffgemisches haben bisher zur Darstellung von zwei offenbar einheitlichen Substanzen geführt, deren Untersuchung überraschende Ergebnisse brachte: Die erste einheitliche Substanz, die wir darstellen konnten, zeigt einen Schmelzpunkt von  $188^{\circ}$  und erwies sich im Corpus luteum-Test noch in einer Dosierung von 3 mg als physiologisch unwirksam; es ist aber besonders interessant, daß dieser Begleitstoff des Corpus luteum-Hormons den besprochenen Keimdrüsenhormonen in seinem chemischen Verhalten auffallend nahe steht, es ist ebenfalls ein Oxyketon und entspricht mit Sicherheit der Zusammensetzung  $C_{21}H_{34}O_2$  (Acetat F. P.  $144,5^{\circ}$ ; Oxim F. P.  $224^{\circ}$ ), die eine Beziehung zu Stoffen vom Typus des Pregnandiols  $C_{21}H_{36}O_2$  (V) wahrscheinlich macht.

Der zweite einheitliche Stoff (Schmelzpunkt  $128,5^{\circ}$ ), von dem wir bisher 20 mg darstellen konnten, besitzt im Corpus luteum-Test eine hohe physiologische Wirksamkeit, die quantitativ alle bisher dargestellten Zubereitungen übertrifft; nach den bisherigen Versuchen vermögen 0,75 mg dieser Substanz die proliferierte Uterusschleimhaut eines infantilen Kaninchens mit voller Sicherheit in eine Sekretionsschleimhaut umzuwandeln. Wir glauben, damit das erste chemisch einheitliche Krystallisat mit Corpus luteum-Wirkung dargestellt und charakterisiert zu haben: es besteht nur aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff und entspricht nach den ersten analytischen Daten, die der Bestätigung bedürfen, dem Ausdruck  $C_{21}H_{30}O_2$  oder  $C_{20}H_{28}O_2$ . Überraschenderweise sind beide Sauerstoffatome als Ketogruppen vorhanden, so daß es sich — zum Unterschied von den anderen Keimdrüsenhormonen — um ein Diketon handelt (Dioxim F. P.  $243^{\circ}$ ). Die Zusammensetzung dieses neuen Hormonkrystallisates läßt eine nahe Beziehung des Corpus luteum-Hormons zu den anderen Keimdrüsenhormonen durchaus möglich erscheinen. Die nähere Charakterisierung des Hormons und seiner Begleitstoffe wird zur Zeit in meinem Institut in Danzig durchgeführt.

## XXXV.

**Die normale und krankhafte Ovarialfunktion.**

Von

**Robert Schröder (Kiel).**

Referat.

Der Sinn eines Referates über die normale und krankhafte Ovarialfunktion kann in diesem Kreise nur der sein, daß die spezifischen Einflüsse, die das Ovarium auf das gesamte Funktionsgeschehen des Körpers ausübt, einmal für sich betrachtet und dadurch in ihrem Charakter deutlich herausgehoben werden. Es ist zweifellos unangebracht, über die Auswirkungen, die die Ovarialfunktion auf rein genitale Zeichen, z. B. Blutungen und Fluor, hat, näher einzugehen; es werden vielmehr alle diejenigen Dinge, die ein mehr spezialistisch-gynäkologisches Interesse haben, bewußt in den Hintergrund treten, dafür aber soll der funktionelle Gesichtspunkt in seiner weiteren Auswirkung mehr unterstrichen werden. Durch das Referat des Herrn Butenandt ist ja schon ein wichtiger Teil des Funktionskomplexes herausgehoben und bis in die Einzelheiten seiner chemischen und physiologischen Wirkung verfolgt; so kann das mehr klinisch-physiologische um so stärker herausgestellt werden.

Die Methodik, die zur Erkennung der Zusammenhänge geführt hat, ist in erster Linie und erhöhtem Maße das Studium der anatomischen Struktur; aus ihr läßt sich ein verlässlicher Schluß auf die Funktion machen. Dazu kommt als besonders begünstigend hinzu, daß man aus reichlicher Erfahrung und gründlicher Untersuchung an gynäkologischem Operationsmaterial und in vergleichender Untersuchung der Säugetierreihe und tieferer Organismen stets bestimmte Ovarialstadien und Genitalschlauchzustände nebeneinander fand, und zwar so zuverlässig, daß man aus dem im anatomischen Bild sich zeigenden Funktionszustand des einen Organs den funktionellen Umbau des anderen voraus ablesen konnte. Dabei ist das Ovarium der übergeordnete, der Genitalschlauch der funktionell sklavisch abhängige Teil; eine scheinbare Ausnahme davon ist das Nachlassen der Ovarialfunktion nach Entfernung des Uterus. Praktisch wichtig in diesem Sinne wurde für die Gynäkologie, daß man aus dem leicht zu gewinnenden Endometrium auf das jeweilige Ovarialfunktionsstadium rückschließen lernte. Wenn also von normaler und krankhafter Ovarialfunktion gesprochen werden soll, so muß anatomisches weitgehend herangezogen werden.

Der spezifische Teil des Ovariums sind die Eizellen und ihre unmittelbaren Abkömmlinge, die Follikel epithelzellen. Sie nehmen im Gesamtkörper eine besondere Stellung ein insofern, als sie als Träger des Vererbungsmaterials keinerlei Spezialdifferenzierung durchmachen und nur zu bestimmten Lebensabschnitten die Kraft gewinnen, sich in den

vollsten Vordergrund des ganzen körperlichen Geschehens zu drängen und alle anderen Funktionen des Individualkörpers in ihren Dienst zu stellen. Während des größten Abschnitts aber ihrer Lebenszeit liegen sie teils schlummernd, teils scheinbar wenig aktiv im Eierstock versteckt, und der Individualkörper lebt in vollster Eigenwirkung und offenbar unumschränkter Herrschaft. Es soll jedoch gezeigt werden, daß eigentlich während des ganzen Lebens der Frau, insbesondere aber während der geschlechtsreifen Zeit, ein gar nicht geringer Funktionseinfluß vom Eierstock ausgeht und dadurch wesentliche Einwirkungen auf den Ablauf anderer Körperfunktionen in mehr oder weniger starkem Maße entstehen.

Gleich nach der ersten Teilung der befruchteten Eizelle bleibt die eine Blastomere eine genitale Zelle und die andere wird zur somatischen. Sie, die somatische, beginnt gleich ihr sehr starkes Entwicklungstempo, während die genitale zunächst nur in sehr langsamem Tempo sich teilt und in den Individualkörper im Bereich der Peritonealleiste eingeschlossen wird. Die komplizierten Prozesse, die die Geschlechtsbestimmung zur Folge haben, die gegenseitigen Einwirkungen der genitalen und somatischen Zellen, die eventuelle Geschlechtsbestimmtheit auch des Somaanteils — alle diese Fragen und damit auch die größeren Störungen in der Ausbildung der Sexualcharaktere und des Anteils des Ovarialhormons an Körperwuchsproblemen überhaupt gehören in dieses klinische Referat nicht hinein, da ihre Besprechung einen viel zu großen Raum einnehmen würde. Das Wachstumshormon, das Evans aus dem Hypophysenvorderlappen isolieren konnte, hat bisher klinisch noch keine erkennbare Rolle gespielt, wenn wahrscheinlich die Bedeutung auch speziell für die genitalen Prozesse eine recht große ist. Die Entwicklungsgeschichte zeigt uns, daß die Bildung der Keimdrüse erst vom 3. Monat ab eine gewisse Geschlechtsdifferenzierung in Eierstock und Hoden anzeigt. Ob ein Einfluß auf die geschlechtsspezifischen Ausführungsgänge, die Bildung des Wolfschen resp. Müllerschen Ganges seitens dieser Keimdrüsen besteht, läßt sich nicht sagen. Mißbildungen der äußeren und inneren Geschlechtsorgane, die in der Hauptsache allerdings Hemmungsbildungen sind, lassen ab und zu Zweifel an einem direkten Einfluß entstehen. Diese ganzen Probleme sind in mustergültiger Weise von Goldschmidt und anderen bearbeitet worden. In der Zeit der zweiten Hälfte des Fötallebens werden die Eizellen allmählich umgebildet insofern, als Eizellen und die kleiner bleibenden Follikelzellen sich unterscheiden lassen. Es wird durch die Septierung mit Bindegewebe eine gewisse Teilung in das sonst ganz kompakte Zellager gebracht und allmählich tritt insofern ein gewisser Abschluß ein, als die Follikelzellen sich jeweils um die größeren Eizellen herumlegen, meistens in einer ganz zarten einschichtigen Lage, und weiterhin mit zartem Bindegewebe umspannen werden. Das sind die Primordialfollikel, die gewöhnlich eine nur 40  $\mu$  große Eizelle enthalten und quasi das Ruhe- oder Ausgangsstadium aller weiteren Funktionsbildungen geben. Die in letzter Zeit durch Haggströms sorgfältige Zählung gestützte Ansicht ist die, daß die Gesamtzahl der Primordial-

follikel, über die die Frau in ihrem Leben verfügt, ca. 400000 beträgt. Diese Zahl ist, so meint man allgemein, zu der Zeit des Überganges vom intra- in das extrauterine Leben in ihrer Bildung abgeschlossen. Neuerdings hat Evans mitgeteilt, daß auch im späteren Leben noch Eizellen in reichlichem Maße gebildet werden; ob sich seine Ansicht bestätigen läßt, steht noch dahin. Aus dieser großen Anzahl nun von Primordialfollikeln wächst eine kleinere Zahl stärker heran, die Eizelle vergrößert sich von 40 auf 80 bis 100  $\mu$ , die Schicht der Follikelzellen nimmt an Zahl und Umfang zu. Es bildet sich eine exzentrisch stärkere Epithelansammlung; hier tritt Follikelflüssigkeit auf. Bald ist auch schon vom Stroma des Ovariums, also vom somatischen Teil aus ein Gefäßbindegewebe um diese Epithelgebilde herumgesproßt, in dem deutliche Adventitialzellen hervortreten. Während dieses Follikelwachstums gehen immer wieder Eizellen zugrunde; mit ihrem Ei sterben auch die Follikelzellen ab und ihr zugehöriges Gefäßbindegewebe mit den Adventitialzellen, den sogenannten Thecazellen, hat die Aufgabe, diese kleinen Hohlräume nach Resorption ihres Inhalts bindegewebig zu schließen; dabei vergrößern sich vorübergehend die Stroma-Adventitialzellen = Thecazellen. Diesen Vorgang nennt man die Follikelatresie und die Bildung der peripheren Theca interna-Zellgruppen die sogenannte interstitielle Eierstocksdrüse. Es hat sich die Ansicht jetzt durchgesetzt, daß die interstitielle Eierstocksdrüse keine selbständige Bildung ist, sondern sich lediglich an eine Follikelformation anschließt und deren ausfallende und verflüssigte Höhle zum Ausgleich bringt. Die Follikel können bis zu einer Größe von höchstens 5 mm in Gruppen von vielen Exemplaren vorhanden sein, die kleineren mehr, die größeren weniger. Während der Kinderzeit ist die Zahl dieser Follikel eine geringe. Immer finden sich kleinere Follikel, immer auch Atresiestellen. Man sollte denken, daß während der Kinderzeit eine volle Ruhe seitens des Genitales besteht. Trotzdem läßt sich nicht leugnen, daß auch das Kind seine spezifisch weiblichen Charaktere zum Teil jedenfalls der protektiven Wirkung des Eierstocks zu verdanken hat.

Es ergibt sich nun in Erweiterung des über das Methodische gesagte die Frage, wie können wir die Eierstockswirkungen erkennen? Wir haben aus dem Referat über die Hormone schon gehört, daß bestimmte Teste vorliegen und daß insbesondere der Uterus und bei den Nagern die Scheide, ebenso aber auch Tube und Beckenbindegewebe ein sehr gutes Reagens auf die Wirkung des Follikelhormons sind. In der Tat können wir durch klinische Untersuchungen und genaue Beobachtungen feststellen, daß Tube, Uterus und Scheide sowohl morphologisch wie funktionell in außerordentlich starker Abhängigkeit von der Funktion des Ovariums sind. Die Größe der Muskelzellen in der Wand von Uterus und Tube steht unter spezifisch funktioneller Einwirkung des ovariellen Stimulans. Die Ausbildung der Tubenschleimhaut, vor allem aber des Endometrium corporis steht in geradezu sklavischer Abhängigkeit vom Funktionszustand des Eierstocks. Auch die Cervix und die Scheide sind in gewissem Sinne in ihrem Ausbildungszustand und in ihrer Funktion



an den ovariellen Anreiz gebunden, ebenso die Lockerung und die Ausbildung des Beckenbindegewebes. Wir haben in der sorgfältigen klinischen Beachtung dieser im wesentlichen palpatorisch erfaßbaren Funktionszustände ein außerordentlich gutes Zeichen, um auf die Ovarialfunktion selbst Rückschlüsse zu machen. Vergleicht man z. B. die Uteri in den verschiedenen Jahren des Kindesalters, so hat man darin einen recht guten Fingerzeig dafür, daß ein irgendwie deutlicher Stimulus vom Ovar auf das Gebilde des Müllerschen Schlauches zunächst nicht nachzuweisen ist; denn der Uterus bleibt bis zum 10. Jahre trotz allgemeinen Wachsens des Kindes ziemlich gleich groß. Die Muskelwand ist dünn, die Muskelzelle klein und kurz, das Endometrium flach. In merkwürdigem Gegensatz dazu sind der fötale Uterus und der des Neugeborenen eher größer als der des älteren Kindes. Das liegt daran, daß das Kind, solange es im Mutterleib ist, in hormonaler Abhängigkeit vom mütterlichen Körper steht und so in der Tat eine vermehrte Wirkung auf das Genitale erkennen läßt, ja an den Ovarien sogar gewisse Analogien zur Aschheim-Zondek-Reaktion deutlich zeigt. In der Kinderzeit jedoch ist die Eierstockshormonbildung zweifellos nur sehr gering.

Um die Zeit der Pubertät tritt dann die Eierstocksfunktion stark hervor. Zu dieser Zeit wächst der Uterus auffällig stark; in nur 1 oder 2 Jahren ist er zum geschlechtsreifen Uterus herangewachsen, besonders das Corpus uteri ist im Verhältnis zur Cervix erheblich größer geworden. Die Muskelzellen werden jetzt 60—80  $\mu$  groß (Stieve) und kräftig, sie liegen in einem verschieblichen, gut geflochtenen Verband. Das Endometrium corporis lockert sich auf und wird dicker, die Tubenschleimhaut vermehrt in erheblichem Maße ihre Falten, die Epithelien werden funktionsfähig, die Cervix bekommt eine gut durchsaftete Wand und eine schleimsezernierende, erst jetzt recht in Funktion tretende Innenhaut. Die Scheide zeigt ein gutes, dickes Polster geschichteter Plattenepithelien, sie beginnt reichlich Glykogen zu bilden. Die während des ganzen Lebens dauernd von der Vulva aus in die Scheide eindringenden Keime bilden aus dem zu Traubenzucker zerfallenden Glykogen Milchsäure, es gewinnen die acidophilen Stäbchen, wie sie von Döderlein beschrieben wurden, die Oberhand, da sie in dem stark sauren Medium ihre besten Lebensbedingungen finden; sie führen dadurch gleichzeitig auch einen Schutz für die mit der Außenwelt ja in direkter offener Kommunikation stehenden inneren Geschlechtsorgane gegen jede eventuell schädliche Keiminvansion herbei. Der Uterus nimmt jetzt bald seine gewöhnliche Lage ein, indem er in seiner aktiv mobilen, elastischen Haltung, die sich allen Druckeinwirkungen der Nachbarorgane anzupassen, aber auch selbständig zu begegnen versteht, sich in das kleine Becken hineinpaßt.

Die Gesamtheit dieser beschriebenen Vorgänge am Genitale nennen wir die genitalen vegetativen Wirkungen. Die Produktionsstätte der hierfür verantwortlichen Hormone liegt, wie die histologische Untersuchung der dazugehörigen jeweiligen Ovarien zeigt, in den wachsenden Follikeln bis zur 5 mm-Grenze; die stets unter diesen Follikeln vorhandenen Follikelatresien speichern höchstens das im zerfallenen Follikel-

epithel freigewordene Hormon und geben es langsamer als die Follikel ab. Beweise, daß diese Follikelatresion oder anders ausgedrückt die Formationen der interstitiellen Eierstocksdrüse selbständig Follikelhormon bilden, haben bisher keine Anerkennung gefunden und sind nicht stichhaltig. Wie wir aus dem Referat von Butenandt wissen, ist das von diesen Formationen produzierte Hormon das Follikelhormon; wir wissen auch, daß das Follikelhormon experimentell aus einem infantilen Genitalschlauch einen gut turgeszierten, muskelreichen und funktionsfähigen Genitalapparat zu machen imstande ist. Dieser Zustand, wie er in der Pubertät erreicht wird, bleibt dann als Grundlage für die gesamte Geschlechtsreife bestehen. Wir können, wie gesagt, durch genaue Beachtung des Turgors der Genitalorgane, ihrer Form, ihrer Haltung, ihrer Motilität, ob aktiv mobil oder starr, die vegetative Funktionskraft des Ovariums ablesen. Erst auf diesem Boden baut sich die besondere, für die Geschlechtsreife charakteristische Eierstocksfunktion, die auf die Fortpflanzung direkt gerichtete, die generative Funktion auf. Nach der Geschlechtsreife schrumpft Uterus, Tube und Scheide wieder, die Muskelzellen werden kleiner, das Endometrium flacher und saftloser, der Uterus insgesamt atrophisch, um schließlich in den greisenhaften Zustand der Atrophie zu fallen.

Außer diesen genital-vegetativen Zeichen lassen sich in diesem Lebensabschnitt der Geschlechtsreife auch Einwirkungen auf den übrigen Körper, also extragenital, feststellen. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, wie auf Grund von Frühkastrationen festzustellen ist, daß das Längenwachstum, insbesondere das Tempo desselben, von der Ovarialfunktion in Abhängigkeit steht. Einwandfrei läßt sich dasselbe auch für die Bildung der Sexualcharaktere aussagen. Beim Frühkastraten entsteht weder die spezifisch weibliche Figur, noch die typische Behaarung, noch die Ausbildung der Mammae, noch die Summe der psychischen Qualitäten. Zweifelhaft ist es nur, ob das Ovarialhormon direkt alle diese Wirkungen hat; es scheint viel wahrscheinlicher, daß das Ovarialhormon seinerseits nur ein Stimulus auf andere endokrine Drüsen des Körpers abgibt. Immer mehr und mehr hat man ja den Hypophysenvorderlappen als eine fast universale Befehlszentrale erkannt. Wahrscheinlich ist, daß ein feines Wechselspiel zwischen dem Hypophysenvorderlappen einerseits und dem Ovarium andererseits besteht insofern, als das Ovarium vermittelt seines Follikelhormons z. B. die Hypophysenvorderlappenfunktion in bestimmter Art anzuregen imstande ist. Das läßt sich sowohl anatomisch wie auch funktionell nachweisen; denn das Ausschüttungstempo der Follikulinisierungs- und der Luteinisierungshormone des Hypophysenvorderlappens verändert sich, wenn Follikelhormon gegeben wird. Speziell scheint um die Pubertätszeit auch das Wachstumshormon mobilisiert zu werden. Wahrscheinlich ist die anregende Einwirkung, die auch an der Schilddrüse zu konstatieren ist, nicht von Ovar zu Schilddrüse, sondern auf dem Umweg über den Hypophysenvorderlappen zu denken und ebenso wird auch die Nebenniere und die Nebenschilddrüse ihren Funktionsanreiz über die Hypophyse bekommen. Wie weit nun anderer-

seits die Hypophyse direkt vom Ovarium ihren Befehl bekommt oder wie weit die Umgebung des 3. Ventrikels hierbei eine Rolle spielt, ist noch nicht endgültig zu übersehen. Das eine aber geht aus allen neueren Arbeiten hervor, daß das Funktionsspiel zwischen Ovarium und Hypophyse und von hier aus wahrscheinlich der anderen endokrinen Drüsen ein außerordentlich kompliziertes und fein abgestimmtes sein muß. Es wird die Hypophyse häufig als der Motor der Genitalfunktion angesehen. Es kann auch kaum einem Zweifel unterliegen, daß diese Anschauung für die Zeit der Geschlechtsreife richtig ist. Daß aber ursprünglich und primär die Hypophyse das ganze Genitalsystem ankurbelt, ist bei dem phylogenetisch wesentlich höheren Alter der Eizellen, die ja eigentlich die Urzelle ist, unverständlich. Man wird nur sagen müssen, daß die Eizelle erst dann ein größeres Tempo in ihrer Entwicklung und ihrer Funktion einschlägt, wenn der Körper genügend entwickelt ist, um Träger der Fortpflanzung zu sein. So kommt möglicherweise der erste Anreiz zur erhöhten Hypophysenfunktion von der Eizelle, die aber ohne die komplizierte Befehlszentrale für das gesamte Geschehen im Körper ihre komplizierten Leistungen nicht zu vollbringen imstande ist.

Als Folge dieser endokrinen Funktionserhöhung sehen wir eine Reihe von Wirkungen, die sich im wesentlichen auf das vegetative Nervensystem beziehen, indem die Reaktion des gesamten Gefäßnervensystems und die Blutverteilung im Körper, die Ansprechbarkeit der glatten Muskulatur und schließlich auch die Sekretionsbereitschaft aller Schleimhäute eine etwas empfindlichere und mannigfaltigere wird. Der gesamte geschlechtsreife Körper ist eben viel feinnerviger und reaktionsbereiter wie der nicht unter dem Ovarialstimulus stehende. Das scheint auch auf den Stoffwechsel zuzutreffen. Über die in diesem Zusammenhang festzustellenden objektiven Werte einzelner und gekoppelter Funktionsqualitäten des Körpers wird Dr. Büttner anschließend an dieses Übersichtsreferat näher berichten.

Nur so viel sei hier gesagt, daß sich wohl eine Reihe zusammengehöriger Daten bei Durchuntersuchung einschlägiger Fälle gewinnen läßt. Aber die Symptome sind vielfach zu labil, der Klinikaufenthalt, der Ernährungswechsel, die Ruhe usw. bringen Änderungen; sie sind aber auch in ihren Bedingungen zu vielgestaltig, eine Drüse kann die andere ersetzen. So kommt es, daß die Resultate im Bereich der Fehlerquellen liegen (Grundumsatz, spezifisch-dynamische Wirkung, Kalium-Calcium, Zuckerbelastungskurve, Adrenalin-Pilocarpin-Versuch und anderes). Deshalb bleibt vorerst das klinische Bild, die sorgfältige Beobachtung und Erfahrung an den Einzelsymptomen unter gründlichster Berücksichtigung der normalen und krankhaften Funktion der einzig mögliche Weg zur Differentialdiagnose.

Die genannten Wirkungen sind nur zu beurteilen im Vergleich zu solchen Fällen, in denen ein Defizit an Ovarialfunktion offensichtlich wird. Wir kennen das Bild der vegetativen Ovarial-Insuffizienz. Immer deutlicher hat sich durch genaue Beachtung der vegetativen Zeichen die vegetative Ovarialinsuffizienz als ein wichtiges, manchmal

selbständiges, manchmal nur zusätzliches Krankheitsbild gezeigt. Bei der vegetativen Insuffizienz sind uns die Zeichen am Genitalapparat selbst Wegweiser. Der Uterus ist nicht mehr so gut turgesziert, er hat keine aktive Beweglichkeit, er ist starr, hart, saftlos, kleiner als ein normaler, wird durch die Schrumpfung der Sacrouterinligamente nach hinten in das Becken hineingezogen und kann recht unangenehme und quälende, ziehende und drückende Beschwerden machen. Insbesondere kann jede Blutfüllung, wie sie im Prämenstruum und z. Z. der Regelblutung zustande kommt, quälende Spannungen herbeiführen, die starke Regelschmerzen = Dysmenorrhoe bedingen. Sterilität ist gar nicht selten die Folge dieses ungenügenden Uterusturgors. Auch die Glykogenproduktion der Scheide nimmt ab, die Säurebildung ist deshalb nicht mehr so kräftig, es können Fremdkeime in die Scheide hineinkommen, die angriffsfähig sind und eine Entzündung der Scheidenwand bedingen. Bedeutsam und wichtig ist, daß die Reaktion des vegetativen Nervensystems häufig erhöht ist. Wir finden infolgedessen eine Reihe von Kombinationssymptomen im Körper: Motilitätsstörungen und Sekretionsstörungen mit schlechter und unausgeglichener Blutverteilung, vielfach Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Unlust, auch Neigung zu allerhand Exanthemen der Haut, Akne, Herpes, Funktionsstörungen der Augen, psychische Labilität — eine große Reihe von Symptomen, die man früher unter dem Bilde der „Bleichsucht“ zusammengefaßt hat. Um hier den eigentlichen ätiologischen Faktor zu erkennen, ist es eben wertvoll, die zuverlässigen genitalen Zeichen der vegetativen Ovarialinsuffizienz als Test heranzuziehen; denn vielfach wird man von diesem einen Punkte aus das Gesamtkrankheitsbild aufzurollen imstande sein und nicht in einzelsymptomatische Beurteilung und Behandlung verfallen. Für den Ausgleich dieser buntgemischten Symptomenbilder kommt die Follikelhormontherapie vordringlich in Frage.

Bedeutsam aber ist auch die Erfassung der Ätiologie dieser vegetativen hormonalen Insuffizienz: Weshalb funktioniert das Ovarium ungenügend? Bei Jugendlichen oder nahe der Pubertät stehenden wird gewiß das Ovar häufig selber rein der Anlage und Entwicklung nach noch schwächlich sein; es gibt aber eine große Reihe von Fällen, in denen einwandfrei die Ovarialfunktion zunächst völlig normal war, aber dann sekundär diese Zeichen entstehen läßt, charakteristisch z. B. für die Lactationszeit. Diese Eierstocksfunktionsstörung ist in zahlreichen Fällen durch genitale Affektionen, insbesondere Entzündungen der Adnexe verursacht, bei vielen Patienten aber ist der Genitalapparat in seinem anatomischen Bild völlig normal. In solchen Fällen findet man dann irgendeinen Anlaß im Körper, der die Eierstocksfunktion ungünstig beeinflußt. Ein allgemeiner Körperschaden durch Milieu, Ernährung oder Infektion spielt hier eine Rolle, auch endokrine Störungen sind von Wichtigkeit. So sprechen wir von primärer und sekundärer ovarieller Insuffizienz; wir kommen bei der generativen Form noch einmal darauf zurück.

Diese vegetativen Insuffizienzzeichen kehren bei der natürlichen Ausschaltung der Eierstocksfunktion in erhöhtem Maße wieder. Wenn auch

der Vorgang des „Wechsels“ ein durchaus natürlicher Vorgang ist, so ist er doch in seinen Einzelheiten außerordentlich verschiedenartig. Es ist sicher richtig, daß jede Frau die ihrer Konstitution adäquate Art des Klimakteriums durchmacht. Über das Klimakterium nun braucht in diesem Kreise nicht weiter gesprochen zu werden; die Symptomatologie ist jedem Internisten ebenso geläufig wie dem Gynäkologen. Es ist wohl auch zweifellos dem Internisten deutlicher als manchem Frauenarzt, daß zur Zeit der Klimax nur ein Teil der Beschwerden auf den Ausfall der Ovarialfunktion zurückzuführen ist; dieser Teil wäre wohl in der Hauptsache eine oft nur vorübergehende Herabsetzung der Oxydationsvorgänge, Zunahme des Fettansatzes, Störungen in den vasomotorischen Reaktionen und dadurch bedingte Störungen der Blutverteilung, Änderungen des Blutdruckes, einige ungenügende Reaktionen in den Gelenkkapseln und den Muskeln, recht quälende Schmerzen in manchen Gefäßgebieten, labile Gemütsstimmung und anderes. Daneben aber ist stets bei Beurteilung klimakterischer Beschwerden zu beachten, daß gerade in den klimakterischen Lebensjahren sich eine Reihe von Krankheitsbildern besonderer Art entwickeln: Herz-, Gefäß-, Nierenprozesse, endokrine Störungen, psychotische Reaktionen, die einer besonderen Wertung bedürfen. Dieser Wechsel vollzieht sich nicht von einem Monat zum andern; es dauert vielmehr das vollkommene Abklingen der Follikelreifungsprozesse noch volle 3 Jahre nach dem äußerlich deutlichen Zeichen der Klimax, dem Abschluß der generativen Prozesse in Form der letzten Regelblutung. So ist gewöhnlich der Übergang ein langsamer und schonender; das Nachlassen und Fehlen des ovariellen Stimulus wird allmählich ausgeglichen und verwischt.

Es ist bisher nicht möglich gewesen, über alle diese Angaben quantitatives Belegmaterial herbeizuführen. Es sind wohl überall recht gute Ansätze, um die Einzelheiten zu beurteilen, aber um ein wirklich wissenschaftliches Bild zu zeichnen, reicht die Erfahrung an klinisch-physikalischen und klinisch-chemischen Daten noch nicht aus. Auch hierüber wird Dr. Büttner berichten, siehe auch Monographie des Verfassers im Handbuch für Gynäkologie Veit-Stoeckel 1928, Bd. I, 2. Hälfte, wo eine einschlägige vollständige Übersicht und Literatur zu finden ist; dazu ergänzend O. Mühlbock: Der Stoffwechsel im Menstruationszyklus, Ber. Gynäk. 24 (1933). Bedeutsam ist es dabei, den gemeinsamen Gesichtspunkt, eben die mangelnde Ovarialfunktion als solche, zu erkennen. Dann gelingt es sehr vielfach, durch entsprechende Substitutionstherapie mit den uns ja jetzt gut zur Verfügung stehenden Follikelhormongaben nicht nur den genitalen, sondern auch den extragenitalen Symptomenkomplex der vegetativen Ovarialinsuffizienz günstig zu beeinflussen. Erst allmählich wird man aus wachsenden Beobachtungsreihen einsehen, daß nicht nur die Menge des abgesonderten oder zugeführten Follikelhormons ausschlaggebend ist, sondern daß auch die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf das Follikelhormon eine Rolle spielt. Wir kennen jedenfalls Fälle, in denen die Reaktionsfähigkeit z. B. des Uterus sich als sehr schlecht erwies und erst lokale Reizprozesse ein-

setzen mußten, um den Uterus ansprechender zu machen: Das kann, aber braucht nicht maßgebend zu sein auch für den Einfluß des Follikelhormons auf das Hormongetriebe des Hypophysenvorderlappens, der Schilddrüse, Nebenniere usw.

Die vegetative Leistung des Ovarialhormons ist nur eine Voraussetzung für den eigentlichen Zweck des Prozesses, für die Fortpflanzung im eigentlichen Sinne. Die hiermit direkt in Zusammenhang stehenden Funktionen fassen wir als die generative Ovarialfunktion zusammen. Ist der Körper in der Pubertät genügend vorbereitet, d. h. das Längenwachstum zum großen Teil abgeschlossen und die Geschlechtscharaktere schon zum guten Teil entwickelt, der Uterus und das übrige Genitale gut gebildet, dann lösen sich ein oder wenige Follikel aus der Gruppe der wachsenden, d. h. der bis zu 5 mm großen Follikel heraus und beginnen in einem Tempo von nur wenigen Tagen bis auf  $1\frac{1}{2}$  und 2 cm Durchmesser zu wachsen (reifende Follikel und Graafsche Follikel im engeren Sinne). Die Granulosaepithelzellen (Follikel­epithelzellen) vermehren sich, der Graafsche Follikel wird sprungbereit und die Eizelle wird frei, sie macht ihre Reduktionsteilung durch und ist nun befruchtungsbereit. Aus der zurückgebliebenen Hülle des zusammengefallenen Graafschen Follikels entwickelt sich jetzt ein Corpus luteum, d. h. eine endokrine Drüse mit wieder besonderer Funktion. Während dieses Vorganges hat sich im Uterus unter Zunahme seiner Durchblutung ein Eibett im Endometrium gebildet, das dann durch das Corpus luteum-Hormon zur Aufnahme des eventuell befruchteten Eies vorbereitet wird. Das Eibett läßt das ursprünglich ca. 1 mm dicke Endometrium in charakteristischen Einzelphasen rasch ca. 5 mm dick werden; seine Drüsen und sein gefäßreiches Stroma wandeln sich in fortschreitender Weise um. Der Sinn des Vorganges ist die Befruchtung des Eies und die Einbettung des befruchteten Eies in das Eibett, eben die Schwangerschaft. Kommt die Schwangerschaft nicht zustande, dann bricht dieser fruchtbarseinkönnende Funktionsvorgang nach bestimmter Zeit ab, die endokrine Drüse des Corpus luteum geht in Rückbildung und erreicht sie in 6—8 Wochen bis zum vollständigen Verschwinden. Das spezifisch ausgebildete 5—10 mm dicke Eibett bricht vollständig, d. h. bis auf die innere dicke basale Schicht nieder, eine Wundfläche entsteht, aus der es blutet; die Wunde der Corpushöhle heilt innerhalb 4—5 Tagen. Diese Vorgänge sind typisch gekoppelt: die Follikelphase dauert ca. 10 Tage, die Corpus luteum-Phase ca. 12 Tage, die Wundflächenzeit mit abgeschlossener Heilung ca. 5 Tage. So entsteht der normale Rhythmus der Fortpflanzungsperiode. Es beteiligen sich daran zwei Hormone. Während der Follikelphase wird in vermehrter Menge Follikelhormon ausgeschüttet, während der Corpus luteum-Phase kommt das besondere Corpus luteum-Hormon, über dessen Test und Darstellung Herr Bute­nant berichtet hat, hinzu. Die Menstruation braucht kein Hormon; sie ist der Abbruch eines hormonal bedingten Vorganges und entsteht dadurch, daß aus der Wundfläche des noch übriggebliebenen basalen Endometriums Blut austreten muß und durch die Muskelkontraktion

des gesamten Myometriums gedrosselt wird. Es handelt sich also nicht, wie man früher glaubte, um einen Vorgang, der bedingt sei durch ein hyperämisiertes Hormon, dessen Quantität bis zu einer gewissen Höhe angewachsen sein müßte, um eine solche vermeintlich vasomotorische Reaktion zu erzeugen, sondern es handelt sich um einen ganz spezifischen Schwangerschaftsvorbereitungsprozeß, der lediglich beim Fehlschlag mit einer Blutung endet, dessen Einzelphasen durch eine ganz bestimmt gerichtete Hormonwirkung vorbereitet und durchgeführt werden. Jeder einzelne Schwangerschaftsvorbereitungsprozeß von der Gesamtdauer von 4 Wochen ist je für sich völlig selbständig. Nur bei der normalen und unter günstigen Lebensbedingungen stehenden Frau folgt nach dem fruchtlosen Niederbruch eines solchen Prozesses schon der Aufbau eines neuen. So kommt es, daß die Prozesse sich cyclisch überschneiden und durch die immer wieder zuverlässige Folge immer wieder neuer Schwangerschaftsvorbereitungsprozesse ein regelmäßiger Zykluswechsel von je 4 Wochen Zeitraum zustande kommt, der das Zeichen der gesunden Frau ist. Nur die Domestikation bringt den an sich regelwidrigen Vorgang des Zyklusabbruches mit seiner Blutung zu häufig und so regelmäßig zustande, daß das ungewöhnliche zur „Regel“ wird, das ungewollte zum scheinbar normalen.

Wie schon die vegetative Funktionskomponente des Ovars einen deutlichen Einfluß auf die Stoffwechsel- und Reaktionsbereitschaft des Gesamtkörpers hat, so sind auch deutliche Einwirkungen dieses generativen Funktionsganges zu registrieren. Die Schwankungen in Temperatur, Puls, Blutdruck usw. wie sie der immer wieder zitierten Wellenbewegung des weiblichen Körpers zugrunde liegen, lassen sich auch bei genauer kritischer Prüfung nachweisen. Mühlbock hat in dem oben herangezogenen Referat das seit der eingehenden Darstellung meiner oben zitierten Handbuchmonographie erschienene zusammengestellt, Büttner wird kritisch das heute einigermaßen feststehende später vortragen. Hier soll nur eine prinzipielle Bemerkung über diese einschlägigen Untersuchungen gemacht werden: die meisten studieren die verschiedensten Funktionsqualitäten nur um die Zeit der Menstruation; nach dem vorher gesagten wird ohne weiteres deutlich sein, daß man den ganzen vierwöchentlichen Funktionsgang den Prüfungen zugrunde legen muß, wenn man verständliche und brauchbare Werte schaffen will. Im allgemeinen steigen die Werte in der zweiten Zyklushälfte im Sinne einer Schwangerschaftsvorbereitung an und gehen mit dem Abbruch ziemlich plötzlich wieder zurück. Die Vorstellung einer monatlichen „Reinigung“ des Körpers wertet die eigentlichen Ursachen etwas um; fehlt der mensuelle Zyklus, so bleiben keine schlechten Stoffe zurück, sondern die Gesamtfunktionslage des Körpers ist herabgesetzt. Ein Menotoxin in dem Sinne, daß menstruierende Frauen ungünstigen Einfluß auf Gärungsprozesse und Blumen haben, findet sich nur bei einem Teil der Untersuchten; ganz ist das Geheimnis dieses eigenartigen Vorganges noch nicht gelöst. Jedenfalls spielt das Menotoxin keine Haupt-, sondern nur eine Begleitrolle.

Diese auf die Fortpflanzung gerichteten Prozesse können nun in ihren Einzelheiten ebenfalls Störungen zeigen. Sie zeigen sich dadurch an, daß die Länge der einzelnen Phasen Abweichungen erfährt und dadurch die Wiederkehr der Regelblutung irgendwie anders als vierwöchentlich kommt. So läßt sich durch die Bestimmung des Ovulationstermins nachweisen, daß bei dem verkürzten, z. B. dem dreiwöchentlichen Zyklus wohl die Follikelphase die gleiche Länge hat wie beim vierwöchentlichen, daß dagegen die Corpus luteum-Phase um 8 Tage verkürzt ist, offenbar weil das Corpus luteum nicht den normalen Funktionsschwung gehabt hat wie das gewöhnliche, gut arbeitende Corpus luteum. Bei der verzögert wiederkehrenden Regel schiebt sich zunächst eine Pause ein, der dann ein gewöhnlicher verkürzter Zyklus folgt. Während der Pause braucht das Follikelwachstum die 5 mm-Grenze nicht zu überschreiten, es ist aber möglich, daß eine Gruppe von Follikeln die Reifung beginnt, aber nicht damit zum Abschluß kommt, sondern vorher degeneriert und erst dann ein nachdrängender Follikel die Reife vollständig erreicht. Schließlich braucht bei der Amenorrhoe auch die Follikelreife gar nicht erreicht zu werden, die Ovulation bleibt aus, trotzdem können Follikel noch periodische Schwankungen in ihrer Funktion haben, aber ein Eibett wird nur höchst unvollkommen oder gar nicht gebildet. Es wird infolgedessen auch nicht abgestoßen und es kommt deshalb auch keine Blutung zustande. Dabei unterscheiden wir die leichtere Form, wo die vegetative Funktion noch völlig intakt ist, von der schwereren, bei der generative und vegetative Funktion minderwertig ist. Das von amerikanischen Forschern wieder betonte Vorkommen von Menstruation ohne Ovulation ist vorgetäuscht durch kurzfristige Follikelpersistenzen, deren Endometriumsblutungen Regelblutungscharakter haben (siehe später). Unter Menstruation verstehen wir nur den Abschluß eines vollständigen, fruchtbaren Zyklus.

Es ist wichtig, in Rücksicht auf frühere Anschauungen, zu sagen, daß die Stärke der Regelblutung im allgemeinen nicht vom Ovarium abhängig ist. Die Meinung, daß eine starke Blutung einer starken Ovarialfunktion entspricht, ist falsch. Gewöhnlich hat die Stärke der Blutung Gründe, die in einer irgendwie gearteten, meist gestörten Funktionsqualität des Uterusmuskels gelegen ist. Die Stärke der Blutung hängt von der Uteruskontraktionsfähigkeit ab, die Dauer der Blutung von der Wundheilung der Desquamationswunde. Die normale Regel ist auf 6 bis höchstens 8 Tage begrenzt, da dann die Wundheilung abgeschlossen ist. Nur dann, wenn die Muskelschwäche des Uterus auf einer ungenügenden Stimulation des Uterusmuskels, also auf einer Hypoplasie der Muskulatur beruht, ist die Stärke der Regelblutung als Folge einer ungenügenden Stimulation des Uterus auch eine Folge der vegetativen ovariellen Insuffizienz. Das aber im einzelnen zu beurteilen, muß die Sache eines besonders in funktionellen Fragen erfahrenen Fachgynäkologen sein (Beurteilung des Uterusmuskels aus dem Palpationsbild) (siehe Referat des Verfassers auf dem Gynäkologen-Kongreß 1933 über gynäkologische Blutungen).

Die Regeltempostörungen jedoch sind die eigentlichen klinischen



Zeichen der generativen ovariellen Insuffizienz, ja sie sind ein deutlicher Fingerzeig und eine Mahnung in jedem einzelnen Fall, die Frage nach der Funktionsqualität des Ovars und nach der Ursache der ovariellen Insuffizienz zu stellen. Es ist plausibel, daß im Anfang der Geschlechtsreife und am Ende derselben solche Insuffizienzerscheinungen gehäuft vorkommen. Während der eigentlichen Geschlechtsreife spielen gewiß häufig genitale Leiden, insbesondere die Entzündung der Adnexe für die generative Insuffizienz eine Rolle. Aber bedeutsam ist es, wenn ein palpatorisch normaler Befund am Genitale erhoben werden kann, sehr sorgfältig die Frage klar zu formulieren: wo liegt der Schaden im Körper, der den Eierstock ungünstig beeinflußt. Das Milieu der Patientin, der Zeitpunkt des Entstehens der Insuffizienz sind sorgfältig zu prüfen. Die Lebensweise, die gesunde Verteilung von Ruhe und Arbeit, Essen und Schlaf, Sonne und Schatten usw. sind von Wichtigkeit. Wir wissen, wie schon scheinbar geringe Veränderungen der Lebensbedingungen Störungen im Gesamthaushalt zu machen imstande sind, um so mehr werden gröbere Ernährungsstörungen, sei es im Gefolge einer Stoffwechselerkrankung oder Affektionen des Magen-Darm-Kanals größeren Einfluß haben. Sehr bedeutsam ist die beginnende Lungentuberkulose. Ein jeder weiß, daß Regelstörungen dabei mit zunehmendem Allgemeineinfluß der Erkrankung an Häufigkeit wachsen; jeder Internist kennt auch die Regelstörungen bei Basedow und Myxödem; mancher wird bestätigen, daß bei den schweren Basedowfällen eine Amenorrhoe besteht, daß dann gewöhnlich mit Nachlassen der Symptome zunächst in großen Abständen die Regel wiederkehrt, mit weiterer Besserung dreiwöchentlich kommt und schließlich erst, als Zeichen der wieder normalen Funktion, die vierwöchentlich wiederkehrende Blutung erreicht wird. Auch Bluterkrankungen spielen selbstverständlich eine oft grundlegende Rolle, weniger die sekundären als die primären Formen. Im allgemeinen läßt sich der Satz aufstellen, daß nur solche Schäden Einwirkungen auf die Ovarialfunktion haben, die den Allgemeinkörper betreffen, nicht aber solche lokalen Charakters.

Erst wenn der Gesamtkörper in all seinen Einzelheiten gründlich durchuntersucht ist und keinerlei ungünstige Einwirkung gefunden wird, auch keine seelischen Störungen mit im Spiel sind, erst dann bleibt die Diagnose der primären Funktionsschwäche des Ovariums, eben die konstitutionelle Form, übrig. Für die Prognose und Behandlung ist die sorgfältige Herausarbeitung dieses ätiologischen Gesichtspunktes von großer Wichtigkeit.

Wir haben als die beiden Formen der ovariellen Insuffizienz die vegetative und die generative kennen gelernt. Sie können jeder für sich vorkommen, zeigen also eine gewisse Unabhängigkeit voneinander. In den schwereren Fällen, besonders den primären Formen, kommen sie kombiniert vor. Bei der schwereren Form der Amenorrhoe, denen mit hypoplastischem Genitalapparat, ist gewöhnlich nicht die Ovarialinsuffizienz allein vorhanden, sondern auch die anderen Drüsen sind beteiligt; sie sind nicht zum Ausgleich gesteigert oder verändert, sondern auch

grundlegend geschädigt, so daß die polyglanduläre endokrine Insuffizienz gewöhnlich diese Formen bestimmt und leider therapeutisch schwer oder kaum beeinflussbar ist. Will man die klinischen Teste auf eine kurze Formel bringen, so kann man den der vegetativen Funktion als den Wachstums- oder Turgortest bezeichnen und meint damit den oben beschriebenen vollaftigen, gut turgeszierten Zustand von Tube, Uterus, Scheide und Beckenbindegewebe resp. die Abweichungen davon — und den der generativen Ovarialinsuffizienz als den Regeltempotest. Setzt man diese beiden Begriffe auch in die Symptomatologie funktioneller interner Krankheitsbilder mit ein, so wird die Funktionskomponente für mancherlei Bilder zweifellos nutzbringend hervortreten.

Um nun die Frage der Hormonwirkung zu vertiefen, haben wir versucht, uns über die Quantität des abgeschiedenen Hormons ein Bild zu machen. Privatdozent Dr. Siebke hat mit einer Reihe von Mitarbeitern seit 4 Jahren in einem Speziallaboratorium meiner Klinik sich dieser sehr mühsamen Arbeit unterzogen. Professor Butenandt hat in seinem Referat die Mäuseeinheit definiert. Wir haben die Frage gestellt, wieviel Ovarialhormon in Mäuseeinheiten verwendet der Körper. Im Follikelliquor sind nur vier Mäuseeinheiten; im kreisenden Blut haben Robert Frank und seine Mitarbeiter in New York und in Befestigung von deren Ergebnisse auch Siebke festgestellt, daß 100—200 Mäuseeinheiten jeweils, besonders in der 3. und 4. Zykluswoche, nachweisbar sind. Der Körper muß aber wesentlich mehr Hormon verbrauchen; wir haben deshalb die Ausscheidung des Hormons festzustellen versucht. Wir haben die Hormonmenge, die der Körper im Harn und in Faeces ausscheidet, bestimmt und zwar quantitativ während ein und zwei Zyklen fortlaufend ohne jeden Verlust; wir wissen, daß auch im Schweiß und im Speichel Hormon abgesondert wird, aber einige Kurven können über die Ausscheidung des Hormons im Urin und in den Faeces Auskunft geben. Sie sind die Grundlage für unsere therapeutischen Bemühungen geworden. Dr. Siebke wird mehr darüber berichten.

Bisher sind nur quantitative Fragen, zuletzt besonders in der Hormonbilanz, besprochen worden. Es muß gefragt werden, ob nicht auch qualitative Funktionsstörungen bestehen. In dem Sinne, daß das Ovar etwa ein anders wirkendes Hormon, als es bisher als Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon bekannt ist, bilden könnte, wissen wir nichts. Über das männliche Hormon können wir einige quantitative Angaben machen, aber die Kenntnisse darin sind zunächst noch sehr im Beginn. Nur so viel läßt sich schon sagen, daß das männliche Hormon mit den Geschlechtscharakteren selbst wenig oder gar nichts zu tun hat. Was aber das männliche im weiblichen und das weibliche Hormon im männlichen Körper bedeutet, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen. Wir finden aber Bildungen im Ovarium, in denen abnorme Mengen von Follikelhormon abgesondert werden. Das ist die Follikelpersistenz und das sind die aus den Follikelzellen hervorgehenden Granulosazelltumoren. Bei der Follikelpersistenz bleibt ein Follikel im reifen Zustand, ohne zur Ovulation zu kommen, wesentlich länger als normal über kürzere oder

längere Frist bestehen (kurzfristige und langfristige Follikelpersistenzen) und wirkt in ähnlicher und gesteigerter Weise wie der gewöhnliche, zeitlich eng begrenzte reifende Follikel (siehe K. Tietze, Arch. Gynäk. 155, 3, hier ausführliche Darstellung; ebenso mein Handbuchartikel Veit-Stoeckel, Handbuch für Gynäkologie I, 2). Er bildet im Uterus einen stark turgeszierten Muskelapparat und eine abnorm proliferierte Uterusschleimhaut. In der glandulärhyperplastischen Schleimhaut entstehen Nekrosen, aus denen es blutet. So gehen diese eigenartigen funktionellen Abweichungen der Follikelpersistenz mit völlig unregelmäßigen, oft lang dauernden Blutungen einher. Die eigentliche Wirkung ist eine Hyperfollikulinisierung. Das Follikelhormon wird in zu reichlichem Maße zu lange Zeit hindurch abgesondert und macht eine über das normale Maß hinaus gesteigerte abnorme Wirkung. Solche hyperplastischen Zustände lassen sich an kastrierten Frauen auch experimentell durch hohe Follikelhormondosen erzielen. Diese Erkrankung kommt zu 85% aller Fälle in der Nähe der Klimax vor, die übrigen Zahlen verteilen sich auf die frühere Geschlechtsreife. In gesteigertem Maße gilt das von der Follikelpersistenz gesagte auch von den Granulosazelltumoren.

Vielfach ist die Rede davon, daß auch das Corpus luteum außerhalb der Schwangerschaft über seine sonst ihm eigene Zeit hinaus persistieren kann. Die Folge dieser sogenannten Corpus luteum-Persistenz würde eine Scheinschwangerschaft, die dann mit einer vielleicht verstärkten Blutung endet, sein; ihre Existenz ist noch umstritten. Vielfach hat man versteckte intra- oder extrauterine Abortreste gefunden, die dann funktionell die Corpus luteum-Funktion unterhalten.

Schließlich seien noch die hormonal aktiven Tumoren, die als Disgerminome, Andreioblastome oder mit anderen Namen bekannt wurden, erwähnt. Sie haben entweder eine verfrühte Geschlechtsentwicklung oder eine Umkehr der Geschlechtszeichen, eine Vermännlichung bei Frauen zur Folge, die durch Exstirpation wieder in eine Verweiblichung übergeführt werden kann.

### XXXVI.

## Die Verwertung der Sexualhormone in der Therapie.

Von

Harald Siebke (Kiel).

### A. Das Follikelhormon.

I. Die in der Literatur nur selten vermerkten, tatsächlich jedoch nicht zu leugnenden zahlreichen Versager der Follikelhormon-Therapie in den letzten Jahren sind zurückzuführen auf:

a) Übermäßige Ansprüche an dieses Hormon, veranlaßt durch Überwertung seiner biologischen Bedeutung. — Der Test für das Corpus luteum-Hormon wurde erst später gefunden, so daß das Corpus luteum-Hormon zunächst für die Therapie noch nicht zur Verfügung stand. Das

Follikelhormon wurde dementsprechend häufig als das weibliche Sexualhormon angesehen, und seine Zufuhr sollte überall zum Erfolg führen, wo ein Hormonmangel der weiblichen Genitalorgane als bewiesen galt oder (oft zu Unrecht) angenommen wurde.

b) Unzureichende Dosierung:

1. Auf Grund falscher Deutung richtiger Ergebnisse bei Hormonbestimmungen im Körpergewebe und in Körperflüssigkeiten:

a) Im Liquor des sprungfertigen Follikels — das heißt also auf der Höhe cyclischer Ovarialfunktion — waren nur 4—8 ME des Follikelhormons gefunden worden; daraus wurde fälschlich gefolgert, wenige ME seien die optimale Substitutionsdosis für eine Frau mit daniederliegender Ovarialfunktion.

β) Follikelhormon läßt sich im Blut der gesunden Frau (in 40 ccm und mehr) außerhalb der Gravidität kaum nachweisen. Selten nur — kurz ante menstruationem — steigt die nachweisbare Hormonmenge auf etwa 150 ME im Gesamtblut (1 ME in 30—40 ccm Blut); daraus wurde fälschlich gefolgert, der weibliche Körper enthalte nur wenige ME des Follikelhormons und auch diese nur kurz ante menstruationem.

2. Auf Grund falscher Ergebnisse bei Hormonbestimmungen im Harn mit unzureichenden Extraktionsmethoden:

Nur 2 ME waren im Harn der gesunden Frau während eines ganzen mensuellen Zyklus gefunden worden. Man sah in diesem Ergebnis eine Bestätigung der Vorstellung, daß der weibliche Körper von nur wenigen ME des Hormons durchströmt wird (vgl. A. I. b. 1. β).

c) Angst vor schädigender Hormonzufuhr bei diagnostisch nicht erfaßter (= in der Praxis nicht erfaßbarer) Kontraindikation. — Bei Amenorrhoe war gelegentlich mehr Follikelhormon gefunden worden als bei voller cyclischer Ovarialfunktion, es wurde daraufhin in der Literatur zunächst von einer hyperhormonalen, dann von einer polyhormonalen Amenorrhoe gesprochen. Diese Bezeichnungen waren schlecht gewählt, denn es handelte sich (nach unseren Ergebnissen bei zahlreichen Hormonbestimmungen) nicht um eine echte Amenorrhoe, sondern um das Ausbleiben der Regelblutung während einer Follikelpersistenz (vgl. Referat Schröder). So ist es verständlich, daß es stets nach einer derartigen Blutungspause mit vermehrter Bildung von Follikelhormon zu einer Dauerblutung kam. Trat aber eine solche Dauerblutung einmal auf, wenn während der Blutungspause Hormon zugeführt war, dann wurde vermutet, die Therapie sei schuld an der Dauerblutung und daraufhin fälschlich gefolgert, Therapie mit Follikelhormon könne bei Amenorrhoe falsch sein und sogar gefährlich werden, wenn schon die Amenorrhoe Folge (!) einer nicht erkannten übermäßigen Follikelhormonwirkung gewesen sei. — Eine Kette von Mißverständnissen also, zurückzuführen auf Unkenntnis der Vorgänge im Ovar und Uterus bei Follikelpersistenz.

d) Verwässerung der Indikation durch „Verallgemeinerung eines erfolgreich mit Follikelhormon behandelten Falles von . . . .“. — Im Referat Schröder ist gezeigt worden, welche Fülle von Symptomen

die vegetative Ovarialinsuffizienz erzeugen kann. Die gleichen Symptome wie Motilitätsstörungen im Magen-Darmkanal, Hauterkrankungen, Gelenkstörungen, können selbstverständlich in der Menarche und Klimax auch einmal völlig unabhängig von der herabgesetzten Ovarialfunktion auftreten. Hat sich jedoch bei herabgesetzter Ovarialfunktion das betreffende Symptom einmal nach Follikelhormontherapie gebessert, weil in dem behandelten Falle tatsächlich der Hormonmangel eine der Ursachen der Funktionsstörung war, dann kommt es leicht zu der falschen Folgerung, stets müsse nun das betreffende Symptom durch diese substituierende Behandlung gebessert werden, wenn in der Klimax oder der Menarche andere Zeichen auf die herabgesetzte Leistung des Ovars hindeuten.

II. Therapie mit Follikelhormon ist angezeigt und richtige Dosierung führt wahrscheinlich zum Erfolg:

a) Wenn die Hormonbehandlung nur in den Fällen durchgeführt wird, wo wir beim Menschen Wirkungen erzielen wollen, die das Hormon im Tierversuch zu leisten vermag:

*Leistungen im Tierversuch:*

*Indikationen für die Therapie:*

1. vegetativ:

α) Turgeszierung des weiblichen Genitale, insbesondere verstärktes Uteruswachstum;

β) Stimulierung der sekundären Geschlechtsmerkmale, insbesondere vermehrtes Wachstum der Brustdrüse;

γ) Beeinflussung des Gesamtorganismus auf dem Wege über die Sexualsphäre (Brunstauslösung beim juvenilen, kastrierten, senilen Tier).

α) Hypoplasia uteri und dadurch bedingte Dysmenorrhoe, verstärkte Regelblutung, Dyspareunie, habituelles Abortieren, Sterilität;

β) Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale;

γ) „Ausfallserscheinungen“, somatisch und psychisch, infolge einer Ovarialinsuffizienz, besonders in Klimax und Menopause, gleichgültig, ob spontan entstanden oder nach Operation oder nach Bestrahlung.

2. generativ:

Erzeugung der ersten Hälfte des mensuellen Zyklus im Uterus (= Proliferation der Funktionalis im Endometrium).

Amenorrhoe.

b) Wenn das Hormon in Mengen zugeführt wird, deren Größenordnung sich aus den vorliegenden Ergebnissen quantitativer Hormonbestimmungen¹ in den Excreten und nach den klinischen, z. T. anatomisch bewiesenen Erfolgen ergibt:

¹ Siebke, Welche Mengen von Follikelhormon und Androkinin finden sich in den Excreten während des normalen mensuellen Zyklus und nach Follikulinzufuhr per os? Arch. Gyn. Bd. 156, 1. u. 2. H., S. 317, 1934.

1. Die vegetative Wirkung ist beim Menschen bei leichter Insuffizienz zu erzielen durch tägliche Zufuhr von 1000 ME und mehr über lange Zeit hin; bei hochgradiger Hypoplasie empfiehlt sich wiederholte Injektion von 50000 ME hochwertigen Hormons.

2. Die generative Wirkung ist meist erst zu erzielen, wenn volle vegetative Leistung vorhanden ist. Bei geringer generativer Insuffizienz genügt auch dann häufig tägliche Zufuhr von 1000 ME; bei größerem Hormonmangel (vor allem aber nach langdauernder Amenorrhoe und bei Komplikationen, insbesondere Adipositas) ist zum Aufbau des Endometrium intramuskuläre Injektion von etwa 50000 ME (C. Kaufmann-Berlin) hochwertigen Hormons jeden dritten Tag erforderlich. Die Gesamtmenge darf dann in der Regel nicht unter 250000 ME bleiben.

### III. Drohende neue Mißverständnisse:

a) Es könne nicht hoch genug dosiert werden. — Wie bei jeder endokrinen Drüse gibt es auch bei herabgesetzter Leistung des Ovars verschiedene Grade der Insuffizienz. Richtig ist eine Dosis, die das Defizit ausgleicht. Wenn unter der therapeutischen Hilfeleistung die bisher mangelhafte Leistung des Ovars wächst, kann die Dosis entsprechend herabgesetzt werden.

b) Gemische von Follikelhormon mit anderen Hormonen oder mit Ballaststoffen seien wirksamer als reine Hormone. — Gewiß eine wundervolle Ausrede bei schlechter Indikationsstellung, doch wer beim Diabetes mel. nicht ein Pankreasextrakt sondern Insulin spritzt, wird folgerichtig bei follikulärer Insuffizienz nur Follikelhormon geben. Das endokrine Wechselspiel ist zu unübersichtlich, als daß es richtig wäre, dem Körper eine Mischung von Hormonen anzubieten und ihm die Auswahl der brauchbaren und die Beseitigung der unbrauchbaren Hormone zu überlassen. Die Zufuhr ungeeigneter Hormone ist nicht nur eine Verschwendung, sie belastet auch den Körper unnötig.

c) Im Harn ausgeschiedenes Follikelhormon sei „verbraucht“, Hormonpräparate also, die dem Harn als Ausgangsmaterial entstammen, seien nur in beschränktem Umfange oder gar nicht therapeutisch wirksam. — Diese (durch nichts bewiesene) Behauptung ist der erste Schritt, uns in der Therapie mit Follikelhormon um 6 Jahre zurückzubringen, dorthin etwa, wo wir heute mit dem Corpus luteum-Hormon stehen. Jede Injektion von Schwangerenharn beweist im Tierversuch, daß das Hormon des Harns wirksam ist, jede Therapie mit Hormonpräparaten aus diesem Ausgangsmaterial zeigt, daß so gewonnenes Hormon beim Menschen hilft. Butenandt hat sogar gezeigt, daß dieses Hormon, gereinigt und veredelt, noch gesteigerter Wirkung fähig ist.

IV. Bewiesene Erfolge der Therapie mit Follikelhormon nach richtiger Indikation und richtiger Dosierung liegen in großer Anzahl vor¹. Es gelingt, den hypoplastischen Uterus so wachsen zu lassen, daß

---

¹ Siebke, Erfolge und Mißerfolge der Therapie mit Follikelhormon. Arch. Gyn. Bd. 156, 1. u. 2. H., S. 58, 1934.

Dysmenorrhoe, verstärkte Regelblutung und Sterilität behoben werden, daß Ausfallserscheinungen (selbst Psychosen) verschwinden, und daß einer langdauernden Amenorrhoe nach kurzer Substitutionstherapie normale Regelblutungen folgen. Die Regelblutungen pflegen dann weiterhin bei sonst gesundem Körper auch ohne erneute Hormontherapie regelmäßig aufzutreten, offenbar weil nach vorübergehendem Ausgleich des Hormonmangels das Ovar nunmehr rückläufig stimuliert ist und von sich aus die volle cyclische Funktion aufrecht erhalten kann.

## B. Das Corpus luteum-Hormon.

I. Falsche Beurteilung der physiologischen Wirkung dieses Hormons ist es, wenn das Corpus luteum-Hormon als „blutstillend“ bezeichnet wird. Endometriumsblutungen werden durch dieses Hormon nur mittelbar beendet, nämlich dann, wenn es während einer Dauerblutung (aus den Nekrosen der hyperplastischen Schleimhaut) bei Follikelpersistenz dem Körper zugeführt wird. In solchen Fällen erzeugt es in der proliferierten Funktionalis die Sekretionsphase und schafft damit — weil die Eizelle im persistenten Follikel inzwischen abgestorben ist — ähnliche Verhältnisse wie bei der Menstruation. Die Nekrosen-Dauerblutung wird also durch eine kurze menstruationsähnliche Blutung beendet. — In allen anderen Fällen wirkt dieses Hormon nicht blutstillend.

II. Anwendung des noch teuren Hormons ist berechtigt, wenn entsprechend den Ergebnissen des Tierversuches durch die Hormonzufuhr erzielt werden soll:

*Leistungen im Tierversuch:*                      *Indikationen für die Therapie:*

### 1. vegetativ:

Auflockerung der Uterusmuskulatur; Rigidität der Uterusmuskulatur und dadurch bedingte Dysmenorrhoe, Sterilität, habituelles Abortieren;

### 2. generativ:

Umwandlung der proliferierten Funktionalis in die Sekretionsphase. schwere Amenorrhoe, hier jedoch nur nach beendeter Proliferation des Endometrium unter dem Einfluß zugeführten Follikelhormons; Beendigung der Endometriumsblutung aus den Nekrosen nach glandulärer Hyperplasie bei Follikelpersistenz.

Dosis: Bei der kastrierten Frau sind nach C. Kaufmann, Berlin, durchschnittlich 33 KE erforderlich, um das unter Follikelhormon proliferierte Endometrium in die Sekretionsphase zu bringen. Im übrigen liegen für die verschiedenen Indikationen bisher nur spärliche Werte vor; wachsende Erfahrung wird lehren müssen, welche Dosis hier im Einzelfalle Aussicht auf Erfolg bietet.

III. Das Corpus luteum-Hormon ist nicht erforderlich, wenn nur:

- a) Ausfallserscheinungen beseitigt werden sollen,
- b) Uterusblutungen erzeugt werden sollen.

IV. Bewiesene Erfolge der Therapie mit Corpus luteum-Hormon bei richtiger Indikation und richtiger Dosierung liegen vor; sie wurden bei allen oben angegebenen Indikationen erzielt.

Bemerkung: Prinzipieller Unterschied in der Bedeutung des Follikelhormons und des Corpus luteum-Hormons für die Therapie: Das Follikelhormon braucht der weibliche Körper in ausreichender Menge von der Menarche bis zur Menopause dauernd, das Corpus luteum-Hormon nur in der zweiten Hälfte des mensuellen Zyklus und während der Schwangerschaft.

### C. Das Testikelhormon.

I. Das Testikelhormon ist nicht nur „männliches“ Sexualhormon. Wir fanden im Harn der gesunden Frau mehrere Hahnenkamm-Einheiten im Liter¹.

II. Therapeutische Wirkungen des Testikelhormons:

a) Nach den Ergebnissen des Tierversuches ist zu erwarten, daß das Testikelhormon zurückgehende (senile?) männliche Geschlechtseigenschaften aktiviert.

b) Nach klinischen Angaben wurden Besserungen besonders (anscheinend in 40% der Fälle) bei den subjektiven Beschwerden nach Prostatahypertrophie erzielt.

Bemerkung: Die Bedeutung des Nachweises von Testikel- und Follikelhormon bei Zwittern und bei Frauen mit Andreioblastomen ist gering², weil wir auch beim gesunden Manne und bei der gesunden Frau beide Hormone nebeneinander finden.

### D. Die gonadotropen Hormone.

I. Stimulierung der menschlichen weiblichen Gonade gelingt (bisher) leichter rückläufig vom Erfolgsorgan her als durch gonadotropes Hormon (vgl. A. IV.).

II. Von der Therapie mit gonadotropen Hormonen beim Menschen ist in Parallele zum Tierversuch zu erwarten, daß

- a) 1. durch Faktor A des Hormons die männliche und weibliche Gonade aktiviert wird,
- 2. durch Faktor B die Follikel im Ovar luteinisiert werden.

---

¹ Siebke, Welche Mengen von Follikelhormon und Androkinin finden sich in den Excreten während des normalen mensuellen Zyklus und nach Follikulinzufuhr per os? Arch. Gyn. Bd. 156, 1. u. 2. H., S. 317, 1934.

² Siebke, Diskussion zu Vortrag Naujoks „Operative und hormonale Therapie bei Hermaphroditismus verus“. Arch. Gyn. Bd. 136, 1. u. 2. H., S. 99, 1934.



Tatsächlich ist

b) 1. von Aktivierung der ruhenden männlichen und weiblichen Gonade nach Zufuhr von gonadotropem Hormon berichtet worden; allerdings wurden meist gleichzeitig substituierend Follikelhormon oder Testikelhormon gegeben;

2. die Wirksamkeit der B-Komponente des gonadotropen Hormons beim Menschen nach den Erfolgen bei Fällen mit Follikelpersistenz durchaus wahrscheinlich. — Transfusion von Schwangerenblut mit seinem hohen Gehalt an gonadotropem Hormon B beendet rasch fast mit Sicherheit jede Blutung aus Endometriumsnekrosen bei Follikelpersistenz (vgl. B. I.)¹.

Bemerkung: Gonadotrope Hormone, Follikelhormon und Testikelhormon sind nicht geschlechtsgebunden; nur das Corpus luteum-Hormon ist nach heutiger Kenntnis ein typisch weibliches Hormon. Follikel- und Testikelhormon werden mobilisiert durch die gonadotropen Hormone und prägen dann die sekundären Geschlechtsmerkmale. Durch deren Entwicklung gewinnen sie die Bedeutung für die Therapie.

## XXXVII.

### **Die chemischen Altersveränderungen im Organismus und das Problem ihrer hormonalen Beeinflußbarkeit.**

Von

Professor Dr. **Max Bürger** (Bonn a. Rh.).

Mit 14 Tabellen.

Das Problem des Alterns, Sterbens und des endlichen Todes ist eines der zentralen Probleme der Menschheit überhaupt. Jede Religion, jedes philosophische System hat sich mit ihm auseinanderzusetzen. Unter den Biologen hat August Weissmann im Jahre 1882 in einem Vortrage „über die Dauer des Lebens“ dieses Problem in Angriff genommen. Die Namen Götte, Bütschli, Richard Hertwig, v. Hansemann, Rubner, Korschelt, Rössle, Doflein, Driesch, Pütter, Ehrenberg und Romeis mögen zeigen, in welchem Ausmaß das Problem des Alterns und Sterbens die theoretische Biologie beschäftigt.

Wenn ich es heute unternehme, vom ärztlichen Standpunkt aus über die chemischen Altersveränderungen des Organismus und das Problem ihrer hormonalen Beeinflußbarkeit zu sprechen, so sollen meine Ausführungen weniger von theoretischen Spekulationen als von nüchternen eigenen Beobachtungen über die stofflichen Wandlungen des menschlichen und tierischen Organismus während des Lebens getragen sein. Der Kern meiner Auseinandersetzungen wird ein Bericht sein über die Resultate chemischer Gewebsuntersuchungen in den verschiedenen

---

¹ Siebke, Diagnose und Therapie bei Genitalblutungen der Frau außerhalb der Menstruation. Med. Klin. Nr 5, 1934.

Altersstufen des Menschen und der Tiere, die ich seit Jahren mit meinen Mitarbeitern Schlomka, Keuenhoff u. a. durchgeführt habe. Es ist nicht leicht, eine einfache allgemein gültige Definition des Altersbegriffs zu geben. In seiner allgemeinsten Bedeutung wird unter Altern in der Biologie „Entwicklung“ verstanden und unter Alterserscheinungen mithin jede Veränderung der lebenden Substanz als Funktion der Zeit. Pütter will unter Altern nur diejenigen Vorgänge verstanden wissen die einen Organismus mit der Zeit derart verändern, daß seine Sterbewahrscheinlichkeit unter konstanten Außenbedingungen zunimmt. In einem engeren Sinne versteht man unter Altern beim Menschen nur die Veränderungen im absteigenden Teil der Lebenskurve jenseits der Mittagshöhe, mit welchem Recht, sollen meine weiteren Auseinandersetzungen zeigen. Unter Verjüngung hätte man folgerichtig die Revertierung — die Rückgängigmachung — der mit dem Altern verknüpften Wandlungen der lebenden Substanz zu verstehen.

Bevor wir eine Phänomenologie der chemischen Alterserscheinungen des Menschen geben, soll die Frage erörtert werden, ob Altern, Sterben und Tod Eigenschaften aller lebenden Organismen sind. Diese Frage ist zu verneinen. Die einzelligen Organismen zerfallen, nachdem sie eine Zeitlang gelebt haben, in zwei Teilstücke, von denen jedes ein neues und selbständiges Individuum darstellt. Derselbe Vorgang kann sich unbegrenzte Male wiederholen. So konnte Woodruff aus einem einzigen Infusorium im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Jahrzehnten 8—9000 Generationen züchten. Schon im Jahre 1913 konnte Woodruff betonen, daß „das Protoplasma der zuerst isolierten Zelle mindestens die Potenz hatte, ähnliche Zellen bis zu einer Zahl von  $2^{3340}$  und eine Masse Protoplasma von mehr als  $10^{1000}$  der Masse des Erdballes zu erzeugen.“ Er schloß aus seinen Versuchen, daß „eine einzige Zelle unter günstigen äußeren Umständen ohne Hilfe von Konjugation oder einer künstlichen Reizung imstande ist, sich unbegrenzt fortzupflanzen,“ daß also „das Altern und das Sterben nicht Eigenschaft der Einzelligen ist.“ Das individuelle Leben wird zwar beendet, aber der Tod tritt nicht ein, weshalb Weissmann von der Unsterblichkeit der Einzelligen gesprochen hat.

Während die Protozoen unter günstigen äußeren Umständen ohne Hilfe von Konjugation sich unbegrenzt fortpflanzen, sind im großen gesehen alle Metazoen dem Tode verfallen. Bütschli ist wohl der erste gewesen, welcher auf diesen Unterschied nachdrücklich hingewiesen hat. Eine nähere Analyse dieser Tatsache bringt uns den Gründen für das Altern und Sterben der vielzelligen Organismen ein gutes Stück näher. Wir suchen die letzten Ursachen des Alterns, Sterbens und Todes der Metazoen in der Tatsache der Zellstaatenbildung. Wenn wir diesen Staat wieder zertrümmern, so können wir einzelne seiner Teile lange über das Leben des Ganzen hinaus erhalten. Eine Maus z. B. lebt 2 Jahre: Die Zellen der Haut, der Leber oder der Milz oder irgend eines Organes dieser Maus, mit Ausnahme derjenigen des Hirns, Rückenmarks oder der Sinneszellen, leben in einem geeigneten Kulturmedium 10 Jahre und mehr, nachdem die Stammaus schon 8 Jahre tot ist. Es müssen also durch die

Explantation Bedingungen geschaffen worden sein, die in der Richtung der Züchtung der Einzelligen mit dauerndem Wechsel des Nährsubstrats liegen.

Bei unsern eigenen systematischen Altersstudien haben wir eine statische und eine dynamische Altersforschung unterschieden.

Die statische Altersforschung ist bestrebt, diejenigen gewebschemischen Altersveränderungen aufzufinden, die in einem bestimmten Zeitpunkt des Lebensablaufs ohne die Einwirkung von Erkrankungen sich eingestellt haben.

Die dynamische Altersforschung hingegen ist bemüht, die funktionalen mit dem Altersprozeß verknüpften Wandlungen systematisch zu erfassen.

Vor die Aufgabe gestellt, die physiologischen Wandlungen der Gewebsstruktur des Organismus in den verschiedenen Altersstufen mit den Methoden der chemischen Analyse zu verfolgen, ergeben sich von vornherein eine Reihe von Schwierigkeiten äußerer Art. Derartige Untersuchungen sind, soweit sie den Menschen betreffen, angewiesen auf das Material der pathologischen Institute. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Zufälligkeiten der zum Tode führenden Erkrankungen mit ihrem wechselnden Einfluß auf die Stoffwechsellage und damit auf die chemische Zusammensetzung der Organe und Gewebe die gesuchten Gesetzmäßigkeiten altersgebundener Wandlungen der chemischen Gewebsstruktur häufig verschleiern oder gar bis zur Unkenntlichkeit entstellen können. Selbst dann aber, wenn Krankheiten als Todesursache ausgeschlossen werden und tierisches Material für die Untersuchungen herangezogen wird, sind schon die verschiedenen, an den normalen Betriebsstoffwechsel geknüpften chemischen Zustandsänderungen der an ihm beteiligten Gewebe bzw. Organe geeignet, die gesuchten chemischen Altersgesetzmäßigkeiten zu verwischen.

Wir haben uns daher von vornherein die Aufgabe so gestellt, zunächst nur solche Gewebe der chemischen Altersanalyse zu unterwerfen, die am Betriebsstoffwechsel des Organismus wenig beteiligt sind und gleichzeitig selbst einen möglichst geringen Eigenstoffwechsel besitzen. Als solche Gewebe erkannten wir alle diejenigen, welche keine oder nur eine ganz geringfügige eigene Capillarversorgung aufweisen, und bei denen deshalb der Antransport der Nahrungsstoffe sowohl wie auch der Abtransport der Stoffwechselprodukte mehr oder minder ausschließlich auf dem Wege der Diffusion durch eine breite Gewebszwischenstrecke vor sich gehen muß. Zu diesen Geweben sind im wesentlichen zu rechnen der Rippenknorpel, die Linse, die Hornhaut, die Substantia propria des Trommelfells und bestimmte Wandschichten der großen Gefäße. Um einen gemeinsamen Begriff für diese Gewebe mit verlangsamtem Eigenstoffwechsel zu schaffen, haben wir sie, anknüpfend an diese für unsere Belange wesentliche Eigentümlichkeit zusammengefaßt unter dem Begriff der bradytrophen Gewebe. Diese von anatomischen und allgemeinphysiologischen Gesichtspunkten ausgehende Zusammenfassung von Geweben ohne eigene Capillarversorgung unter dem besonderen

gemeinsamen Merkmal der Bradytrophie hat für die überlebende Säugertierlinse durch die Untersuchungen Warburgs eine tatsächliche Bestätigung erfahren. Ihnen zufolge zeigt nur die embryonale Linse einen noch eben meßbaren Sauerstoffverbrauch, die Linse älterer Tiere dagegen nicht mehr. Damit hat also der Begriff der Bradytrophie einen objektiv faßbaren Inhalt erhalten. Aschoff hat schon 1914 gesehen, daß es gerade die Stützsubstanzen sind, die z. B. hinsichtlich der Verfettungs- und Verkalkungsprozesse ein ihnen allen gemeinsames Schicksal haben. Gerade ihnen begegnen wir unter unseren bradytrophen Geweben mehrfach.

Ein zweiter Grund, gerade die genannten bradytrophen Gewebe zur chemischen Altersuntersuchung heranzuziehen, ist der, daß für verschiedene von ihnen bereits zum Teil sehr auffällige Alterserscheinungen bekannt sind. Als die wichtigsten nennen wir das Auftreten des Greisenbogens in der alternden Hornhaut des Menschen, die mit dem Alter sich dauernd vermindernde Elastizität der Linse und die mit den Jahren fortschreitende und schließlich zur Verknöcherung führende Kalkeinlagerung in den menschlichen Rippenknorpel.

Weiter hofften wir wegen der Einheitlichkeit und der Art der histologischen Struktur dieser bradytrophen Gewebe (vor allem Rippenknorpel und Linse) am ehesten Analogien zu finden zu den sogenannten „Altersprozessen“ unbelebter Kolloide.

Der Altersprozeß ist oft und mit gutem Recht mit einer Art Austrocknungsvorgang verglichen worden. Aus diesem Grunde haben wir systematische Bestimmungen des Wassergehaltes an den untersuchten Geweben in den verschiedenen Altersstufen durchgeführt. Zum Teil als Ergänzung zu den Wassergehaltsbestimmungen wurde gleichzeitig der Stickstoffgehalt der betreffenden Gewebe ermittelt.

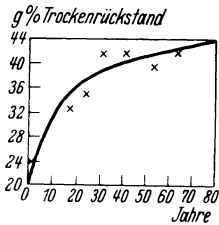
#### Ergebnisse der chemischen Altersuntersuchungen.

Ich zeige Ihnen zunächst Beispiele aus unserem gemeinsam mit Schlomka untersuchten Material, welches den abnehmenden Wassergehalt der bradytrophen Gewebe demonstrieren soll. Als Material stand uns der menschliche Rippenknorpel, Rinderlinsen und Rinderhornhaut zur Verfügung. Die Untersuchungen wurden auch auf die menschliche Haut, obwohl diese nicht im strengen Sinne zu den bradytrophen Geweben gehört, ausgedehnt. Neuerdings haben wir mit der gleichen Methodik die Aorta des Rindes (Gerritzen) und die Aorta des Pferdes in den Kreis unserer Betrachtung einbezogen (Keuenhoff). In den hier gezeigten Tabellen I und II sind die aus unserem Material durch Zusammenziehung der gewonnenen Einzelwerte in bestimmten Altersklassen erhaltenen Mittelwerte für den Trockenrückstand der verschiedenen Gewebe kurvenmäßig gegen die zugehörigen Alterszahlen als Abszisse aufgetragen. Daneben finden sich in der mittleren Spalte gesondert die Daten selbst, aus denen die einzelnen Kurven konstruiert sind. Die Kurven für den menschlichen Rippenknorpel und die menschliche Haut einerseits, die Rinderlinse und die Rinderhornhaut andererseits lassen in

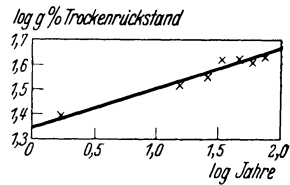
überzeugender Weise eine ganz ausgesprochene Zunahme des Trockenrückstandes der untersuchten Gewebe mit steigendem Alter oder anders

Tabelle I.  
Trockenrückstand und Alter.

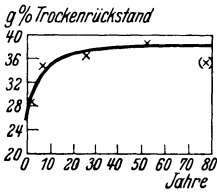
Menschlicher Rippenknorpel. 100 Einzelwerte.



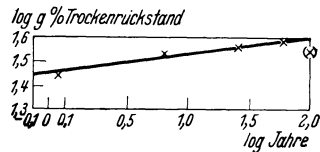
Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Trock.-R. in g-%
1,74	24,2
17,6	33,2
24,8	34,8
32,6	41,9
41,3	41,1
54,6	39,6
65,3	41,8



Menschliche Haut. 72 Einzelwerte.



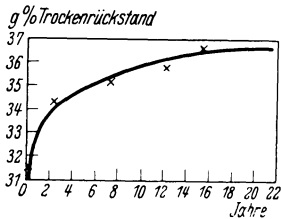
Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Trock.-R. in g-%
0,92	28,6
6,47	34,8
26,25	36,4
52,05	38,4
(79,75)	35,0)



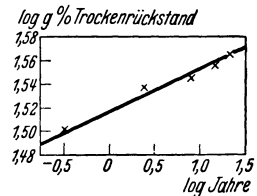
Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 55 (1927) und 63 (1928).

Tabelle II.  
Trockenrückstand und Alter.

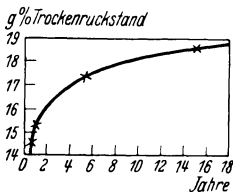
Rinderlinsen. 75 Einzelwerte.



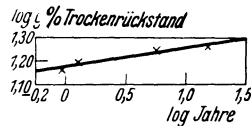
Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Trock.-R. in g-%
0,32	31,5
2,3	34,4
7,6	35,1
12,2	35,8
15,5	36,6



Rinderhornhaut. 82 Einzelwerte.



Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Trock.-R. in g-%
0,95	14,6
1,25	15,4
5,45	17,4
15,05	18,7



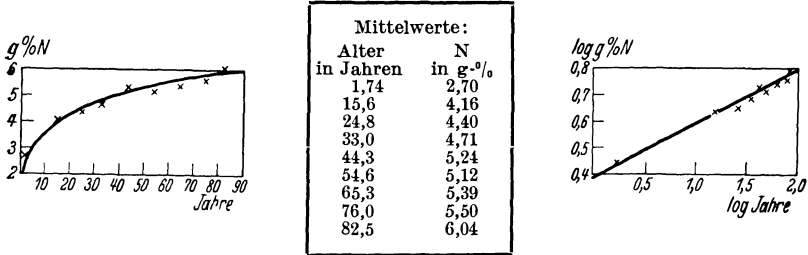
Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 58 (1928) und 61 (1928).  
ausgedrückt eine Wasserverarmung der alternden Gewebe erkennen. Das Ausmaß dieser Wasserverarmung ist zwar für die einzelnen untersuchten Gewebsarten verschieden.

Offenbar verarmen der menschliche Rippenknorpel und die menschliche Haut im Laufe des Lebens verhältnismäßig stärker an Wasser als die Linse und die Hornhaut des Rindes. Es ist allerdings dabei zu berücksichtigen, daß die höchsten uns zugänglichen Altersstufen beim Rind noch relativ weit von seinem natürlichen Höchstalter entfernt liegen.

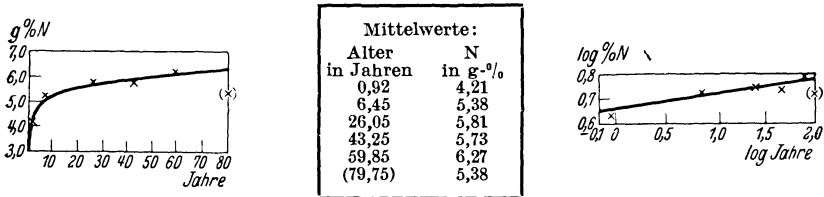
Auffällig ist die grundsätzliche Gleichartigkeit im Verlaufe der Eintrocknungskurve bei den vier verschiedenen Geweben. Die Wasserverarmung geht im jugendlichen Alter rasch, im zunehmenden Alter immer langsamer vor sich. Auf den nächsten Tabellen III und IV finden Sie in ähnlicher Weise die Stickstoffwerte bezogen auf die feuchte Substanz des menschlichen Rippenknorpels, der menschlichen Haut, der Rinderlinse und der Rindercornea aufgetragen als Mittelwerte für die einzelnen Altersstufen, und zwar beim Menschen für Dezennien, beim Rinde für Jahresklassen. Sie sehen, wenn Sie die Mittelwerte für den Stickstoffgehalt im menschlichen Rippenknorpel betrachten, eine sehr starke Steigerung (von 2,7 auf 6,0%); daß auch hier ein gesetzmäßiges Fortschreiten der Stickstoffanreicherung der feuchten Substanz gegeben ist, lehren die Kurven, die auch für die übrigen hier aufgezeigten Gewebe, Rinderlinse und Hornhaut und menschliche Haut einen ganz gleichsinnigen Verlauf aufweisen. Die Kurven für den Stickstoffgehalt der untersuchten Gewebe verlaufen denen für die Trockensubstanz gleichsinnig. Im großen gesehen wird also die Anreicherung der Gewebe mit stickstoffhaltiger Substanz auf den Prozeß der Wasserverarmung zurückzuführen sein. Mit diesem Eintrocknungsprozeß sind eine Reihe sekundärer Veränderungen in den von uns studierten bradytrophischen Geweben festzustellen, auf die ich nunmehr zu sprechen komme. Es lag zunächst nicht im Sinne unserer Aufgabe, die Analysen auf möglichst viele einzelne Substanzen auszudehnen, sondern nur auf solche, an welchen man die zu erwartenden Gesetzmäßigkeiten am klarsten ablesen kann und die eventuell auch in anderer pathophysiologischer Hinsicht schon Bedeutung gewonnen haben. Wir haben als Beispiel für die Mineralien das Calcium und für die organische Substanz das Cholesterin gewählt. Das Calcium aus dem naheliegenden Grunde, weil schon von jeher die Alternsvorgänge mit den Verkalkungsprozessen in Beziehung gebracht wurden, das Cholesterin aus dem Grunde, weil es in einer Reihe neuerer durch die Anitschkowschen Untersuchungen angeregter Arbeiten als *Primum movens* für die Ausbildung der Arteriosklerose angesehen wurde; die Arteriosklerose aber soll nach vielen Autoren als führende Alterserscheinung gelten nach der Anschauung, daß der „Mensch das Alter seiner Gefäße“ habe. Substanzen, welche in die bradytrophischen Gewebe eingelagert werden, ohne für deren physiologische oder strukturelle Aufgaben von Bedeutung zu sein, haben wir als Schlackensubstanzen bezeichnet und zwar auf Grund folgender Vorstellung: die mit dem Alter an Wasser verarmenden bradytrophischen Gewebe verlieren mehr und mehr ihre Fähigkeit, schwer lösliche Substanzen organischer und anorganischer Natur in Lösung zu halten. Auch werden die mit dem Alter fortschreitenden Eintrocknungsprozesse

Tabelle III.  
Stickstoffgehalt und Alter.

Menschlicher Rippenknorpel. 100 Einzelwerte.



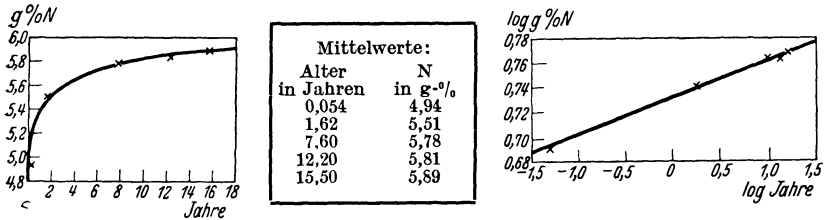
Menschliche Haut. 72 Einzelwerte.



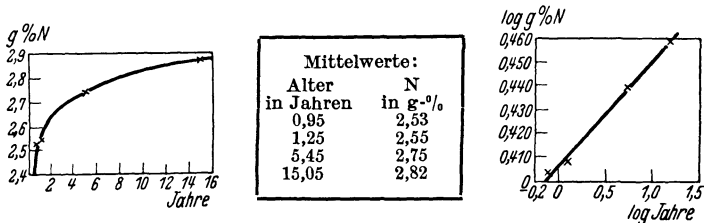
Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 55 (1927) und 63 (1928).

Tabelle IV.  
Stickstoffgehalt und Alter.

Rinderlinsen. 75 Einzelwerte.



Rinderhornhaut. 82 Einzelwerte.

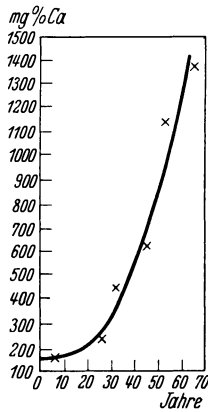


Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 58 (1928) und 61 (1928).

die Ernährung gefäßarmer resp. gefäßfreier Gewebe, welche per diffusionem erfolgen muß, immer mehr erschweren und so schließlich zu Ernährungsschädigungen Anlaß geben können, was für den Knorpel als erwiesen gelten darf. Diese Ernährungsschädigungen führen dann ihrerseits zu einer Destruktion der Gewebskolloide, welche der Löslichhaltung schwer löslicher Substanzen ungünstig ist. Ich gebe Ihnen auf den Tabellen V und VI zwei Beispiele über die Einlagerung solcher Schlacken-Substanzen in die bradytrophen Gewebe.

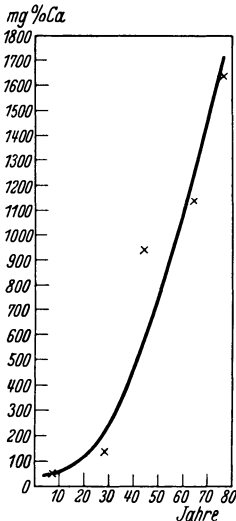
Tabelle V.  
Schlackensubstanzen und Alter.

Menschlicher Rippenknorpel: Calciumgehalt der Trockensubstanz und Alter.  
80 Einzelwerte.

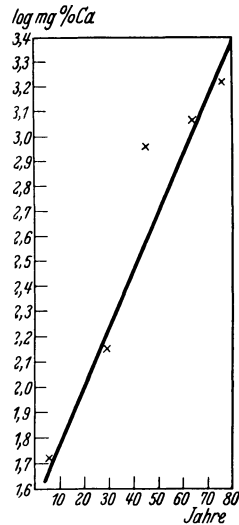


Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Ca in mg-%
6,7	145
24,8	250
32,2	446
44,1	618
54,6	1221
65,4	1399

Menschliche Aorta: Calciumgehalt der Trockensubstanz und Alter.  
22 Einzelwerte.



Mittelwerte:	
Alter in Jahren	Ca in mg-%
6,3	53
29,2	147
44,4	947
64,4	1155
76,0	1638



Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 55 (1927) und Klin. Wschr. 1928.

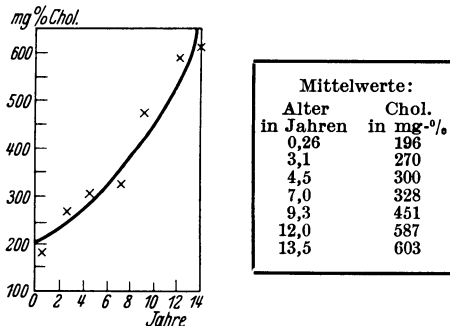


Die Tabelle V zeigt Ihnen als Beispiel einer solchen Verschlackung den zunehmenden Kalkgehalt menschlicher Rippenknorpel, welche makroskopisch noch keine Veränderungen größerer Art erkennen ließen. Bezogen auf die Trockensubstanz steigt der Calciumgehalt von 145 mg-% im 1. Lebensdezennium auf rund 1400 mg-% im 7. Lebensdezennium, während das Cholesterin von 84 mg-% auf 314 mg-% der Trockensubstanz sich in der gleichen Zeit vermehrt. Den gleichen Gesetzen der Einlagerung von anorganischer und organischer Schlackensubstanz folgt auch die Cornea. Ich zeige Ihnen als besonders bemerkenswert die Vermehrung des Cholesterins in den Rinderlinsen, die von 196 mg-% der Trockensubstanz im 2. Lebensjahr auf 603, also das dreifache, im 12. Lebensjahr ansteigt (Tabelle VI).

Tabelle VI.

**Schlackensubstanzen und Alter.**

Rinderlinsen: Cholesteringehalt der Trockensubstanz und Alter.



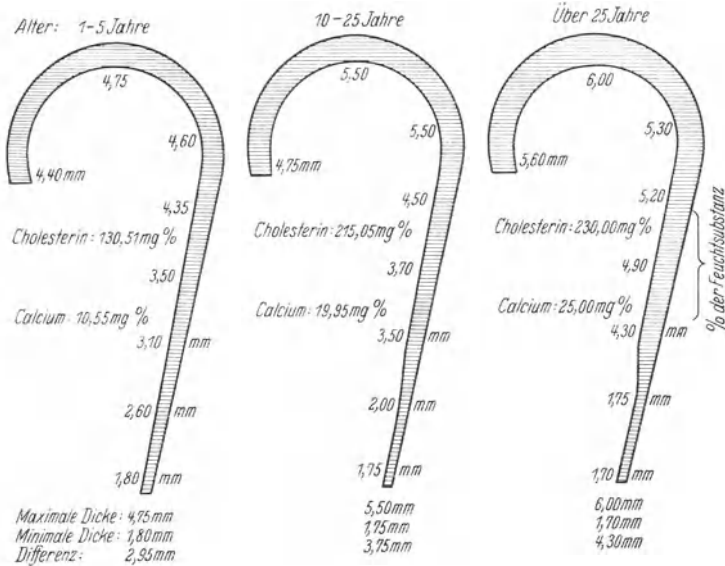
Nach Bürger u. Schlomka: Z. exper. Med. 58 (1928).

Komplizierter liegen die Dinge bezüglich der Altersveränderungen der Gefäße. Unsere Studien beziehen sich auf die menschliche Aorta und auf Aorten von Rindern und Pferden. Wir sind aus dem Grunde hier zu Untersuchungen an tierischem Material übergegangen, weil es sehr schwierig ist, „normale“ menschliche Aorten in den höheren Lebensaltern zu erhalten. Im Gegensatz zu den oben erwähnten bradytrophischen Geweben Knorpel, Rinderlinse, Cornea, zeigen die Aorten keine mit dem Alter zunehmende Wasserverarmung. Kälberaorten zeigen einen Trockenrückstand von 25,75%, Rinderaorten einen solchen von 26,3% (Gerritzen)¹. Die Werte beim Pferde schwanken zwischen 23% bei 10 Monate alten Fohlen und 26% bei einem 36 Jahre alten Pferd (Keuenhof)².

Das Ausbleiben der Wasserverarmung in der alternden Aorta steht in Beziehung zu der weitgehenden Umstrukturierung, welche die Aorta mit zunehmendem Alter erleidet (Tabelle VII). Wie nebenstehendes Diagramm erkennen läßt, nimmt die maximale Wanddicke des Aorten-

¹ Gerritzen, Z. exper. Med. 85 (1932).² Keuenhof, Z. exper. Med. 1934.

Tabelle VII.  
**Altersveränderungen der Pferdeaorta.**  
 (Mittelwerte aus 70 Aortenanalysen.)



Nach Keuenhof: Z. exper. Med. 1934.

bogens von 4,75 mm im 1.—5. Lebensjahr auf 6 mm bei über 25 Jahre alten Pferden zu, während der Deszendenzabschnitt hart über dem Zwerchfell bei jugendlichen Pferden 1,80 mm, bei älteren 1,70 mm Wanddicke aufweist, also eher eine gewisse Atrophie erkennen läßt. Dieser gewaltigen Dickenzunahme des Bogenabschnitts der Aorta entsprechen histologisch eigentümliche Veränderungen vor allem an der Grenze zwischen Intima und Media, die mit der Bildung einer kernlosen Zwischensubstanz einhergeht, wie die Projektionen das zeigen. Diese Zwischensubstanz ist an Pferden besonders massiv ausgebildet. Sie wurde von Schultz zuerst färberisch dargestellt mit Kresyl-Echtviolett und ist wahrscheinlich eine Art Mucoïd. Mucoïdinfiltration der Media wurde auch von Nordmeyer regelmäßig gefunden. Der gewaltigen Dickenzunahme entspricht nun durchaus nicht eine vermehrte Versorgung mit Capillaren von den Vasa vasorum her. Ich bin der Überzeugung, daß in dieser Zwischensubstanz vor allem die Einlagerung der Gewebeschlacken vor sich geht. Eigene Cholesterinbestimmungen an der menschlichen Aorta zeigen eine mit dem Alter zunehmende, im ganzen recht erhebliche Cholesterinanreicherung der Trockensubstanz der Aortenwand (VIII). Besonders beachtenswert scheint uns, daß auch hier der Prozeß der Cholesterinimprägnation bereits in einem Alter nachweisbar ist, in welchem die makroskopische und mikroskopische Untersuchung der Gefäßwand noch nichts von einer Wandlung ihrer chemischen Struktur

erkennen läßt. Zur Erläuterung geben wir eine kurze Zusammenfassung unserer bisherigen Cholesterinbestimmungen an menschlichen Aorten, die frei waren von größeren als pathologisch zu bezeichnenden Wandveränderungen:

Tabelle VIII.  
Cholesteringehalt der menschlichen Aorta in den  
verschiedenen Altersstufen.

Altersintervall	Anzahl der Fälle	Davon Fälle mit leichter Atheromatose	Cholesteringehalt der Trockensubstanz in mg-%
Bis zu 2 Monaten .	3	—	—
1—19 Jahre . .	3	—	589
20—39 „ . .	8	1	960
40—59 „ . .	3	1	986
60—79 „ . .	9	7	1123

Über den Kalkgehalt liegen außer unsern eigenen Untersuchungen solche von M. Hesse an menschlichen Aorten vor. In übereinstimmender Weise zeigt sich, daß der Calciumgehalt der Aorta mit zunehmendem Alter sehr rasch anwächst. Hesse hat gleichzeitig histologische Untersuchungen durchgeführt und betont, daß die Kalkablagerungen in der Media ohne gleichzeitige Anzeichen einer morphologischen Veränderung der Zellen dieser Wandschicht vor sich gehe. Als „Kalkfänger“ spielt die Hauptrolle die Zwischensubstanz. Wichtig ist, daß sich in der normalen histologisch zunächst unveränderten Gefäßwand mit der Zeit ebenso wie im Knorpel immer mehr Kalk ansammelt. Dieser Vorgang ist also grundsätzlich von der sekundären Verkalkung atherosklerotischer Platten verschieden (M. Hesse).

Prinzipiell verhält sich also die Gefäßwand bezüglich der Schlacken-einlagerung genau so wie Knorpel, Linse und Cornea. Auch für die Gefäßwandabschnitte der Media ist die Gefäßbarmut einer der Gründe der Einlagerung von Schlackensubstanz. Auch hier müssen breite Gewebsabschnitte per diffusionem ernährt werden. Je mehr Zwischensubstanz sich bildet, um so schlechter wird die Ernährung, da die Capillarversorgung nicht gleichzeitig mit der Wandverdickung Schritt hält. Die erörterten Niederschlagsbildungen werden dort zunächst und am stärksten einsetzen, wo die schwerlöslichen Schlackenstoffe zuerst und in stärkster Konzentration mit dem altersveränderten Gewebe in Berührung kommen. Dadurch werden gerade die gefäßnahen Partien der bradytrophen Gewebe am stärksten in ihrer chemischen Struktur verändert. Vielleicht ist damit ein Mechanismus gegeben, der die Niederschlagsbildung in diesen gefäßnahen Partien automatisch beschleunigt. Bei der Betrachtung der histologischen Bilder wie sie Rohrschneider für die Cornea und Berberich für die Substantia propria des Trommelfells gibt und wie Schultz und wir sie am menschlichen Rippenknorpel und an der Aorta finden konnten, ist man fast geneigt, diese sekundär ein-

tretenden Gewebsveränderungen aufzufassen als eine Art zunehmender Filterverstopfung.

Deren Folge muß naturgemäß eine stärkere und schnellere Anhäufung z. B. von außen hereindiffundierenden Cholesterins gerade in den äußersten Schichten des gedachten Filters, d. h. also in den gefäßnahen Gewebepartien sein.

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß in den von uns untersuchten Geweben physiologischerweise chemische Veränderungen, die offenbar an den Alternsvorgang gebunden sind, vor sich gehen. Den Arzt speziell interessiert die Frage, wo im höheren Lebensalter die Grenze zwischen normalen Alternsvorgängen und dem Beginn krankhafter Erscheinungen liegt. Wir glauben, daß unser Material zureicht, die Annahme der im höheren Alter einsetzenden Gefäßveränderungen als Folge von Störungen des Cholesterinstoffwechsels im Sinne von Anitschkoff und seinen Schülern abzulehnen. Auch der Arcus lipoides der Hornhaut und die Einlagerung von Cholesterin in das Trommelfell sind zu unrecht auf eine allgemeine Cholesterinstoffwechselstörung bezogen worden. Demgegenüber glauben wir, daß alle Erklärungsversuche für die Atheromatose der Aorta, für die Cholesterinimpragnation der alternden Hornhaut (Arcus senilis) und des alternden Trommelfells, welche die physiologischen primären chemischen Strukturveränderungen der alternden Gewebe nicht berücksichtigen, an dem Wesentlichen vorbeigehen.

Tabelle IX.

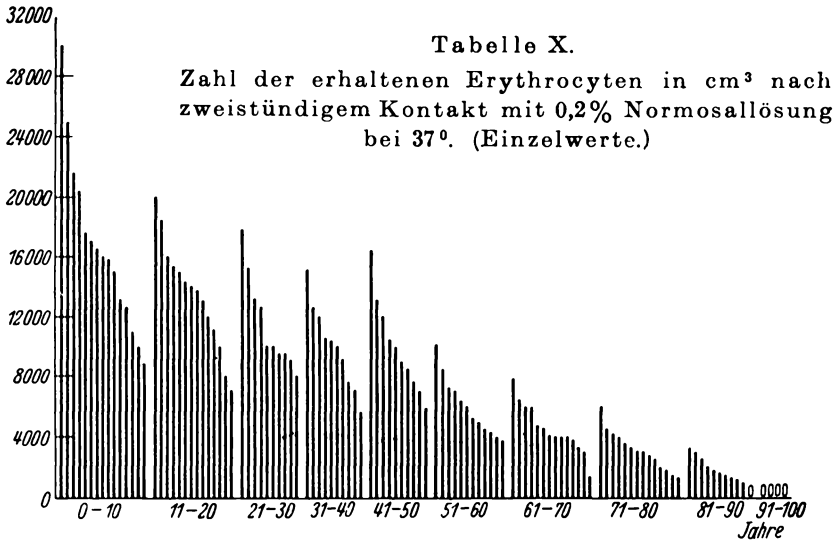
**Erythrocytenresistenz und Lebensalter.**

Erythrocytenzahl im  $\text{cm}^3$  nach Kontakt mit hypotonischen Normosallösungen fallender Konzentration.

g Normosal auf 100 aqua	Durchschnittsalter 73 Jahre (28 Fälle)		Durchschnittsalter 9 Jahre (30 Fälle)	
		% des Ausgangswertes		% des Ausgangswertes
1,0	4 480 000	100	4 280 000	100
0,9	4 060 000	91	3 900 000	91
0,8	3 705 000	84	3 570 000	83
0,7	3 430 000	76	3 480 000	81
0,6	3 210 000	71	3 210 000	75
0,5	2 590 000	58	2 530 000	59
0,4	1 368 000	30	1 625 000	38
0,3	29 000	0,6	169 000	4
0,2	1 600	0,04	16 000	0,4
0,1	—	—	8 100	0,2

Unsere langjährigen Bemühungen haben bezüglich der von uns sogenannten bradytrophischen Gewebe eine strenge Gesetzmäßigkeit bezüg-

lich der Altersvorgänge aufgedeckt. Ihnen allen gemeinsam ist die mit dem Alter fortschreitende Wasserverarmung der Gewebe mit sekundärer Schlackeneinlagerung. Nachdem wir diese gesetzmäßigen Wandlungen der chemischen Struktur in den bradytrophen Geweben kennen gelernt haben, fragt es sich, ob die damit nachgewiesene Schlackenansammlung die einzige und wesentliche Ursache des Alterns darstellt. Diese Frage ist nicht ohne weiteres zu bejahen.



Unter den Erscheinungen, welche für die Altersvorgänge charakteristisch sind, ist die Abnahme der normalen Proliferationsfähigkeit in den germinativen Geweben von wesentlicher Bedeutung. Wir haben uns gefragt, ob diese Abnahme der Proliferationsfähigkeit am lebenden Menschen zahlenmäßig faßbar ist.

Es war naheliegend für solche Untersuchungen, die Analysen des Blutes heranzuziehen. Da in den Blutbildungsstätten dauernd eine lebhaft Proliferation stattfindet, wird bei einer Abnahme der allgemeinen Zellteilungsenergie oder, anders ausgedrückt, bei einer Verlangsamung des Wachstums die Zusammensetzung der „Blutkörperchenpopulation“ insofern sich ändern müssen, als die Altersschichtung sich zuungunsten der jugendlichen Individuen verschiebt. Je lebhafter der Blutumsatz, um so mehr jugendliche Zellen finden sich in der Blutbahn und umgekehrt. Es fragt sich nun, ob wir über Methoden verfügen, die eine Altersschichtung der zirkulierenden Erythrocyten erkennen lassen. Das ist in der Tat der Fall. Mit Hilfe der fraktionierten Resistenzbestimmung in stufenweise verdünnten Normosallösungen und Auszählung der nach einer bestimmten Zeit erhalten gebliebenen roten Blutkörperchen gelingt es, eine Differenzierung der roten Blutkörperchen herbeizuführen. Es sind im

letzten Jahr in systematischer Weise an meinem Institut solche Untersuchungen von Hundt durchgeführt worden mit dem Ergebnis, daß im Blut alter Individuen nach zweistündigem Kontakt mit hypotonischer 0,2%iger Normosallösung sich wesentlich weniger Zellen finden als im Blute Jugendlicher (Tabelle IX und X). Hamburger und Ubbels¹ fanden beim Fötus Erythrocyten, die eine größere Resistenz gegen hypotonische Salzlösungen haben als die Resistentesten der Mutter. Diese Resistenzunterschiede haben spätere Arbeiten bestätigt. Snapper² zeigte, daß die jungen Erythrocyten, die nach Aderlässen entstehen, sehr viel resistenter gegen Salzlösungen sind als alte Blutzellen. Auch wir möchten mit aller Zurückhaltung aus allen Untersuchungen schließen, daß das Blut jugendlicher Individuen aus dem Grunde wesentlich mehr resistente Erythrocyten enthält als das alte, weil es reicher ist an jugendlichen Elementen. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, festzustellen, ob es möglich ist, auf Grund fraktionierter Resistenzbestimmungen einen biologischen Altersindex aufzubauen.

Weitere chemische Vergleichsanalysen, die mit dem Ziele angestellt wurden, für das zunehmende Alter charakteristische Abweichungen zu finden, haben bisher keinen Erfolg gehabt. Für das Cholesterin ist eine Zunahme im höheren Alter behauptet worden. Diese Behauptung trifft nach systematischen von Lenzen in meinem Institut durchgeführten Untersuchungen nicht zu.

Für das Jod liegen systematische Untersuchungen von Möbius aus meinem Institute vor. Möbius hat die feuchte Veraschungsmethode von Pfeiffer auf das Blut angewendet und findet wesentlich höhere Werte als die mit der trockenen Veraschungsmethode von Fellenberg gefundenen. Seine Zahlen sind inzwischen durch Lücker³ und Widmann⁴ bestätigt worden. Man erkennt, daß vom 50. Lebensjahre ab die Jodzahlen wesentlich höher liegen als in den früheren Jahrzehnten (Tabelle XI). Natürlich wurden für diese Bestimmungen nur solche Probanden ausgewählt, die keine Jodmedikation erhalten hatten. Das Ansteigen der Jodwerte im höheren Lebensalter hat vielleicht insofern Interesse, als die Fälle mit essentieller Hypertonie, die in die Tabelle nicht aufgenommen wurden, noch wesentlich höhere Werte erkennen lassen. Wir finden bei Blutdruckwerten um 200 mm Hg im 5. Lebensdezennium 41,4  $\gamma$ -% (5 Fälle), im 6. Lebensdezennium 48  $\gamma$ -% (10 Fälle), im 7.—8. Lebensdezennium (5 Fälle) 42,8  $\gamma$ -%. Da unser Material vorwiegend Frauen betrifft, bei denen der Blutdruck in der Menopause, wie Diagramm Nr. XII erkennen läßt, wesentlich höher ansteigt als bei Männern, sind wir geneigt, für das Ansteigen des Jods im höheren Lebensalter und speziell bei essentieller Hypertonie endokrine Faktoren verantwortlich zu machen.

¹ Ubbels, Inaug.-Diss., Gießen (Utrecht) 1901. — Siehe Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 3, 186.

² Snapper, Biochem. Z. 43, 4. H., 256, Berlin 1912.

³ Lücker, Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 681 (1933).

⁴ Widmann, Biochem. Z. 240, 441.

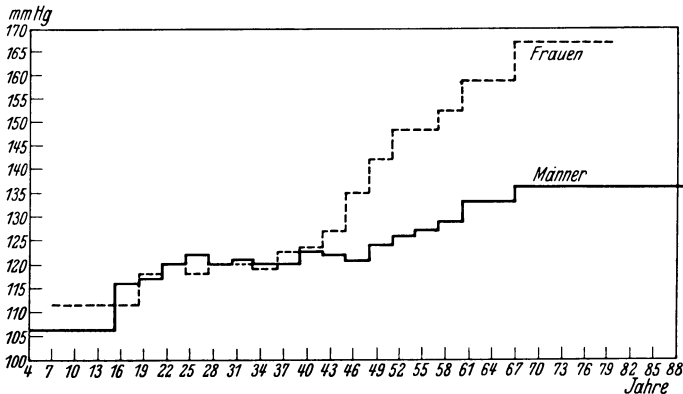
Tabelle XI.

Jodgehalt des Blutes in verschiedenen Lebensaltern.

Alter in Jahren	Zahl der Fälle	männlich	weiblich	Mittelwerte $\gamma$ - $\%$ Jod	Schwankungsbreite $\gamma$ - $\%$ Jod
0—10	4	—	4	28,2	25—32
11—20	12	—	12	27,1	24—32
21—30	23	1	22	27,1	19—38
31—40	33	1	32	28,1	17—45
41—50	20	3	17	28,8	19—42
51—60	12	—	12	34,8	22—55
61—70	10	2	8	37,3	24—68
71—80	5	3	2	39,8	29—53
über 80	1	1	—	34,0	—

Tabelle XII.

Blutdruck und Lebensalter nach Saller.



Weitere gesetzmäßige und chemisch faßbare Altersveränderungen des Blutes sind bisher nicht bekanntgeworden. Interessant ist eine Beobachtung von Carrel: Züchtet man Gewebe *in vitro*, so erzeugt das ernährnde Plasma eine um so reichlichere Zellwucherung, je jünger das Tier ist, von dem es stammt. Welche Faktoren hierfür verantwortlich zu machen sind, ist unbekannt.

#### Beziehungen zwischen statischer und dynamischer Altersforschung.

Während die statische Altersforschung sich zur Aufgabe macht, die bis zu einem bestimmten Alter erreichten Veränderungen des Organismus mit chemischen Methoden zu erfassen, ist es das Ziel der dynamischen Altersforschung, die Wandlungen der Funktion in ihrer Abhängigkeit vom Alter zahlenmäßig festzulegen. Eine weitere Aufgabe ist dann, diese

Funktionsänderungen mit dem strukturellen Umbau des Organismus in Beziehung zu bringen.

Systematische Studien auf dem Gebiete der dynamischen Altersforschung sind erst spärlich vorhanden. Hier liegen noch große Aufgaben vor uns, welche die Klinik allein nicht bewältigen kann, da sie es vorwiegend mit kranken Menschen zu tun hat. Für die Atmungsfunktion ist von Bedeutung, daß die vitale Kapazität im 35. Lebensjahr etwa ihr Maximum erreicht und von da ab eine Verminderung aufweist. Sie kann nach dem 66. Lebensjahr bereits auf die Hälfte des Höchstwertes gesunken sein. Die Ursachen dafür sind sehr komplexer Natur; sie sind extrapulmonal (Rippenknorpelstarre) und intrapulmonal gelegen. Auch in den Lungen selbst spielt neben der Parenchymatrophie die zunehmende Starre der bronchialen Knorpelfederung eine bedeutsame Rolle im Altersprozeß der Lungen.

Systematische Untersuchungen über die Herzfunktion kreislaufgesunder Greise fehlen noch. Bei Untersuchungen des Elektrokardiogramms von Greisen im 8. und 9. Lebensdezennium, meist Insassen eines Altersheims, fanden wir von 35 Fällen nur 11 ohne jeden pathologischen Befund. 13 Fälle (= 37,4%) zeigten eine Atypie des Zwischenstücks, 6 Fälle Überleitungsstörungen. In allen diesen Fällen fehlte jedes Krankheitsgefühl und alle Zeichen einer Kreislaufstörung. Offenbar waren infolge der *Vita minima*, welche diese Greise führen, keine Ansprüche mehr an die Kreislauforgane gestellt worden, und daher auch keine Dekompensationserscheinungen von seiten des Herzens aufgetreten. Mit zunehmendem Alter treten immer mehr die Zeichen der Linkshypertrophie im Elektrokardiogramm hervor. Interessant ist die von Kessler und Hoff festgestellte Zunahme der dermographischen Latenzzeit im höheren Lebensalter, die unter bestimmten Bedingungen von 3 Sekunden im 1. Dezennium auf fast 9 Sekunden im 8. Dezennium zunimmt.

Vielleicht steht mit dieser Erfahrung eine in meinem Institut von Heinrich gemachte Beobachtung in Zusammenhang: Läßt man kreislaufgesunde Probanden 1 Minute lang den Arm senkrecht erheben, drosselt nun mit Hilfe einer Blutdruckmanschette bei erhobenem Arm die Blutzufuhr, führt den Arm in einen Plethysmographen ein und läßt das Blut wieder einschießen, so ergeben sich bei Jugendlichen charakteristische steil ansteigende Kurven, während bei alten Individuen, selbst bei hohem systolischem Druck, das Plethysmogramm nur einen trägen Anstieg erkennen läßt. Unter offenbar schon pathologischen Bedingungen hat O. Müller mit der Eisreaktion Ähnliches gefunden. Er sah, daß die Volumverminderung „gradatim mit der Rigidität der Arterien abnimmt“, „um endlich bei der ausgesprochenen Arteriosklerose mit der sogenannten Gänsegurgelarterie kaum mehr nachweisbar zu sein“. Auch im Tempo des Wiederanstiegs der Kurve nach der Eisreaktion, d. h. also, nachdem man das Eis vom Oberarm der Versuchsperson entfernt hat, glaubt Otfried Müller einen Ausdruck der normalen bzw. pathologischen Arterie zu sehen, indem nach seinen Erfahrungen die Kurve



bei jugendlichen Individuen mit normal weicher Arterie schnell wieder ansteigt und ihr altes Niveau erreicht, während der Wiederanstieg bei mittelharten und ganz harten Arterien viel langsamer erfolgt.

Die von Heinrich an meinem Institut durchgeführten Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die auf bestimmte physiologische Reize hin erfolgenden Volumschwankungen in ihrem Ausmaß von der Reaktionsfähigkeit der kleinen Gefäße und Capillaren abhängig sind, und dieses Maß von physiologischen Altersvorgängen beherrscht wird.

### Schlußbetrachtungen.

Betrachtet man die zur Zeit vertretenen Auffassungen vom Wesen des Alterns der hochorganisierten Tiere und des Menschen, so können zwei grundsätzlich verschiedene Richtungen unterschieden werden:

Der einen Auffassung nach spielt sich der eigentliche Alternsprozeß zunächst und ganz vorwiegend an **einem** Organ bzw. Organsystem ab; das bevorzugte Altern dieses Systems bedingt erst sekundär und beherrscht weitgehend das „Altern“ der anderen Organe und schließlich des ganzen Organismus.

Eine der bekanntesten Formulierungen derartiger Vorstellungen ist der Satz: „Der Mensch hat das Alter seiner Gefäße.“ Dieser Anschauung zufolge altert also primär und allen anderen Organen voraneilend das Gefäßsystem; daraus resultiert eine allmählich immer mangelhafter werdende Blutversorgung speziell auch der lebenswichtigen Organe; infolgedessen sollen diese sekundär einer fortschreitenden funktionellen und anatomischen Involution verfallen, und damit schließlich der physiologische Tod des Organismus herbeigeführt werden.

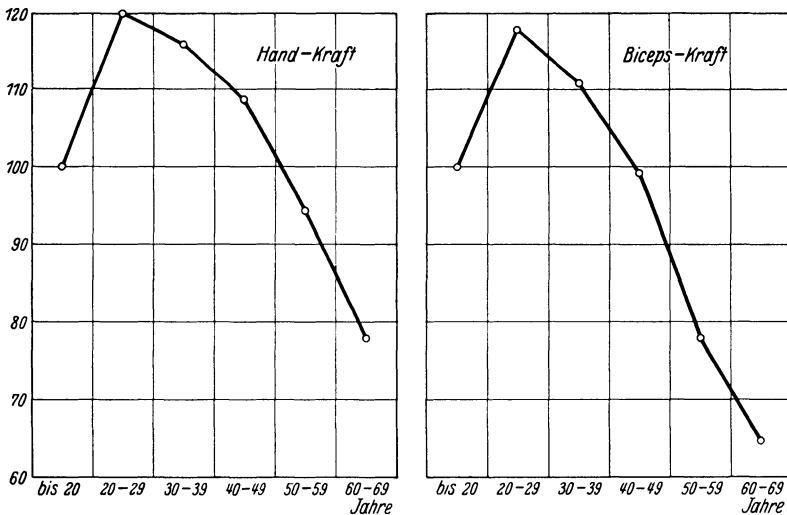
Andere wieder verlegen den primären und dominierenden Alternsvorgang in das Nervensystem. Ausgehend von seinen Beobachtungen über die mit fortschreitendem Alter zunehmende Pigmenteinlagerung in die Ganglienzellen des Rückenmarks und des Gehirns hat namentlich Mühlmann eine derartige Auffassung vom Wesen des Alterns der hochdifferenzierten Organismen vertreten. Seiner Theorie nach kommt es infolge von Pigmenteinlagerungen mit fortschreitendem Alter schließlich zu einer Verschlackung der Ganglienzellen mit allmählicher Vernichtung ihrer Funktion. Infolgedessen werden mit zunehmendem Alter die den verschiedenen Organen zugehenden und zukommenden — auch „trophischen“ — nervösen Impulse immer schwächer und seltener und daraus resultieren schließlich die Erscheinungen der Altersinvolution.

Weit verbreitet und namentlich in neuerer Zeit sehr propagiert ist die Vorstellung, daß eine primäre Involution der Keimdrüsen den Alternsvorgang des ganzen Organismus nach sich ziehe. Auf Grund dieser Auffassung ist die Lehre von der Verjüngung (Steinach) ausgebaut worden, welche den Standpunkt vertritt, daß es möglich sei, durch künstlichen Ersatz der altersatrophischen Keimdrüsen oder ihrer Hormone den Alternsprozeß des ganzen Organismus gewissermaßen wieder rückgängig zu machen.

Diesen Vorstellungen gegenüber, welche also den Schwerpunkt des Alternsgeschehens im hochdifferenzierten Organismus auf ein Organsystem beschränken wollen, steht eine zweite Auffassung: Ihr zufolge altern die einzelnen Organe gleichzeitig und harmonisch, indem jedes einzelne Organ und Gewebe einem gleichen für den ganzen Organismus geltenden durch die individuelle Konstitution und Artzugehörigkeit gegebenen Alternsgesetz folgt. Das vorgelegte Material sollte nachweisen, daß in der Tat ein gleichgeartetes Alternsgesetz für sehr verschiedene Gewebe gültig ist. Wenn gegenwärtig die Lehre von der Heterochronie des Alterns sich weitgehender Geltung erfreut, so wollen wir zugeben, daß jedes Organ in der ihm eigentümlichen Weise altert. Wir

Tabelle XIII.

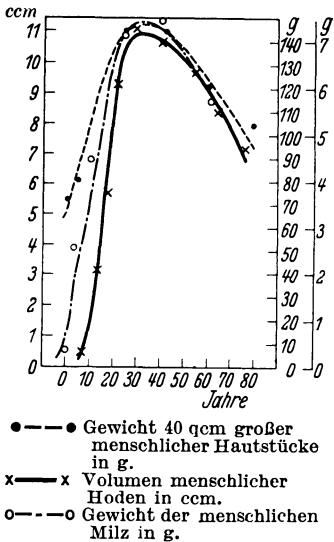
Hand- und Bicepskraft in Relativwerten nach Ufland.



können aber nicht anerkennen, daß die Alternsvorgänge in einem Gewebe gewissermaßen diejenigen in anderen Geweben induzieren. Um diesen ablehnenden Standpunkt zu begründen, zeige ich noch zwei Diagramme, das erste (XIII) aus dem Bereich der dynamischen, das zweite aus dem der statischen Altersforschung: nachdem früher schon Quetelet, Reijs, Dementjew und Schochrin ähnliche Untersuchungen angestellt hatten, hat neuerdings I. M. Ufland systematische Untersuchungen über den Einfluß des Lebensalters auf die Kraft verschiedener Muskelgruppen angestellt. Die Untersuchungen wurden systematisch an rund 4000 Arbeitern durchgeführt. Sie zeigen, daß alle Muskelgruppen den Höhepunkt ihrer Kraft im Alter von 20—29 Jahren erreichen. Mit dem 30. Lebensjahre beginnt eine unentwegt fortschreitende Kraftabnahme. Die vorgezeigte Kurve erläutert in Relativwerten für die Handkraft und Bicepskraft die geschilderte Tatsache.

Das zweite Diagramm (XIV) zeigt das Gewicht 40 qem großer menschlicher Hautstücke in Gramm, das Volumen menschlicher Hoden in Kubikzentimeter und das Gewicht der menschlichen Milz in Gramm. Die Hautstücke entstammen alle der gleichen Körperregion und wurden nach einem hier nicht näher zu schildernden Verfahren präpariert. Das Volumen der Hoden ist errechnet auf Grund uns von Herrn Professor Grauhan zur Verfügung gestellten Materials, aus den uns gegebenen in vivo bestimmten Längen und Breitenmaßen von 320 Testes (Näherungsweise als Rotationsellipsoid berechnet). Die Daten über die Milz sind der klassischen Arbeit von T. Hellmann über die Altersanatomie

Tabelle XIV.



der menschlichen Milz entnommen. Auf dem hier gezeigten Diagramm sind die aus diesen Daten erhaltenen Alterskurven für die Evolution und Involution der menschlichen Haut, des menschlichen Hodens und der menschlichen Milz den Altersklassen entsprechend zusammengefaßt. Die Kurven laufen überraschend gleich. Sie machen es sehr unwahrscheinlich daß z. B. die Involution der Testes den Altersprozeß des ganzen Organismus und damit auch der beiden hier verglichenen Organe (Haut und Milz) determinieren soll. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß selbst der völlige Ausfall der Hoden die Lebensdauer und den Altersprozeß nicht wesentlich zu beeinflussen braucht. Die Kastratensekte der Skopzen erreicht nachweislich ein sehr hohes Lebensalter.

Ich sehe es nicht als meine Aufgabe an, in diesem Zusammenhange auf die viel diskutierten Verjüngungsexperimente von Steinach, Voronoff und anderen einzugehen. Bei kritischer Betrachtung der sogenannten „Verjüngungserfolge“ ist vielfach nicht mit genügender Schärfe zwischen Erotisierung und wirklicher Verjüngung unterschieden. Bewiesen scheint mir bisher nicht, daß die schicksalsmäßigen Wandlungen der Struktur unseres Organismus, wie ich sie Ihnen geschildert habe, in ihrem Ablauf rückgängig gemacht werden können. Es handelt sich bestenfalls um eine vorübergehende „Protoplasmaaktivierung“ der germinativen Gewebe. Romeis weist nach, daß z. B. auch durch Leberimplantation sogenannte Verjüngungssymptome auftreten.

Es soll mit meinen Ausführungen nicht bestritten werden, daß es unter besonderen — krankhaften Umständen ein disharmonisches „heterochronisches“ vorzeitiges Altern einzelner Organe oder des Organsystems gibt. Derartige Ereignisse gehören nicht in das Gebiet der Physiologie, sondern das der Pathologie des Alterns. Diese Zustände krankhaften Alterns sind einer symptomatischen Ersatztherapie durch Sexualhor-

mone in gewissem Grade für die Dauer der Behandlung zugänglich. Ihre Erfolge können aber nichts aussagen zu dem Problem, ob die physiologischen Alternsvorgänge, wie ich sie Ihnen geschildert habe, reversibel sind. Das physiologische Altern des Organismus stellt einen harmonischen Vorgang dar, in welchem die einzelnen Körperbestandteile nach einem bestimmten, dem einzelnen Individuum durch seine Konstitution und Artzugehörigkeit gegebenen Gesetz neben und miteinander altern.

Eine würdigere Aufgabe als dem Trugbild einer widernatürlichen Renaissance des gealterten Einzelindividuums durch sogenannte Verjüngungsmethoden nachzujagen, sehe ich für den Arzt darin, durch Verbreitung der Erkenntnis von der Irreversibilität der Altersveränderungen der weiteren Vergrreisung unseres Volkes in seinem Wirkungskreis entgegenzuarbeiten.

Eine Zukunftsaufgabe für die dynamische Altersforschung scheint mir darin zu liegen, die Grenzen der Leistungsfähigkeit jeder Alterstufe richtig abzustecken und damit einen Baustein zu liefern für eine physiologische Arbeitsökonomie der gesamten Volkskraft.

#### Literaturverzeichnis.

Übersichtswerke mit ausführlicher Literatur.

1. Korschelt: Lebensdauer, Altern und Tod, Jena: Gustav Fischer 1924.
2. Rössle: Wachstum und Altern, München: J. F. Bergmann 1923.
3. Romeis: Altern und Verjüngung, Leipzig: Kabitzsch 1931.

Eigene Arbeiten:

1. Bürger und Müller: Z. exper. Med. **25**, H. 5/6.
2. Bürger und Schlomka: Z. exper. Med. **55** (1927), **58** (1928), **61** (1928), **63** (1928) und Klin. Wschr. **1928**, Nr 41, 1944.
3. Gerritzen: Z. exper. Med. **85** (1932).
4. Keuenhof: Z. exper. Med. **1934**.

#### Aussprache.

Herr Büttner (Kiel):

Zu dem Referat von Herrn Professor Schröder möchte ich einige Ausführungen machen, die sich auf das Verhalten des Stoffwechsels und des Blutapparates bei normaler und krankhafter Ovarialfunktion beziehen (Tabelle). Die Tabelle gibt über die einzelnen Daten kurz Auskunft:

Der Grundumsatz schwankt während des Zyklus nur um wenige Prozent; die höchsten Werte findet man um die Zeit der Ovulation, die niedrigsten am Ende des Funktionsgangs. Die spezifisch-dynamische Wirkung macht keine Schwankungen durch. Die KH-Toleranz ist während der Menstruation im Vergleich zu ihrer Höhe im Intervall herabgesetzt; eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage zur Zeit des Zykluswechsels wird aber nicht allgemein zugegeben. Der Abfall des Gesamtcholesterins im Blut während der Menstruation kommt zustande durch eine Verminderung des freien Cholesterins; pathologische Werte (z. B. bei Ikterus usw.) werden durch den Zykluswechsel nicht erheblich beeinflusst. Die übrigen Daten, die die Zyklusveränderungen betreffen, bedürfen keines Kommentars.

Bei der generativen Ovarialinsuffizienz (zu seltene Regel bzw. Amenorrhoe) liegen die Grundumsatzwerte im allgemeinen etwas unter 0, auch in den Fällen, die keinen Anhalt für eine primäre Schilddrüseninsuffizienz bieten. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist häufig erniedrigt; jene

Fälle, bei denen eine Adipositas mit hypophysärer Verteilung des Fettes hinzukam, sind als „Formes frustes“ der Dystrophia adiposo-genitalis beschrieben worden. Die Calciumwerte liegen häufig an der oberen Grenze der Norm.

Bei der geschlechtsreifen Frau wird durch die Kastration der Grundumsatz häufig herabgesetzt, wenigstens zu Anfang; später kehrt er zur Norm zurück. Die Herabsetzung beruht mit größter Wahrscheinlichkeit nicht auf dem Ausfall eines eigenen stoffwechselwirksamen Hormons des Ovars, sondern auf einer Korrelationsstörung innerhalb des endokrinen Systems.

Die Zufuhr von Follikelhormon beeinflusst wohl den Stoffwechsel des isolierten Uterus im Sinne einer Steigerung des O₂-Verbrauches; aber diese Steigerung genügt nicht, um sich in einer Erhöhung des Grundstoffwechsels beim Menschen auszudrücken. Auch die spezifisch-dynamische Wirkung wird durch Follikulin nicht verändert, ferner der Blutzucker nicht, der Cholesteringehalt des Blutes keineswegs in jedem Fall. Auffallend ist die Wirkung des Follikulins auf den Blut- und Zirkulationsapparat. Die früher häufig beobachtete Blutdrucksenkung ist wohl unspezifisch; sie tritt nach peroraler Follikulinzufuhr nicht auf. Ein positives Endothelsystem ist durch Follikulin negativ zu machen; man hat geradezu von einem Parallelismus zwischen dem Follikelhormongehalt des Blutes und dem Verhalten des Endothelsymptoms gesprochen, wie er sich auch während des Zyklus offenbar manifestiert. — Im Tierversuch verlängert Follikulin die Gerinnungszeit des Blutes; diese Tatsache steht recht im Einklang mit den in der englisch-amerikanischen Literatur bis in die neueste Zeit veröffentlichten guten Erfolgen der Follikulintherapie bei der Hämophilie. Zur eigenen Stellungnahme fehlen uns Gynäkologen leider sowohl Material wie Erfahrung.

Ich habe mich dann auf Veranlassung meines Chefs an der Kieler Frauenklinik mit der Frage beschäftigt, ob bei dem Krankheitsbilde der vegetativen Ovarialinsuffizienz (kleiner, starrer, schlecht turgeszierter Uterus, normales oder nicht wesentlich gestörtes Regeltempo) bestimmte extragenitale Veränderungen, nämlich solche am vegetativen Nervensystem, am Stoffwechsel oder in der Funktion des endokrinen Systems vorhanden sind. Beraten hat mich liebenswürdigerweise Herr Oberarzt Dr. Tiemann von der Med. Univ.-Klinik in Kiel, dem ich auch an dieser Stelle dafür herzlich danke. Es wurden nur körperlich sonst vollkommen gesunde Personen untersucht. Man prüfte: die Erregbarkeit des sympathischen N.S. an der Puls-Blutdruckkurve nach intravenöser Adrenalininjektion, diejenige des parasympathischen N.S. an der Pulskurve und der Speichelmenge nach intravenöser Pilokarpininjektion, ferner Grundumsatz, spezifisch-dynamische Wirkung, die Wasserausscheidung im Wasserversuch mit und ohne Hypophysininjektion, endlich Kalium- und Calciumgehalt des Blutes.

Das Ergebnis der Untersuchungen war folgendes: Der Grundumsatz war normal; der Durchschnittswert lag etwas unter 0.

Die spezifisch-dynamische Wirkung erwies sich in einzelnen Fällen als erniedrigt bzw. verzögert, meist jedoch als völlig normal.

Die Werte, die sich aus den Adrenalin- und Pilokarpinversuchen ergaben, lagen meist im Bereich der Norm, sowohl an deren unterer wie an der oberen Grenze, die gelegentlich auch überschritten wurde. Gesetzmäßige Abweichungen von der Norm fanden sich nicht.

Genau so verhielten sich Kalium- und Calcium-Blutspiegel.

Die Wasserausscheidung war normal; drei Einheiten Hypophysin bewirkten durchweg eine Verzögerung der Wasserausscheidung um 3 bis 4 Stunden.

Injektionen von Follikulin (Menformon-Degewop), in Summa etwa 10000 bis 30000 M.E., ließen die vorher gefundenen Werte im allgemeinen unverändert; jedenfalls wurde keine regelmäßige Beeinflussung festgestellt. —

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß, wenn bei der vegetativen Ovarialinsuffizienz die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems verändert ist und wenn Störungen im Zusammenspiel der endokrinen Drüsen bestehen, die angewandten klinischen Methoden nicht dazu ausreichen, gesetzmäßige Abweichungen von der Norm nachzuweisen. Richtunggebend bei der Diagnosestellung und bei der Bewertung einer Therapie bleibt daher das klinische Bild.

Herr Professor A. Schittenhelm (Kiel):

Die Verabreichung von männlichem Sexualhormon „Proviron“ bei Patienten mit Keimdrüseninsuffizienz auf anatomischer oder funktioneller Basis bringt die bei dieser Insuffizienz bestehende Spontankreatinurie zum Verschwinden.

Bei Kombination mit degenerativen Muskelerkrankungen tritt der Provironerfolg nicht ein.

Neben dem objektiven Erfolg konnte aber bei allen Patienten ein sehr deutlicher subjektiver Erfolg erzielt werden. Die gesteigerte Leistungsfähigkeit und die größere seelische und körperliche Vitalität nach der Hormonbehandlung war der sichtbare Ausdruck des Erfolges. Dieser Erfolg kam auch bei den Kranken zum Vorschein, bei denen infolge der gleichzeitigen degenerativen Muskelerkrankung kein gänzlich Verschwinden des Kreatins aus dem Harn zu erzielen war.

Die Ergebnisse der Progynonbehandlung bei klimakterischen Frauen ist nicht so eindeutig. Einige zeigten eine Abnahme oder ein Verschwinden des Kreatins aus dem Harn, andere nicht. Subjektiv haben sie sich aber alle erheblich gebessert, das gilt besonders auch für die Erscheinungen begleitender Arthritis.

Überhaupt scheint die endokrine Arthritis bei der klimakterischen Frau ein dankbares Feld für die Progynonbehandlung zu sein.

Bemerkenswert sind zwei Beobachtungen. Einmal verschwand bei einer Frau die Kreatinausscheidung nach Proviron, ein anderesmal beim Mann nach Progynonzufuhr. Eine Erklärung dieses Verhaltens ist vorerst nicht zu geben.

Herr Buschbeck (Würzburg):

An der Würzburger Frauenklinik sind wir seit 1 $\frac{1}{2}$  Jahren bemüht, eine neue Form der Therapie mit Ovarialhormonen auszubauen, die in größerem Maße als bisher den Fortschritten in der Biologie der weiblichen Sexualhormone gerecht wird, wie wir sie heute von Herrn Professor Butenandt gehört haben. Wir überblicken z. Z. ein Material von rund 140 Fällen, aus denen nur das Wesentlichste mitgeteilt werden soll.

Die Grundlage für unsere Dosierung bilden die Ergebnisse von Versuchen an der menschlichen Kastratin, die von Kaufmann-Berlin, von mir in Würzburg und anderen vorgenommen worden sind und auf die schon von Herrn Butenandt und Herrn Siebke hingewiesen wurde. Nach ihnen muß man annehmen, daß normalerweise vom weiblichen Körper während eines Zyklus 2- bis 300 000 Mäuseeinheiten (1 bis 1,5 Millionen internationale Einheiten) Follikelhormon und etwa 100 klinische Einheiten Corpus luteum-Hormon verwandt werden. Daß diese Hormondosen tatsächlich zum Aufbau eines vollständigen endometranen Zyklus genügen, konnte ich an über 40 künstlichen Menstruationen beweisen, die ich bei kastrierten und sekundär amenorrhöischen Frauen nach Injektion dieser Hormonmengen auftreten sah. Mit Progynon allein, also ohne Corpus luteum-Hormon, konnte ich ebenfalls etwa 30mal menstruationsähnliche Blutungen hervorbringen, die jedoch nach dem histologischen Befund als Blutungen aus einer Proliferationsschleimhaut aufgefaßt werden müssen.

Dauerresultate waren mit beiden Methoden jedoch nur vereinzelt zu erzielen.

Recht ermutigend waren dagegen die Resultate bei pathologischem Ablauf der Menstruation. So gelang es, in zahlreichen Fällen zu schwache,

zu schmerzhaften, zu lang dauernden, ja in einzelnen Fällen zu seltenen Regelblutungen zu normalem Ablauf zu bringen. Bei all diesen Krankheitsbildern darf die Hormoninjektion nur in strenger Anlehnung an den körpereigenen Zyklus, also innerhalb der ersten 14 Tage nach Regelbeginn erfolgen, da sonst Störungen auftreten. Die Dosierung ist für die einzelnen Krankheitsbilder noch nicht endgültig festgelegt, jedoch dürften nach meinen bisherigen Erfahrungen etwa 50000 M.E. pro Zyklus im allgemeinen genügen. Mit diesen hohen Follikelhormondosen lassen sich jetzt auch schwerste klimakterische Ausfallserscheinungen fast restlos zum Verschwinden bringen, wobei die günstige Wirkung auf das Allgemeinbefinden, die Erzielung eines ruhigen Schlafes usw. hervorgehoben werden soll. Auch mehrere Fälle von Pruritus vulvae konnten durch eine Hormonbehandlung (unter Umständen in Verbindung mit Kalk) ganz erheblich gebessert werden.

Diese neue Therapieform ist naturgemäß noch zu jung, als daß man schon heute endgültige Indikationen und Dosierungsschemata aufstellen könnte. Aber wir gewinnen vielleicht aus den bisherigen Ergebnissen Fingerzeige zu neuen Wegen der Therapie. Als wir in zwei Fällen nach hormonaler Behebung der Menstruationsstörung den Eintritt einer Gravidität beobachteten, sind wir bewußt dazu übergegangen, Sterilitäten einer Hormontherapie zu unterziehen. Erfolge bleiben abzuwarten.

Jedenfalls scheinen wir doch heute in der Lage zu sein, mit den neuen, höchstkonzentrierten Hormonpräparaten mit voller Wirksamkeit in das Geschehen des weiblichen Organismus eingreifen zu können. Welche Auswirkungen sich hieraus einmal für die Behandlung nichtgynäkologischer Erkrankungen ergeben, läßt sich natürlich nicht übersehen. Einige Ansätze konnte ich bisher auf ophthalmologischem Gebiet beobachten. Gerade für die Innere Medizin scheint sich mir hier ein weiteres Neuland zu öffnen.

Herr Max Ratschow (Altona):

An der Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Altona bestimmen wir bei Männern Follikulin und auch Androkinin im Harn, um die Ruhebilanz der Hormonausscheidung bei bestimmten Krankheiten vergleichen zu können. Der Freundlichkeit von Herrn Professor Schröder, Kiel, dem wir auch an dieser Stelle nochmals unseren Dank dafür aussprechen möchten, verdanken wir es, daß ein Assistent der Abteilung (Herr Aldenhoven) die Methodik an der Kieler Frauenklinik erlernen durfte.

Die vorliegenden Ergebnisse reichen für eine zusammenfassende Mitteilung noch nicht aus. Unter den Einzelbefunden war uns besonders aufgefallen, daß Männer mit vegetativer Stigmatisation (vom *Ulcus ventriculi* bis zum schweren Vasomotorismus) auffallend niedrige Follikulinmengen im Harn ausschieden. Die Bestimmungen erfolgten in der Urinmenge von 4 Tagen. Die gefundenen Werte schwankten zwischen 5 und 18 M.E. Den gleichen Befund erhoben wir bei konsumierenden Krankheiten, vor allem bei Tbc. Diese Befunde veranlassen uns auf Grund der von Herrn Butenandt dargelegten Beziehungen zwischen Fettstoffwechsel und Hormonausscheidung zu folgenden Fragestellungen.

1. Ist gebildetes und zur vollen Wirksamkeit gelangtes Hormon bei seiner Ausscheidung noch biologisch unverändert wirksam?

2. Welche Rolle spielen die von Herrn Butenandt erwähnten verwandten Produkte bei einer Ruhebilanz?

3. Können sich bestimmte vegetative Störungen im Körper dadurch charakterisieren, daß es auf dem Wege von den Sterinen über die Zwischensubstanzen zu dem vollwertigen Sexualhormon zu einer Bildungshemmung kommen kann?

4. Können Störungen der Ernährung, insbesondere solche, die durch Fehlen der Edelfette Mangelstörungen im intermediären Fett- und Sterinstoffwechsel hervorrufen, für nachweisliche Hormonbildungsstörungen verantwortlich gemacht werden? Ein entsprechender Mechanismus wäre dann auch bei der Kriegsamorrhoe zu erwägen.

## XXXVIII.

## Über Diverticulosis des Darmes.

Von

Professor Hans Curschmann (Rostock).

Ich will heute nicht von jenen vereinzelt, kleineren echten oder unechten Divertikeln des Darmes sprechen, die jeder Anatom und röntgenologische Kliniker als Nebenbefunde kennt, sondern von der Diverticulosis des Darmes als Krankheit. Sie ist in Hand- und Lehrbüchern der inneren Medizin bisher zu kurz gekommen. Auch bei N. Ortner und M. Matthes findet sich kaum ein Wort darüber: beide erwähnen — übereinstimmend — nur einmal das Auftreten von abszedierender Pericolitis im Sigmaabschnitt als mögliche Divertikelfolge. Von den Internisten würdigen fast nur G. von Bergmann und Hegler Häufigkeit und relative Schwere der Diverticulosis und Diverticulitis in vollem Umfang, während Chirurgen, Anatomen und Röntgenologen die Diverticulosis schon lange kennen. Denn es gibt zweifellos nicht wenige Fälle, deren subjektive und objektive Krankheit im wesentlichen auf Divertikel des Darmes zurückzuführen ist; vor allem auf die oft beschriebenen Divertikel des Duodenums und Jejunums. Über sie werden mein Röntgenologe Dr. Böhme und Hans Schmidt ausführlich berichten. Ich verweise auf ihre Arbeit. Dr. Böhme fand an den Kranken der Medizinischen Klinik und der Medizinischen Poliklinik (Professor Ganter) von 1928—1933 nicht weniger als 45 Fälle von Duodenal- und Jejunaldivertikeln; nach Ausschaltung kleiner und kleinster (11) blieben noch 34 Fälle von Diverticulosis. Seit man sie kannte und suchte, häuften sie sich: 1928 fand man nur einen Fall, 1931 und 1932 16, bzw. 10! Bei weitem am häufigsten (27mal) sassen diese Divertikel an der Pars descendens, auch noch oft (9mal) in der Pars inferior des Duodenums, seltener in den übrigen Abschnitten des Zwölffingerdarmes und Jejunums. Oft (17mal) handelte es sich nur um ein Divertikel; aber bei 13 Patienten wurden zwei oder drei, bei 2 Patienten sogar multiple, fast unzählbare Divertikel gefunden. Ihre Größe schwankte zwischen der des Kirschkerns bis zu der eines Hühnereies.

Diese Divertikel waren natürlich oft scheinbare Nebenbefunde: viermal bei *Ulcus ventriculi*, dreimal bei *Ulcus duodeni*, zweimal bei *Cholelithiasis* und je einmal bei allerlei anderen gutartigen und bösartigen Leiden der Bauchorgane, des Blutes, des Herzens usw. usw.

Aber in nicht weniger als 15 Fällen war bei genauester Untersuchung zur Erklärung der Beschwerden nichts als jene Divertikel zu finden; man war per exclusionem gezwungen, die gerade in diesen Fällen oft lebhaften abdominalen Störungen auf die Dünndarmdivertikel zurückzuführen. Übrigens verläuft, wie W. Böhme feststellte, diese Diverti-



kulose häufig mit Magensekretionsstörungen: bei fraktionierter Ausheberung fanden sich in 13 Fällen völlige Anacidität, in 9 Fällen Subacidität, nur 7 mal Normacidität. Auch bei der nach einem bis mehreren Jahren erfolgten Nachuntersuchung zeigten die betreffenden Fälle nahezu sämtlich die gleichen Sekretionsstörungen. Sie scheinen also zu dem Bilde der Divertikulose des Zwölffingerdarmes und Jejunums zu gehören.

Was die Beschwerden der Leute anbelangt, so schwanken sie sehr: uncharakteristische Magen- und Leibschmerzen, Blähungen und deren Retention, Kollern im Leibe und anderes mehr werden geklagt. Meist ist der Stuhl angehalten; sehr selten von Diarrhoen unterbrochen. Blut fanden wir nicht in Stuhl. In manchen Fällen, besonders den später zu erwähnenden mit Stenosen komplizierten, standen Erbrechen und andere Symptome hochsitzender Stenose im Vordergrund.

Was das Geschlecht anbelangt, so waren Frauen und Männer gleich beteiligt (18:16). Bemerkenswert war der Altersaufbau. Wie auch bei den später zu erwähnenden Divertikeln der unteren Darmabschnitte fiel uns das Überwiegen der älteren Patienten auf: neun standen im Alter zwischen 50 und 60, zehn zwischen 60 und 70 Jahren, einer war 79jährig. Zwischen 40 und 50 waren sieben Patienten, zwischen 28 und 40 nur fünf. Das Überwiegen der Senilen und Präsenilen ist auch anderen Autoren bereits aufgefallen. Diese Tatsache macht es begreiflich, daß die Kranken uns häufig mit der Diagnose Carcinom, meist des Magens, zuzugingen. Sieben von unseren Kranken kamen mit diesem durchaus begreiflichen Verdacht in die Klinik. Das kennzeichnet auch die gelegentlich erhebliche Schwere der subjektiven und objektiven Beschwerden und Störungen: Schmerzen, Sodbrennen, Anorexie usw. einerseits, Erbrechen, Obstipation, Abmagerung — gelegentlich hohen Grades, bis zu 30 Pfund! —, andererseits kommen nicht selten vor.

Auch wir haben eine Reihe von Fällen beobachtet, in denen die Divertikel deswegen Beschwerden machen mußten, weil sie ausgesprochene Neigung zur längeren Retention von Darminhalt, auch des Kontrastmittels, zeigten. In etwa acht Fällen ließ sich diese ungenügende Entleerung der Divertikel genau verfolgen; in einem Fall blieben die multiplen Divertikel bis 7 Stunden lang gefüllt. Um Funktion und Zustand des muskulären und Schleimhautzustandes der Divertikel zu erkennen, wurde einerseits auf das Schleimhautrelief sorgfältig geachtet. Andererseits wurde nach der Methode meines Mitarbeiters Fr. Berner durch intravenöse Injektion von Pituglandol (4 Vögtlin-Einheiten), die Funktion des Darms und des Divertikels untersucht, nachdem man früher mittels Pilocarpin geprüft hatte. Man kann mit dieser Methode nach Berner differenzierend feststellen: 1. Die Kontraktilität der Divertikelwand, das ist der mehr oder minder spärlichen Muskelbündel, die kerbenartige Einschnürungen hervorrufen. 2. Die abschnürende Wirkung der Muscularis propria an der Durchtrittsstelle des Divertikels und 3. die eventuelle Wirkung der Muscularis mucosae.

Mittels dieser Methodik glaubten meine Röntgenologen in den meisten Fällen die wichtige Frage entscheiden zu können: Liegen nur unkompli-

zierte Divertikel, also eine Diverticulosis, vor? Oder sind bereits sekundäre Entzündungserscheinungen, eine Diverticulitis, vorhanden? Daß die letztere lebhaftere Beschwerden, unter Umständen auch eine Peridiverticulitis hervorrufen kann, leuchtet ein. Übrigens haben wir tumorartige Peridiverticulitis nicht beobachtet, wie sie Ortner, Matthes und andere am Sigmoid beschrieben haben. Dagegen haben wir in zwei Fällen eigenartige Darmstenosen infolge der Diverticulitis im Duodenum beobachtet; beide Kranke, ältere Frauen, kamen ad exitum. In beiden Fällen war ein maligner Tumor auszuschließen. Der Mechanismus dieser Stenosen war nicht ganz klar; wahrscheinlich waren sie das Produkt schwerer entzündlicher Prozesse des Darmes im Bereich der Divertikel.

Was den Verlauf dieser Divertikel des oberen Dünndarmes anbelangt, so hat mein Oberarzt Dr. Böhme durch Nachuntersuchungen möglichst aller in den letzten 5 Jahren beobachteten Fälle folgendes festgestellt: Sofern die Leute in ganz wenigen Fällen nicht an irgend einem anderen Leiden oder an einer seltenen, schweren Komplikation der Diverticulosis sich verschlechtert hatten oder gar zum Tode gekommen waren, ließ sich feststellen, daß meist keine Progression der Beschwerden, sondern viel häufiger erhebliche Besserungen und Remissionen, zum Teil mit starken Gewichtszunahmen, stattgefunden hatten; besonders dann, wenn man die Leute diätetisch und mit Atropinderivaten behandelt hatte.

Außer diesen 34 Fällen von vorwiegend duodenal lokalisierten Divertikeln haben wir nun neuerdings noch eine Reihe anderer Fälle gesehen (etwa acht im ganzen), in denen die Divertikel ganz allgemein über den Dünndarm oder auch den Dickdarm verteilt waren; und zwar in sehr zahlreichen kleineren und größeren Ausstülpungen. Auch diese Leute, meist Männer, standen fast sämtlich im Rückbildungs- bzw. Greisenalter. Alle waren subjektiv und objektiv ziemlich oder sehr schwerkrank und erweckten meist den Verdacht eines irgendwo lokalisierten Carcinoms.

Hören Sie z. B. folgenden Fall: 53jähriger Eisenbahner. Familienanamnese ohne Belang. Selbst nie ernstlich krank gewesen außer Brustquetschung an Laderampe 1917; mit 20 Jahren Lues, gut behandelt. Seit ca. 1 Jahr fühlt sich Patient sehr schwach, ist müde, magert ab, trotz leidlichen Appetits. Eigentliche Schmerzen hatte Patient nicht, aber unregelmäßigen Stuhl und Blähungsbeschwerden; mehr Obstipation als Durchfälle. Sein Allgemeinzustand wurde so schlecht, daß er seit 30. August 1933, das ist seit einem halben Jahre vom Dienst als Schaffner beurlaubt wurde. Er wird vom Arzt mit dem Verdacht eines okkulten Carcinoms geschickt.

Befund (20. Februar 1934): Ausgesprochene Kachexie, Eindruck schwerer Krankheit, am ehesten eines Carcinoms. Brustorgane (auch röntgenologisch) ohne besonderen Befund. Blutdruck niedrig: 110/65 mm Hg. Nirgends Drüenschwellungen. Der Bauch ist deutlich meteoristisch gebläht, dabei weich. Tumoren und Resistenzen nicht fühlbar. Lokalisierter Druckschmerz fehlt; nur allgemein wird Druck im Bauch als empfindlich angegeben. Leber und Milz o. B. Keine Hernie. Rectaluntersuchung o. B. Blutuntersuchung: Hgl. 75%, Rote 3800000, Leukocyten 5900, F. I. 0,98. Rote o. B. Leukocyten Neutr. segm. 55%, stabk. 3, Lymphocyten 35, eos. 3, Monocyten 2, Baso 2%. Senkung: 5 mm in der Stunde. Blut-Wassermann negativ.

Stuhl von normaler Konsistenz und Farbe, kein Blut.

Magensekretion bei fraktionierter Ausheberung: Fehlen der freien HCl; HCl-Defizit max. — 68. Acid. max. 27; keine Milchsäure. Urin ohne pathologischen Befund.

Der objektive Befund war also denkbar uncharakteristisch und erklärte den schlechten Zustand nicht.

Die Röntgenuntersuchung ergab folgendes: Es bestand der Befund einer Antrumgastritis. Bulbus duodeni schräg gestellt, ohne sichere Veränderungen. Hinter dem Bulbus duodeni befinden sich am oberen horizontalen Ast und dem absteigenden Ast drei taubenei- bis kleinapfelgroße Divertikel von glatter Begrenzung; am aufsteigenden Ast ist noch eine solche Ausstülpung von etwa Haselnußgröße sichtbar. In den übrigen Dünndarmabschnitten befinden sich noch zahlreichere kleinere und größere derartige Divertikel. Die Zahl der gut nachweisbaren Divertikel beträgt etwa 20!

In diesem Falle handelte es sich also um einen älteren Mann mit ganz uncharakteristischen Beschwerden und ausgesprochener Kachexie, bei dem der Befund eine Antrumgastritis mit Anacidität und vor allem massenhaft größere und kleinere Dünndarmdivertikel ergab. Der letztere Befund war derartig eindrucksvoll, daß man an einen Zusammenhang zwischen der subjektiven und objektiven Krankheit des Patienten und der Diverticulosis unbedingt glauben möchte.

Ein anderer Fall war Objekt der Begutachtung betreffend K.D.B.

Ein ehemaliger Sergant hatte im Kriege angeblich Ruhr durchgemacht und einmal einen Analprolaps. Seitdem scheinbar immer kolitische Beschwerden. Seit etwa 3 Jahren Analfistel. Patient klagt vor allem über seine Fistel und sonstige Stuhlbeschwerden; es kämen nur „kleine Knollen“. Auch habe er oft Schmerzen in der linken Bauchseite.

Befund: Mittelgroßer Mann in gutem Zustand, normalen Kreislauf- und Lungenbefund. Keine Zeichen alter Tuberkulose. Blutbefund völlig normal. Senkung 3 mm in der Stunde. Nervenbefund normal, desgleichen Harn. Im Stuhl etwas Blut (Fistel!), kein Fett, keine Stärke, keine Muskelfasern oder Bindegewebe.

Bauch in Thoraxhöhe. Im Verlauf des Colon transversum und descendens sind „harte Resistenzen“ fühlbar, die auf Druck schmerzhaft sind. Leber und Milz o. B.

Die Röntgenuntersuchung ergab: Normaler Befund am Magen und Dünndarm. Nach Defäkation zeigt das Relief des Dickdarmes kein krankhaftes Schleimhautbild. Am Übergang von Colon descendens ins Sigma findet sich eine Reihe von kleineren Divertikeln. Haustrierung auch dort kleinwellig, Relief nicht verstärkt. Bei Lufteinblasung füllen sich die kleinen Ausstülpungen ebenfalls; auch hierbei keine besonderen Veränderungen des Reliefs. Prüfung der Motilität ergibt stark verzögerten Transport ins untere Descendens bis etwa in die Gegend der Divertikel. Hier erfolgt ein „Stop“ der Bewegung.

Diagnose: Diverticulosis im Bereich des unteren Colon descendens und im oberen Sigma. Anscheinend hierdurch Beeinträchtigung der Darmmotilität. Dabei fehlt sichtbare Irritation der Schleimhaut in der Umgebung. Der Röntgenologe schließt daraus, daß die Beschwerden des Patienten mit dieser Divertikulosis zusammenhängen können; vielleicht auch die Abszeß- und Fistelbildung. Auch die proktogene Obstipation und der Stop der ablaufenden Colonbewegung wären ebenfalls wahrscheinlich durch die Divertikel zu erklären; zumal nichts von einer bestehenden oder überstandenen echten Colitis nachweisbar sei. Eine K.D.B. bezüglich der Divertikulose wurde natürlich negiert.

Bei diesem Patienten bestand also eine multiple Diverticulosis der unteren Dickdarmabschnitte, die ohne erkennbare Irritation der Schleim-

haut zu einer nachweisbaren Motilitätsstörung des Darmes geführt hatte. Ähnliche Fälle haben wir noch mehr beobachtet. Ich denke dabei vor allem an einen etwa 62jährigen Agrarier, der vor über 3 Jahren mit dem Verdacht des Colocarcinoms zu mir kam. Auch er hatte nichts als multiple Divertikel im Sigmoid und auf sie zu beziehende erhebliche Beschwerden vom Typ der proktogenen Obstipation.

Bezüglich der Anatomie der Diverticulosis und Diverticulitis verweise ich auf die Arbeit von Böhme und Schmidt, die besonders die Gefäßversorgung der Divertikel berücksichtigt. Über die Pathogenese dieser Darmausstülpungen kann ich der Kürze halber nur das eine sagen: sie ist nicht völlig klar und noch Objekt der Diskussion. Mit Kirchner und Nordmann nehme ich an, daß die Divertikel alle aus einer angeborenen Anlage entstehen, und, daß ihre Praedeleksionsitze, z. B. der in der Gegend der Vaterschen Papille und am Sigmoid sich aus bestimmten anatomischen und funktionellen Umständen ergeben. Die besondere Häufigkeit der Diverticulosis im Praesenum und Senium ist, wie die der Enteroptosen und Hernien, durch Fettschwund, Altersobstipation und Lockerung und Schwächung des Bindegewebeapparates zu erklären.

Zweck meiner Bemerkungen war, auf das subjektive und objektive Krankheitsbild der Diverticulosis und Diverticulitis des Darmes hinzuweisen, auf ihre relative Häufigkeit, ihre anfängliche Verkennung in fast allen Fällen (Carcinomverdacht) und ihre röntgenologisch leichte Feststellbarkeit.

Über die Therapie werde ich mich an anderer Stelle äußern; nur eins sei bemerkt: außer dem einen Stenosenfall haben wir keinem der vielen Kranken zur Operation der Diverticulosis raten müssen.

### XXXIX.

## Nebenniere und Wachstum.

Von

Privatdozent Dr. Hans Lucke (Göttingen).

Die Annahme, daß von der Nebenniere und zwar von der Rinde ein wachstums- und entwicklungsbestimmender Einfluß ausgeht, wird durch klinische Erkenntnisse nahegelegt. Rindentumoren führen zu überstürzter Entwicklung und sexueller Frühreife. Sehr viel unsicherer sind unsere Kenntnisse über die Frage, ob es auch eine Entwicklungshemmung durch interrenale Insuffizienz gibt.

Dieses Problem an experimentellem Wege anzugehen, ist technisch nicht ganz einfach. Einseitige Nebennierenentfernung bedingt keinen merklichen Funktionsausfall, doppelseitige Exstirpation wirkt in kürzester Zeit tödlich. So mußte nach einer Methode gesucht werden, mit der es gel'ngt, die Funktion der Rinde auf ein Minimum zu drücken, ohne jedoch

die Lebensfähigkeit zu beeinflussen. Wir wissen, daß Entnervung des Organs die Tätigkeit der Marksubstanz sehr stark herabsetzt. So lag es nahe zu untersuchen, ob ein solcher Eingriff auch zu einer funktionellen Minderleistung der Rinde führt. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, daß die durchtrennten Nervenfasern alsbald wieder einwachsen, und damit eine spontane Wiederherstellung der normalen Verhältnisse erfolgt. So mußte versucht werden, die Wirkung des Eingriffes durch Änderung der Technik nachhaltiger zu gestalten. Die Operationen wurden von Herrn Dr. Heydemann an der Göttinger chirurgischen Klinik in der Weise ausgeführt, daß die rechte Nebenniere entfernt wurde. Die linke wurde in der gleichen Sitzung entnervt und mit ihrem Gefäßstiel verlagert, so daß das Hineinwachsen der durchtrennten Nervenfasern zumindest stark erschwert war.

Bei derartig operierten jungen Hunden entwickelt sich ein sehr eindrucksvolles Krankheitsbild, welches man als Nebennierenzergwuchs bezeichnen muß. Das Zurückbleiben im Wachstum ist bei Vergleich mit unbehandelten Geschwistern ohne weiteres zu erkennen, kommt auch gewichtsmäßig deutlich zum Ausdruck. Man kann diese Beobachtung nicht anders deuten, als daß durch die Entnervung neben der Markfunktion auch die Nebennierenrindenfunktion so stark geschädigt wird, daß eine Wachstumshemmung resultiert.

Was aber die Verhältnisse noch besonders interessant macht, ist die Tatsache, daß der Nebennierenzergwuchs mit dem bekannten Bild einer hypophysären Wachstumsstörung wesensgleich ist. Schon bald nach dem Eingriff lassen sich Störungen am Haarkleid nachweisen, an rasierten Körperstellen wachsen die Haare nur unvollkommen nach und haben lanugo-ähnliche Beschaffenheit. Die Entwicklungshemmung ist eine gleichmäßige, die Tiere sind mager bei guter Freßlust und unbeeinträchtigtem Allgemeinbefinden. Bezüglich ihres Kohlehydratstoffwechsels zeigen sie als Zeichen adrener Insuffizienz Tendenz zu Hypoglykämie und erhöhte Insulinempfindlichkeit. Am Knochen fällt neben dem Größenunterschied eine Kalkarmut auf. Bei einem Versuchstier zeigte sich ein Symptom, welches als seltenes Ereignis auch bei menschlicher Vorderlappeninsuffizienz beobachtet worden ist, eine Akromikrie. Der Unterkiefer blieb stärker im Wachstum zurück als der Oberkiefer, so daß die Schneidezähne des Oberkiefers weit über die entsprechenden Zähne des Unterkiefers herübergreifen. Kurz, alle beim künstlichen Nebennierenzerg beobachteten Erscheinungen entsprechen denen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Wie sollen wir diese Dinge deuten? Wir wissen, daß Vorderlappeninsuffizienz zur Atrophie der Nebennierenrinde führt, und daß diese Atrophie durch Zufuhr geeigneter Vorderlappenextrakte verhindert oder rückgängig gemacht werden kann. Dürfen wir sagen, daß es sich bei dem, was sich beim Hypophysenzerg und Nebennierenzerg abspielt, um den gleichen Vorgang handelt, nur daß beim Hypophysenzerg mit dem Vorderlappen das übergeordnete, beim Nebennierenzerg das korrelativ gebundene, ausführende Organ ausgeschaltet ist und zwar in der Form, daß es seine adäquaten Reize wegen der Unterbrechung der vegetativen

Nervenbahn nicht mehr bekommen kann? Die damit geforderte Annahme eines Wachstumszentrums im Gehirn ist nicht eine vage Hypothese, wenn wir uns erinnern, daß bei früh erworbenen oder angeborenen Gehirnanomalien erhebliche Wachstums- und Entwicklungshemmungen auftreten können. Dann müßten wir uns den wachstumssteuernden Einfluß des Hypophysenvorderlappens so vorstellen, daß das Hormon an einem nervösen Zentralgebilde angreift, der weitere Wirkungsweg ginge über das vegetative Nervensystem zur Nebennierenrinde, sie wäre das unter dem Einfluß des hormonal gesteuerten Zentrums arbeitende Organ. Damit käme für das Wachstumshormon ein ähnlicher Mechanismus zustande, wie er bereits für das kontrainsuläre Hormon nachgewiesen werden konnte. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, in diese komplizierten Vorgänge volle Klarheit zu bringen und das, was heute nur Arbeitshypothese sein kann, auf den Boden gesicherter Tatsachen zu stellen. Die experimentelle Definierung eines bisher unbekanntes Krankheitsbildes, des infantilistischen Zwergwuchses interrenaler Genese, wesensgleich mit dem Hypophysenzwerg, eröffnet in dieser Hinsicht neue Vorstellungen und weist neue Wege, die uns der Wahrheit näher bringen können.

## XL.

### Zur Frage der Nebennierenrindenextrakte.

Von

Privatdozent Dr. Hermann Bernhardt (Berlin).

1930 habe ich an der Mayo-Klinik (Rochester, Minnesota, USA.) die ersten therapeutischen Versuche mit dem von Swingle und Pfiffner hergestellten Nebennierenrindenextrakte miterlebt. Sie betrafen vorgeschrittene Addisonkranke und führten fast durchweg zu günstigen, zum Teil sehr eindrucksvollen Ergebnissen. Auf jeden Fall konnte damals mit Sicherheit festgestellt werden, daß der an der nebennierenlosen Katze erprobte Extrakt auch bei der Nebenniereninsuffizienz des Menschen wirksam ist. Seit 1930 sind eine ganze Reihe von Nebennierenrindenextrakten nach der Methode von Swingle und Pfiffner herausgebracht worden: neben dem Cortin besonders das Eucortone (englisch), das Cortihormon (spanisch), Cortigen (ungarisch), Pancortex (deutsch), Cortisupren usw. Seit 1930 habe ich diese Extrakte sowohl klinisch, als auch experimentell auf breiter Basis bearbeitet und dabei besonders das Eucortone, das Cortigen und das Pancortex angewendet.

Die Extrakte werden heute überwiegend dosiert nach der Menge Nebennierenrinde, der 1 ccm des Extraktes entspricht; so entspricht z. B. beim Pancortex 1 ccm = 20 g Nebennierenrinde. Die Herstellung der Extrakte ist heute so weit gefördert, daß sie eiweißfrei sind und auch adrenalinfrei genannt werden können. Bei biologischer Prüfung läßt sich ein Adrenalineffekt nicht erkennen. Die Analyse der Wirkung der Extrakte

geschah durch die Beobachtung am normalen Menschen (resp. am Tier) und am Krankenbett (bei Addison, Addisonismus, Hyperthyreose, Mager-sucht, Kachexie, Rekonvaleszenz, Myasthenia pseudoparalytica usw.).

Im Gegensatz zum Adrenalin, Thyroxin und Insulin gehört der Rindenextrakt zu den Hormonen, die in großen Dosen verträglich sind. Eine Maus von 20 g verträgt 3 ccm Pancortex subcutan am Rücken. Wie beim Follikulin, kommen toxische Erscheinungen bis zu hohen Dosierungen nicht vor, soweit es sich um die neuen eiweißfreien und adrenalinfreien Extrakte handelt. Der Extrakt (Pancortex) wurde in Dosen von 2—8 ccm intravenös bei Normalen und am Krankenbett erprobt. Die faßbaren Veränderungen sind gering. Blutzucker, Blutdruck, Pulsfrequenz, Blutkörperchensenkung, Blutbild, Diurese, Ruhenüchternumsatz werden beim endokrin Gesunden nicht beeinflußt. Ganz selten tritt eine leichte Senkung des Gasstoffwechsels ein. Sie ist häufiger und stärker, wenn ein erhöhter Ruhenüchternwert vorliegt. Regelmäßig aber kommt es zu einer Veränderung des Blutcholesterinspiegels. Die alte These, daß die Rindenextrakte den Cholesterinspiegel beim normalen resp. nebennierengesunden Menschen senken, besteht nicht zu Recht. Bei über 30 Beobachtungen ergab sich weit überwiegend eine Tendenz zum Anstieg, der oft recht erheblich ist und mehrere Stunden anhält (Untersuchung: 1 und 2 und 24 Stunden nach der Injektion! Siehe Tabelle!) Warum die Steigerung in einzelnen Fällen ausbleibt, konnte noch nicht völlig geklärt werden. Stärkere Grade von Leberzellschädigung, Niereninsuffizienz und Hyperthyreose scheinen die Steigerung des Cholesterins zu unterdrücken. Die Beobachtung, daß die Rindenextrakte ganz überwiegend zu einem Anstieg des Blutcholesterins führen, stimmt gut überein mit der Tatsache, daß beim Morbus Addison fast immer sehr niedrige Cholesterinwerte gefunden werden. [Siehe auch meine Veröffentlichung zusammen mit Simpson in *Klin. Wschr.* 1932, S. 2069 und J. Collazo und Mitarbeiter in *Endokrinologie* 13, 189 (1933)].

Bei der klinischen Prüfung bestätigte sich bei drei eigenen Beobachtungen die Wirksamkeit der Extrakte bei bestehender Nebenniereninsuffizienz. In der Dosierung darf man bei schweren Zuständen nicht zögern. Häufige Injektionen mittlerer Dosen (5—20 ccm 2—4mal täglich intravenös) sind besser, als einmalige große Dosen (40—50 ccm). Die Darreichung des Extraktes in einer Infusion von 200—300 ccm 5%iger Traubenzuckerlösung oder Normosallösung mit Zusatz von Sympatol ist sehr zu empfehlen. Ganz allgemein ist bei der Inkrettherapie die langsame, verzettelte Gabe der plötzlichen Zufuhr großer Dosen überlegen, da bei großen Dosen die antagonistische Reaktion in starkem Maße ausgelöst wird und oft gerade das Gegenteil erzielt wird von dem, was man wünscht. Es sei erwähnt, daß die Addisonpigmentierung bei erfolgreicher Therapie deutlich zurückgeht. Bei einer sehr schweren Addisonkrise, die moribund hereinkam, versagte die Therapie, sonst war die Beeinflussung immer eindeutig. Neben dem relativ seltenen Morbus Addison muß auf die viel häufigeren Zustände leichter und mittlerer Nebenniereninsuffizienz hingewiesen werden, die oft klinisch faßbar sind (allgemeine Asthenie,

Tabelle (Auszug) über die Blutanalysen nach intravenöser Darreichung von Pancortex (P).

Chol. bedeutet: Cholesterin (mg-%) im Serum (Methode nach Autenrieth, zum Teil nach Myers).

Blz. bedeutet: Blutzucker (mg-%) (Methode: Hagedorn-Jensen).

BSG bedeutet: Blutkörperchensenkung (mm) nach Westergren (Wert in der ersten Stunde).

Nr.	Diagnose	Dosis		vorher	n a c h		
					1 Std.	2 Std.	24 Std.
1	Centrale Adipositas . .	2 ccm P	Chol.	200	220	200	178
2	Centrale Adipositas . .	3 ccm P	Chol.	140	172	160	150
			Blz.	111	111	134	122
			BSG	4	6	5	6
3	Hypophys. Kachexie .	2 ccm P	Chol.	190	218	190	—
4	Hypophys. Kachexie .	3 ccm P	Chol.	178	218	204	160
			Blz.	119	127	124	115
			BSG	3	2	4	3
5	Diabetes mellitus . . .	2 ccm P	Chol.	206	218	190	—
			Blz.	199	203	212	—
			BSG	6	7	5	—
6	Diabetes mellitus . . .	3 ccm P	Chol.	142	144	150	142
			Blz.	301	301	295	270
			BSG	6	8	8	6
7	Latente Tetanie . . .	3 ccm P	Chol.	160	190	165	163
			Blz.	86	89	89	85
			BSG	12	12	15	13
8	Lymphogranulomatose	3 ccm P	Chol.	136	160	158	136
			BSG	15	15	13	12
9	Lymphogranulomatose	3 ccm P	Chol.	118	144	144	136
			Blz.	129	129	129	137
			BSG	111	107	101	100
10	Lymphogranulomatose bes. von Milz u. Leber	2 ccm P	Chol.	120	98	120	—
11	Lues cerebrospinalis .	4 ccm P	Chol.	136	166	170	150
12	Tabes dorsalis . . . .	2 ccm P	Chol.	179	197	168	—
13	Tabes dorsalis mit Hyperthyreose . . .	3 ccm P	Chol.	178	146	166	—
			BSG	17	17	24	—
14	Hyperthyreose , . . .	3 ccm P	Chol.	182	138	178	192
			BSG	10	11	12	10



Nr.	Diagnose	Dosis		vorher	n a c h		
					1 Std.	2 Std.	24 Std.
15	Hyperthyreose(leichte)	3 ccm P	Chol.	136	150	160	130
			Blz.	107	105	110	111
			BSG	5	7	5	6
16	Basedow gravis . . . .	3 ccm P	Chol.	130	100	112	—
			Blz.	122	121	125	—
			BSG	21	19	18	—
17	Basedow . . . . .	5 ccm P	Chol.	140	136	156	190
			Blz.	136	143	129	128
			BSG	8	7	12	10
18	Schrumpfniere . . . .	3 ccm P	Chol.	160	150	158	158
			Blz.	116	124	116	115
			BSG	23	20	19	19
19	Schrumpfniere . . . .	5 ccm P	Chol.	204	172	190	178
			Blz.	128	125	130	—
			BSG	90	85	79	85
20	Enteroptose . . . . .	5 ccm P	Chol.	160	178	160	166
			Blz.	115	109	95	117
			BSG	3	2	2	2
21	Ikterus bei Chole- dochusstein . . . .	5 ccm P	Chol.	190	212	250	190
			Blz.	126	123	125	122
			BSG	44	49	44	35
22	Morbus Miculicz . . . .	5 ccm P	Chol.	140	150	160	140
			Blz.	122	120	111	120
			BSG	12	10	13	15
23	Normalperson . . . . .	3 ccm P	Chol.	155	168	178	153
			Blz.	105	110	106	100
			BSG	8	7	9	7
24	Normalperson . . . . .	5 ccm P	Chol.	140	180	184	160
			Blz.	112	110	108	105
			BSG	5	5	6	5
25	Normalperson . . . . .	6 ccm P	Chol.	172	192	192	166
			Blz.	93	90	96	105
			BSG	7	9	7	7

Die Versuche wurden sämtlich im nüchternen Zustande durchgeführt, auch die Blutentnahme nach 24 Stunden wurde wiederum am nüchternen Patienten gemacht. Die Injektion des Pancortex erfolgte immer sogleich im Anschluß an die erste Blutentnahme. In etwa der Hälfte der Versuche wurde auch der Blutdruck kontrolliert und zwar sogleich nach der Injektion alle 30 Sekunden dann alle Minuten, nach 15 Minuten in größeren Abständen. Niemals fand sich eine Blutdrucksteigerung nach Pancortex.

Adynamie, Gewichtsabnahme, niedriger Blutdruck, erhöhte Zuckertoleranz, starke Neigung zu Pigmentierung, lokale Nebennierenbefunde usw.). Besonders oft treffen wir solche Zustände bei den Hyperthyreosen, beim Basedow, bei Magersucht, Kachexie, bei den vegetativ Stigmatisierten, bei jugendlicher Asthenie, bei verzögerter Rekonvaleszenz besonders nach Infektion usw. Hier bewährte sich der Rindenextrakt eindeutig. Dosierung: 3—8 ccm Pancortex täglich intravenös, am besten in 50 ccm 10%iger Traubenzuckerlösung, eventuell auf zwei Injektionen verteilt. Dies 14 Tage lang, dann nach 6 Tagen Pause Wiederholung usw. Der Rindenextrakt gehört durchaus zu den assimilatorisch wirkenden Hormonen, wie das Insulin. Neben der Bewährung beim Basedow war die Einwirkung des Pancortex besonders eindrucksvoll bei Patientinnen mit hypophysärer Kachexie, bei denen die Darreichung der Hypophysenvorderlappenpräparate in ihrer Wirkung nachließ oder ganz versagte. Die Zufuhr des Pancortex führte hier fast immer zu einer rasch einsetzenden Besserung mit deutlicher Änderung des Allgemeinbefindens, Gewichtszunahme, Verschwinden der abdominellen Beschwerden usw. Bei der Myasthenia gravis pseudoparalytica konnte dagegen kein eindeutiger therapeutischer Effekt mit den Rindenextrakten erzielt werden (siehe auch Klin. Wschr. 1932, 2069).

Im ganzen ist zu sagen, daß die Nebennierenrindenextrakte heute durchaus so weit bearbeitet sind, daß sie klinisch verwendbar sind. Sie sind frei von Eiweiß und praktisch frei von Adrenalin. Sie sind weitgehend atoxisch. Neben der Anwendung beim Morbus Addison, wo sie stets gegeben werden sollten, können sie bei den häufigen Zuständen leichter Nebenniereninsuffizienz mit großem Erfolg herangezogen werden. Besonders muß auf die hypophysäre Kachexie hingewiesen werden. Kleine, aber häufige Gaben sind sicher besser wirksam als große, einmalige Dosen. Im allgemeinen ist die intravenöse Darreichung zu empfehlen.

## XLI.

### Über das Renin, einen körpereigenen kreislaufwirksamen Stoff.

Von

Georg Hessel und Hans Maier-Hüser (Frankfurt a. M.).

Mit 3 Abbildungen und 1 Tabelle.

Mit dem Namen Renin haben Tigerstedt und Bergmann einen Stoff bezeichnet, den sie erstmalig vor etwa 45 Jahren im Nierengewebe nachweisen konnten und dessen Wirkung in einer starken Steigerung des arteriellen Blutdruckes besteht.

Später haben sich besonders Bingel und seine Mitarbeiter mit der Erforschung dieses Stoffes beschäftigt. Sie haben festgestellt, daß er nur

in der Niere und in geringer Menge in der Milz vorkommt, in Extrakten aus allen anderen Organen aber vermißt wird. Bingel und Strauss haben auch eine gewisse Reinigung von unwirksamen Ballastsubstanzen durchgeführt.

Die in den letzten Jahren erschienenen zahlreichen Arbeiten über körpereigene kreislaufwirksame Stoffe haben sich vorwiegend mit gefäß-erweiternden und blutdrucksenkenden Stoffen beschäftigt und auch von Nierenextrakten in der Regel eine blutdrucksenkende Wirkung beschrieben.

Bei der großen Bedeutung, die das Vorhandensein einer pressorisch wirkenden Substanz in der Niere für die theoretische Erklärung bestimmter Hypertonieformen möglicherweise erlangen kann — ich denke hier an die Volhardsche Auffassung vom chemischen Mechanismus des blassen Hochdrucks — erschien uns eine neue Bearbeitung des Reninproblems gerechtfertigt.

In zahlreichen Versuchen konnten wir die Versuchsergebnisse Tigerstedts und Bingels bestätigen. Nierenextrakte üben gewöhnlich nach kurzdauernder Blutdrucksenkung eine starke, langdauernde blutdrucksteigernde Wirkung aus, Extrakte aus allen anderen Organen nicht; ausgenommen selbstverständlich solche aus Nebenniere und Hypophyse. Nur die Milz macht insofern eine Ausnahme, als Extrakte aus ihr zuweilen eine geringe Blutdrucksteigerung hervorrufen.

Wenn andere Autoren von Nierenextrakten nur Blutdrucksenkung beobachtet haben, so liegt der Grund für diese abweichenden Ergebnisse in der Anwendung von Methoden, die nach unserer Erfahrung zur Zerstörung des Renins führen.

Durch rasche Verarbeitung der Nieren und Abstopfung der fermentativen Prozesse konnten wir es wahrscheinlich machen, daß das Renin in der Niere bereits vorgebildet ist und nicht erst sekundär entsteht.

Die weitere Arbeit galt der Reinigung des wirksamen Prinzips, die bis zu einem hohen Grade gelungen ist und zu haltbaren Trockenpulvern geführt hat. Die Analyse des Wirkungsmechanismus wurde erst in Angriff genommen, als wir im Besitz von Präparaten waren, die weitgehend frei von unwirksamen Ballastsubstanzen und völlig frei von Histamin, Cholin und anderen in Organextrakten vorkommenden biologisch hochwirksamen Stoffen sind.

Die Blutdruckwirkung eines solchen Präparates ist in Abb. 1 dargestellt.

Der Angriffspunkt ist peripher gelegen, denn die Wirkung kommt auch zustande nach Dekapitation, Durchschneidung aller Halsnerven, Rückenmarkausschaltung und Vergiftung der vasomotorischen Ganglien durch Nicotin.

Aus Untersuchungen mit der Reinschen Stromuhr läßt sich schließen, daß sich sowohl die Extremitäten- als auch die Darm- und die Nierengefäße kontrahieren, dabei die Nierengefäße in stärkstem Grade (Abnahme der Durchblutung bei stark erhöhtem Blutdruck).

Kennzeichnend für die Wirkung des Renins ist der langsame Blutdruckanstieg und die lange Dauer der Wirkung, die sich bis zu 1 Stunde erstrecken kann. Das Absinken erfolgt ganz allmählich.

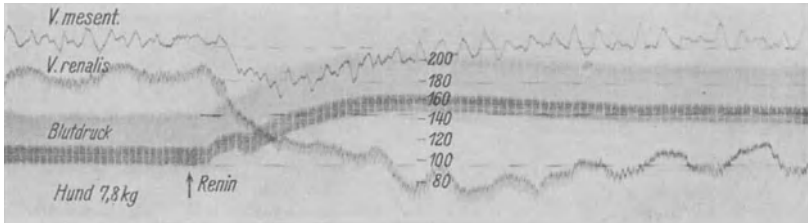


Abb. 1. Hund, 7,8 kg, Pernoktonarkose. Blutdruck in der Art. carotis gemessen. Messung der Durchströmung der V. mesent. und V. renalis mit der Reinschen Stromuhr. Photographische Schreibung. Eichskala in mm Hg.

Die Blutdruckwirkung drängt zu einem Vergleich mit der Wirkung der seit langem gut studierten blutdrucksteigernden Hormone der Nebenniere und der Hypophyse (siehe Abb. 2). Ein Vergleich mit der Wirkung von Tonephin zeigt eine gewisse Ähnlichkeit in der Wirkung beider Stoffe, wenigstens hinsichtlich Dauer der Wirkung und allmählichem Abklingen. Von der Adrenalinwirkung unterscheidet sich die Reninwirkung allerdings auf den ersten Blick durch den verschiedenen Ablauf. Weitere Klarheit über die Stellung des Renins zu Tonephin und Adrenalin bringt die Beachtung seiner Wirkung auf verschiedene Organe.

In folgender Tabelle ist die Wirkung der genannten drei pressorischen Stoffe verzeichnet. Die Verschiedenheit der Blutdrucksteigerung ist schon besprochen worden. In der zweiten Spalte sind sicher blutdruckerhöhende Mengen in ihrer Größenordnung angegeben. Dabei ist zu beachten, daß dieser Berechnung lediglich die Höhe der Steigerung zugrunde gelegt ist. Berücksichtigt man auch die Dauer, so wird das zahlenmäßige Verhältnis zwischen Adrenalin und Renin etwa gleich. Dies kann besonders überzeugend bei der Dauerinfusion gezeigt werden. Zum Vasopressin ist zu bemerken, daß seine Blutdruckwirkung recht unzuverlässig ist. Die Zahlen dieser Spalte zeigen, daß das Renin ein stark wirkender Körper ist.

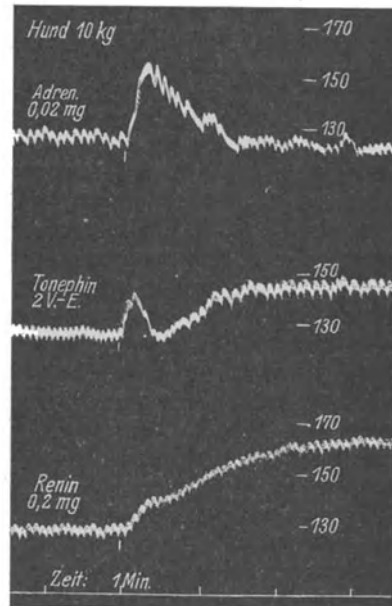


Abb. 2. Hund von 10 kg Gewicht in Pernoktonarkose. Blutdruckschreibung in der A. femoralis.

Tabelle.

	Adrenalin	Renin	Vasopressin (Tonephin)
Blutdruck	Steigerung (kurzdauernd)	Steigerung (langanhaltend)	Steigerung (langanhaltend)
wirksame Menge in mg pro kg Hund	0,001 mg	0,01 mg	0,002 — 0,004 mg (= $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ V.E.)
isolierte Gefäße	Verengung (kurzdauernd)	Verengung (langanhaltend)	geringgradige Verengung
Herz	Förderung	Förderung (nur bei geschädig- tem Herzen)	Hemmung
Darm	Hemmung	geringe Förderung	starke Förderung
Uterus	Förderung	unbeeinflußt	geringe Förderung
Iris	Erweiterung	unbeeinflußt	unbeeinflußt
Kohlehydrat- stoffwechsel	Hyperglykämie	unbeeinflußt	unbeeinflußt
Wasserhaushalt	—	unbeeinflußt	Diuresehemmung
Melanophoren	—	unbeeinflußt	Ausbreitung

Der Vergleich der biologischen Eigenschaften von Adrenalin und Renin zeigt durch qualitative Unterschiede, daß es sich um zwei verschiedene Stoffe handeln muß. Das kommt besonders klar aus der andersartigen, zum Teil gegensätzlichen Einwirkung auf den Darm, den Uterus, die Iris und den Zuckerhaushalt zum Ausdruck.

Bei einem Vergleich zwischen Renin und Tonephin sind besonders wichtig die Wirkungsunterschiede auf Herz, Diurese¹ und Melanophoren. Auch hier ergeben sich bereits auf Grund der biologischen Untersuchung genügend Beweise für die Sonderstellung des Renins.

Wir können hinzufügen, daß das Renin auch auf Grund seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften eindeutig von Adrenalin und Tonephin zu unterscheiden ist und daß es sich auch sicher von den bekannten blutdrucksteigernden biogenen Aminen abgrenzen läßt.

Über die biologische Bedeutung des Renins vermögen wir heute noch nichts sicheres zu sagen. Ob die gesunde Niere durch Abgabe von Renin ans Blut sich an der Blutdruckregulation beteiligen kann, wie Tigerstedt annahm, konnten wir bisher noch nicht sicherstellen. Es liegen aber Beobachtungen aus der experimentellen Pathologie vor, die es wahrscheinlich machen, daß das Renin unter bestimmten Umständen an der Blutdruckregulierung beteiligt ist. Ich erinnere an die Arbeiten von Hartwich, die gezeigt haben, daß Hunde eine wochenlang anhaltende Blutdrucksteigerung bekommen, wenn man ihnen einige Äste einer Nieren-

¹ Die Untersuchungen über Diuresewirkung wurden von Dr. Coester durchgeführt.

arterie unterbindet, und daß Extrakte aus solchen geschädigten Nieren besonders starke Blutdrucksteigerung hervorrufen. Ferner ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung Brauns von Wichtigkeit, daß der nach Dixon und Heller erzeugte Kaolinhochdruck bei Hunden ausbleibt, wenn man ihnen zuvor die Nieren entnervt, und weiter die Beobachtung, daß der schon bestehende Kaolinhochdruck nach Entnervung der Nieren wieder abklingt.

Diese Beobachtungen berechtigen zu der Vermutung, daß die Niere beim Zustandekommen der beschriebenen experimentellen Hochdruckformen durch die Abgabe eines pressorisch wirkenden Stoffes ans Blut — eben des Renins — beteiligt sein könnte. Ob dieser Stoff mit den von Volhard beim blassen Hochdruck des Menschen im Blut vermuteten und von Hülse und Bohn im Blute nachgewiesenen (inzwischen von Marx und von Weiss bestätigt) Stoff identisch ist, muß noch ergründet werden.

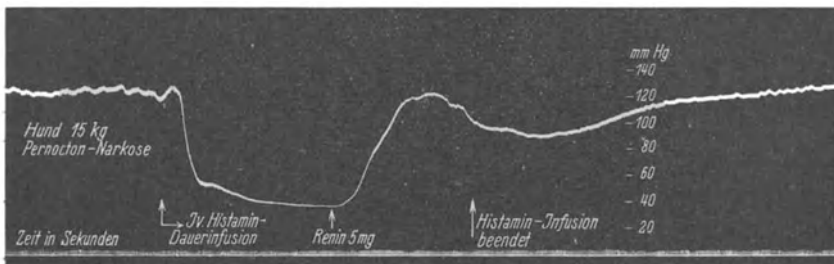


Abb. 3. Blutdruckschreibung in der A. femoralis.

Noch in einer anderen Richtung vermag das Renin möglicherweise Bedeutung zu erlangen: in therapeutischer Beziehung. Wie die Blutdruckkurve (Abb. 3) zeigt, vermag das Renin die starke Schockwirkung einer intravenösen Dauerinfusion von Histamin zu überwinden, während Adrenalin und Hypophysin in diesem Stadium wirkungslos sind.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Histamin und Renin kann zudem das Zustandekommen der schweren Schockwirkung großer Histaminosen verhindert werden.

## XLII.

### Krankheitsbild der paroxysmalen Hypertension und Hochdruckproblem.

Von

Privatdozent Dr. Heinz Kalk (Berlin).

Das Krankheitsbild der paroxysmalen Hypertension, der anfallsartigen Blutdrucksteigerung, ist, wie wir glauben, charakteristisch für Tumoren der Nebennierenmarks. Um es Ihnen zu schildern, möchte ich kurz über einen selbst erlebten Fall berichten, der

einer der ganz wenigen Fälle ist, bei dem die Diagnose am Lebenden gestellt und die Kranke durch die operative Entfernung des Nebennierenmarktumors geheilt wurde.

Es handelt sich um eine 36jährige Patientin, die seit 9 Jahren über eigentümliche Anfälle klagte, die anfangs selten, mit monatelangen Unterbrechungen, später häufiger auftraten und durch drei Schwangerschaften jedesmal stärker und häufiger wurden. Die Anfälle begannen mit Herzklopfen und Angstgefühl, einem Schmerzgefühl hinter dem Brustbein und von dort aus strahlten die Schmerzen durch den ganzen Körper bis in die äußersten Spitzen der Extremitäten. Die Anfälle traten zuletzt täglich auf und zwar immer in der Nachtzeit von 3 Uhr ab bis gegen 8—9 Uhr morgens. Sie wurden in ihrem Auftreten begünstigt durch Aufregungen, körperliche Bewegung, Bücken. Wir haben solche Anfälle wiederholt zu Gesicht bekommen. Die Kranke bot dabei einen eigentümlichen Anblick; das Gesicht war angstverzerrt, Körper, Gesicht, Hände, Füße waren kreideweiß, die Pupillen maximal erweitert. In diesem Zustand stieg der sonst normale Blutdruck auf Werte von 240, ja sogar über 300 mm Hg. Der Puls stieg von 90—100 pro Minute auf 120 und mehr. Ein solcher Zustand dauerte einige Minuten, dann setzte eine Gegenregulation ein. Gesicht und Körper wurden hochrot, es erfolgte Schweißausbruch, die Pupillen wurden enger, der Blutdruck stürzte auf Werte von etwa 90 mm Hg, der Puls wurde langsam (90 pro Minute) und klein. Auch dieser Zustand dauerte einige Minuten und dann wiederholte sich das Spiel des Anstiegs von neuem. So ging es über 4—5 Stunden hinaus. Dann trat Ruhe ein. In dieser Zeit der Erleichterung bestand Neigung zu Schwäche, Schwitzen, geröteter Kopf, leichte Tachykardie, die Pupillen waren immerhin weiter als normal. Der Blutzucker war leicht erhöht, 114 mg-%.

Das ganze klinische Bild erinnerte uns an einen Sympathicusreiz, eine gewaltige Adrenalinausschüttung ins Blut, und so kamen wir auf die Idee, der Nebenniere unsere besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Bei genauer Palpation der Nierengegend fühlten wir dort einen weichen, ungefähr apfelgroßen, schwer abgrenzbaren Tumor in der Gegend der rechten Niere. Wir dachten daran, ob nicht etwa Adrenalinausschüttung aus diesem Tumor Schuld an den Blutdruckkrisen sein könnte und massierten ihn kräftig. Danach erfolgte ein Blutdruckanstieg auf 155 mm Hg, die Pulsfrequenz stieg an, die Pupillen wurden weit, die Kranke zeigt also einen richtigen „Anfall“. Die vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte bei Leeraufnahme eine leichte, apfelgroße Verschattung in der Gegend des rechten oberen Nierenrandes, bei der Magenuntersuchung eine Impression der Pars descendens duodeni von der Seite her, bei der Pyelographie eine schwere Veränderung des rechten Nierenbeckens: Die Kelche sind verschwunden, das Nierenbecken von oben her eingestellt. (Demonstration.)

Nunmehr fühlten wir uns berechtigt, die Diagnose auf einen Nebennierentumor zu stellen und zwar, da lediglich Symptome vermehrter Adrenalinausschüttung vorhanden waren und andere innersekretorische

Störungen fehlten, die auf die Nebennierenrinde hätten hinweisen können, auf einen isolierten Tumor des Nebennierenmarkes. Zu der Stellung dieser immerhin ungewöhnlichen Diagnose fühlten wir uns ermutigt durch die Tatsache, daß wir 2 Wochen vorher auf dem Sektions-tisch in unserer Klinik bei Professor Büchner als Nebenbefund bei einem perforierten Ulcus ventriculi einen Nebennierenmarktumor gesehen hatten.

Mit dieser Diagnose des Tumors des Nebennierenmarks, die uns auch veranlaßte, den Pharmakologen Herrn Professor Heubner hinzuzuziehen, um sofortige Adrenalinbestimmung am frisch herausgenommenen Präparat auszuführen, wurde die Operation am 24. Januar dieses Jahres durch Professor Nordmann vorgenommen. Man fand einen gut mannesfaustgroßen, 290 g schweren, scharf umschriebenen, in der Mitte erweichten cystischen Tumor, der den oberen Nierenpol bedeckte und von einer ganz dünnen Rindenschicht abgesehen, aus Nebennierenmarksub-stanz bestand. (Demonstration.)

Die Anfälle sind seit der Operation verschwunden. Der Blutdruck war anfangs auf unternormale Werte gefallen, ging im Laufe der folgenden Wochen allmählich auf normale Werte zurück. Es besteht eine relative Bradykardie. Der Blutzucker ist normal. Die Kranke ist geheilt.

Der Tumor enthielt nach der Adrenalinbestimmung durch Professor Heubner und Dr. Taeger ungeheure Mengen Adrenalin. In einem bei der Operation frisch herausgeschnittenem und sofort in CO²-Schnee gefrorenem 5 g schweren Stück waren 150—300 mg-% vorhanden. Auf die gesamte Nebennierenmarksubstantz von 250 g berechnet, ergibt das einen Adrenalinegehalt von etwa 375—500 mg.

Histologisch war der Tumor ein typisches Phäochromozytom aus ausgereiften Nebennierenmarkzellen (Demonstration), nur am oberen Pol lag eine dünne Schicht von Nebennierenrindensubstantz. In der gleichzeitig mit herausgenommenen Niere fanden sich anatomische Veränderungen der Arteriolen, hyaline Entartung und Verfettung der Intima, wie sie sonst bei der Arteriosklerose der Niere zu sehen sind. Ein Beweis dafür, daß wir diese Veränderungen nicht als primäre Veränderungen anzusehen haben, sondern als Folgeerscheinungen einer vermehrten Belastung des Gefäßsystems infolge der Adrenalinausschüttung. (Demonstration.)

Das Krankheitsbild der anfallsweisen Steigerung des Blutdrucks bei Tumoren des Nebennierenmarkes ist bisher in neun Fällen klinisch beobachtet worden (L'Abbé, Tinel, Doumer, Vaquez und Donzelot, Oberling und Jung, Mayo, Violle und Azerad, L'Abbé, zwei Fälle von Volhard, ein Fall von Rogers und ein Fall von Suermond). Nur L'Abbé, Volhard und Kuenen (Fall von Suermond) haben bisher die Diagnose auf Grund der charakteristischen Symptome am Lebenden gestellt. Unser Fall und der von Suermond sind die einzigen, bei denen nicht nur die Diagnose gestellt, sondern auch der Tumor mit Erfolg operativ angegangen wurde.

In einem zweiten Fall, der in unserem Krankenhaus bei der Sektion durch Professor Büchner, 2 Wochen vor dem zuerst berichteten Fall, entdeckt wurde, war die Diagnose klinisch nicht gestellt worden. Er



kam unter ganz anderen klinischen Erscheinungen, an einem perforiertem *Ulcus ventriculi* zu Tode. Leider wissen wir von seiner Vorgeschichte gar nichts. Erst bei der Sektion wurde eine gewaltige Herzhypertrophie und danach der Tumor des Nebennierenmarkes entdeckt. (Demonstration.) Diesmal saß der Tumor doppelseitig. (Demonstration.) Histologisch erwies er sich ebenfalls als Phäochromocytom, er zeigte ebenfalls in der Niere die als Folgen des Hochdrucks anzusehende Arteriolenveränderung (Demonstration), Intimaverfettung, hyaline Entartung, Befunde wie sie der sogenannten genuinen Schrumpfniere zukommen. Auch das Pankreas zeigte die typische Arteriosklerose. Dieser Tumor hatte — es ist das erste Mal, daß das beobachtet wird — Metastasen in die Leber gesetzt. (Demonstration.) Alle anderen bisher beobachteten Geschwülste des Nebennierenmarkes (es sind im ganzen über 20 beschrieben) waren gutartig. Nicht unwahrscheinlich ist, daß in diesem Falle das Entstehen und die Perforation des *Ulcus ventriculi* mit den Gefäßveränderungen und Gefäßspasmen, die durch die Adrenalinausschüttung hervorgerufen wurden, etwas zu tun hat. (Spasmogene Ulcustheorie.)

Diese Tatsache, daß wir innerhalb kurzer Zeit zwei Fälle von Nebennierenmarktumoren beobachten konnten und die Tatsache, daß von Autoren, die darauf achteten (Volhard, L'Abbé), die Diagnose wiederholt gestellt wurde, weist darauf hin, daß die Krankheit häufiger sein muß, als bisher angenommen wurde. Überdenke ich mein Krankmaterial der letzten Jahre, so fallen mir noch zwei bis drei Fälle mit dem führenden Symptom der paroxysmalen Hypertension ein, bei denen es sich um einen solchen Tumor gehandelt haben könnte. Ich denke, daß sich hinter den sogenannten Blutdruckkrisen Pals häufiger Tumoren oder Fälle mit Überfunktion des Nebennierenmarkes verbergen.

Die Fälle haben darüber hinaus Bedeutung für die Frage der Entstehung der essentiellen Hypertonie und der sogenannten genuinen arteriosklerotischen Schrumpfniere. Die Tatsache, daß hier bei eindeutiger Überfunktion des adrenalinbildenden Apparates des Nebennierenmarkes histologisch Veränderungen des Gefäßapparates der Niere gefunden werden, wie sie auch sonst bei der essentiellen Hypertonie, der genuinen arteriosklerotischen Schrumpfniere in ihren Anfangsstadien nachweisbar sind, läßt es doch als wahrscheinlich erscheinen, daß die Ursache dieser Erkrankung in einer primären Überfunktion des Nebennierenmarkes zu suchen ist, wie es zuerst von Neusser, früher von Volhard, jetzt wieder von Pal behauptet wurde. Auch dazu kann ich einen Beitrag liefern: ein 28jähriger Mann, der nach Angaben der Angehörigen beim Frühstück plötzlich bewußtlos umgefallen war, wurde bei uns bewußtlos mit den Zeichen einer Hirnblutung (Blutung in die Stammganglien links und in die Brücke, wie die Sektion erwies) eingeliefert. Er hatte im Jahre 1924 eine kurzdauernde hämorrhagische Glomerulonephritis durchgemacht, war aber zwischendurch völlig gesund. Der Urin enthielt reichlich Eiweiß (2,8% Essbach), vermehrt rote Blutkörperchen, einzelne hyaline und granulierten Zylinder. Der Blutdruck war im Maximum so hoch, daß

unser Blutdruckmesser, der bis 250 mm Hg reicht, längst nicht ausreichte. Der Minimumdruck betrug 150 mm Hg. Wir dachten an einen Tumor oder eine Überfunktion des Nebennierenmarkes. Die Sektion durch Professor Büchner zeigte eine maximale Hochdruckhypertrophie des linken Ventrikels, aber an den Nieren keine Spur einer überstandenen Nephritis. Die Nebennieren waren schon makroskopisch vergrößert. Ihr Gewicht betrug 19 g (normal 10,6—11,6 g), übertraf also das Normalgewicht fast um das Doppelte. Histologisch fanden sich wieder Veränderungen der Niere, wie sie dem präcirrhotischen Stadium der arteriosklerotischen Schrumpfniere entsprechen, d. h. Intimaverfettung und hyaline Entartung und eine doppelseitige erhebliche Hyperplasie des Nebennierenmarkes.

So deuten alle drei Fälle in der gleichen Richtung, nämlich in der, daß primäre Überfunktion des Nebennierenmarkes Ursache dessen ist, was wir klinisch und morphologisch als essentielle Hypertension, als genuine arteriosklerotische Schrumpfniere bezeichnen.

### XLIII.

Aus der Inneren Abteilung der Krankenanstalt Bautzen.  
(Direktor: Professor Dr. Fr. O. Hess.)

## Über allgemeine Xanthomatose.

Von

**Fr. O. Hess.**

Mit 2 Abbildungen.

Vor 3 Jahren hat uns Bürger in seinem Referat über das Cholesterinproblem den damaligen Stand der Forschung klar aufgezeigt.

Eine der Kardinalfragen, ob es primäre Störungen des Cholesterinstoffwechsels gibt, wird bejaht und er unterscheidet vier verschiedene Symptomenkomplexe.

In die erste Gruppe gehören die Xanthomatosen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen. Hierbei müssen wir unterscheiden zwischen den symptomatischen Xanthomatosen bei Diabetes, chronischem Ikterus und familiärer Cholelithiasis — und den viel selteneren primären, die vielleicht auf der Basis einer essentiellen Hypercholesterinämie entstehen und sehr häufig familiär auftreten.

Über einen ganz seltenen Fall einer primären allgemeinen Xanthomatose möchte ich Ihnen kurz berichten.

Ein aus gesunder Familie stammendes 19jähriges Mädchen (Gymnasiastin), das stets kerngesund gewesen sei, erkrankt plötzlich etwa 2 Stunden nach dem Abendessen mit hochgradiger Atemnot und kurzer Bewußtlosigkeit. Der zugezogene Arzt weist sie sofort ins Krankenhaus, wo sie in schwerstem Zustand von Lungenödem ankommt. Fragliche

geringe Verbreiterung des Herzens, reine, sehr leise, kaum hörbare Herztöne; Puls um 140; Blutdruck 100/60—90/55 mm Hg. R. R.

Es war das Bild schwerster akuter Herzinsuffizienz, für die sich weder aus der Vorgeschichte noch aus dem klinischen Befund eine sichere Ursache feststellen ließ.

Die allgemeine Untersuchung ergab nun am Körper zahlreiche, fast genau symmetrisch angeordnete, xanthomatöse Veränderungen, die sich etwa vom 7. Lebensjahr an entwickelt haben sollen: so an beiden inneren und äußeren Augenwinkeln, an beiden Ellenbogen, Händen und Achillessehne und zwar in verschiedener Form und Größe (planum, papulosum, tuberosum und tumoriforme).

Auf Grund dieser ausgedehnten Veränderungen wurde bei den differentialdiagnostischen Erwägungen die Vermutungsdiagnose auf xanthomatöse Gefäßveränderungen der Aorta, besonders an den Abgangsstellen der Coronarien oder dieser selbst gestellt.

Für das schwere Krankheitsbild nahm ich einen zeitweiligen Coronarverschluß oder ungenügende Durchblutung der Coronarien an.

Therapeutisch war der Zustand nur vorübergehend etwas zu beeinflussen; innerhalb 36 Stunden trat der Tod ein.

Die Sektion (Dr. Schildhaus) bestätigte unsere Diagnose und ergab das Bild schwerster xanthomatöser Gefäßveränderungen, wie sie bisher nicht beschrieben sind.

Direkt oberhalb der Aortenklappe sieht man in der Intima der Aorta große flächenhafte und deutlich erhabene intensiv gelbe Einlagerungen, die stark gezackten Rand aufweisen. Die einzelnen Flecke, deren größter direkt oberhalb der Klappe dreimarkstückgroß ist, gehen meist durch schmalere oder breitere Brücken ineinander über.

Die Abgangsstellen der Coronararterien sind durch diese Veränderungen stark eingengt; gleiche xanthomatöse Herde setzen sich noch 2 bis 3 cm kontinuierlich im Anfangsteil der Coronarien fort. Die ganze Aorta etwa bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell zeigt die gleichen hochgradigen Veränderungen nur an wenigen Stellen sieht man schmale Streifen der dort glatten und zarten Innenhaut. Wir sehen also etwa die gleiche Anordnung wie bei Lues oder den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen von Versé.

In Form von kleinen Flecken finden sich die gleichen gelb gefärbten Veränderungen in den meisten arteriellen Gefäßen der Brust und des Bauches und in den Schenkelarterien, besonders hochgradig in den Carotiden, vereinzelt auch in den Lungenarterien.

Mikroskopisch zeigen die beetartig erhabenen Herde der Aorta eine mehr oder weniger starke Hyperplasie der Intima, in der die elastischen Fasern vermehrt, an anderen Stellen fehlen oder nur in spärlichen Resten vorhanden sind. Die sternförmigen Bindegewebszellen zeigen mehr oder weniger starke Fettspeicherung, wobei das Bild beherrscht wird von großen Haufen typischer Schaumzellen, die zum Teil in den innersten Schichten direkt unter dem Endothel streifenförmig in zwei bis vier und mehr Reihen angeordnet liegen; in den äußeren Schichten bilden diese

Zellen mehr ungeordnete Haufen. Man sieht Übergänge von Bindegewebszellen mit nur geringer Fettspeicherung bis zur voll ausgebildeten Schaumzelle. Im polarisierten Licht ist die Fettsubstanz der Schaumzellen doppelbrechend. Die gleichen Schaumzellenherde sind — wenn auch in geringerem Maße — in der Media, sogar in ihren äußeren Schichten vorhanden. An diesen Stellen sind die elastischen Fasern völlig zerstört. In den übrigen Arterien finden sich entsprechende Veränderungen.

Auf Grund des mikroskopischen Befundes und in Anbetracht des jugendlichen Alters der Patientin und der Lokalisation des Krankheitsprozesses in der Aorta, sowie des Ausmaßes der Veränderungen in den großen Arterien unter besonderer Beteiligung der Media, sind wir berechtigt anzunehmen, daß es sich um gleichartige Krankheitsvorgänge wie in der Haut



Abb. 1.



Abb. 2.

handelt, so daß wir also von einer Xanthomatose oder einer Xanthelasmomatose der Aorta und zahlreicher Gefäße sprechen können.

Es ist geradezu erstaunlich, daß diese schweren Veränderungen vor der Katastrophe keine subjektiven Beschwerden verursacht haben.

Wenn wir in der Literatur Umschau halten, so läßt sich überhaupt nur ein Fall mit dem unseren vergleichen und zwar der 1889 von Lehzen und Knauss beschriebene: Bei einem 11jährigen Mädchen mit allgemeiner

Xanthomatose und Mitralinsuffizienz stellt Leube am 8. November 1887 die kühne Vermutungsdiagnose: Xanthoma endocardii.

Das Kind bekam — genau wie unsere Patientin — plötzlich aus voller Gesundheit heraus (2 Monate nach Chloroformnarkose zwecks Entfernung von Xanthomknoten) schwerste Atemnot und Lungenödem; Tod innerhalb 24 Stunden.

Bei der Sektion fanden sich ähnliche Bilder in der Aorta und besonders um und in den Coronarien wie in unserem Fall. Man darf diese Veränderungen nach allem wohl als xanthomatös ansprechen, wenn wir auch in den Arbeiten vor 1900 keine genaueren Untersuchungen über die Art der Fette finden.

Von F'agge sind in Aorta und Lungenschlagader kleine gelbe fragile xanthomatöse Erhebungen und von Balzer am Endo- und Perikard (?), von Bross in der Lungenschlagader neben ausgedehnten anderen xanthomatösen Veränderungen an inneren Organen bei Diabetes mit multiplen Xanthomen beschrieben.

Bross betont die große Seltenheit innerer Xanthomatose und bezweifelt die Xanthomnatur der bis 1920 beschriebenen neun Fälle mit inneren Veränderungen.

An Lebenden mit mehr oder weniger starker allgemeiner, primärer oder symptomatischer Xanthomatose ist ohne autoptische Sicherstellung — die Vermutung xanthomatöser Herz- und Gefäßveränderungen einigmal geäußert worden, so von Poensgen, Burns, Hufschmitt und Nessmann und besonders von Arning und Arning und Lippmann. Arning berichtet schon 1910 und dann 1920 über eine ausgesprochen primär xanthomatosekranke Familie, in der die Mutter und fünf von neun Kindern xanthomatöse Veränderungen zeigten. Drei Kinder starben im Alter von 16 bis 26 Jahren aus voller Gesundheit, zwei davon am Herzschlag beim Tanzen.

Diese plötzlichen Todesfälle erklärt Arning durch Abreißen xanthomatös entarteter Herzklappen; dabei stützt er sich auf eine kurz vorher erschienene Beobachtung von Low, der den plötzlichen Tod bei einem ähnlichen Fall von Xanthomatose auf das autoptisch nachgewiesene Abreißen xanthomatös entarteter Herzklappen zurückführen konnte.

Auffallend ist es, wie oft bei der großen Seltenheit der Erkrankung von einem plötzlichen Tod aus voller Gesundheit gesprochen wird.

Ich möchte glauben, daß wir es da wohl vorwiegend — so besonders auch im Fall Leube — mit Coronartod zu tun haben.

Während in einer großen Zahl der Xanthomatosen es sich um ausgesprochene familiäre Erkrankungen handelt, konnte ich dies in unserem Falle nicht erweisen; die bisher untersuchten Familienmitglieder zeigen keine derartigen Veränderungen und auch keinen Diabetes oder Lebererkrankung. (Blutuntersuchungen stehen noch aus.)

Ich habe über diesen Fall nicht nur wegen seiner großen Seltenheit berichtet, sondern besonders deshalb, weil die Gefäßveränderungen bei Xanthomatose doch vielleicht häufiger sind als man bisher annahm, und

weil in der internistischen Literatur darüber schwer — in Lehrbüchern nichts zu finden ist.

Wertvoll scheint es mir zu sein, daß Xanthomatosen, die ja relativ selten in unsere Hände kommen, in Zukunft von internistischer Seite auch genau auf Gefäßveränderungen untersucht werden und daß besonders darauf geachtet wird, ob etwa in xanthomatös belasteten Familien häufiger und frühzeitig Gefäßveränderungen auftreten.

Gerade mit Rücksicht auf die Gefäßveränderungen müßte die Art der Vererbung bei Xanthomatose studiert werden, was ja bei den leicht sichtbaren Veränderungen gegenüber anderen Erkrankungen nur geringe Schwierigkeiten bereiten dürfte.

#### Literaturverzeichnis.

- Arning: Arch. f. Dermat. **105**, 290 (1911).  
 Arning und Lippmann: Z. klin. Med. **89**, 107 (1920).  
 Balzer: Arch. internat. Physiol. **1884**, 65.  
 Bross: Virchows Arch. **91**, 350 (1883).  
 Bürger: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 186.  
 Burns: Arch. of Dermat. **2** (1920).  
 Fagge: Trans. path. Soc. Lond. **1873**, 242.  
 Hess: M. med. Wschr. **1934**, 579.  
 Hufschmitt und Nessmann: Ann. de Dermat. **1** (1930).  
 Lehzen und Knauss: Virchows Arch. **116**, 85.  
 Low: Brit. J. Dermat. **22**, 109 (1910).  
 Poensgen: Virchows Arch. **91**, 350 (1883).  
 Schildhaus: M. med. Wschr. **1934**, 579.  
 Versé: Dtsch. med. Wschr. **1925**, 49.

#### Aussprache.

Herr Kalk (Berlin):

M. D. u. H.! Ich möchte ganz kurz zu dem, was Herr Bernhardt über die Nebennierenrindenextrakte ausführte, einige Bemerkungen machen und Ihnen ein Anwendungsgebiet dieser Extrakte aufzeigen, das meines Wissens bisher noch nicht beschrieben worden ist. In meiner Behandlung befand sich ein 14jähriges Mädchen mit schwerer Abmagerung, völliger Appetitlosigkeit, die das typische Bild der hypophysären Kachexie mit starker Grundumsatzherabsetzung, Insulinempfindlichkeit usw. bot. Bei dieser Kranken haben wir seit September 1933 mit großer Hartnäckigkeit zahlreiche Hypophysenvorderlappenpräparate in großer Dosierung mit Spritzen und peroraler Verabreichung ohne jeden Erfolg versucht. Auch eine Hypophysentransplantation blieb erfolglos. Das Bild änderte sich mit einem Schlage, als wir zur Injektion von Nebennierenrindenextrakt (Pancortex Henning täglich 3 ccm = 60 g Nebennierenrinde) schritten. Die Nahrungsaufnahme besserte sich schlagartig, die aufgenommenen Kalorienmengen schnellten um das 3- bis 5fache empor, Pulsfrequenz und Temperatur, die vorher sehr niedrig waren, hoben sich zu normalen Werten, der Grundumsatz stieg von  $-35\%$  im Laufe der nächsten 8 Wochen auf  $+1\%$ . Die Gewichtszunahme erfolgte nur sehr allmählich und zwar stand die Gewichtszunahme nicht im rechten Verhältnis zur Steigerung der aufgenommenen Nahrungsmittelmengen. Immerhin hörte die Gewichtsabnahme auf, und die Kranke hat rund 9 Pfund zugenommen. Eine psychische Umstellung war unverkennbar. Die Kranke wurde lebhafter, das Interesse an der Umgebung wuchs. Interessanterweise nahm die Behaarung an den

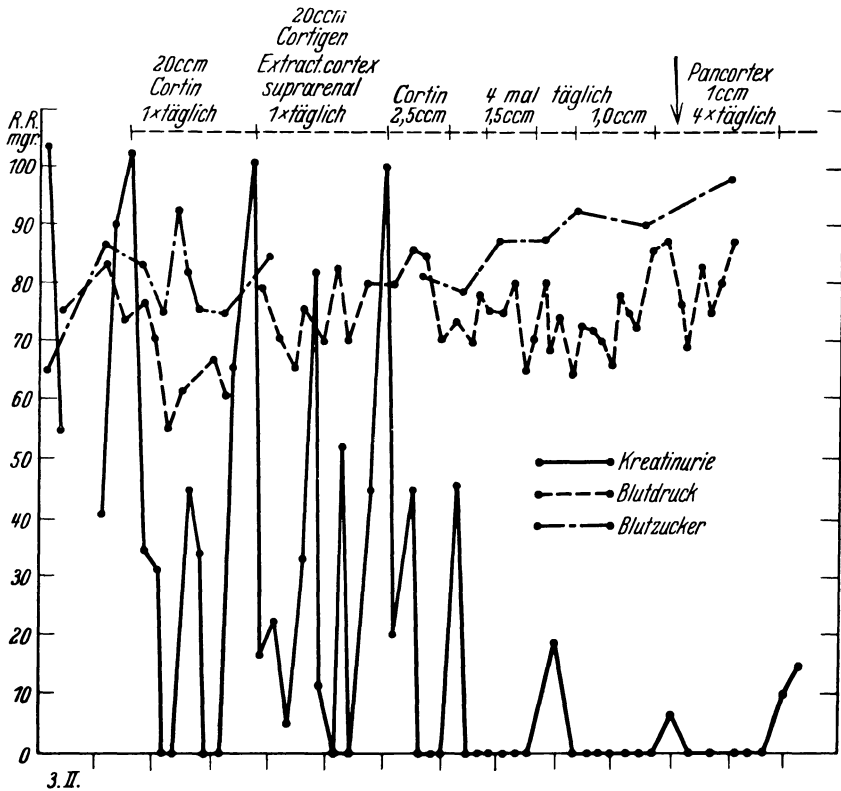
Extremitäten und am Stamm, vor allen an Armen und Rücken unter der Anwendung des Nebennierenrindenextraktes zu, verlor sich aber wieder nach Absetzen des Präparates.

Die erzielten Veränderungen werden am besten durch eine graphische Darstellung demonstriert. (Demonstration.)

Herr Tiemann (Kiel):

Die Dosierungsfrage der Nebennierenpräparate läßt sich durch die Beobachtung der Kreatinurie gut klären. Die Kreatinprobe wird negativ bei genügender Dosierung. Einmalige hohe Gaben von Rindenpräparaten leisten weniger als die über den Tag verteilte Dosierung; unter diesen Umständen leistet die Gabe von viermal 1 ccm eventuell mehr als eine einmalige Injektion von 20 ccm Cortin.

Sinkt unter genügender Gabe der Rindenpräparate der Kreatinwert im Urin auf geringe Werte oder den Nullpunkt ab, so pflegen Blutdruck und Blutzucker anzusteigen. — Die folgende Kurve zeigt die Verhältnisse recht deutlich bei einer Addisonerkrankung schweren Grades.



Herr Professor Nonnenbruch (Prag):

In unklaren Fällen von Nebennierenstörung gelingt es zuweilen, durch den röntgenologischen Nachweis symmetrischer Kalkeinlagerungen in den Nebennieren die Diagnose zu sichern.

Herr Volhard (Frankfurt a. M.):

Herrn Kalk ist es entgangen, daß ich bereits zwei Fälle von Hochdruck bei Nebennierentumor mit Erfolg habe operieren lassen. Das war um 1907. Die Diagnose ist einfacher, wenn man den Tumor fühlt; schwerer wird der Entschluß zur Operation, wenn man keinen Tumor fühlt. In unserem letztbeobachteten Falle handelte es sich um einen amerikanischen Kinderarzt, der mir mit der Diagnose maligne Sklerose und der Weisung weitere diagnostische Untersuchungen zu unterlassen, zugewiesen war. Schon bei der ersten Unterhaltung in der Sprechstunde konnte ich die Diagnose paroxysmale Hypertension infolge Nebennierenmarktumor stellen, da der Kranke einen typischen Anfall von Blässe, Schwitzen und Extraanstieg des Blutdrucks bekam.

Aber palpatorisch war nichts festzustellen. Es wurde beschlossen, abdominal vorzugehen und Professor Schmieden tastete erst das rechte Nierenlager ab, ohne etwas auffallendes zu finden, links fühlte er eine deutliche Vergrößerung der Nebenniere. Die wurde entfernt und der Kranke starb noch vor Ablauf von 24 Stunden anscheinend infolge Nebenniereninsuffizienz. Die Sektion ergab, daß die linke exstirpierte Nebenniere hypertrophisch war, während die rechte durch ein mandarinengroßen Marktumor stark komprimiert war. Wir wollen daher in Zukunft lieber von rückwärts die Nebennierengegend probatorisch freilegen.

Was nun die essentiellen Hypertonien betrifft, so habe ich die besonders in Frankreich viel ventilierte Vorstellung eines Basedow des Nebennierenmarks schon lange wieder fallen lassen. Übrigens habe ich unter dem Eindruck dieser Vorstellung einmal bei einem Falle von Hochdruck eine Nebenniere exstirpieren lassen. Der Blutdruck sank, stieg aber später wieder und bei der längere Zeit später erfolgten Autopsie wog die eine noch vorhandene Nebenniere genau doppelt so viel wie die seiner Zeit exstirpierte.

Gegen die Annahme, daß die essentielle Hypertonie auf einer Hyperfunktion der Nebenniere beruhe, spricht: 1. die Altershypertonie mit rein systolischer Blutdrucksteigerung bei normalem diastolischem Druck, was gegen eine Erhöhung der Widerstände in der Peripherie spricht;

2. die Tatsache, daß es uns — Hülse hat sich 2 Jahre damit Mühe gegeben — auch mit den feinsten Methoden nicht gelungen ist, Adrenalin im Blute nachzuweisen;

3. weil bei den Fällen von blassem Hochdruck (maligne Sklerose, Nephritis etc.) zwar pressorische Stoffe im Blut nachzuweisen sind (Hülse und Bohn) aber nicht vom Charakter des Adrenalins.

Herr Bürger (Bonn):

Die interessante Mitteilung des Kollegen Hess gibt mir Anlaß, darauf hinzuweisen, daß die Kasuistik der Klinik der Lipoidosen doch eine weit größere ist, als im allgemeinen angenommen wird. Besonders bemerkenswert ist, daß neben den hepatosplenomegalen Lipoidosen, von denen ich ein Beispiel vor 3 Jahren hier demonstrierte, und welche durch eine Dauerhyperlipämie ausgezeichnet sind, auch eigentümliche Lipoidosen der Lungen bekannt geworden sind, welche unter dem röntgenologischen Bilde einer Milartuberkulose resp. Silicose verlaufen.

Über die von mir eingeführte Belastungsprobe mit 100 g Öl und 5 g Cholesterin, über welche in der Literatur eine größere Diskussion entstanden ist, möchte ich folgendes bemerken.

Nach dieser „Belastung“ tritt bei gesunden Menschen infolge der Resorption des Fettes und Cholesterins eine alimentäre Hyperlipämie und Hypercholesterinämie mit großer Regelmäßigkeit ein. Es verändern sich neben Fett und Cholesterin auch die Plasmaphosphatide, so daß eine Wandlung des gesamten Lipoidspektrums des Blutes die Folge ist. Die Veränderungen können aber nur dann erfaßt werden, wenn die Untersuchung sowohl am nüchternen Menschen wie auch 4,8 und 24 Stunden nach der



Cholesterinölbelastung das Blut mit quantitativen Methoden untersucht wird. Eine alimentäre Hyperlipämie bleibt bei Gesunden nur dann aus, wenn das Öl erbrochen wird oder als Abführmittel wirkt und infolge zu rascher Darm-passage dann nicht resorbiert wird. Unter 25 Gesunden, die neuerdings untersucht wurden, ist nur einmal die Hypercholesterinämie ausgeblieben, unter 37 Psoriasis-kranken fünfmal.

Bei Lebercirrhosen ist, wie frühere Untersuchungen von Bürger und Habs und Bürger und Winterseel zeigen, die Fettresorption verschlechtert, dementsprechend fehlt die alimentäre Hyperlipämie und Hypercholesterinämie ganz oder ist wesentlich vermindert.

Besonders interessant ist der Ausfall der Belastungsproben bei den sogenannten primären Xanthomatosen mit Hyperlipämie und Hypercholesterinämie, bei welchen es nach der Belastung zu einer paradoxen Verminderung der Hyperlipämie und Hypercholesterinämie kommen kann. Bei einem Patienten mit sogenanntem Xanthoma tuberosum an fast allen Gelenken und krystallinischen Ausscheidungen von Cholesterin in den Xanthomknoten hatte die Belastungsprobe z. B. folgendes Resultat:

Die Belastungsprobe hat bei einem Patienten mit Xanthoma tuberosum folgendes ergeben:

Datum	Blut-entnahme	Gesamt-fett g	1000 ccm Serum enthalten g:			
			Gesamt Chol-esterin	Freies Chol-esterin	Ester-Chol-esterin	P als Lecithin P 26,3
14. X. 32	Einmalige Nüchternblutentnahme	32,7	7,81	3,165	4,645	4,465
I. Belastung: 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin						
10. XI. 32	nüchtern	29,10	5,83	2,565	3,265	5,828
	nach 4 Std.	27,65	8,425	2,30	6,125	5,091
	„ 8 „	25,30	6,12	2,285	3,835	4,906
	„ 24 „	22,70	3,83	2,280	1,550	4,722

Es ist also infolge Überlastung des Blutes mit Fetten und Lipoiden zu einer Ausscheidung dieser Substanzen in die Gewebe hinein gekommen.

Derartige Belastungsversuche haben natürlich eine ganz andere Bedeutung — was ich gegenüber den Ausführungen von Thannhauser in der Klinischen Wochenschrift 1934, Nr. 5 bemerken möchte — als Bilanzversuche. Während wir auf dem Gebiete der Kohlehydratstoffwechselstörungen längst darüber im klaren sind, mit der Aufstellung einer Kohlehydratbilanz ganz andere Ziele zu verfolgen als mit der Verfolgung der Blutzuckerkurve nach alimentärer Belastung, ist der Unterschied in der Fragestellung und in ihren Ergebnissen auf dem Gebiete der Fettstoffwechselstörung offenbar noch nicht Gemeingut aller auf diesem Gebiete tätiger Untersucher geworden. Der Bilanzversuch setzt Einnahmen und Ausgaben in Beziehung und soll über die Verwendungsbreite der zugeführten Substanz Auskunft geben. Der Belastungsversuch dagegen will Einblick in die intermediären Regulationsvorgänge gewinnen.

Die Größe der Ausschläge unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ist bezüglich der einzelnen Anteile des Lipoidkomplexes verschieden. Aber auch bei der alimentären Hyperglykämie ist schon bei Gesunden die Schwankungsbreite wesentlich größer als gemeinhin angenommen wird.

## Literaturverzeichnis.

Bürger und Habs: Die alimentäre Hypercholesterinämie beim stoffwechselgesunden Menschen, *Z. exper. Med.* **56**, H. 5/6.

Bürger und Habs: Über Störungen der Cholesterin- und Fettresorption bei Lebercirrhose, *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 45.

Bürger und Winterseel: Über Störungen der Fett- und Cholesterinresorption und das Schicksal des Cholesterins im Darmkanal bei Kranken mit Lebercirrhose, *Z. exper. Med.* **66** (1929).

Bürger, M.: Fette und Lipoides des Blutes, *Handb. d. allgem. Hämatologie* **2**, 2. Hälfte (1933).

Herr Heubner (Berlin)

spricht über den Zusammenhang von Atheromatose und degenerativen Veränderungen in der Arterienwand mit funktionellen Störungen. Beim Kaninchen führt Cholesterinfütterung nicht zu schwereren Störungen. Die Ausbildung der Atheromatose kann durch Jodbehandlung mit großer Sicherheit gehemmt werden (Liebig, Seel und Creuzfeld, Turner, Ungar). Die Schilddrüse scheint dabei nicht im Spiele zu sein.

Herr Kalk, Berlin (Schlußwort):

Herrn Volhard möchte ich sagen, daß man in den Fällen, in denen man keinen Tumor fühlt, aber doch seiner Diagnose sicher ist, auf der rechten Seite zuerst operieren soll, da die überwiegende Zahl der Nebennierenmarktumoren auf der rechten Seite sitzt. Im übrigen scheint ein Mißverständnis vorzuliegen, ich habe nicht gesagt, daß mein Fall und der von Suermondt die einzigen sind, in denen die Diagnose am Lebenden gestellt wurde — das ist wiederholt, gerade auch durch Herrn Volhard geschehen, ich habe auch nicht gesagt, daß unsere Fälle die einzigen sind, die mit Erfolg operiert wurden — auch das ist wiederholt z. B. durch Mayo geschehen, aber bei Fällen, in denen man erst bei der Operation die Diagnose stellte, sondern ich habe behauptet, daß die Fälle von Suermondt und mir die einzigen sind, in denen sowohl die Diagnose am Lebenden gestellt, als auch operativ die Patienten geheilt wurden. Sollte Herr Volhard dies auch bereits 1907 in zwei Fällen getan haben, so müssen mir diese Fälle bei der Literaturdurchsicht entgangen sein.

## XLIV.

**Zur Frage der Standardisierung der Blutfarbstoffbestimmungen und Zählung der roten Blutkörperchen.**

Von

Privatdozent Dr. H. E. Büttner (Gießen).

M. D. u. H.! Im vorigen Jahr hat Herr Schulten (1) an dieser Stelle eine Frage zur Erörterung gestellt, die praktisch von großer Bedeutung ist, nämlich die Frage der einheitlichen Regelung der Hämoglobinbestimmung. Seine Vorschläge gipfelten darin, daß man die Hämometer nach Sahli und Leitz so eichen soll, daß die Ablesung 100% 15 g% entsprechen soll. Meines Erachtens ist mit der Verwirklichung dieser Vorschläge ein Schritt vorwärts getan, aber das Übel wäre nicht an der Wurzel gepackt. Wenn man diese Frage endgültig beantworten will, muß man sich mit aller Entschiedenheit von unwissenschaftlichen Angewohn-

heiten befreien, die sich bei der Blutuntersuchung nach und nach herausgebildet haben.

Warum bleibt man überhaupt an dem Begriff der Hb.-% hängen? Warum sucht man nach einer Norm und bezeichnet diese mit 100%, wo es eine Norm bei der Hämoglobinbestimmung nicht gibt?

Normale Hb.-Werte schwanken nach Bürker und seinen Mitarbeitern bei Mann und Frau zwischen 13,7 und 24 g%, und diese beiden Zahlen sind noch nicht einmal die Grenzen bei gesunden Menschen. 13,7 g% Hb. ist der mittlere Normalgehalt des Blutes von Frauen und 24 g% ist der obere normale Gehalt an Hb. im Blute des Neugeborenen. Es ist eigentlich unverständlich, wie man bei einer derartig ungeheuerlichen Schwankungsbreite noch von 100% reden kann. Der Ausweg ist einfach und naheliegend.

Warum verzichten wir nicht auf Angaben in %, sondern geben die g% an? Macht man einmal einen derartigen Vorschlag, dann bekommt man sofort zur Antwort, daß sich dann der Färbeindex ja nicht nach der alten Weise berechnen lasse. Dabei ergibt die übliche Berechnung auch nur einen recht schwankenden Annäherungswert, und immer wieder haben verschiedene auch ältere Autoren darauf hingewiesen, daß der normale Färbeindex nicht etwa bei 1, sondern unter 1 etwa bei 0,8 liegt. Die Rechnung  $\frac{g\%}{3. \text{Erythrocyten}}$  wäre ein Ausweg, aber auch keine endgültige Lösung. Eine Färbeindexberechnung, die jeder wissenschaftlichen Kritik standhält, ist die Berechnung von g Hb. des einzelnen Erythrocyten. Dieser Wert ist einfach zu berechnen, indem man die g% Hb. durch die Erythrocytenzahlen dividiert. Die Zahl, welche den Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten angibt, beträgt beim Mann etwa  $32 \cdot 10^{-12}$ , bei der Frau  $30 \cdot 10^{-12}$ .

Man sieht daraus, daß der Index bei Mann und Frau nicht gleich ist, und beim gesunden Säugling kann er gar auf  $40 \cdot 10^{-12}$  steigen. Schon aus diesem Grunde kann man die Hämometer nicht so eichen, daß  $15\text{ g}\% = 100\% = 5 \text{ Mill. Erythrocyten}$  entsprechen sollen. Da die Größenordnung  $10^{-12}$  sich niemals verändert, braucht man in der Praxis etwa nur zu sagen „Färbeindex 32“.

Er kann nach meinen und den Untersuchungen anderer Autoren bei der perniziösen Anämie bis an  $50 \cdot 10^{-12}$  steigen und bei sekundären Anämien bis auf  $15 \cdot 10^{-12}$  sinken.

Was die Hb.-Bestimmung anbelangt, so hat das letzte Jahr keine Fortschritte gebracht. Noch heute werden Hämometer verkauft, die  $100\% = 14 \text{ g}$  setzen. Man wird damit rechnen müssen, daß die Apparate nach Leitz und Sahli auch in Zukunft weit verbreitet sein werden, und sie reichen ja auch für die meisten Zwecke aus. Kliniken und Krankenhäuser sollten aber doch mehr und mehr stufenphotometrische Hb.-Bestimmungen und solche nach Bürker vornehmen. Das so sehr genaue Bürkersche Hämometer ist jetzt in einem sehr handlichen, billigeren Modell erschienen, und damit ist der einzig begründete Einwand gegen dies

Instrument behoben. Ein noch billigeres ist jetzt gerade fertiggestellt. Wir haben an klinischem Material und an Gesunden Hb.-Bestimmungen nach Bürker, stufenphotometrische und die üblichen nach Sahli und Leitz vorgenommen und fanden die Angaben Bürkers bestätigt. Danach hat eine Frau im Mittel 13,7 g, ein Mann 16 g, ein Säugling 18 bis 24 g Hb. Die Erythrocytenwerte betragen bei einer Frau 4,6, bei einem Mann 5,0, bei einem Säugling 6,0 Mill. im Kubikmillimeter. Bei den gewöhnlichen klinischen Untersuchungen, die sich an Genauigkeit mit der Erythrocytenzählmethode nach Bürker weder messen können noch wollen, schwankt der Färbeindex bei der Frau zwischen 29 und 31.10⁻¹², beim Mann zwischen 31 und 33.10⁻¹².

Meine Vorschläge bedeuten keine Mehrbelastung an Arbeit oder Rechnen, sie verlangen nur ein Brechen mit alten Gewohnheiten, ein Zurücksetzen traditioneller Bedenken, auf deren Unzulänglichkeit die Physiologen schon häufig hingewiesen haben.

Ich bitte den Internistenkongreß sich dafür einsetzen zu wollen, daß sämtliche Fabriken ihre Apparate nur noch in g% eichen, und daß die Skala für Prozent in Wegfall kommt. Auch möge sich der Kongreß dafür einsetzen, daß an Stelle des alten Färbeindex in Zukunft nur noch der Gehalt des einzelnen Erythrocyten an Hb. angegeben wird.

#### Literaturverzeichnis.

1. Schulden, Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden und Münch. med. Wschr. 1933, 1017.
2. Bürker, Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1930.

## XLV.

# Ein neues Hämoglobinometer.

Von

Professor Dr. Rostoski (Dresden).

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle.

Wie voriges Jahr Schulden habe ich es seit langem als unzweckmäßig empfunden, daß auf den gebräuchlichen Hämoglobinometern die Zahl 100 nicht den durchschnittlichen Hämoglobingehalt gesunder Männer, sondern einen übernormalen Hämoglobingehalt angibt, daß man also eine Korrektur anbringen muß. Korrigierter Sahliwert heißt ja ein auf 100 als Normalzahl umgerechneter Wert. Ich kann es auch nicht für richtig halten, daß man, wie es Sahli will, für Frauen nicht denselben Wert 100 festsetzt wie für Männer, sondern einen anderen Wert 100, der ihrem durchschnittlichen normalen Hämoglobinwert entspricht. Frauen haben ja auch weniger rote Blutkörperchen als Männer. Setzt man für sie einen besonderen Wert 100, so haben sie bei der üblichen Berechnung einen anderen Färbeindex wie die Männer, was zu Verwirrungen führt.

Ich habe vor einer Reihe von Jahren schon mit Crecelius einen Hämoglobinbestimmungsapparat in der Münch. med. Wschr. beschrieben, der als durchschnittliche Normalzahl für den Hämoglobingehalt gesunder Männer die Marke 100 hatte. Der Apparat ist nicht weiter hergestellt worden, weil er schließlich Mängel bei der Fabrikation aufwies.

Das kleine Instrument, das ich Ihnen heute zeige, scheint mir sehr brauchbar zu sein und wird von der Firma Zeiss-Ikon in Dresden hergestellt. Es ist seit längerer Zeit auf der Inneren Abteilung des Johannstädter Krankenhauses in Dresden ausprobiert worden. Es handelt sich ebenfalls um eine colorimetrische Methode.



Abb. 1.

Für die Bestimmung werden 30 cmm Blut mit je 2 ccm 0,1 n-Salzsäure in einer Pipette gemischt und in einen Glastrog gegeben. Diese Mischung dunkelt bekanntlich nach. Schon Schulten hat voriges Jahr Nachdunklungskurven demonstriert. Wir haben für die für unseren Apparat in Betracht kommende Lösung ebenfalls solche festgestellt und gefunden, daß die Nachdunklung um so intensiver und schneller ist, je größer der Hämoglobingehalt des Blutes ist. Unsere Nachdunklungskurven haben ergeben, daß sich nach 5 Minuten die Farbe nur noch sehr wenig ändert. Deshalb wird die Bestimmung erst nach dieser Zeit vorgenommen. Eine Unterbrechung der Nachdunklung

durch reichlichen Wasserzusatz findet ja nicht statt. Zum genauen Einhalten der Zeit soll dem Apparat eine kleine Sanduhr beigegeben werden.

Als Vergleich dient ein Gelatinerundkeil, der auf eine Scheibe aufgetragen ist und an dem Trog mit der Hämatinlösung durch eine Schraube vorbeigeführt wird. Durch diese Anordnung gewinnt man einen handlichen Apparat. Wir sind davon zurückgekommen, diesen Keil mit salzsaurem Hämoglobin zu färben, weil wir dabei keine lichtechte Farbe bekamen. Es ist aber gelungen, eine Mischung von Farbstoffen herzustellen, die sich vorzüglich als Vergleichsfarbe eignet und sich nicht ändert, auch dann nicht, wenn sie längere Zeit dem Licht ausgesetzt ist.

Was nun die Skala anlangt, so ist zu bemerken, daß schon von Schulden als normaler Hämoglobingehalt durchschnittlich etwa 15 g auf 100 bei Männern angegeben ist. Wir haben in Dresden mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer nach der Heilmeyerschen Methode eigene Untersuchungen angestellt und im Krankenhaus bei gesunden Männern eine Durchschnittszahl von 14,7 g im 100 Blut und in einer Fabrik eine Durchschnittszahl von 15,02 g im 100 Blut gefunden. Die Schwankungen lagen zwischen 14,25 und 16,27 g. Aus praktischen Gründen ist auf der neben dem Rundkeil laufenden Skala 15 g als 100% angegeben worden. Die niederen Werte sind durch Bestimmung an Patienten, die wenig Hämoglobin hatten bis zu etwa 2 g herab gefunden worden. Der Apparat hat zwei Skalen, eine für die absoluten Werte,

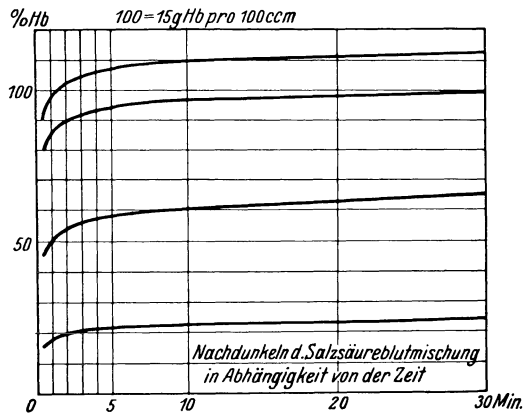


Abb. 2.

eine andere für die Prozente des normalen, wobei wie gesagt als durchschnittlicher Normalwert für Männer 100 zu gelten hat, während der Bestimmung wird die Skala abgeblendet. Die Betrachtung erfolgt durch eine Lupe. Es ist als ein Vorzug gegen den Sahlichschen Apparat zu bezeichnen, daß man sofort zurückschrauben kann, wenn man etwas über den wirklichen Wert hinausgegangen ist. Auf diese Weise läßt sich schnell eine scharfe Einstellung erzielen und es schadet nicht allzuviel, daß nach 5 Minuten noch eine langsame Nachdunklung erfolgt.

Ich zeige Ihnen nun noch in der Projektion ein Bild des Apparates. Sie sehen oben den Zylinder, in dem sich die Lupe verbirgt, dann die Scheibe, die die Skalen und den Hämoglobinkeil enthält und aus der der Glastrog hervorragt. Beachten Sie bitte auch den Fuß, an dem man das Instrument bequem in die Hand nehmen kann. Ich zeige Ihnen ferner drei Nachdunklungskurven für verschiedene Hämoglobingehalte. Sie wollen daraus entnehmen, daß beim Ablesen nach 5 Minuten der Fehler sehr gering ist, auch wenn man  $\frac{1}{2}$  bis 1 Minute zur Einstellung braucht. Endlich sehen Sie noch eine unserer Tabellen für absolute Werte und für auf 100 als Normalzahl umgerechnete Werte.

Hämoglobinwerte von gesunden Männern.

Person	g Hämoglobin	% Hämoglobin 15 g Hämoglobin = 100%
1	15,24	101,6
2	15,08	100,5
3	16,27	108,5
4	15,31	102,1
5	15,00	100,0
6	15,66	104,4
7	15,30	102,1
8	14,50	96,7
9	14,25	95,0
10	14,50	96,7
11	14,30	95,3
12	15,52	103,5
13	14,38	95,9
Mittelwert . .	15,02	100,1

## Aussprache.

Herr Schulten (Hamburg):

Mit Herrn Büttner stimme ich völlig überein, daß die ideale Regelung der Hämoglobinfrage sicher die wäre, daß Hämoglobin in g-% angegeben und der Farbeindex durch die Angabe des mittleren Hämoglobingehaltes der Erythrocyten in g mal 10⁻¹² ersetzt würde. Ich habe allerdings nicht den Optimismus, zu glauben, daß sich das in der Praxis durchsetzen läßt. Herr Büttner muß mich falsch verstanden haben, wenn er meint, ich habe je einen mittleren Normalwert als Grundlage der Hämometerstandardisierung empfohlen. Daß das nicht möglich ist, weiß jeder, der sich mit Hämoglobinbestimmungen befaßt hat.

Will man ein Maß wählen, das etwa den jetzigen Zahlenangaben entspricht, für das die Bezeichnung in Prozenten allerdings eigentlich nicht richtig ist, das aber andererseits auch nicht willkürlich ist, so muß man meines Erachtens den mittleren Hämoglobingehalt der Einzelerythrocyten, oder, was dasselbe bedeutet, den Farbeindex als Grundlage nehmen. Daß diese Zahl beim gesunden erwachsenen Menschen eine recht konstante ist, darüber sind sich alle Untersucher einschließlich Herrn Büttner einig. Auch die Geschlechtsunterschiede sind, wenn überhaupt vorhanden, gering. Wir wissen aber noch nicht genau, wie groß dieser Wert eigentlich ist, Büttner gibt ihn zwischen 30 und 32, Naegelis Schüler Bürgi zwischen 28 und 29 an. Es ist ja sehr leicht, relative, aber ebenso schwer, absolute Hämoglobinbestimmungen zu machen, die wirklich allen chemischen Anforderungen genügen. Diese Lücke wird hoffentlich durch die Untersuchungen von Heilmeyer geschlossen. Wenn wir diesen Wert einmal kennen, wissen wir, wie die Hämometer geeicht sein müssen, damit man mit ihnen einen FI von 1 bei Gesunden erhält. Diese Zahl wird in der Literatur entsprechend den oben erwähnten Schwierigkeiten sehr verschieden angegeben, so gibt z. B. Bürgi 15, Wintrobe 14,5 an und ich selbst glaubte die Zahl mit 15,3 gefunden zu haben, vielleicht wird hier aber noch eine Korrektur nötig sein.

Daneben muß allerdings für jeden Hämometer auch für den klinischen Gebrauch die Eichung in g-% angegeben sein, allerdings dürfen die Zahlen dann nicht so falsch sein, wie die des bekannten Leitzschen Hämometers.

Solange der verbilligte und vereinfachte Bürkersche Hämometer nicht im Handel ist, dürfte die Monopolstellung der Hämometer nach dem Sahli'schen Prinzip unbestritten sein. Sie verdienen diese auch, da die Bestimmungen in der Hand von sorgfältigen und geübten Untersuchern sehr genau sind.

Daß die Colorimetrie des salzsauren Hämoglobins wissenschaftlich nicht ganz korrekt ist, tut der praktischen Brauchbarkeit keinen Abbruch. Das Beersche Gesetz gilt dafür nicht ganz genau, Ablesung niedriger Werte werden relativ etwas zu hoch. Man kann diesen Fehler auf ein Minimum reduzieren, wenn man schon bei Ablesungen von 40 und darunter die doppelte Blutmenge nimmt und dadurch in einem verhältnismäßig kleinen Meßbereich arbeitet.

Herr Bürker (Gießen):

Der Anregung von Herrn Büttner, die Hämoglobinbestimmung zu einer absoluten zu machen, möchte ich in jeder Beziehung beistimmen. Aus der Vierordtschen und Hüfnerschen Schule stammend, habe ich mit meinen Mitarbeitern nie andere als absolute Bestimmungen durchgeführt. Dazu gehörte früher das Vierordtsche oder Hüfnersche Spektrophotometer, freilich teure und komplizierte Apparate.

Es war nun ein entschiedener Fortschritt, als Herr Sahli sein Hämometer konstruierte mit dem einzig richtigen Prinzip, Hämoglobin mit Hämoglobinderivat oder doch wenigstens Homoglobinderivat mit Hämoglobinderivat zu vergleichen. Was aber beim Sahli'schen Apparat nicht gebilligt werden kann, ist die Eichung auf eine Norm, die nicht besteht, wie unsere eingehenden Untersuchungen ergeben haben und wie auch Herr Büttner gefunden hat. Das wird man umsomehr zugeben, wenn man weiß, wie diese Norm nach Sahli zustande kam. Herr Sahli hat das Blut von einigen, nicht vielen erwachsenen Menschen untersucht und wollte den Durchschnittswert als Norm annehmen. Da fand er aber, daß die Farbstärke seiner Standardlösung zu schwach war. Er legte daher seinem Hämometer ein stärker konzentriertes Blut zugrunde, ist also schon von der Norm abgewichen. Herr Sahli sandte mir seinerzeit seine Lösung zur Eichung, ich fand den Wert 100 seiner Skala zu 17,3 g Hämoglobin in 100 ccm Blut. Das ist aber ein in höheren Regionen liegender Wert. Von einer Norm kann also bei dieser Lösung keine Rede sein, dem suchte Herr Sahli durch Aufstellung seiner korrigierten Prozente zu begegnen. Man sieht also, daß die Normalisierung des Apparats erst auf einem Umweg geschieht.

Die weitere Entwicklung hat nun gezeigt, daß es eine Norm überhaupt nicht gibt. Die Norm ist vielmehr, daß eine Norm nicht besteht, kann doch beim gesunden erwachsenen Mann der Hämoglobingehalt von 14 bis 18 g schwanken und, nehmen wir verschiedene Lebensalter hinzu, von unter 10 g bis etwa 24 g reichen; wie kann man da von einer Norm sprechen! Auch sonst spricht man doch im Gebiet der Physiologie nicht von einer Norm: Wird etwa der Eiweißgehalt der Nahrung, die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureabgabe, die Ausscheidung des Harnstoffs in Prozenten der Norm angegeben?

Unter diesen Umständen kehrt man am besten zu dem in der Wissenschaft einzig richtigen Begriff der Konzentration zurück und drückt den Hämoglobingehalt in Grammen in 100 ccm Blut aus. Hat man diesen Wert, dann besteht eine feste Beziehung zur Sauerstoffkapazität, indem 1 g Hämoglobin 1,34 ccm Sauerstoff bindet. Es besteht dann auch eine feste Beziehung zum Eisengehalt des Hämoglobins, der 0,335% beträgt: 1 Atom Eisen aber bindet 1 Molekül Sauerstoff.

Diese absoluten Bestimmungen setzen nun einen entsprechenden Apparat dafür voraus. Ich habe schon vor längerer Zeit einen solchen Hämoglobino-meter angegeben, der zwar viel billiger als ein Spektrophotometer, aber immer noch im Preis zu hoch ist, um vom Arzt verwendet zu werden. Das war Veranlassung, noch ein Instrument mittlerer Güte zu konstruieren und weiter



eines, das preiswert und auch dem Arzt zugänglich sein soll. Alle diese Apparate werden von den Optischen Werken E. Leitz in Wetzlar hergestellt. In diesen drei Apparaten wird eine Lösung reduzierten Hämoglobins als Vergleichslösung benutzt; es ist das der echteste Farbstoff, der mir bekannt geworden ist, dabei ist es doch ein höherer Eiweißkörper. Alle drei Apparate sind Eintauchcolorimeter, umgekehrt proportional wie die Schichtdicke der Versuchslösung ergibt sich der Hämoglobingehalt und zwar in Grammen in 100 ccm Blut.

Mit Hilfe dieser Apparate läßt sich auch der für die Hämatologie so wichtige mittlere Hämoglobingehalt eines Erythrocyten mehr oder weniger genau bestimmen und im Anschluß daran der Hämoglobingehalt pro  $\mu^2$  Oberfläche des Erythrocyten, der sich ja beim Menschen und allen bisher untersuchten Säugetieren als der ungefähr gleiche erwiesen hat.

M. D. u. H.! In Deutschland weht ein frischerer Wind, Veraltetes muß Neuerem weichen. Beseitigen wir auch in der Wissenschaft, was sich als überlebt erwiesen hat, und ersetzen wir in unserem Fall die relativen Hämoglobinbestimmungen durch absolute; die Hämatologie wird großen Nutzen davon haben.

Herr Heilmeyer (Jena):

M. H.! Mit Rücksicht auf den einfachen und instruktiven Färbeindex, der zweifellos in praktischer Hinsicht der Angabe des Hämoglobingehalts in g pro Erythrocyt überlegen ist, muß das relative Maßsystem erhalten bleiben. Jedoch ist es notwendig, es in feste Beziehung zum absoluten Maßsystem zu bringen. Dazu ist es wesentlich, zu sagen, was man unter 100% Hämoglobin verstehen soll. Man wird sagen — und darüber kann man sich einigen — wir meinen damit 15 oder 16 g in 100 ccm Blut. Für eine allgemein gültige Standardisierung genügt diese Angabe jedoch noch nicht, denn diese ist noch abhängig von der Methode, die wir zur Bestimmung des Hämoglobins benützen. Da eine gewichtsanalytische Bestimmung des Bluthämoglobingehalts nicht möglich ist, so sind wir immer auf indirekte Verfahren angewiesen. Dazu stehen drei Möglichkeiten zur Verfügung: 1. Die Bestimmung des Gasbindungsvermögens, 2. die Bestimmung des Eisengehalts und 3. die Bestimmung der Lichtabsorption auf colorimetrischem oder photometrischem Wege. Jedes dieser drei Verfahren hat Vorteile und Nachteile und das Unangenehme liegt darin, daß die erhaltenen Werte sich vielfach nicht genau decken. Es mußte deshalb eine sichere Relation zwischen diesen drei Größen geschaffen werden, die als Grundlage der Standardisierung dient. Wir müssen sagen können: ein Blut enthält 100% Hämoglobin, wenn es so und soviel Kubikzentimeter Sauerstoff bindet, wenn es so und soviel Eisen enthält oder wenn eine bestimmte Lichtabsorption in einem genau angegebenen Spektralbezirk vorliegt. Die Relation zwischen Eisengehalt und Gasbindungsvermögen ist von Hüfner erstmals richtig gegeben worden. Zahlreiche Nachprüfungen aus jüngster Zeit haben Hüfners Angaben vollauf bestätigt, so daß wir darauf aufbauen können. Die erhaltenen Werte decken sich völlig mit der theoretischen Vorstellung, daß auf 1 Atom Eisen 1 Molekül  $O_2$  trifft. Das ist der Fall, wenn eine Hämoglobinlösung, die 1 g Eisen enthält, genau 400 ccm Sauerstoff maximal bindet. Viel unsicherer sind die Konstanten der Lichtabsorption. Hier sind die von Hüfner gefundenen Werte heute nicht mehr brauchbar. Es liegt das zum Teil an der Unvollkommenheit der damaligen spektrophotometrischen Apparatur, die viel zu große Spektralabschnitte herausblendeten. Um völlig unabhängig von der verwendeten Apparatur zu werden, sind wir deshalb folgenden Weg gegangen: die Lichtextinktion des  $O_2$ -Hb wird mit dem monochromatischen Licht der beiden gelben und der grünen Hg-Linie gemessen. Sie liegen für das  $O_2$ -Hb besonders günstig, weil sie nahezu mit den beiden Absorptionsmaxima zusammentreffen, wie Ihnen folgendes Bild zeigt: Abb. 1. Die Bestimmung läßt sich mit jedem Spektrophotometer, aber auch mit vollkommen derselben Exaktheit mit dem

Zeißschen Stufenphotometer (Pulfrich-Photometer) durchführen, das bereits in jedem medizinischen Laboratorium steht. Es werden dann nur bestimmte Filter vorgeschaltet, daß nur das Licht der gelben, bzw. der grünen Hg-Linie hindurchgeht. Wir haben damit begonnen, reinste Hämoglobinslösungen aus Menschenblut mit Hilfe der Elektrodialyse nach dem Verfahren von Ettisch herzustellen, die 100% aktiv waren, also keine Spur Met-Hb enthielten. Darin wurde der Hämoglobingehalt sowohl gewichtsanalytisch wie gasanalytisch bestimmt, und so die Absorptionskonstanten für die beiden Quecksilberlinien gewonnen. Diese Arbeiten, die gemeinsam mit Herrn Dr. Krebs, Herrn Sundermann und Herrn Professor Brintzinger vom chemischen Institut der Universität Jena durchgeführt werden, stehen kurz vor dem Abschluß, so daß die Konstanten bald mitgeteilt werden können.

Es wird auf diese Weise möglich sein, den Begriff 100% Hb exakt durch quantitative Angaben der genannten drei Eigenschaften zu definieren, und damit eine absolut exakte Grundlage für jede Standardisierung und Normierung aller Apparate zu geben.

Herr Bohnenkamp (Gießen):

Angesichts der Tatsache, daß wir bei viel weniger wichtigen Stoffen, z. B. bei Ca, K, J, Blutzucker, recht genaue Angaben auch in der Klinik zu machen gewohnt sind, ist es ein Unding und sollte künftig ausgeschlossen werden, daß wir bei einem so vorzugsweise wichtigen Stoff wie dem Hämoglobin, uns mit mehr oder weniger groben, schätzungsweisen Angaben begnügen. Herr Schulten hat im Vorjahre schon einen Vorstoß in dankenswerter Weise gemacht, sich aber nach unserer Meinung mit einem Kompromiß begnügt. Entsprechendes gilt für die Ausführungen der Herren Rostoski und Heilmeyer. In der Erkenntnis, daß der Hämoglobingehalt des Blutes beim Gesunden, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht — aber eben bei völliger Gesundheit — nicht unbeträchtlich verschieden ist, ist es das beste und entspricht jedem naturwissenschaftlichem Vorgehen, in direkten Werten den Hämoglobingehalt anzugeben. An sich könnte man einwenden, daß man keinen festen Bezugspunkt habe, was als normal zu gelten hat; darauf ist zu antworten, daß es diesen auch nicht gibt, daß auch eine Normierung „100%“ für irgendeinen Hämoglobingehalt willkürlich bleibt. Will man also weiter Schlüsse über die Funktion des Hämoglobins ziehen für den Gesamtorganismus, und dies ist über die Differentialdiagnose von Blutkrankheiten hinaus besonders wichtig, so müssen dafür doch Absolutwerte bestimmt werden. Bestimme ich den Absolutwert mit einer sauberen Methode, wie wir heute mehrere haben (neuerdings z. B. auch aus dem Institut von Rein), so gewinne ich, da 1 g Hämoglobin 1,33 ccm O addiert, auch gleich das richtige Urteil über die Bedeutung dieser Hämoglobinnmenge als Sauerstoffüberträger, was natürlich auch für die Diagnostik sehr wichtig ist. Es kommt hinzu, daß eine solche Angabe in keiner Weise unbequemer ist als die bisherigen Prozentangaben, keinerlei Zeit mehr erfordert. Wir haben dementsprechend, auch nach Beratung durch unseren Physiologen Bürker in Gießen, durchweg diese neue Art Hämoglobinangabe in unseren Krankengeschichten und in unseren Benachrichtigungen an die Ärzte durchgeführt und können nur Vorteile von einem solchen Vorgehen erkennen.

Herr Schilling (Berlin):

Die Verfeinerung der Technik der Hb-Bestimmung ist sicher wissenschaftlich nicht exakt genug zu gestalten. Praktisch liegen die Fehler aber weit mehr an Ungenauigkeit der Apparate, als an einer unzureichenden Methode. Bei einem Gutachtenfalle ergab der beliebige Austausch der Maßröhrchen, 20 cmm Pipetten und der gefärbten Glasstäbe von fünf neuen Apparaten (Sahli-Leitz-Prinzip) alle Zwischenwerte von 94–120% Hb durch Fehlermultiplizierung. Diese Ungenauigkeiten sind in erster Linie zu beseitigen; dann wird die einfache Apparatur ausreichen.

Herr Rostoski, Dresden (Schlußwort):

Ich wollte einen für die allgemeine und Krankenhauspraxis brauchbaren Apparat zeigen. Bei dem Sahlischen Apparat, auf den eben mehrfach hingewiesen wurde, muß immer erst der Wert korrigiert, d. h. auf 100% des Normalen berechnet werden. Außerdem ist die ganze Bestimmung verdorben, wenn man einmal versehentlich etwas zuviel Wasser zugesetzt hat. Ferner müssen die Apparate hin und wieder kontrolliert werden, ob die Skala noch stimmt. In der allgemeinen Praxis wird auch häufig versäumt, die Korrektur anzubringen, so daß gesunde Männer, die einen unkorrigierten Wert von 70 oder 80% haben, als anämisch bezeichnet werden. Will man in Zukunft dazu übergehen, nicht mehr den üblichen Färbeindex, von dem ich auch bestätigen kann, daß er normaler Weise etwas unter 1 liegt, sondern den Gehalt des einzelnen Blutkörperchens an Hämoglobin anzugeben, so ist der Apparat auch brauchbar.

## XLVI.

### Cholecystographie mit Detailstudium.

Von

**Burkhard Kommerell** (Dortmund).

Mit 5 Abbildungen.

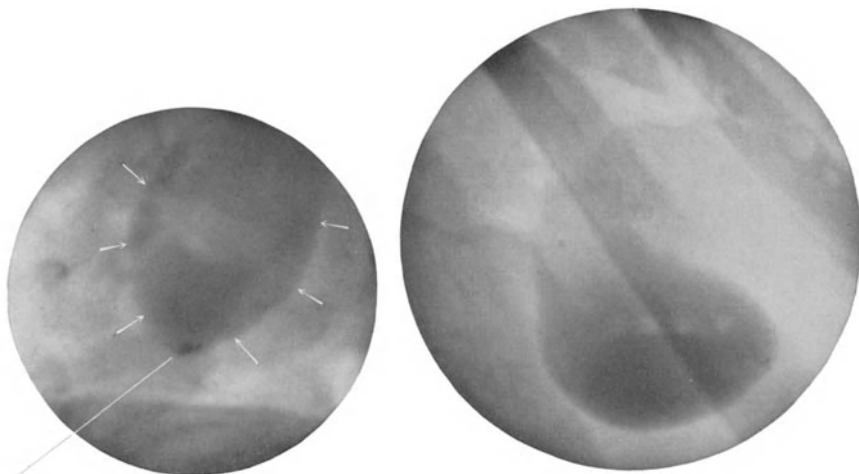
Es ist leider eine Tatsache, daß die Röntgendiagnostik der Gallenblase häufig keine befriedigende Aufklärung bringt, ja daß sie uns gerade in entscheidenden Fällen oft im Stich läßt. Während man bei der Magenuntersuchung in der Schleimhautdiagnostik sozusagen ein Korrelat der anatomischen Verhältnisse besitzt, sind wir davon bei der Gallenblasendiagnostik noch weit entfernt. Trotz dieses Tatbestandes muß darauf hingewiesen werden, daß ein eingehendes Detailstudium doch noch manches aufklären kann, was sonst verborgen bliebe. Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, die Gallenblasendiagnostik weiter auszubauen und haben damit einen Weg beschritten, wie er durch die Arbeiten von Sandström, Bronner, sowie von Eliaß und von Bernstein gewiesen worden ist.

Einen großen Fortschritt bedeutet schon die Verwendung der gezielten Aufnahme in der Gallenblasendiagnostik. Die gezielte Aufnahme hat die Diagnostik des *Ulcus duodeni* einst schlagartig verbessert. Sie hat sich auch für die Untersuchung der kontrastgefüllten Gallenblase bewährt. Schärfste Ausblendung und vorzügliche Kompressionsmöglichkeit sind das Geheimnis. Dadurch kommt man zu Expositionszeiten von einigen zehntel Sekunden. Dies ist von größter Bedeutung, denn es gilt, die Atmungs- und Pulsationsbewegungen der Gallenblase möglichst weitgehend auszuschalten.

Ein weiterer technischer Kunstgriff ist der, daß man die Aufnahmen nicht nur im Liegen, sondern auch im Stehen vornimmt. Man macht sich hier die Vorgänge der Sedimentierung in der Gallenblase zu Nutze. Gallensteine sind meist schwerer als Galle und liegen am tiefsten Punkt

der Gallenblase. Bei der Aufnahme im Stehen sieht man daher die Steine am unteren Rand des Gallenblasenschattens (Abb. 1). Durch Aufnahmen in verschiedenen Richtungen kann man beweisen, daß der Konkrement-schatten innerhalb der Gallenblase gelegen ist.

Åkerlund und Eliaß gebührt das Verdienst, noch auf eine andere Beobachtung hingewiesen zu haben. Es gibt nämlich Gallensteine, die in der Galle schweben und sich auf ein bestimmtes Niveau einstellen, wie Sie es auf diesem Bilde erkennen können (Abb. 2). Legt man den



Konkrement-schatten  
Pfeile = kontrastgefüllte Gallenblase  
Abb. 1. Aufnahme im Stehen.

Abb. 2. Gezielte Blendenaufnahme in rechter Seitenlage bei horizontalem Strahlengang. Aufhellungsband durch „schwebende Steine“.

Patienten auf die Seite, so stellen sich die Steine augenblicklich wieder horizontal ein. In derartigen Fällen glückt der Steinnachweis naturgemäß nur bei Anwendung des horizontalen Strahlenganges. Die Kleinheit der Steine läßt sie auf der Übersichtsaufnahme in Bauchlage nicht in genügender Deutlichkeit hervortreten.

Das Entleerungsstudium der Gallenblase nach Verabreichung von Eigelb ist von größtem Interesse. Bronner hat zeigen können, daß es fast regelmäßig gelingt, dabei die abführenden Gallenwege zur Darstellung zu bringen. Er ging so vor, daß er eine ganze Reihe von Aufnahmen in regelmäßigen Abständen anfertigte. Die Methode erfordert natürlich viel Zeit und einen großen Aufwand an Filmmaterial. Es gibt jedoch einen Weg auf dem man bequemer zum Ziele kommt.

Sie sehen hier eine Gallenblase im Stehen aufgenommen (Abb. 3). Sie zeigt deutlichen Kontrastabfall nach oben. Wer öfter Gallenblasen im Stehen untersucht hat, kennt diese Erscheinung. Sie ist eigentlich bei allen Gallenblasen mehr oder weniger nachweisbar. Offenbar ist die Kontrastgalle wegen ihres Gehaltes an schweratomigem Jod schwerer als die gewöhnliche Galle. So kommt es zu einer Unterschichtung. Bringt man diese Gallenblase mit Eigelb zur Contraction, so entleert sich zu-

nächst der obere nicht Schatten gebende Teil der Blasengalle, und es bleibt dem Zufall überlassen, wann die Kontrastgalle an die Reihe kommt.

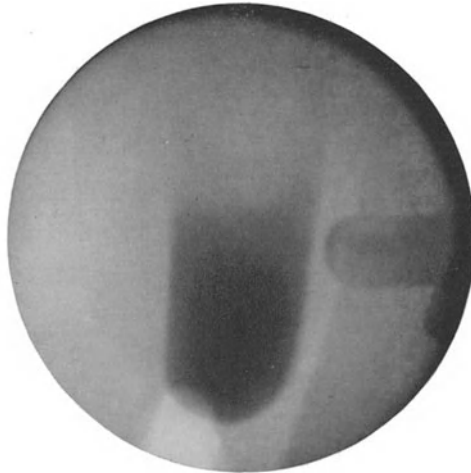


Abb. 3. Gezielte Aufnahme im Stehen. Sedimentierung des Kontrastmittels.

Dies im Stehen, aber auch in der bisher üblichen Bauchlage. Untersucht man jedoch den Patienten in Rückenlage mit Beckenhochlagerung, so sedimentiert die Kontrastgalle in den Gallenblasenhals hinein und man

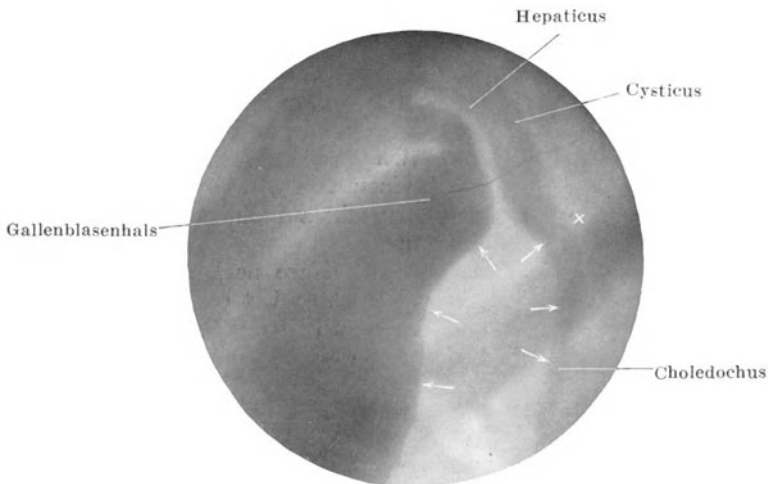


Abb. 4. Derselbe Fall wie Abb. 3. Entleerungsbild in Rückenlage und Beckenhochlagerung aufgenommen, 15 Minuten nach Eidottergabe.  
Pfeile = Impressionen durch die Pars superior duodeni.  
× = Einmündung des Cysticus in den Choledochus.

erhält die schönste Darstellung des Cysticus und Choledochus (Abb. 4). Sie sehen hier das Entleerungsbild desselben Falles. Sie erkennen den

Cysticus mit den Vavulae Heisteri, den Choledochus, und meist kommt es wie auch hier noch zu einem Reflux der schweren Kontrastgalle in den Hepaticus, was nicht als pathologisch anzusehen ist. Wir haben jetzt eine große Zahl von Patienten in dieser Weise untersucht. War die Gallenblase gut dargestellt, so gelang die Darstellung der Gallenwege fast immer.

Zum Schluß gestatte ich mir noch einen kurzen Hinweis darauf, wie man sich verhält, wenn die Gallenblase sich nicht mit dem Kontrastmittel gefüllt hat. Fällt die per orale und intravenöse Cholecystographie



Abb. 5. Facettierte Ringschatten neben dem kontrastgefüllten Duodenum. Gezielte Blendenaufnahme. Gallensteine operativ bestätigt.

negativ aus, so ist dies in den meisten Fällen ein Hinweis auf eine pathologische Gallenblase. Auch dann gelingt es häufig noch, Steine nachzuweisen. Es bedarf dazu jedoch einer Aufnahme von größter Schärfe. Die Amerikaner haben sich in solchen Fällen vielfach so geholfen, daß sie eine große Zahl von Aufnahmen anfertigten, unter denen sich dann meist eine technisch gut gelungene befand. Einfacher gelingt der Steinnachweis heute mit der gezielten Aufnahme, wegen der sehr kurzen Expositionszeit. Oft ist es jedoch nicht leicht, die Gegend der Gallenblase bei der Durchleuchtung richtig zu finden. Man hilft sich dann, indem man das Duodenum oder das Colon mit Barium füllt und sich danach orientiert. So gelangten wir zu dieser Aufnahme (Abb. 5). Man erkennt hier die charakteristischen Ringschatten. Die Übersichtsaufnahme ließ in diesem Fall überhaupt nichts Verdächtiges erkennen. Erst diese Aufnahme gestattete die sichere Diagnose. Der Fall ist operativ bestätigt.

Bei der zur Verfügung stehenden Zeit war es nur möglich, einige wenige Hinweise auf den Wert des Detailstudiums zu geben. Die angeführten Beispiele ließen sich nach Belieben vermehren. Man kann nur sagen, daß die diagnostische Ausbeute an unserer Klinik entschieden größer geworden ist, verglichen mit der Zeit, da man sich mit der einfachen Übersichtsaufnahme begnügte.

## XLVII.

**Mikrogasanalyse als neue klinische Untersuchungstechnik.**

Von

Fritz Meyer (Köln-Lindenthal).

Mit 1 Abbildung.

Unsere Erfahrungen über die Möglichkeit der Anwendung der Mikrogasanalyse erstrecken sich über 2 Jahre. Das Verfahren hat sich vor allem für gewisse Spezialzwecke sehr bewährt. Als Analysengerät dient



Abb. 1. Mikrogasanalyator.

uns ein Mikrogasanalyator, dessen Konstruktion weitgehend mit einem von Krogh für ähnliche Zwecke gebauten Modell übereinstimmt. Der von uns konstruierte Gasanalyator ist in Abb. 1 dargestellt.

In einem Wassermantel befinden sich zwei graduierte Capillarrohre. Eins dient als Thermobarometer, in das andere wird mittels einer Mikrometerschraube die kleine zur Analyse verwandte Luftblase eingesaugt. Die Länge der in die Capillare eingebrachten Luftsäule wird gemessen. Dann wird das trichterförmig erweiterte Ende (A) der Capillare mit Kalilauge gefüllt, und die Luftblase durch Drehen der Mikrometerschraube aus der Capillare in den erweiterten Trichter vorgeschoben. Nach Absorption der Kohlensäure, die sehr rasch vor sich geht, wird die Luftblase wieder in die Capillare zurückgebracht, und ihre Länge erneut gemessen. Aus der Differenz der beiden Messungen wird in bekannter Weise der Prozentgehalt der Kohlensäure bestimmt. Dann wird die Luftsäule wieder in den Absorptionstrichter A vorgeschoben, der jetzt zur Absorption des Sauerstoffes mit Pyrogallol gefüllt ist. Die zurückbleibende, nur aus Stickstoff bestehende Luftblase wird dann wieder in der Capillare

gemessen und aus der ersten und dritten Längenmessung der Sauerstoffgehalt der untersuchten Luftprobe ermittelt.

Wir benutzten das Verfahren zunächst zu Alveolarluftbestimmungen. Während man bei dem Makroverfahren immer Schwierigkeiten hat, bei ungebübten Versuchspersonen die zur Analyse benötigte größere Menge

Alveolarluft zu gewinnen, gestaltet sich die Entnahme bei dem Mikroverfahren sehr einfach. Man läßt die Versuchsperson durch ein Glasrohr ausatmen, das in der Nähe des Mundstückes eine kleine seitliche Öffnung trägt. Aus dieser Öffnung saugt man ganz am Ende einer normalen, leicht vertieften Expiration eine kleine Luftblase in eine mit Glycerin gefüllte Rekordspritze. Die Überführung in den Analysenapparat wird unmittelbar nach der Entnahme vorgenommen. Man erhält mit diesem Verfahren auch bei ungeschickten und kranken Versuchspersonen sicher Alveolarluft, da man nur einen Bruchteil der letzten, sicher Alveolarluft enthaltenden Ausatemungsluft verwendet. Irgendwelche besonderen Entnahmegерäte wie Quecksilberrezipienten usw. werden nicht benötigt.

Die Bestimmung der Gasspannungen im Blute geschieht durch direkte Tonometrie. In die Spritze, die das zur Untersuchung entnommene Blut enthält führt man eine kleine Luftblase ein. Man tonometriert nun das Blut mit der kleinen Luftmenge, indem man die Spritze an einem rotierenden Rad befestigt. Wenn der Ausgleich der Gasspannungen zwischen Blut und Luft erfolgt ist, analysiert man die Luftblase im Mikroanalysator. Die aus der Luftanalyse ermittelten Gasspannungen entsprechen den Gasspannungen der zu untersuchenden Blutprobe. Man braucht also nur eine einzige Mikrogasanalyse durchzuführen, um sowohl die Kohlensäurespannung als die Sauerstoffspannung des Blutes zu ermitteln. Die Analyse nimmt nur einen geringen Bruchteil der Zeit in Anspruch, die man beim Makroverfahren aufwenden muß, bei dem eine direkte Tonometrie unmöglich ist und erst auf umständlichem Wege über die jeweiligen Gasbindungskurven die gesuchten Werte zu ermitteln sind.

Neue Möglichkeiten eröffnet die Anwendung der Mikrogasanalyse zur Bestimmung der Gasspannungen im Gewebe. Die Makromethode versagt hier, weil größere Luftmengen zur Analyse nicht zur Verfügung stehen. Man führt die Bestimmung prinzipiell so aus, daß man zunächst 100 ccm Luft in das Unterhautzellgewebe einspritzt. Die Luft verteilt sich im Gewebe und gleicht sich wie in einem Tonometer mit den Gasspannungen des Gewebes aus. Nach 3 oder 4 Tagen saugt man mit einer glyceringefüllten Spritze eine kleine Menge der im Gewebe feinverteilten Luft heraus und analysiert sie. Aus den Analysenwerten wird dann in der üblichen Weise die Gasspannung berechnet.

Die Genauigkeit der Mikrogasanalyse ist durchaus zufriedenstellend und genügt vollkommen den Ansprüchen, die bei physiologischen und klinischen Untersuchungen gestellt werden. Allerdings ist bei der Überführung der Gasproben aus den Sammelgeräten (Rekordspritzen) in den eigentlichen Analysator mit Gasverlusten durch Diffusion und Lösung in den Sperrflüssigkeiten zu rechnen. Diese Verluste beeinträchtigen vor allem die Genauigkeit der Kohlensäurebestimmung. Bei exaktem Arbeiten sind die so entstehenden Fehler als konstant zu betrachten. Sie werden durch die Einführung eines Korrektionsfaktors ausgeglichen.



Der wesentliche Vorteil der Mikrogasanalyse liegt in der Schnelligkeit der Durchführung einer Einzelanalyse, in der Einfachheit der benötigten Apparatur und in der Möglichkeit, auch Probleme aufzugreifen, die, wie die direkte Tonometrie des Blutes oder die Gasspannungsbestimmung im Gewebe, durch die Makromethode nicht bewältigt werden können.

## XLVIII.

### Über gezielte Transporte verschiedener Medikamente vom Injektionsort zum Erfolgsorgan (Evipan, Salvarsan, Atebrin, Trypaflavin).

Von

H. Bennhold (Hamburg).

Immer wieder erlebt es der Arzt, daß Medikamente bei verschiedenen Patienten in gleicher Dosis ganz verschiedenen starke Wirkungen entfalten. Für diese wechselnd starke Wirkungsintensität können Resorptionsverschiedenheiten, eventuell das Hinzukommen von Synergisten oder von Gegenregulationen des Körpers, ferner eine nicht näher definierte Organempfindlichkeit und viele andere Faktoren eine Rolle spielen. Bei der praktischen Wichtigkeit dieser Dinge scheint es nötig, alle Vorgänge, die sich vom Augenblick der Applikation bis zur Reaktion im Erfolgsorgan mit dem Medikament abspielen, zu registrieren.

Wie ich Ihnen nun im folgenden kurz zeigen werde, gehen eine Anzahl unserer wichtigsten Medikamente, wenn sie im Blute kreisen, Bindungen mit verschiedenen Serumeiweißkörpern ein. So z. B. das Evipan. Zum Nachweis dieser Bindungen bediente ich mich wieder meiner Kataphoreseapparatur, die ich voriges Jahr hier demonstrierte. Sie sehen hier das Schema: Nach einer Wanderung von  $15\frac{1}{4}$  Stunden im elektrischen Feld in diesem U-Rohr haben sich die Serumeiweißkörper und die Evipanteilchen folgendermaßen angeordnet. Evipannatrium (20 Milligrammprozent) ist in seiner Wanderung streng gebunden an den Weg der Albumine und der relativ schnell wandernden Globuline. Der Evipannachweis geschah mit Hilfe eines Extraktions- und anschließenden Sublimationsverfahrens, wie es Ehrismann und Joachimoglu bei anderen Barbitursäurederivaten ausgearbeitet haben. Auf diesem Bild sehen Sie, wie gut man mit diesem Verfahren z. B. im Blute eines narkotisierten Patienten das Evipan als Krystalle nachweisen kann. Ebenso geschah nun die Schichtanalyse in dem vorliegenden Versuch. Überlastet man jedoch die Bindungsfähigkeit der Albumine und Globuline, (z. B. 300 Milligrammprozent Evipanzusatz), so wandert freies Evipan voran; und zwar sehr viel schneller wie die Albumine. Es handelt sich also nicht um zufällig gleiche Wanderungsgeschwindigkeit von Evipan und Serumeiweißkörpern im vorliegenden Versuche.

Ähnlich verhält sich Neosalvarsan (40 Milligrammprozent). Es haftet allein an den Albuminen, wie Sie auf diesem Bilde sehen. Auch hier führt Überlastung (160 Milligrammprozent) zu einer Zone, schneller, voranwandernden freien Neosalvarsans.

Das gleiche sehen wir bei dem wichtigen Malariaheilmittel Atebrin (8,3 Milligrammprozent). Hier ist die methodische Situation besonders eindeutig, weil freies Atebrin (ein basischer Akridinfarbstoff) an sich zur Kathode wandert. Sobald er jedoch mit Serumeiweiß zusammen angesetzt wird, wird er im elektrischen Feld von den Albuminteilchen zur Anode abgeschleppt. Der freie Farbstoffüberschuß wandert weiter zur Kathode.

Anders ist es beim Trypaflavin; es wird nur zu einem ganz kleinen Teil gebunden und zwar offenbar nur an einen bestimmten Globulinanteil; und auch das nur, wenn ein relativ großer Anteil freien Trypaflavins vorhanden ist, der ebenso wie das Atebrin zur Kathode wandert.

Diese vielgebrauchten Medikamente benützen also die Serumeiweißkörper und zwar ganz bestimmte Gruppen derselben als Vehikel. In lockerer Bindung kreisen sie im Blute und können offenbar an Orte ihrer Wirksamkeit abgehängt und freigemacht werden. Dadurch sind gezielte Transporte zu diesen Organen oder Gewebsstätten möglich, ohne daß das Medikament vorher überall sonst in den unendlichen Capillargebieten des Körpers hängen bleibt. Praktisch wichtig scheint mir aber noch eine weitere Folgerung zu sein: Bei der intravenösen Injektion dieser Substanzen ist das Injektionstempo von ganz überragender Bedeutung. Wird z. B. Evipan zu schnell injiziert, dann könnte eventuell freies Evipan bei den ersten Umlaufsvorgängen dem Gehirn zufließen, also nicht nur ein quantitativ anderes, sondern auch ein qualitativ anderes Medikament! Das gleiche gilt für Neosalvarsan und für Atebrin. Und noch ein weiteres: Ist das Bluteiweißbild stark verändert, z. B. durch Albuminverminderung, dann wird eine Überlastung der Bindungsfähigkeit der zur Verfügung stehenden Albuminvehikel bei der Injektion noch eher eintreten.

Bei unerwarteten Wirkungsausschlägen von intravenös applizierten Medikamenten werden wir stets daran denken müssen, ob nicht zu schnelles Injektionstempo oder Änderung des Bluteiweißbildes die lokale Dosierung am Wirkungsort des Medikaments (die eben durch die Serumeiweißvehikel geschieht) stark abänderte.

II.

**Ansprache,****gehalten anläßlich der Eröffnung der gemeinsamen Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin mit der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsel-Krankheiten.**

Von

Professor Dr. A. Schittenhelm (Kiel).

Meine sehr verehrten Herren!

Gemeinsame Tagungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin mit anderen Gesellschaften hat es schon mehrfach gegeben. Es hat sich aber dabei um Fächer gehandelt wie Kinderheilkunde und Pharmakologie, die wohl einst aus der inneren Medizin herauswuchsen, deren Abtrennung aber eine zwingende Notwendigkeit war, weil sie einen eigenen Aufgabenkreis von zunehmender Bedeutung bekamen, der von der inneren Medizin nicht mehr in ausreichendem Maße bewältigt werden konnte. Dasselbe gilt für die Psychiatrie und die Dermatologie.

Neben diesem völlig natürlichen Ablösungsprozeß ging aber eine andere Erscheinung einher. Die innere Medizin selbst wurde nach Organen oder Organgruppen aufgeteilt. Diese zunehmende Spezialisierung, die damit begann, daß vornehmlich in den Großstädten und in Badeorten Ärzte sich niederließen, die die Behandlung des Magens und Darms, der Nieren oder des Herzens auf ihr Schild schrieben, führte zum Zusammenschluß der Spezialisten und zur Gründung von Sondergesellschaften, welche die Pflege und Erörterung eines Teilgebietes der inneren Medizin zu ihrer Aufgabe machten. Die Fachärzte für innere Medizin, welche die von Frerichs bereits betonte Einheitsidee, die Erhaltung der starken und centralen Stellung ihrer Disziplin und ihrer Ganzheit mit aller Energie vertraten und in unserer Gesellschaft zusammengeschlossen sind, haben sich zu einem großen Teil dieser Zersplitterung gegenüber ablehnend verhalten.

Und doch muß man zugeben, daß von der anderen Seite gute Gründe für ihr Vorgehen angegeben werden könnten. Die innere Medizin hat eine so großartige Entwicklung genommen, daß es schwer und fast unmöglich ist, sie in allen ihren Teilen mit gleicher Gründlichkeit zu beherrschen. Diese Schwierigkeit betrifft aber vornehmlich die Forschung, welche theoretische Spezialkenntnisse verlangt. Hier ist es unbedingt erwünscht und richtig, daß eine Spezialisierung auf ein oder mehrere Teilgebiete statthat, da nur so die notwendige Tiefe erreicht werden kann. Die praktisch-ärztliche Seite der inneren Medizin aber sollte möglichst zusammengehalten werden. Sie ist nach wie vor die wichtigste Domäne des Hausarztes, der um so vollkommener seine segensreiche Tätigkeit ausfüllen wird, je gründlicher sein Wissen in der inneren Medizin ist, in deren

Gebiet wenigstens 80% der von ihm zu betreuenden Kranken fällt. Eine Spezialisierung wäre bei ihm ein Fehlweg und widerspräche den Interessen der Allgemeinheit. Man wird aber trotzdem zugeben müssen, daß Neigung und Interesse des einzelnen für spezielle Krankheitsvorgänge, für den Ausbau bestimmter diagnostischer und therapeutischer Methoden zu einer besonderen und spezialisierten Kunstfertigkeit führt, die, durch vielfache Erfahrung und Übung erworben, höher steht als die anderer Ärzte und darum auch für den Kranken einen unschätzbaren Vorteil bedeuten kann.

Ich will also keineswegs die Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit einer gewissen Spezialisierung völlig leugnen, sie muß aber in bestimmten Schranken gehalten werden und es muß weiter gefordert werden, daß der Spezialarzt den engen Zusammenhang mit der inneren Medizin und den Nachbargebieten seiner erwählten Spezialität behält. Wenn man diese Stellung einnimmt, so versteht man, daß es Ärztegruppen gab, die unsere Tagung nicht voll befriedigte. Immer, in den letzten Jahren in zunehmendem Maße, wurde auch in unseren eigenen Reihen darüber geklagt, daß die praktisch-ärztliche Seite zu kurz komme und die pathologische Physiologie zu sehr hervorträte. Andererseits wollte unsere Tagung jedem etwas bringen und es war daher nicht die genügende Zeit und Ruhe da, um Spezialfragen im Interessentenkreis mit einer gewissen Regelmäßigkeit eingehender zu besprechen, was zweifellos anregend und entwicklungs-fördernd ist. Diese Mängel suchten die Spezialtagungen auszufüllen.

Ich war immer der Ansicht, daß die Gründe wohl zutreffen, daß aber doch die Zersplitterung in verschiedene Tagungen mit verschiedenen Zeiten und verschiedenen Tagungsorten bedauerlich sei. Einerseits halte ich es für ein zwingendes Gebot, die Tagungen unserer Gesellschaft unbedingt im Sinne ihrer Gründer als Bollwerk für die einheitliche innere Medizin fortzuführen und auszubauen, wobei sie sich elastisch jedem Bedürfnis anpassen und immer ihr Programm den Erfordernissen der Allgemeinheit und des Faches entsprechend gestalten muß. Andererseits sehe ich den Nutzen durchaus ein, der durch die einzelnen Spezialgesellschaften gebracht werden kann, der aber um so größer wäre, je enger sie sich mit uns verbinden würden und einem um so größeren Kreise ihre Verhandlungen bequem zugänglich gemacht werden könnten. Diese Erfordernisse werden — wie ich glaube — am besten erfüllt, wenn in einem festgelegten Turnus gemeinsame Tagungen abgehalten werden.

Die Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat sich diesen Wünschen, was ich dankbar empfinde, zugänglich gezeigt. Ihr Vorstand, die Herren Professor Hegler und van den Velden, haben, dem Gefühl der Zusammengehörigkeit folgend, zum erstenmal die Tagung ihrer Gesellschaft mit der unsrigen zusammengeschlossen. Die Gesamttagung wird dadurch um 1½ Tage verlängert, ihr Gesamtwert ist aber stark gehoben, zumal es gelungen sein dürfte, das Programm der vereinigten Tagungen so zu gestalten, daß es zu einer imposanten Kundgebung der Bedeutung der inneren Medizin, ihrer Ziele und Aufgaben wurde. Ich möchte den Wunsch aussprechen, daß diese Tagung zu einem

Markstein wird, der für die weitere Zukunft wegweisend ist. Möge sie einerseits die so notwendige Sammlung aller Glieder der inneren Medizin einleiten und andererseits zur Intensivierung unserer Arbeiten durch Verbreiterung unserer Basis führen. Mit diesen Wünschen und dem Gefühl fester Zusammengehörigkeit heiße ich Vorstand und Mitglieder der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten herzlich willkommen.

L.

## Ansprache.

Von

Professor Dr. C. Hegler (Hamburg).

Dem Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin spreche ich namens der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten unseren verbindlichen Dank aus für die freundlichen Worte der Begrüßung, die er auch heute wieder an uns gerichtet hat. Wir haben sozusagen aus der Not eine Tugend gemacht, indem wir unsere diesjährige Tagung an die in Wiesbaden anschlossen. Der Wunsch gemeinsam zu arbeiten, ist schon immer vorhanden gewesen und vielfach zum Ausdruck gekommen. Wenn wir freilich das Programm der früheren Tagungen unserer Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten durchblättern, die sich von kleinen Anfängen in Homburg 1914 allmählich zu einem großen Kongreß ausgewachsen haben, so wird wohl zugegeben werden müssen, daß hier viele Themata, die auf dem Inneren Kongreß früher nicht entsprechend ausführlich berücksichtigt werden konnten, bei uns in Referaten und Vorträgen behandelt wurden. Es war dabei von Anfang an Wert darauf gelegt worden, daß nicht bloß die Erfahrungen der deutschen Ärzte, sondern auch die der befreundeten Nationen auf unseren Tagungen zum Ausdruck gebracht werden sollen, wie ja auch eine dieser Tagungen in Amsterdam 1928 und 1930 in Budapest abgehalten wurde. Auch wurde stets besonderer Wert darauf gelegt, die Referatthemata intensiv zu ergänzen durch solche aus anderen Nachbar-disziplinen, vor allem auch der operativen Medizin, um so auch dem Praktiker jeweils ein möglichst abgerundetes Bild zu geben. Begreiflicherweise ist in diesem Jahr die Zahl der nichtdeutschen Besucher unserer Tagung sehr viel geringer als früher. Viele guten alten Freunde fehlen, zu unserem großen Bedauern auch mehrere Kollegen aus dem stammverwandten Österreich, welchen die österreichische Regierung die Erlaubnis zur Teilnahme an unserer Tagung nicht bewilligen zu können glaubte. Wir bedauern dies und hoffen, daß diese Einstellung nur vorübergehender Ausdruck freund-nachbarlicher Verschiedenheiten der Anschauungen sein möge. Ländergrenzen haben noch niemals in der Geschichte vermocht, das Gefühl geistiger Gemeinsamkeit auf die Dauer zu behindern.

Leider fehlen in unseren Reihen heute auch manche Mitglieder, die seit der letzten Tagung in Wien, 1932, der Tod abgerufen hat: ich nenne

nur Artur Biedl in Prag, unser Vorsitzender der Wiener Tagung 1927, Michael Guhr in Tatranska Polianka, Privatdozent E. Lenz in Zürich, zugleich Arzt in Tarasp-Vulpera, Erich Leschke in Berlin, Geheimrat Lubarsch in Berlin, dessen Referat über die „Pathologische Anatomie der Gastritis“ (1926 in Berlin) uns noch in bester Erinnerung ist, weiter Hofrat Hermann Schlesinger in Wien, und Wandel, Leipzig St. Georg, beide regelmäßige und interessierte Teilnehmer unserer Tagungen. Leider sehen wir auch den alten Freund unserer Gesellschaft, Herrn Wenckebach, Wien, dieses Jahr nicht bei uns, dürfen ihm aber nachträglich unsere Glückwünsche zu seinem 70. Geburtstag aussprechen. Der Präsident des Reichsgesundheitsamtes, Professor Reiter, hat Herrn Geheimrat Rost beauftragt als Vertreter des Reichsgesundheitsamtes an unserer diesjährigen Tagung teilzunehmen. Ich darf ihn namens der Gesellschaft hier aufs herzlichste begrüßen. Seine Anwesenheit zeigt uns, welches Interesse und welchen Wert den beiden Hauptreferatthemen „Vitamine und Ernährung“ entgegengebracht wird.

Herr Schittenhelm hat wiederholt als ein moderner Menenius Agrippa eindringlich auf die Notwendigkeit eines guten Zusammenarbeitens aller Teile im Organismus der inneren Medizin hingewiesen. Obwohl dieser Vergleich klassisch, muß ich doch zugeben, daß er an manchen Punkten etwas hinkt: auch wenn wir davon absehen, daß es sich nicht um Differenzen zwischen Patriziern und Plebejern handelt, so war auch die *Secessio in montem sacrum* von der „Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ gar nicht unternommen worden, denn auf dem Berge, hier im Paulinenschlößchen, thronte ja schon immer die ehrwürdige „Gesellschaft für innere Medizin“ —, im Gegenteil, es hatte sich ein Kreis zusammengefunden, der bald im Tale von Homburg, bald an der Donau, bald an der Spree das Bedürfnis hatte, über enger begrenzte Spezialgebiete sich auszusprechen, das zu tun, was auf einem großen Kongreß schwer zu erreichen ist: tiefgehende Diskussion über Spezialprobleme, Demonstration wichtiger Fälle und schwieriger Methoden, und wie es Wenckebach einmal so hübsch in Wien, als Ehrenvorsitzender unserer Tagung, ausdrückte: „ein fruchtbares Fachsimpeln über das, was Herz und Hirn erfüllt zu betreiben“. Die Gefahr, daß zahlreiche Sonderfächer sich selbständig machen und auf Sonderkongressen beraten werden, ist freilich immer größer geworden, und es muß gerade in jetziger Zeit der Sammlung und des Neuaufbaus vermieden werden, daß die innere Medizin allmählich zu einem Torso — zwar von klassisch-antiken Formen, aber ihrer wichtigsten Teile beraubt — wird, denn schließlich kann ein Organismus trotz zähester Vitalität ohne Nervensystem, ohne Verdauung und Stoffwechsel, auch endokrin stark reduziert, nicht auf die Dauer bestehen. Der Verlauf dieser Tagung wird zeigen, ob ein regelmäßiges Zusammenarbeiten der Tochterdisziplinen mit dem Mutterboden, dem Kongreß für innere Medizin sich in dieser Form für beide Teile als fruchtbar und glücklich erweist.

Die Kapitel „Vitamine und Ernährung“, die wir in diesem Jahre zum Gegenstand unserer Beratung gemacht haben und die uns von sach-

kundigen Referenten, denen ich unseren verbindlichen Dank im voraus ausspreche, hier vorgetragen werden sollen, zeigen, daß in der Medizin Wissenschaft und Praxis unauflöslich miteinander verbunden sind und daß alles ärztliche Handeln letzten Endes immer wieder mündet in die Sorge für die Erhaltung und Besserung der Volksgesundheit. Das war schon immer das Streben unserer Tagungen gewesen.

In diesem Sinne eröffne ich die XII. Tagung der „Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“.

## LI.

### Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre.

Von

Professor **Wilhelm Stepp** (München).

Referat.

Die Vitaminlehre hat in den letzten Jahren so gewaltige Fortschritte erlebt, daß ihnen vielleicht nur die auf dem Gebiet der Hormone an die Seite gestellt werden können. Zahlreiche neue Vitamine sind entdeckt worden, ohne daß deren Reihe als abgeschlossen gelten könnte. Vor allem aber haben wir heute ein ganz anderes Bild von der Stellung dieser Körper in der Natur. Neue und enge Beziehungen zu den Hormonen wurden gefunden, und der Vitaminbegriff hat manche Wandlung erfahren. Es ist daher begreiflich, wenn ich der Aufforderung, über den derzeitigen Stand des Gebietes zu berichten, erst nach Überwindung mancher Bedenken nachkam. Dem klinisch tätigen Arzt liegen rein praktische Gesichtspunkte in erster Linie am Herzen. Mit dieser Tatsache mußte ich rechnen, durfte auf der anderen Seite aber nicht vergessen, daß ein wissenschaftlicher Bericht die Betrachtung von einer höheren Warte verlangt. Ich werde vielmehr bemüht sein, die großen allgemeinen Linien herauszuarbeiten und im übrigen das bringen, was den am Krankenbette tätigen Arzt besonders interessieren muß.

Meine Aufgabe wurde in gewissem Sinne erleichtert durch die Heranziehung von Korreferenten. Da es jedoch nicht möglich war, die Besprechung jedes einzelnen Vitamins einem besonderen Redner zu übertragen, mußte ich es von vornherein auf mich nehmen, daß meine Darstellung da und dort dem Vorwurf der Unausgeglichenheit begegnen wird. Ich muß daher Ihre Nachsicht in Anspruch nehmen und Sie bitten, in den folgenden Referaten die sinngemäße Ergänzung meiner Ausführungen zu suchen.

Zunächst einige kurze Bemerkungen zur Frage des Vitaminbegriffs, dessen scharfe Fassung im Augenblick großen Schwierigkeiten begegnet. Die alte Hofmeistersche Definition ist längst fallen gelassen worden; hatte man doch erkennen müssen, daß nicht alle Vitamine fertig mit der

Nahrung übernommen, sondern zum Teil aus gewissen exogenen Vorstufen oder unter Mitwirkung exogener Faktoren im Organismus selbst aufgebaut werden; im Falle des Vitamin D erscheint beispielsweise der exogene Faktor in Form strahlender Energie. Eine andere Schwierigkeit ergab sich für die Begriffsbestimmung aus der Erkenntnis, daß der Vitaminbedarf bei den einzelnen Tieren sehr verschieden ist und weiter, daß die unentbehrlichen Stoffe nicht durchweg einheitliche Körper sind. So sprechen manche Befunde dafür, daß aus den verschiedenen in den Pflanzen vorkommenden Carotinoiden im Tierkörper nicht ein- und dasselbe A-Vitamin entsteht, ja daß manche vom A-Vitamin sicherlich verschiedene Stoffe eine spezifische Wirkung entfalten können, wie z. B. das oxydierte Cholesterin von Seel — eine Angabe, die freilich noch der Bestätigung harret. Und schließlich und letztlich: Auf Grund gewisser Befunde muß man an die Möglichkeit denken, daß das eine oder andere Vitamin zur Entfaltung seiner spezifischen Wirkung noch der Beihilfe einer anderen Substanz bedarf; ich erinnere hier an das C-Vitamin und die verschiedenen Teilfaktoren des B-Komplexes. Das alles zeigt, wie schwierig es im gegenwärtigen Zeitpunkt ist, eine klare und eindeutige Formel für den Vitaminbegriff zu finden.

Sehr viel sicherer vermögen wir heute die Bedeutung der Vitamine für das Leben der Pflanzen zu beurteilen. Welche Vorstellungen man sich über die Entstehung des Lebens aus der Erde, das Werden der Pflanzen und die ersten Anfänge tierischer Formen machen mag, immer wieder wird man auf die Abhängigkeit des tierischen Lebens von der Pflanze hingewiesen. Kühnau und ich haben früher einmal die Frage nach der besonderen Aufgabe der Vitamine im pflanzlichen Leben zunächst mit der negativen Feststellung beantwortet, daß diese Stoffe doch sicherlich nicht in den Pflanzenzellen gebildet würden zu dem besonderen Zwecke, dem tierischen Organismus zu dienen; es müssen ihnen vielmehr ganz bestimmte wichtige Aufgaben für den Ablauf des Lebensprozesses in den Pflanzen selbst zukommen. Ganz von selbst ergibt sich so die Analogie zu den Hormonen im Tierkörper. Und manche Tatsache, wie z. B. die, daß bei der Keimung der Samen die C-Vitaminbildung stürmisch einsetzt, erinnert uns an die zu bestimmten Zeiten des Lebens besonders lebhaft produzierten Hormone im Tierkörper. Nun hat in den letzten Jahren die Entdeckung und das Studium des Pflanzenwuchsstoffes Auxin, den man zu den pflanzlichen Hormonen zu zählen hätte und über dessen Zurechnung zu den Vitaminen man nur deswegen noch im Zweifel ist, weil nichts über seine besondere Bedeutung für den tierischen Organismus bekannt ist, mit einem Schlage ein ganz neues Forschungsgebiet eröffnet, dessen Bearbeitung sicherlich neue wichtige Gesichtspunkte für die Vitaminlehre ergeben wird. Das Auxin, dessen endgültige chemische Klärung wohl nicht mehr lange auf sich warten lassen wird, nachdem festgestellt ist, daß es eine Säure mit 18 Kohlenstoffatomen und einem Fünfering ist, findet sich merkwürdigerweise in verhältnismäßig großen Mengen im menschlichen Harn (im Durchschnitt 2 bis 3 mg pro die), so daß dieser heute das bequemste Ausgangsmaterial für



Isolierungsversuche darstellt. Seine Bedeutung für den Stoffwechsel des Menschen ist indes noch ganz unklar, und auch die Tatsache, daß man in Carcinomgewebe größere Mengen angetroffen hat, erlaubt noch keine weiteren Schlußfolgerungen, zumal in dem gleichen Material verhältnismäßig reichlich Follikelhormon gefunden wurde.

Gehen wir nun von den Pflanzen einen Schritt weiter zu den niedrigsten Lebewesen, die zwischen Pflanzen und Tieren stehen, so finden wir auch bei ihnen Stoffe von Vitamincharakter, deren wesentliche Aufgaben Förderung des Wachstums und allgemeine Zellstimulation sind. Es ist also mehr eine Frage der Übereinkunft, als eine grundsätzliche Frage, ob man Stoffe, wie das Bios von Wildiers und den Aktivator der Zellgärung Z von Hans von Euler, hierher rechnen will. Chemisch sind diese Stoffe unzweifelhaft mit den alkalistabilen Wachstumsvitaminen und dem Pellagraschutzstoff nahe verwandt.

Im übrigen ist der Aufbau von Vitaminen in Bakterien und Algen (Diatomeen, Kieselalgen) sichergestellt. Sehr eindrucksvoll zeigt das für den B-Stoff die sogenannte Refektion bei den Ratten; wenn man diesen Tieren bei B-freier Kost die Möglichkeit gibt, den eigenen Kot zu fressen, so bleibt die spezifische Erkrankung aus. Auch bei Schimmelpilzen, wie *Aspergillus niger* hat man die Bildung von B-Stoff nachweisen können.

Steigen wir nun in der Tierreihe etwas weiter in die Höhe, so kommen wir zu ganz besonders interessanten Befunden aus letzter Zeit. Im Zoologischen Institut der Breslauer Universität konnte Anton Koch zeigen, daß der Brotkäfer *Sitotrepa panicea* L. seinen Bedarf an den Faktoren des B-Komplexes von den Hefen bezieht, die in Mycetocyten der Mittelblinddarmsäcke als Symbionten leben. Schaltet man nun experimentell den symbiontischen Partner aus, so hört sofort das Wachstum auf, das alsbald wieder aufgenommen wird, wenn man B-vitaminhaltige Extrakte zuführt. Also auch bei den Insekten kein Wachstum ohne Vitamine! Im Zusammenhang hiermit wäre auch an die höchst interessante Beobachtung zu erinnern, daß die Entwicklung der Honigbiene zur Königin nur bei Anwesenheit des E-Vitamins im Futter möglich ist.

Bei den höheren Tieren und beim Menschen ist nun der Vitaminbedarf außerordentlich verschieden. Um nur ein paar Beispiele zu nennen: Hund, Ratte und eine ganze Reihe von anderen Tieren vermögen ohne den C-Stoff auszukommen; ja, sie produzieren ihn in der Leber in reichlicher Menge — ganz im Gegensatz zum Menschen, der auf die Zufuhr von außen angewiesen ist, wobei freilich die benötigte Menge von Individuum zu Individuum außerordentlich stark schwankt. Es scheint, daß die Zusammensetzung der Nahrung, die Verhältnisse des Stoffwechsels hier maßgeblichen Einfluß haben. Und was für den C-Stoff gilt, trifft auch für die anderen Vitamine zu. Außerordentlich interessant ist die Angabe, daß manche Völkerstämme im hohen Norden, z. B. in Kamtschatka, offenbar ohne C-Vitamin leben können; das würde besagen, daß die Synthese des C-Vitamins dem menschlichen Organismus ursprünglich ganz allgemein zukam, daß sie jedoch im Laufe längerer Zeitperioden fast ganz verloren ging — eine Verlustmutation als Domestikationserscheinung!

Nach diesen mehr allgemeinen Erörterungen hätte ich nun kurz auf die Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen einzugehen. Bis vor kurzem hat man den Hormonen des tierischen Organismus die Vitamine als Produkte des Pflanzenkörpers gegenübergestellt. Diese Formulierung mußte, wie ich dargelegt habe, für die Vitamine erheblich modifiziert werden, wobei freilich als Kern das eine bestehen bleibt, daß exogene Faktoren in jedem Falle von entscheidender Bedeutung sind. Andererseits weiß man, daß die Hormonbildung sich nicht in der richtigen Form vollziehen kann, wenn nicht gewisse Diätfaktoren mit der Nahrung aufgenommen werden — ich erinnere nur an das Jod für die Bildung des Thyroxins, und weiter daran, daß ein normaler Funktionszustand der betreffenden innersekretorischen Drüsen gegeben sein muß. Dieser aber hängt in bemerkenswertem Maße ab von der Zufuhr entsprechender Nahrungsfaktoren und nicht zuletzt auch der richtigen Vitamine. Damit sind die engen Beziehungen beider Stoffgruppen in ein neues Licht gerückt, und es ist nicht mehr möglich, sie bei Betrachtung der Lebensvorgänge in der Natur getrennt zu behandeln.

Man könnte nun versuchen, sich Rechenschaft darüber zu geben, inwieweit im einzelnen chemische oder biologische Verbindungen von den Vitaminen zu den Hormonen bestehen. Von den chemischen möchte ich hier nicht im einzelnen sprechen. Welche bewundernswerten Erfolge die Bemühungen um die Aufklärung der Konstitution der Vitamine gezeitigt haben, ist Ihnen bekannt; ich nenne hier nur einige wenige Namen: Windaus, Hans v. Euler, Kuhn, Karrer, Szent-Györgyi.

Aber auch die biologischen Forschungen haben bemerkenswerte Fortschritte aufzuweisen. Ich möchte nur ein paar wenige nennen. Wir wissen heute mit aller Sicherheit, daß der tierische Organismus die ihm unter normalen Verhältnissen stets in ausreichender Menge zugeführten Vitamine in äußerst zweckmäßiger Weise nicht nur für die Hormonproduktion, sondern auch für die Hormonwirkung verwendet. Es ist sicherlich auch kein Zufall, daß Vitamine und Hormone in den tierischen Organen in engster Nachbarschaft angetroffen werden. Und wenn wir Befunde erheben können, die bald auf einen Synergismus, bald auf einen Antagonismus zwischen Vitaminen und Hormonen hinweisen, so sehen wir darin ein weiteres Beispiel für die Anpassung des tierischen Lebens an seine Daseinsbedingungen auf der Erde, wie es eindrucksvoller kaum gedacht werden kann.

Und nun noch ein letzter Befund, der die enge Verbindung der beiden Stoffgruppen zum Ausdruck bringt, nämlich die Tatsache, daß ein Vitamin, das bei manchen Tieren als exogener Stoff unentbehrlich ist und dessen ungenügende Zufuhr mit schweren Ausfallserscheinungen beantwortet wird, im Organismus eines anderen Tieres in großem Umfang gebildet wird, und dort unzweifelhaft die Rolle eines Hormons spielt. Das trifft beispielsweise zu für das C-Vitamin bei Hund und Ratte. Es wird hier in reichlicher Menge, außer in der Leber, in der Nebennierenrinde, im Hypophysenvorderlappen und in der Linse produziert bzw. gespeichert.

Soweit es im gegenwärtigen Augenblick überhaupt möglich ist, sich über die Aufgaben der Vitamine in der Pflanzenwelt eine gewisse Vorstellung zu machen, wird man wohl sagen können, daß alle Vitamine höchstwahrscheinlich als Pflanzenhormone zu betrachten sind; einigermaßen Bestimmtes weiß man in dieser Hinsicht vom A- und vom C-Vitamin, unklar ist umgekehrt die Rolle des Auxins im tierischen Lebensprozeß.

M. D. u. H.! Nun zur Systematik der Vitamine! Ich möchte vorausschicken, daß alle Versuche, zu einer wirklich befriedigenden Neuordnung zu kommen, gescheitert sind. Wenn man sich verständigen will, bleibt daher nichts anderes übrig, als sich mit dem zur Zeit bestehenden System abzufinden, das im wesentlichen das Werk der angelsächsischen Vitaminforscher ist. Bei aller berechtigten Kritik an der Klassifizierung der Vitamine muß zugegeben werden, daß sie doch auch ihre positiven Seiten hat. So haben die fettlöslichen Vitamine doch nicht nur ihre „Fettlöslichkeit“ als einzig gemeinsames Merkmal, sie lassen vielmehr auch biologisch besonders enge Beziehungen erkennen. Ich muß mich leider auf diese kurzen Bemerkungen zur Systematik beschränken. Die Auseinandersetzung mit den sicherlich äußerst verdienstvollen und hochinteressanten Bestrebungen des Herrn Kollath, der die Ordnung der Vitamine nach ganz neuen Gesichtspunkten vorzunehmen sich bemüht, gehört vor ein Forum von Forschern, die sich ganz vorwiegend mit diesem Arbeitsgebiet beschäftigen.

Wenn ich mit den fettlöslichen Vitaminen beginnen darf und zunächst das A-Vitamin bespreche, so möchte ich, nachdem die Konstitution dieses Stoffes und seine engen Beziehungen zu den Carotinen geklärt werden konnte, nicht versäumen auf die von Karrer und Wehrli in den Nova Acta Leopoldina erschienene Schrift „25 Jahre Vitamin A-Forschung“ hinzuweisen. Ein kurzes Blättern in dieser höchst lesenswerten Abhandlung genügt, um einen Begriff zu haben von den unerhörten Erfolgen, auf die die Forschung hier zurückblicken kann.

Ein Blick auf die Tafel zeigt Ihnen die chemische Konstitution des A-Vitamins und seine Beziehungen zum  $\beta$ -Carotin. Neben den beiden Isomeren, dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin gibt es aber wahrscheinlich noch mindestens vier weitere Vitamin A-Vorstufen. Betrachten Sie die Konstitutionsformeln des  $\beta$ -Carotins und des A-Vitamins, so sehen Sie, daß aus 1 Molekül Carotin unter Wasseraufnahme 2 Moleküle A-Vitamin entstehen, der Durchbruch erfolgt in der Mitte. Die Überführung des Carotins in das farblose Vitamin A besorgt ein in der Leber, vielleicht auch in der Nebenniere enthaltenes Ferment, die sogenannte Carotinase.

Interessant ist, daß in der Leber der Katze dieses Ferment nicht enthalten ist, und daß auch viele Raubfische, die ständig fertiges A-Vitamin mit ihrer Nahrung zugeführt erhalten, dieses Ferment nicht besitzen.

Bei Vögeln kann das Carotin zum Teil durch das Xanthophyll vertreten werden, ein weiterer Beweis dafür, daß das A-Vitamin aus den verschiedensten Vorstufen gebildet werden kann, wie man denn überhaupt nicht von einem einzigen Vitamin A zu sprechen vermag.

Die Symptome des A-Mangels kann man heute in vier verschiedene Gruppen einordnen. Zunächst die wichtigsten bekannten Erscheinungen! Sie beruhen auf Veränderungen der Haut- und Schleimhautstruktur, wobei es zu Verhornung und zu abnormer Durchlässigkeit der obersten Zellschicht kommt. So erklären sich die Xerophthalmie, die Veränderungen des Zahnwachstums, die Steinbildung in den Harn- und Gallenwegen und die Neigung zu entzündlichen Veränderungen von Haut und Schleimhäuten. Vor mehr als einem Jahrzehnt konnte ich zeigen, daß bei vollkommenem Mangel an A-Vitamin die stark eingedickte zähe Blasengalle des Hundes praktisch cholesterinfrei ist; wie dieser Befund zu erklären ist, läßt sich zur Zeit nicht sagen. Gegenüber den genannten Erscheinungen treten an Bedeutung zurück gewisse Veränderungen des Zentralnervensystems (wie etwa die kombinierte Strangierkrankung des Rückenmarks, Störungen in der Regeneration des Sehpurpurs, wobei der interessanten Tatsache zu gedenken wäre, daß die Retina als das relativ A-reichste Organ zu bezeichnen wäre), sowie Störungen der Sexualorgane, die in gewissem Sinne denen bei E-Vitaminmangel ähnlich sind.

In den letzten Monaten hat Herr Dr. Wendt an meiner Klinik versucht, durch sorgfältige quantitative Bestimmungen von Carotin und Vitamin A im Blutserum mittels der Antimontrichloridblaureaktion einen Einblick in die Bedeutung dieser Körper für den Stoffwechsel zu bekommen. Bestimmte Beziehungen zum Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel, insbesondere zur Insulinwirkung, haben sich dabei nicht ergeben. Auch konnte eine gesetzmäßige Beeinflussung des Lipoidstoffwechsels durch Fütterung von Carotin und Vitamin A im Sinne einer Hypercholesterinämie und Hyperlecithinämie beim Menschen und beim Hunde nicht festgestellt werden im Gegensatz zu den von Juszatz beschriebenen Verhältnissen beim Pflanzenfresser. Bei reichlicher Zufuhr von Vitamin A kommt es entsprechend den Carotinversuchen von Kauffmann und Drigalski um so schneller zu einem Ansteigen dieser Stoffe im Körper, je stärker die als Depots fungierenden Organe (vor allem die Leber) schon vor Anstellung des Versuches damit gefüllt waren. Untersucht man wahllos eine größere Zahl von Gesunden und Kranken auf ihren Carotin- und A-Vitaminspiegel im Serum, so muß als besonders bemerkenswert festgestellt werden, daß schon beim Gesunden die Werte starken Schwankungen unterliegen, ein Fehlen wurde dagegen niemals gefunden. Die niedrigsten Werte von Vitamin A finden sich bei schweren Störungen der Fettresorption, und erstaunlicherweise fehlte beim Basedow bei allen untersuchten schweren Fällen das Vitamin A völlig, während Carotin in fast normaler Menge nachzuweisen war; um eine Resorptionsstörung kann es sich dabei wohl kaum handeln, sondern, da genügend Carotin im Körper vorhanden ist, es wird vielleicht wohl eine Störung der Umwandlung von Carotin in Vitamin A angenommen werden müssen; oder es liegt ein gesteigerter Verbrauch von Vitamin A vor. Die höchsten Carotinwerte fanden sich beim Diabetes und zwar in einer solchen Höhe, wie sie auch nach wochen- und monatelanger Carotinfütterung niemals beobachtet werden konnten. Ihnen nahe kommen die

Zahlen, die man nach wochenlanger Voganfütterung erhält. Auf weitere interessante Details kann ich hier leider nicht eingehen.

Der von A belin im Tierexperiment entdeckte Antagonismus zwischen A-Vitamin und Schilddrüse, nämlich die Erzeugung einer Schilddrüsenhyperplasie durch übermäßige A-Zufuhr, hat zu dem Vorschlag geführt, die Thyreotoxikosen mit reichlichen Vitamin A-Gaben zu behandeln. Wenn bisher einwandfreie Erfolge noch nicht gesehen werden konnten, so ist die Erklärung vielleicht darin zu suchen, daß offenbar auch die Stoffe des B-Komplexes sehr stark mithineinspielen. Über die Abnahme der Resistenz gegen infektiöse Erkrankungen bei A-Mangel wird im Zusammenhang dann noch ein Wort zu sagen sein. Sie ist sicherlich in erster Linie zu erklären durch die bereits erwähnte Veränderung an den Schleimhäuten. Möglicherweise ist die Intaktheit des Epithels der Haut, die nur bei genügender A-Zufuhr verbürgt ist, auch die Voraussetzung dafür, daß die Haut ihre Aufgabe, Antikörper zu bilden, voll erfüllen kann.

Über das D-Vitamin brauche ich mich nicht im einzelnen zu äußern, da sich Herr Rominger ausführlich mit diesem Stoff befassen wird.

Das Antisterilitätsvitamin E, von dem es möglicherweise zwei Modifikationen gibt — eine für das männliche und eine für das weibliche Geschlecht — scheint in gewissen Beziehungen zu den Carotinoiden und damit zum A-Vitamin zu stehen. Auffallend ist jedenfalls auch, daß mit dem E-Vitamin das Xanthophyll (nach Kuhn das Lutein des Eigelbs) zusammen angetroffen wird, so in den Organen der Sexualsphäre, vor allem in der Placenta, die neben der Hypophyse das an dem E-Stoff reichste Organ des Körpers ist. Besonders erwähnenswert ist das Vorhandensein gewisser Beziehungen zwischen dem E-Stoff und dem Hypophysenvorderlappenhormon. Nach v. Euler und Verzár scheint der E-Stoff die Rolle eines Prohormons für das Hypophysenvorderlappensexualhormon zu spielen. Injektion von Hypophysenvorderlappenhormon bringt nämlich die Ausfallserscheinungen bei E-Mangel im Tierexperiment zum Verschwinden. Die ergiebigste Quelle für das E-Vitamin sind Weizenkeimlinge.

Die Symptome des E-Mangels zeigen sich beim männlichen und weiblichen Geschlecht in ganz verschiedener Weise. Beim Männchen findet man schwerste Veränderungen an den Hoden, Atrophie der Spermatogonien und Spermatozyten, die bei längerer Dauer irreparabel sind. Sekundär gesellen sich dazu Veränderungen an der Epididymis und an der Prostata und Veränderungen des Haarkleids. Beim Weibchen wird der oestrische Zyklus nicht gestört, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim A-Vitaminmangel. Die Befruchtung ist normal, aber die Gravidität wird durch einen frühzeitigen Tod der Jungen unterbrochen. Besonders ausgesprochen sind die Störungen bei der 2. und 3. Gravidität.

Für den Foetus und den jugendlichen Organismus ist der Bedarf an dem E-Stoff besonders groß. Merkwürdig ist, daß ein völlig manganfreies Futter ähnliche Zustände hervorruft wie Mangel an E-Vitamin. Der Grundumsatz ist beim männlichen Tier, das unter E-Mangel steht, herabgesetzt gefunden worden.

Ich wende mich nun zu der Gruppe der wasserlöslichen Vitamine.

Die bedeutsamste Wandlung auf diesem Gebiete ist wohl in der weitgehenden Auflösung des B-Komplexes in eine ganze Reihe von, wie es scheint, biologisch ganz verschiedenen Faktoren zu suchen.

Das B₁-Vitamin, der antineuritische Stoff, schien nach den Ausfallserscheinungen am klassischen Versuchstier, der Taube, vor allem für den ungestörten Ablauf der Funktionen des Zentralnervensystems von Bedeutung zu sein. Heute wissen wir, daß die wesentlichste Folge des B₁-Mangels eine allgemeine Störung des Kohlehydratstoffwechsels ist — wohl mit einer Überladung der Gewebe mit Methylglyoxal einhergehend — wobei Symptome von seiten des Zentralnervensystems frühzeitig und stark hervortreten; und diese sind nichts anderes als Ausdruck der Stoffwechselstörung im Zentralnervensystem. Schwere, ganz akut auftretende Gehirnerscheinungen, die gleichfalls Ausdruck einer Veränderung im Kohlehydratstoffwechsel sind, kennen wir ja vom hypoglykämischen Symptomenkomplex, und es gibt wohl kaum etwas eindrucksvolleres, als das augenblickliche Verschwinden einer im Verlaufe einer Hypoglykämie aufgetretenen Hemiparese nach Traubenzuckerinfusion, wie ich das im Jahre 1925 in Jena einmal erlebt habe. Eine weitere Folge des B₁-Mangels sind dann Unterfunktion der Schilddrüse und Nebenniereninsuffizienz, ferner Störungen im Lipoid- und Wasserhaushalt, welche letztere sich in einer besonderen Neigung der Skelet- und Herzmuskulatur zur Imbibition mit Wasser zeigt. Diese abnorme Quellung kann rasch und ohne zurückbleibende Schädigung rückgängig gemacht werden durch Zufuhr des spezifischen Stoffes (Wenckebach und Aalsmeer).

Die weitere Untersuchung von B-vitaminhaltigen Extrakten, deren antineuritische Wirksamkeit durch Erhitzen zerstört war, führte zur Auffindung weiterer Vitamine, unter denen der sogenannte B₂-Stoff von Goldberger als Antipellagrastoff erkannt wurde. In diesem lassen sich nun neben dem Antidermatitisfaktor noch ein wachstumsfördernder und ein anämieverhütender Stoff nachweisen. Das B₂-Vitamin hat, wie man annehmen darf, irgendwelche noch nicht näher geklärte Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel und zu den stickstoffhaltigen Pigmenten.

Aus der Fülle dessen, was die experimentelle Forschung auf diesem Gebiete in den letzten Jahren ergeben hat, sind vielleicht die Sherman'schen Untersuchungen bemerkenswert. Dieser Forscher fand an seinen Versuchstieren bei Zufuhr einer B₂-Menge, die eben ausreichte, um Pellagra zu verhüten, eine merkwürdige Störung in ihrem Aussehen und ihrem Verhalten, die am ehesten an ein frühzeitiges Altern erinnert. Die Frage, inwieweit Ähnliches beim Menschen vorkommt, taucht hier sofort auf. Es wird jedenfalls gut sein, in der Klinik bei unklaren Krankheitsbildern mit Störungen der inneren Sekretion sich an diese experimentellen Feststellungen beim Tier zu erinnern.

Außerordentlich wichtig sind Beobachtungen aus letzter Zeit, wo bei Störungen in der Zufuhr eines bestimmten Minerals z. B. des Magnesiums oder des Eisens ähnliche Krankheitsbilder gesehen wurden.

Ich muß nunmehr einige Forschungen aus allerneuester Zeit wegen ihrer großen allgemeinbiologischen Bedeutung berühren, zumal sie uns gleichzeitig in das Gebiet der anderen Faktoren des B-Komplexes hinüberleiten. Den Heidelberger Forschern Györgi, Kuhn und Wagner-Jauregg ist es geglückt, festzustellen, daß hochkonzentrierte Lösungen des B₂-Stoffes eine leuchtend gelbe Farbe und intensiv grüne Fluoreszenz aufweisen. Dieser Farbstoff, der für sich allein unwirksam ist, gibt in Verbindung mit einem anderen Faktor der B-Gruppe eine volle B₂-Wirkung im Versuch an der Ratte; dieser letztere ist identisch mit dem Vitamin B₄, das für die Ratte unentbehrlich ist und dessen Fehlen eine schwere, nicht auf Vagusreizung beruhende Sinusbradykardie hervorruft. Wenn diese Forschungen sich bewahrheiten, woran wohl kaum zu zweifeln ist, so würde den uns schon bekannten fettlöslichen Farbstoffen oder Lipochromen (Carotinen bzw. Carotinoiden) eine Gruppe von wasserlöslichen Farbstoffen, sogenannten Lyochrome — oder, wie man sie auch genannt hat, Flavine — an die Seite zu stellen sein. Möglicherweise stehen diese Stoffe den Purinen nahe. Inwieweit die Flavine Beziehungen haben zu dem Atmungsferment, wird Herr Kühnau kurz besprechen.

Von den übrigen Komponenten der B-Gruppe nenne ich noch die für das Wachstum und den normalen Stoffwechselablauf der Taube unentbehrlichen Stoffe B₃ und B₅, welche letzterer vielleicht identisch ist mit dem sogenannten Y-Faktor. Es handelt sich hier nicht nur um Wachstumstimulantien, sondern um Substanzen, denen im Stoffwechsel ganz besondere Aufgaben zufallen; bei Fehlen von B₃ hat man nämlich schwere Störungen der Herzaktion auftreten sehen, wie Arrhythmie, Ventrikelautomatie und Herzblock.

Von dem antiskorbutischen Vitamin C habe ich bereits eingangs erwähnt, daß es nur für ganz bestimmte Tiere unentbehrlich ist, vor allem für das klassische Versuchstier, das Meerschweinchen, dann für den Menschen, während Ratte, Huhn, Taube, Kaninchen, Hund, Kalb, Schaf es in der Leber selbst zu bilden vermögen. Hier wäre also der C-Stoff als Hormon zu bezeichnen. Aber nicht nur diese Tatsache, sondern auch die immer stärker sich aufdrängende Überzeugung, daß der Skorbut kein einheitliches Krankheitsbild ist — Herrn Kollath gelang es, bei Ratten durch Ausschaltung aller wasserlöslichen Vitamine aus der Nahrung Skorbut zu erzeugen — ich sage, all das zeigt, wie groß die Schwierigkeiten sind, wenn es gilt, die Bedeutung des C-Stoffes scharf herauszuarbeiten. Es scheint, daß die Entwicklung der spezifischen Mangelerscheinungen in weitgehendem Maße mit abhängt von der Anwesenheit oder dem Fehlen anderer Nahrungsfaktoren, weiter von dem Schicksal des C-Stoffes im Magen-Darmkanal und von anderen Umständen mehr. Unter diesem Gesichtswinkel kann man auch die Tatsache begreifen, daß es Krankheitszustände gibt, die zwischen Beriberi und Skorbut stehen, und die andere Tatsache, daß durch einen verhältnismäßig geringen Eingriff in die Diät die eine Erkrankung in die andere übergeführt werden kann. Unter Berücksichtigung alles dessen, was man in dieser Frage in den letzten Jahren festgestellt hat, darf man zwei Sym-

ptomgruppen auf den Mangel an C-Stoff zurückführen: Blutungen, und dann Knochen- und Zahnveränderungen.

Über die Biochemie und die chemische Konstitution des C-Stoffes wird Ihnen Herr Szent-Györgyi berichten.

Als Kliniker möchte ich nur unter Anknüpfung an das bereits Gesagte über die komplexe Natur des skorbutischen Krankheitsbildes betonen, daß unter ganz bestimmten Verhältnissen bei Mangel an C-Vitamin in der Nahrung die bekannten Skorbutsymptome fehlen können, wenn nämlich kurzweiliges Licht intensiv einwirkt; es entwickelt sich dann das Krankheitsbild der Sprue.

Die für diese Erkrankung typische Anämie ist nach Slot auf gleichzeitigen Mangel an dem B-Stoff aufzufassen.

Wir waren dank der Freundlichkeit der Firma Merck in den letzten Monaten in der glücklichen Lage, eingehende Studien mit dem C-Stoff (Ascorbinsäure) zu unternehmen, und so möchte ich, da Untersuchungen über seinen Einfluß auf den menschlichen Stoffwechsel nicht bekannt sind, nunmehr über die wichtigsten Ergebnisse berichten.

Weder der Kohlehydrat-, noch der Eiweiß- und Fettstoffwechsel werden durch C-Vitamin bei peroraler und intravenöser Einverleibung in irgend erkennbarer Weise beeinflußt. Intravenöse Injektionen von 100 mg Ascorbinsäure, wie der C-Stoff genannt wird, in 1%iger Lösung wurden ohne jede Schädigung vertragen; im Tierexperiment führen erst ganz enorm hohe Dosen von krystallisierter Ascorbinsäure bei intravenöser Verabfolgung zu einer Senkung des Blutdrucks. Ebenso negativ wie hinsichtlich des Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratstoffwechsels waren die Ergebnisse bezüglich des Mineralstoffwechsels und der Kohlenstoff:Stickstoff-Relation in Blut und Harn. Dagegen konnte Herr Schroeder an meiner Klinik einige andere höchst bemerkenswerte Beobachtungen machen. Er fand, daß unter dem Einfluß des Vitamins C Glukose im Darm zu beschleunigter Resorption gelangt. Möglicherweise kommt den Vitaminen ganz allgemein eine wichtige Rolle bei den Resorptionsvorgängen zu; so ist es vom B₁-Stoff bekannt, daß bei ungenügender Zufuhr die Resorption notleidet. Es würde sich lohnen, nachzuprüfen, ob Mangel eines Vitamins in der Nahrung nicht vielleicht Anlaß wird zu ungenügender Resorption eines anderen Vitamins, so daß auf diese Weise eine kombinierte Avitaminose sich entwickeln kann; manche Beobachtungen sprechen jedenfalls dafür.

Von den weiteren Untersuchungen über die Wirkung des C-Stoffes möchte ich noch die von Herrn Schroeder gemeinschaftlich mit Herrn Böger unternommenen erwähnen, nämlich die Beobachtung, daß nach reichlicher intravenöser Zufuhr des C-Vitamins der Albumin-Globulin-Quotient des Blutes sich verändert im Sinne einer Zunahme des Albumins; ein ganz analoges Verhalten fanden wir bei längerem Gebrauch des bekannten spanischen Mittels gegen die Bluterkrankheit, des Nateina. Die höchst bemerkenswerte Nachbarschaft des Vitamins C und des Adrenalins in der Nebenniere (das erstere in der Nebennierenrinde, das letztere im Nebennierenmark) gab Veranlassung,



an biologische Beziehungen zwischen den beiden Stoffen zu denken. Schon kurz nach der Entdeckung des C-Vitamins hat Szent-Györgyi auf die Reduktion des oxydierten Adrenalins und die Hemmung von Pigmentierungsvorgängen durch die Hexuronsäure im Reagenzglasversuch kurz hingewiesen. Unabhängig davon konnte Herr Schroeder in eingehenden quantitativen Untersuchungen zeigen, daß die Spontanoxydation des Adrenalins durch das diffuse Tageslicht durch Zusatz von Vitamin C gehemmt wird. In sehr eindrucksvoller Weise gelang es ihm des weiteren, die Hemmung der Pigmentbildung aus der Dopa, dem Dioxyphenylalanin (Blochsche Reaktion), durch C-Vitamin auch an Gewebsschnitten (an Ohren von Meerschweinchen) darzutun. Im Zusammenhang hiermit sind die klinischen Beobachtungen von Morawitz über pathologische Pigmentbildung und ihre erfolgreiche Behandlung durch Vitamin C von ganz besonderem Interesse.

Zu den wasserlöslichen Vitaminen gehört noch das jüngst von György gefundene Vitamin H. Die charakteristischen Mangelerscheinungen sind Hautveränderungen, die sich von den echten Pellagraerscheinungen klar abtrennen lassen und als Status seborrhoeicus mit Übergang in Erythrodermie beschrieben wurden.

Nach Moro ist möglicherweise für die Entwicklung des Krankheitsbildes neben dem Mangel an dem H-Vitamin eine reichliche Fettzufuhr Voraussetzung. Über die Konstitution des Körpers ist nichts Näheres bekannt, man weiß nur, daß er stickstoffhaltig und schwefelfrei ist. Er verträgt Erhitzen auf höhere Temperaturen, wird aber durch O₂ ziemlich leicht zerstört. Die Frage der Wachstumsvitamine möchte ich, so interessant sie biologisch ist, hier nicht anknüpfen.

Ich komme nun zu einer Reihe rein praktischer Fragen. Sie haben gehört, daß es für den Vitaminbedarf in der tierischen Welt weder qualitativ noch quantitativ eine allgemeine Regel gibt; es bestehen vielmehr recht erhebliche Unterschiede. Für den Menschen wäre zu sagen, daß unser Organismus wohl alle Vitamine entweder als solche oder in ihren Vorstufen zugeführt erhalten muß, wenn er leistungsfähig bleiben soll. Es wird jedoch schwer sein, eine sichere Angabe über den Bedarf an jedem von diesen einzelnen Nährstoffen zu machen; denn die benötigte Menge ist sowohl verschieden nach den im Organismus vorhandenen Vorräten wie nach dem Verbrauch. Um nur ein sinnfälliges Beispiel zu nennen, so ist es begreiflich, daß in einem kranken Organismus der Vitaminverschleiß — wenn ich diesen Ausdruck gebrauchen darf — ein sehr viel größerer sein kann als bei einem gesunden. Des weiteren spielt eine ganze Reihe von Faktoren, die auf unseren Stoffwechsel wirken, wie z. B. Klimaeinflüsse, Sonnenbestrahlungen und dergleichen, eine wesentliche Rolle. Vor allem aber (und das hätte ich ebensogut an die Spitze stellen können), ist der Bedarf im wachsenden Organismus ein ungleich größerer als im ausgewachsenen. Vielleicht ist der Gedanke an die Analogie des Eiweißstoffwechsels geeignet, wenigstens eine ungefähre Vorstellung von den Verhältnissen zu geben. Das Optimum der Eiweißzufuhr liegt ziemlich weit entfernt vom Minimum. Wahrscheinlich sind die Verhältnisse bei den Vitaminen ähnlich. Wie eine reichliche Kohlehydratzufuhr unseren

Eiweißbestand zu schützen vermag, so wird es für den Bedarf an einem Vitamin auch nicht gleichgültig sein, in welchen Mengen die anderen Vitamine aufgenommen werden. Hier haben wir sogar ganz bestimmte Vorstellungen, die wir zum großen Teil den interessanten Forschungen von Pfannenstiel und seinen Schülern verdanken. Pfannenstiel konnte überzeugend demonstrieren, daß beispielsweise die Kombination von Vitamin D mit Vitamin B die Widerstandskraft gegen Infektionen erhöht, die Lungentuberkulose des Kaninchens gut beeinflußt und Hauterkrankungen rascher abheilen läßt. Aber auch andere Experimente weisen auf die Notwendigkeit eines gewissen Gleichgewichtes in der Vitaminzufuhr hin. Die toxischen Erscheinungen bei übermäßiger Zufuhr des D-Stoffes machen sich besonders geltend bei A-Mangel und können in ihrer Stärke abgeschwächt werden durch reichliche Zufuhr von A-Vitamin. Von Poulsson wurde schon vor längerer Zeit darauf hingewiesen, daß die besonders günstige Wirkung des Lebertrans in der glücklichen Kombination des A-Vitamins mit dem D-Vitamin begründet liegt. Ich habe schon seit Jahren in Wort und Schrift immer wieder darauf aufmerksam gemacht, daß uns hier die Natur den richtigen Weg führen muß. In den grünen Pflanzen haben wir ja bekanntlich eine äußerst glückliche Mischung der meisten Vitamine vor uns, die uns hier sicherlich in den richtigen Mengenverhältnissen angeboten werden. Ganz anders als bei den grünen Pflanzen liegen die Dinge hinsichtlich der Vitaminverteilung bei den anderen Nahrungsmitteln. Eine richtige Versorgung unseres Organismus ist deshalb nur dann garantiert, wenn wir eine gemischte Kost genießen. Wo das nicht der Fall ist, ist die Gefahr von Schädigungen gegeben. Es ist dabei durchaus nicht notwendig, daß dann sofort handgreifliche Störungen auftreten, es können sich vielmehr unklare Krankheitsbilder entwickeln ohne charakteristische Mangelsymptome, und da in solchen Fällen die ungenügende Zufuhr nicht nur einen, sondern mehrere dieser Nahrungsfaktoren betrifft, so werden alle möglichen Funktionen gestört werden können. Bei Kindern fällt der Stillstand des Wachstums auf, bei Kindern wie bei Erwachsenen die abnorme Anfälligkeit gegen Infektionen, sicherlich zum Teil durch ungenügende Antikörperbildung, die Regenerationsfähigkeit des Körpers vermindert sich, vor allem aber wird die Funktion der innersekretorischen Drüsen notleiden, für die, wie wir gehört haben, die Vitamine zu einem Teil Vorstufen darstellen. Ähnlich wie bei ungenügender Zufuhr, müssen sich die Verhältnisse gestalten, wenn bei krankhaften Veränderungen des Magen-Darmkanals die Vitamine vor ihrer Resorption zerstört werden, oder wenn etwa ihre Resorption notleidet. Ich habe nicht die Absicht, das Gebiet der tatsächlichen Beobachtungen zu verlassen und erinnere nur an einige Krankheitszustände, deren Zugehörigkeit zu den Avitaminosen entweder völlig oder nahezu gesichert ist. Ich selbst habe in den letzten Jahren mehrere Skorbut- und Pellagrafälle in Breslau gesehen, bei denen man bei der Erhebung der Anamnese den Fehler in der Kost nicht ohne weiteres entdecken konnte, so daß es schon eingehenderer Nachforschungen bedurfte. Ich denke weiter an die Fälle, die zwischen

Pellagra und Sprue stehen und weiter an das Krankheitsbild der Coeliakie. Aber hier haben wir es ja doch mit sehr genau studierten Krankheiten zu tun, deren Beziehung zu Vitamindefekten in der Nahrung recht klar zutage liegen, auch die megalocytären tropischen Anämien mit vorhandener Salzsäuresekretion gehören hierher. Erst kürzlich wurden durch August Meyer (Basel) mit Recht die Frage der funikulären Myelitis in ihrer Beziehung zur Polyneuritis, zu Beriberi und zu Pellagra und die sich dabei ergebenden Probleme erörtert. Man wird auf diese Zusammenhänge in der Zukunft sehr stark achten müssen.

Darüber hinaus wird es unsere Aufgabe sein, in der Zukunft alle unklaren chronischen Krankheitszustände mit innersekretorischen Drüsenstörungen daraufhin durchzuforschen, ob hier nicht ein relativer Mangel an bestimmten Vitaminen vorliegt. Auch die Frage des frühzeitigen Alterns würde — wie ich das bereits bei Besprechung des B-Stoffes bemerkt habe — hierher gehören. Aber noch einen Gedanken möchte ich hier aussprechen, der gerade für die vom neuen Staat herausgestellte Vererbungsfrage von Bedeutung ist. Wir wissen aus zahlreichen Erfahrungen des Tierexperiments, daß ein Nahrungsdefekt sich nicht sofort geltend zu machen braucht, sondern vielleicht erst bei der zweiten und dritten Generation. Das hat beispielsweise Martin Benno Schmidt in seinen Versuchen an Mäusen mit eisenarmer Ernährung sehr eindringlich zeigen können. Es ist durchaus vorstellbar, daß das Fehlen eines lebenswichtigen Stoffes hier zu einer Schädigung der Gene geführt hat. Ob es gelingt, durch Nahrungsdefekte Mutationen zu erzeugen, weiß man heute noch nicht mit Sicherheit. Es würde sich meiner Meinung nach sicherlich verlohnen, dieser Frage auf dem Wege des exakten Experiments nachzuforschen. Man kennt bisher nur einen einzigen sicheren Weg, Mutationen hervorzurufen: Das ist die Einwirkung strahlender Energie, wie dies von Morgan und anderen amerikanischen Forschern zuerst gezeigt wurde. Da, wie ich ausgeführt habe, ein Vitaminbedarf sogar bei so tief in der Tierreihe stehenden Lebewesen, wie den Insekten, besteht, würden derartige Versuche aussichtsvoll sein; die Ernährung müßte nur so gestaltet werden, daß die Vitaminzufuhr an der unteren Grenze der mit Leben und Fortpflanzung gerade noch verträglichen Menge gehalten wird.

Die Frage der Schädigung der Gene durch fehlerhafte Ernährung hat sicherlich nicht etwa ein rein akademisches Interesse, sondern ist ein Problem, dem vom Standpunkt der Volksgesundheit die höchste Aufmerksamkeit gebührt. Gewiß, man hat eine zeitlang dem Laien allzu viel von Vitaminen erzählt. Die wissenschaftliche Forschung hat sich darum nicht zu kümmern, sie muß gewissenhaft festzustellen suchen, wie im einzelnen die Vitamine in den Stoffwechsel eingreifen, wo Minimum, wo Optimum der Zufuhr liegt, und sie hat vor allem zu prüfen, ob und inwieweit unter den gegebenen Verhältnissen der Volksernährung ein Defizit in bezug auf die lebensnotwendigen Stoffe auftreten kann.

Exakte zahlenmäßige Angaben hinsichtlich des Minimum und Optimum lassen sich zur Zeit nur mit gewissen Vorbehalten machen. Wollen Sie, bitte, das auf der Tabelle Verzeichnete als ungefähren Maßstab

nehmen; dabei ist freilich die stillschweigende Voraussetzung gemacht, daß jeweils auch die anderen Vitamine in einer dem Optimum naheliegenden Menge zugeführt werden.

### Täglicher Vitaminbedarf des Menschen.

#### Vitamin A.

Minimal: etwa 1 mg Carotin.

Optimal: etwa 3 bis 5 mg Carotin (nicht genau bekannt).

#### Vitamin B₁.

Minimal: 0,75 bis 1 mg krystallisiertes B₁ (Windaus).

Gleichzeitig untere Grenze des Optimums.

#### Vitamin B₂.

Minimal: 1 mg krystallisiertes Lactoflavin.

Optimal: 2 bis 3 mg krystallisiertes Lactoflavin.

(Bei Anwesenheit von B₄!)

Bedarf an den übrigen B-Faktoren unbekannt.

#### Vitamin C.

Minimal: (gleichzeitig untere Grenze des Optimums).

Säugling: 2,5 mg krystallisierte Ascorbinsäure.

Erwachsener: 10 bis 20 mg krystallisierte Ascorbinsäure.

#### Vitamin D.

Säugling und Kleinkind.

Minimal: 0,002 mg krystallisiertes D₂ (= Calciferol neu).

Optimal: (gleichzeitig Minimum bei Rachitis) 0,01 mg krystallisiertes D₂. Bedarf des Erwachsenen unbekannt, jedoch nicht viel höher.

#### Vitamin E.

Bedarf unbekannt.

Bezüglich der therapeutischen Verwendung der Vitamine liegen die Indikationen am klarsten beim Vitamin D¹. Die Anwendung des A-Vitamins (als Vogan) und des C-Vitamins (als Cebion) wird sich außer bei den spezifischen Avitaminosen, wo sie selbstverständlich streng indiziert sind, empfehlen zunächst bei Zuständen schwerster allgemeiner Reduktion des Kräftezustandes bei akuten und chronischen Infektionen, sowie bei chronischer Intoxikation, wobei natürlich auch die innersekretorischen Erkrankungen, die die Ursache solcher Zustände sind, mit einbezogen sind. (Über die Wirkung des A-Stoffes bei der Steinbildung in den Gallen- und Harnwegen ist noch nichts Sicheres bekannt). Dann bei akuten Infektionskrankheiten, wobei es gilt, den gesteigerten Verbrauch zu ersetzen, und schließlich bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals, bei denen man zu einer Schonungskost gezwungen ist. Man hätte in all diesen Fällen sowohl den A- wie den C-Stoff in reichlicher Menge zu geben.

¹ Ich verweise auf das Referat von Rominger.

Noch ein kurzes Wort zu eigenen therapeutischen Erfahrungen mit dem C-Vitamin aus allerjüngster Zeit. Es handelt sich hier zwar nur um wenige Einzelbeobachtungen, aber sie geben vielleicht doch einen Fingerzeig, in welcher Richtung man weiter klinische Versuche anstellen könnte. Wie bereits erwähnt, ist eines der wichtigsten Symptome des C-Mangels die Blutung. Bei allen mit Blutungsbereitschaft einhergehenden Krankheiten findet sich neben den bekannten Veränderungen des Blutchemismus ganz regelmäßig eine Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten im Blute zuungunsten des Albumins. Da das C-Vitamin, wie wir hörten, diesen Quotienten in gerade umgekehrter Richtung beeinflusst, schien ein Versuch bei solchen, durch Blutungen charakterisierten Krankheitszuständen geboten. Bei einem Kranken mit schwerer Hämaturie bei Herdnephritis, bei welchem der Albumin-Globulin-Quotient in der erwähnten Weise verschoben war, sahen wir nach Darreichung von C-Vitamin in größeren Mengen ein promptes Sistieren der Blutung. Das war um so auffallender, als sich alle möglichen anderen hämostyptischen Mittel als unwirksam erwiesen hatten. Man wird vielleicht sagen, ein Zufall. Gewiß, man wird mit einer solch einzelnen Beobachtung nicht viel anfangen können. Aber vergessen wir nicht, daß bei diesem Kranken nach Beendigung der Blutung der Albumin-Globulin-Quotient zur Norm zurückgekehrt ist. Bei einem Fall von Schoenlein-Henochscher Krankheit, wo es lange Zeit nicht gelungen war, eine Besserung zu erzielen, sahen wir das Rumpel-Lee desche Phänomen innerhalb weniger Tagenach intravenöser Einverleibung von 100 mg Askortinsäure pro die rasch verschwinden. Mein Freund und Kollege Stolte von der Breslauer Kinderklinik machte ganz analoge Erfahrungen sowohl bei Schoenlein-Henochscher Erkrankung wie bei Morbus Werlhofii. Schließlich sind wir in der Lage, die vor kurzem mitgeteilten Beobachtungen von Morawitz über die günstige Wirkung des C-Stoffes bei pathologischen Hautpigmentierungen um eine eigene zu erweitern. Es handelte sich um eine Patientin mit achlorhydrischer Anämie mit ausgesprochener brauner Pigmentierung der Haut und gastroenteritischen Erscheinungen — das als Addisonismus bekannte Krankheitsbild, das von Herrn Diehl aus meiner Klinik bei chronischer Gastroenteritis beschrieben wurde. Nach reichlicher Zufuhr von C-Vitamin (100 mg pro die) sahen wir eine deutliche Abblassung der krankhaften Braunfärbung.

Freilich, das Hauptinteresse in der Vitaminfrage geht zunächst nach wie vor in der Richtung der Vertiefung unserer Kenntnisse vom Verhalten dieser Substanzen im Stoffwechsel. Denn hier liegt der Schlüssel zu einer vernunftgemäßen Prophylaxe. Wenn man bedenkt, in welcher Weise durch die Industrialisierung der Welt und die Zusammenballung großer Menschenmassen auf enge Räume die Lebensbedingungen für einen großen Teil der Menschheit verändert worden sind, wenn man sich vergegenwärtigt, daß dem Großstadtmenschen in fortschreitendem Maße Luft und Licht genommen worden sind, daß zu seiner Ernährung denaturierte Nahrungsmittel in immer größerem Umfange verwendet werden, so muß man sich wundern, daß nicht auch in europäischen

Ländern Avitaminosen in größerem Umfange aufgetreten sind, die in gewissem Sinne als Domestikationskrankheiten zu gelten haben. Zwar vermögen Sonne, Licht und Luft der verderblichen Auswirkung von Vitaminmangel wenigstens bis zu einem gewissen Grade entgegen zu wirken; das weiß man längst nicht nur von der Rachitis, sondern auch von anderen Avitaminosen. Aber die Gefahr von Ernährungskrankheiten ist damit keineswegs gebannt.

Der neue Staat, dessen gewaltige Kraftentfaltung im Kampfe für die Volksgesundheit wir bewundernd erleben, verpflichtet jeden einzelnen von uns Ärzten zur Pflege des Erbgutes unseres Volkes. Dazu gehört vor allem auch die Erhaltung des Erbgutes und sein Schutz vor Krankheiten. Unter den dieses Ziel verfolgenden Maßnahmen muß die Ernährung an allererster Stelle stehen, eine Erkenntnis, die, dem Heilinstinkt der Menschheit entspringen, im Laufe der Jahrtausende niemals ganz verlorengegangen ist. Freilich, ein sicherer unverlierbarer Besitz der Menschheit ist sie erst geworden durch die Schaffung einer wissenschaftlichen Ernährungslehre. Ihr Ausbau durch die Vitaminforschung reiht sich den schönsten Erfolgen naturwissenschaftlicher Arbeit würdig an. Für uns Ärzte liegt ihre Hauptbedeutung in dem, was sie der praktischen Medizin in therapeutischer und prophylaktischer Hinsicht gegeben hat. Je tiefer und klarer wir in die verwickelten Zusammenhänge zwischen Ernährung, Gesundheit und Leistungskraft zu blicken vermögen, um so erfolgreicher werden sich unsere Bemühungen um eine rationelle Volksernährung gestalten, deren Wichtigkeit für die Volksgesundheit gar nicht hoch genug eingeschätzt werden kann.

## LII.

### **Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung.**

Von

Professor Dr. Erich Rominger (Kiel).

Referat.

Mit 1 Abbildung.

Als sich die schon zu Beginn der Vitamin-Ära von verschiedenen Forschern geäußerte Vermutung, daß ein akzessorischer Faktor existiere, der für die Entstehung der englischen Krankheit von Bedeutung sei und der Träger der Heilwirkung des Lebertrans sei, einwandfrei bestätigen ließ, da glaubte man, daß endlich die Pathogenese dieser wichtigen weit verbreiteten Krankheit völlig aufgeklärt sei und daß man das ganze große Kapitel der bisherigen Rachitisforschung als das einer Forschung auf Irrwegen abschließen könne. Es zeigte sich aber im Verlauf der geradezu stürmisch vorwärts drängenden, an Überraschungen reichen

Erforschung des D-Vitamins, daß nicht nur immer neue Probleme da auftauchten, wo eines der früheren aufgeklärt werden konnte, sondern auch, daß viele der alten, ja ältesten Ansichten über das Wesen der englischen Krankheit nicht irrig waren und die vorausgegangenen Beobachtungen keineswegs vernachlässigt werden durften. Die eine der genannten Vermutungen, daß die Rachitis eine Vitaminmangelkrankheit, wie Skorbut und Beriberi sei, ist heute stärker, als zu Beginn der Vitaminära umstritten. Die zweite Streitfrage allerdings war sogleich entschieden: die nämlich, daß der Lebertran in der Tat einen spezifischen antirachitischen Faktor enthält.

Von ganz neuen Gesichtspunkten aus wurde die Untersuchung der spezifischen Wirkung der Lebertrans unternommen und führte zu den ersten grundlegenden Ergebnissen. Es zeigte sich folgendes: erhitzt man Lebertran stundenlang auf 100 oder 120° und durchlüftet ihn gleichzeitig, dann besitzt er keine wachstumsfördernden und keine antixerophthalmischen Eigenschaften mehr, er vermag aber noch Rachitis zu heilen. Die beiden in der Natur oft zusammen vorkommenden fettlöslichen wirksamen Faktoren werden durch diesen Versuch unverkennbar voneinander getrennt in das sauerstoffempfindliche Vitamin A und das antirachitische Vitamin D. Diese wichtige Unterscheidung bildet neben Mellanbys erstem, experimentell geglücktem Nachweis im Jahre 1918, daß ein Mangel an fettlöslichem Vitamin in der Nahrung für die Ursache der Rachitis von Bedeutung sein muß, die unerschütterte Grundlage der ganzen Vitamin-D-Forschung.

Eine Reihe anderer Feststellungen bis herauf zur Erkenntnis, daß das Vitamin A ein Carotinabkömmling ist, bestätigt die Sonderstellung des D-Vitamins, wenn auch manches dafür spricht, daß vielleicht beide Vitamine in Samen und Keimlingen nebeneinander entstehen. Wesentlich für das Verständnis der D-Vitaminwirkung ist die Übereinstimmung in der Feststellung der beträchtlichen Vitamin D-Speicherung in der Fischleber. Sie enthält nur im unverseifbaren Rest ihres Gesamtfettes, also in etwa 1%, den gespeicherten antirachitischen Faktor. Diese unverseifbare Fraktion besteht nach Bills wiederum etwa zur Hälfte aus Cholesterin, zur anderen Hälfte aus Pigment, Vitamin, Kohlenwasserstoffen, höheren Alkoholen und einem nicht näher bestimmbareren Stoff. Es gelang, eine Reihe von Konzentraten herzustellen, die ein- und mehrere tausendmal antirachitisch wirksamer sind, als dieselbe Menge des ursprünglichen Trans. Das Bemerkenswerteste bei diesen Versuchen ist aber die Feststellung, daß die Konzentrate beim Rachitiker besser wirken, wenn sie in einem an sich unwirksamen Öl gelöst verabreicht werden. Dies ist ja auch der heute übliche Modus der Verabfolgung der synthetischen D-Vitaminpräparate.

Der Fischlebertran, also die reichste Quelle des Vitamin D, spielt als natürliches Nahrungsmittel nur in bestimmten arktischen Ländern eine Rolle, während in unseren Breiten naturgemäß die Milch als Hauptnahrungsmittel der Kinder und von der Erwachsenenkost das Ei und

Pflanzenstoffe hinsichtlich ihres Gehaltes an D-Vitamin uns interessieren müssen.

Die Frauenmilch schwankt, wie zu erwarten ist, in ihrem Vitamin-D-Gehalt, entfaltet aber im Tierversuch nur eine sehr geringe antirachitische Wirksamkeit. Die wohl überzeugendsten Untersuchungen von Goldblatt, Gerstenberger und Hartmann ergaben, daß erst das Fett aus 40 ccm Frauenmilch täglich bei der Ratte protektiv zu wirken beginnt.

Auch die Kuhmilch ist arm an Vitamin D. Andere Behauptungen beruhen auf dem oft gemachten Versuchsfehler, daß anstatt des Kuhmilchfettes die Milch selbst im Rattenversuch geprüft wurde. Sie wirkt bei der Rattenrachitis dann günstig infolge ihres verhältnismäßig hohen P-Gehaltes, nicht, weil sie reichlich D-Vitamin enthält! Bekanntlich wird ja die Rattenrachitis — ohne jeden Bezug auf die menschliche Spontanrachitis! — in der Hauptsache dadurch hervorgerufen, daß man den jungen Tieren verhältnismäßig viel Kalk und wenig P anbietet. Legt man solchen Versuchstieren nun Milch zu, so erhöht man ihr Nahrungs-P: ihre Rachitis beginnt zu heilen. Es handelt sich dabei dann aber nicht um Vitamin D-Test, sondern um einen Versuchsfehler. Will man wissen, ob eine bestimmte Milch D-Vitamin enthält, darf man — um die Mineralzusammensetzung der Versuchsnahrung nicht zu ändern, nur das MilCHFett zufüttern! Wichtig ist die Feststellung, daß die Kuhmilch von im Stall im Winter trocken gefütterten Tieren im Rattenversuch nur noch ganz schwach antirachitisch wirksam ist!

Viel Vitamin-D-reicher als die Milch ist der Eidotter, mit dem in einwandfreier Weise (Howland und Kramer) beim rachitischen Kind Heilung und im Tierexperiment (Mellanby-Casparis und Shipley-Hess und Weinstock) prophylaktische und therapeutische Wirkung erzielt werden konnte.

Nur sehr geringe, praktisch keine antirachitischen Eigenschaften kommen den grünen Pflanzen unserer Nahrung zu. In allen Versuchen wird aber stets gezeigt, daß Spinat Vitamin A-reich ist, während er so gut wie gar kein Vitamin D enthält. Ein weiteres Trennungsbeispiel der beiden fettlöslichen Vitamine!

Wir sehen: unter den üblichen Ernährungsbedingungen ist in unseren Breiten die Zufuhr des Vitamin D ganz gering.

Durch die Entdeckung der Heilwirkung direkter Ultraviolettbestrahlung des Organismus und der Aufdeckung der Möglichkeit, dieselbe Wirkung zu erzielen durch Verabreichung vorher bestrahlter Nahrung, die sich an die Namen von Huldchinsky einerseits und Steenbock und Black, sowie Hess, von Windaus und Pohl andererseits knüpft und auf die ich in diesem Kreise nicht einzugehen brauche, wurde als gemeinsame Grundsubstanz schließlich das Ergosterin — ein Phytosterin — aufgefunden. Dieses ist die natürlich vorkommende Muttersubstanz des Vitamin D, aus der es durch Einwirkung strahlender Energie inner- und außerhalb des Körpers gebildet wird. Es entsteht aber bei der Ultra-



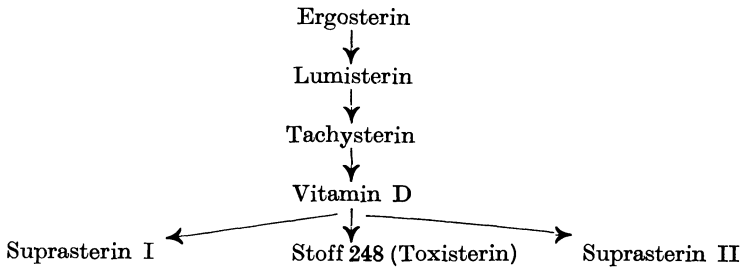
violettbestrahlung des Ergosterins keineswegs D-Vitamin allein, sondern ein Gemisch von nahe verwandten Substanzen, die nach ihrer biologischen Wirkung zunächst unterschieden wurden in den antirachitischen Faktor und den typische Verkalkung und letale Vergiftung verursachenden Calcinosefaktor (Holtz und Schreiber). Das klinische Bild dieser merkwürdigen „Hypervitaminose“ kam uns Kinderärzten eigentlich nur im Beginn der Anwendung von bestrahlten Ergosterinpräparaten zu Gesicht (Bamberger und Degkwitz, Hess und Lewis, György und andere). Es ist gekennzeichnet durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle, Gewichtsabnahme, also Zeichen einer Dystrophie, bei der dann schließlich schwere Sklerosen der Arterien und der meisten inneren Organe, des Herzens, der Leber, der Nieren usw. gefunden werden. Im Tierexperiment (Pfannenstiel, Kreitmair und Moll, Schmidtmann, Heubner, Holtz, Haffner, Jundell und andere) läßt sich der ganze Vergiftungsvorgang gesetzmäßig erzeugen und verfolgen: es kommt bei Omnivoren zu einer enormen Hypercalcaemie, bei Herbivoren zu einer ebenso starken Hyperphosphatämie, und einem so gesteigerten Ca- und P-Bedarf, daß das Skelettsystem osteoporotisch wird! Sehr interessant sind nun die Versuche Györgys. Er fand, daß antirachitisch inaktive, aber hochtoxische bestrahlte Ergosterinpräparate von Windaus bei nicht rachitischen Tieren zu schwerer Hypercalcämie führten, während sie bei rachitischen Tieren überhaupt keine Wirkung, auch nicht auf den Ca- und P-Haushalt ausübten. Der antirachitische Faktor entfaltet danach seine typische Wirkung nur bei bestehender Rachitis, der toxische besonders leicht gerade bei einem rachitisfreien Organismus.

Schon hier scheint es wichtig, darauf hinzuweisen, daß aus diesem Grunde eine indikationslose Verabreichung von D-Vitamin beim rachitisfreien Organismus nicht unbedenklich ist!

Gewissermaßen die Vorstufe der schwer toxischen D-Hypervitaminose bildet die Supermineralisation des Knochens bei lange fortgesetzter antirachitischer Behandlung (Opitz, Brandes, Wiese, Birk, Wiener, Wiskott und andere). Man fand röntgenologisch ganz außergewöhnlich breite und dichte Schattenbänder an der Metaphysengrenze sämtlicher Knochen ohne sonstige toxische Erscheinungen. Derartige Skeletsupermineralisationen wurden beobachtet nach langdauernder Verabreichung von Vigantol oder Lebertran, Phosphorlebertran und Gersondiät. Klinisch wichtig ist die Beobachtung, daß Höhensonne allein niemals zu solchen hypervitaminotischen Zuständen führt, wohl aber die Kombination von D-vitaminhaltigen Medikamenten oder die pausenlos fortgesetzte Verabreichung eines dieser Mittel.

In mühevoller Arbeit wurde wiederum von Windaus und seinen Mitarbeitern zuerst ein krystallinisches D-Vitamin, das sogenannte Vitamin D₂ (1931) dargestellt, das aber in hohen Dosen ähnlich wie die unreinen Gemische ebenfalls toxisch, also wie der Calcinosefaktor wirkt. Auch die bei der Ultraviolettbestrahlung entstehenden Übergangs- und

Nebenprodukte wurden von Windaus gewonnen und folgendermaßen angeordnet:



Alle diese Nebenprodukte sind, wie wir heute wissen, antirachitisch unwirksam und sind giftig. Das reine krystallinische Vitamin D wirkt allein von allen antirachitisch, aber es ist in hohen Dosen wie sie giftig.

Bei diesem Stande unserer heutigen Erkenntnis ist es noch nicht möglich, die Schädigung durch zu hohe Gaben von Vitamin D allein auf toxische Nebenprodukte zurückzuführen und auch nicht eine solche durch „Hypervitaminose“ auszuschließen. Praktisch wichtig ist es aber, den Schädigungsgrad zu ermitteln und dem Vorschlag Laquers zu folgen und bei den Vitamin D-Präparaten mit biologischen Methoden neben dem antirachitischen Wert auch den Giftgrenzwert zu bestimmen.

Laquer und Linsert stellen auf diese Weise das Verhältnis von antirachitischer Wirksamkeit zur Giftigkeit des Vitamin D₂ mit 1:3000 fest und bezeichnen diese Proportion als den therapeutischen Index. Ist es nun identisch mit dem D-Vitamin des Lebertrans? Wir wissen es heute noch nicht. Wir wissen auch nicht, ob das Ergosterin die einzig aktivierbare Substanz ist und nicht, ob es sich in genau derselben Weise über dieselben Zwischenstufen wie *in vitro* auch im lebenden Organismus bildet — sicher aber, daß es einerseits durch Verfütterung dem Körper zugeführt werden, andererseits durch Belichtung im Körper entstehen kann. Die Vorstellung, daß die Gadus- (Dorsch-)Arten ihren hohen Vitamin-D-Vorrat in der Leber lediglich aus ihrer Nahrung, nämlich dem Plankton, das an der Meeresoberfläche durch die Sonnenbestrahlung aktiviert wird, verdanken, wird neuerdings nicht mehr aufrecht erhalten. Bills berechnete, daß der Dorsch, wenn das Plankton die einzige Quelle des D-Vitamins für ihn wäre, in 4 Wochen seiner Verfettungsperiode das 26fache seines ursprünglichen Gewichts an dieser Nahrung zu sich nehmen müßte. Bellow, Fabre und Simmonet untersuchten Sommer- und Frühlingsplankton und fanden, daß nur das erstere Provitamin und Vitamin D enthielt, während das letztere nur das Provitamin aufwies. Hess andererseits stellte fest, daß verfüttertes Ergosterin vom Dorsch nicht in das Vitamin D umgelagert werden kann. Aus alledem geht hervor, daß gewisse Organe der Fische die Fähigkeit besitzen müssen, das D-Vitamin zu synthetisieren. Der negative Ausfall von Ultraviolettbestrahlungsversuchen solcher Fische legt die Vermutung nahe, daß die Bildung auch auf andere Weise, also z. B. durch langwellige Strahlen geschehen kann.

Außer der rachitogenen Wirkung besitzt das Vitamin D eine, wenn auch geringe Wachstumswirkung. Es kreist im Blut, in der Lymphe und den Gewebssäften, ist in verschiedenen Organen nachweisbar und kann zweifellos vom normalen Organismus gespeichert werden. Die Thesaurierung des D-Vitamins, die anfänglich wenig Beachtung fand, hat, wie wir sehen werden, trotz der großen Schwierigkeiten ihres exakten quantitativen Nachweises in der heutigen Rachitisforschung eine immer mehr hervortretende Bedeutung erlangt.

Schon im Jahre 1922 zeigte Mc. Collum und seine Mitarbeiter (Mc. Collum, Simmonds, Shipley and Park), daß bei der Erzielung einer experimentellen Rachitis die Zeitdauer des Aufbrauches des D-Vitaminvorrats eine ausschlaggebende Rolle spielt und daß zwischen Salzgehalt der Nahrung und D-Vitaminaufbrauch innige Beziehungen bestehen. Wir wissen heute auf Grund verschiedener Untersuchungen [Goldblatt und Soames (1923), Page (1931) und andere], daß das D-Vitamin in Gehirn, Nebennieren und Thymus, Leber, Nieren und in der Haut gespeichert wird. Am überzeugendsten ist die Versuchsanordnung von Hess, Weinstock und Tolstoi, nach der man willkürlich rachitisresistente und rachitiseempfindliche Jungtiere erzielen kann. Im ersten Fall füttert man schon die trächtigen Muttertiere reichlich mit D-Vitamin, im zweiten Fall zwingt man ein normales Muttertier mit ihren eigenen Jungen, solche aus einem anderen Wurf mit zu säugen. Die Versuchsergebnisse sind nur erklärbar durch die Annahme, daß das gesunde Tier über D-Vitaminspeicher verfügt, die durch reichliche Zufuhr gefüllt und durch Entzug geleert werden können.

Damit ist alles das, was wir von der Physiologie des D-Vitamins heute wissen, gesagt.

Wenn wir nun daran gehen, das D-Vitamin zu definieren, so müssen wir es auch vom pharmakologisch-toxikologischen Standpunkt aus betrachten und etwa sagen:

Das D-Vitamin ist diejenige organische Substanz, die schon in kleinsten Dosen die rachitische Mineralstoffwechselstörung bei Mensch und Tier beseitigen und sie auch bei fortdauernder rachitogener Schädigung zu verhüten vermag. Es verursacht in hohen Dosen Kalkablagerung, Kachexie und Tod der Versuchstiere und ist dementsprechend auch für den Menschen ein Gift. Es beeinflußt alle mit der Rachitis einhergehenden und im weiteren Sinne verwandten krankhaften Veränderungen und erfüllt somit alle Anforderungen eines antirachitischen Specificums.

Um nun die so allgemein gekennzeichnete Wirkung des D-Vitamins näher kennen zu lernen, müssen wir uns die typische Störung, sozusagen die pathologische Situation bei der Rachitis vergegenwärtigen.

Wir wissen heute, daß die eindrucksvollsten klinischen Erscheinungen der Rachitis, die Skeletveränderungen, welche in Verkalkungshemmungen des anwachsenden Knochengewebes bestehen, lediglich der Ausdruck einer in mehreren Phasen gesetzmäßig ablaufenden schweren Mineralstoffwechselstörung sind, deren Beginn oft schon vor der klinischen

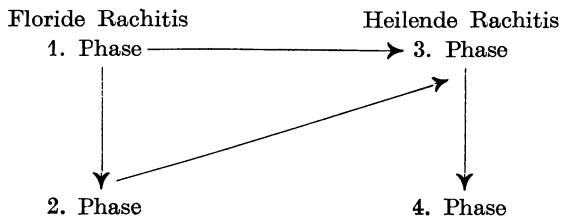
Manifestation festgestellt werden kann. Ihr pathognomonisches Zeichen ist: die Hypophosphatämie.

Auf Grund unserer eigenen langfristigen ununterbrochenen Mineralstoffwechselbilanzuntersuchungen können wir vier Phasen der Rachitis unterscheiden:

Schema 1. Die Phasen der rachitischen Mineralstoffwechselstörung.

	P-Bilanz	Ca-Bilanz	Klinischer Befund
1. Phase . .	Stark verschlechtert	Normal oder annähernd normal	Keine Zeichen von Rachitis oder erste Anzeichen einer beginnenden Rachitis.
2. Phase . .	Verschlechtert	Verschlechtert	Klinisch und röntgenologisch ausgesprochene Rachitis.
3. Phase . .	Übernormal positiv	Verschlechtert	Klinische Umstimmung im Allgemeinbefinden, röntgenologisch beginnende Kalkeinlagerung.
4. Phase . .	Übernormal positiv	Übernormal positiv	Klinisch fortgeschrittene Heilung; röntgenologisch Kalkeinlagerung in breiten Bändern.

Schema 2. Die Aufeinanderfolge der Phasen.



Wir sehen die Verkalkungsstörung an als eine Folge des Phosphatmangels; dieser geht einher mit einer Hypophosphatämie.

Wir untersuchten nun im Bilanzversuch die Wirkung von Vitamin-D-Gaben und fanden folgendes:

Bei der floriden Rachitis steigen sofort nach Vigantolgaben die Retentionswerte für  $P_2O_5$  an, während die CaO-Retention zunächst noch gering bleibt, um sich erst allmählich zu verbessern. Es läßt sich immer wieder zeigen, daß nicht, wie man früher allgemein annahm, der Ca-Haushalt in gleicher Weise wie der P-Haushalt gestört ist, sondern daß die P-Stoffwechsel- der Ca-Stoffwechselstörung vorausgeht und beträchtlicher ist, als diese und daß sie im Vordergrund der rachitischen Gesamtstoffwechselstörung steht. Im Heilungsstadium wird in erster Linie die P-Bilanz und erst in zweiter Linie die Ca-Bilanz gebessert. Die rachitische Stoffwechselstörung ist danach gekennzeichnet durch die Demineralisation, bei der die P-Demineralisation die Ca-Demineralisation

übertrifft. Bei der Reparation setzt die Remineralisation ein, bei der wiederum die P-Remineralisation die Ca-Remineralisation übertrifft.

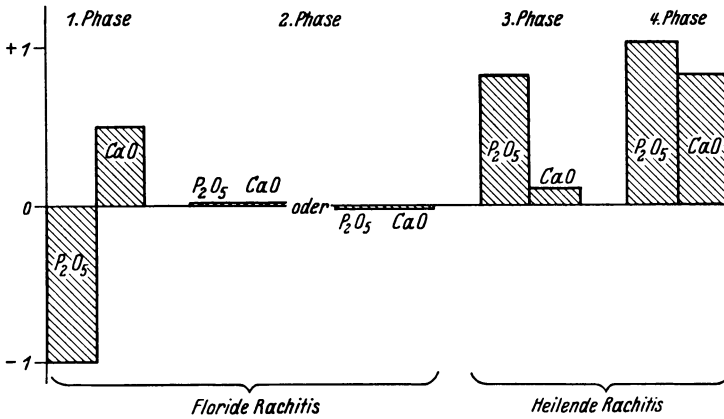


Abb. 1.

Unsere langfristigen Stoffwechselversuche zeigen somit, daß das D-Vitamin — in unseren Beobachtungen das Vigantol — in der Hauptsache und in erster Linie den P-Stoffwechsel und erst hierdurch sekundär den Ca-Stoffwechsel regelt.

Auf Grund dieser Feststellungen lautet die Frage für ein Verständnis der D-Vitaminwirkung: In welcher Weise greift das D-Vitamin im gestörten P-Haushalt ein?

Bilanzstoffwechseluntersuchungen allein können uns hier naturgemäß nicht weiter bringen. Trotz genügender, ja beim Flaschenkind überreichlicher P-Zufuhr in der Nahrung sehen wir, wie der Organismus im floriden Stadium der Rachitis den P nicht in normaler Weise zum Knochenaufbau retiniert, sondern ihn in Verlust geraten läßt, um ihn sofort unter dem Einfluß des D-Vitamins einzubehalten. Bei dem Versuch, die gestellte Frage nach dem Wesen der D-Vitaminwirkung zu beantworten, müssen wir kurz auf das im Mittelpunkt der modernen Rachitisforschung stehende Problem eingehen: wie die pathognomonische Hypophosphatämie zustande kommt.

Die Resorptionstheorie fußt auf der Annahme, daß die Hypophosphatämie eine Folge gestörter P-Resorption aus dem Darm ist und die Ossification einfach deshalb gestört ist, weil die Knochenminerale nur in ungenügender Serumkonzentration an die Knochenbaustätten heran gebracht werden. Das D-Vitamin verbessert die P- und Ca-Resorption aus dem Darm und soll nach neueren Untersuchungen von Bond (1929) z. B. auch die Durchlässigkeit der lipoiden Zellmembranen erhöhen. Diese Theorie setzt voraus, daß entgegen früherer Annahme die rachitische Ossificationsstörung nicht primär im Knochen liegt. Pfaundler wies zuerst nach, daß in die Bauchhöhle eines gesunden Tieres verpflanztes osteoides Gewebe verkalkt und Shipley, Kramer und Howland

zeigten, daß sich rachitischer Knochen in gesundem Serum in normaler Weise mineralisiert. Zieht man weiter in Betracht, daß rachitische Tiere oft schon sofort zu heilen beginnen, wenn man sie einfach nur hungern läßt, so wird man aus alledem den Schluß ziehen müssen, daß die Ossificationsstörung bei der Rachitis nicht eine primäre Knochenerkrankung ist, sondern die Folge einer übergeordneten Störung im Haushalt der Knochenmineralien.

Die Annahme, welche die Resorptionstheorie macht, daß die rachitische Ossificationsstörung etwas Sekundäres ist, kann also durchaus anerkannt werden. Anders verhält es sich dagegen mit den darauf aufgebauten Schlußfolgerungen. Einer der jüngeren Anhänger der Resorptionstheorie, Bergheim, findet bei Untersuchung einzelner Darmstücke, daß im Dünndarm gesunder Tiere dauernd eine ziemlich beträchtliche Ausscheidung von P statthat, die aber durch eine größere Resorption im Dickdarm so wettgemacht wird, daß eine positive P-Bilanz herauskommt. Bei rachitischen Tieren fehlt diese Resorption aus dem Dickdarm, woraus die Hypophosphatämie, die negative P-Bilanz und schließlich die Ossificationsstörung resultiert.

Hier wie in vielen anderen Versuchen wird immer wieder ein Kardinalfehler gemacht: es werden nämlich die Feststellungen an rachitischen Tieren, namentlich Ratten, auf die menschliche Spontanrachitis übertragen. Das ist unter keinen Umständen statthaft. Die Ratten werden ja — ganz im Gegensatz zu den Ernährungsverhältnissen, die beim Säugling zu Rachitis führen — mit viel Kalk und wenig P gefüttert. Unter diesen abnormen Ernährungsbedingungen, wie sie beim Säugling niemals vorkommen, ist es durchaus möglich, daß die durch das kalkreiche Futter erzwungene hohe Kalkausscheidung durch den Darm nur unter Mitnahme von P erfolgt. Es kann dadurch zur Hypophosphatämie und sekundär zur Verkalkungsstörung wie bei der Spontanrachitis kommen.

Wieso, hat man dagegen gefragt, heilt die Rattenrachitis bei D-Vitaminzugabe und wieso heilt sie, wenn man das Tier einfach hungern läßt? Nun, ich glaube, man kann das so verstehen, daß auch bei niedrigem P-Angebot eine Zugabe von D-Vitamin die Verwertung des Phosphors zum Knochenaufbau gewährleistet — wie wir noch sehen werden. Läßt man nun aber andererseits ein P-arm und Ca-reich ernährtes Tier hungern, dann hört naturgemäß mit dem Aussetzen des Ca-Überangebotes auch das P-Opfer durch den Darm auf und die Rachitis heilt. Ich glaube, man kann also die übliche experimentelle P-arme Rattenrachitis als eine Art Darmrachitis auffassen, die menschliche Spontanrachitis aber nicht!

Die Veränderung im Haushalt der Knochenmineralien wurde nun schon früher, als man noch glaubte, spezifische lokale Gewebsveränderungen an den Knorpelknochengrenzen annehmen zu müssen, auf Störungen der inneren Sekretion zurückgeführt.

Der Reihe nach wurde eine Dysfunktion der Schilddrüse, des Thymus, der Nebennieren und der Epithelkörperchen für die Entstehung der

Rachitis verantwortlich gemacht. In neueren Untersuchungen wird der Nachweis geführt, daß die exogene Zufuhr von Hormonen die Rachitis heilt und daß z. B. Thyroxin die D-Vitaminwirkung verstärkt.

Nitschke nimmt an, daß das lymphatische System Hormone abgibt, die sogenannte P-Substanz und Ca-Substanz und daß eine Überfunktion des lymphatischen Systems die rachitische Stoffwechselstörung verursacht. D-Vitamin heilt nach seiner Ansicht die Rachitis durch Hemmung eines Antagonisten der Schilddrüse. Die morphologischen Veränderungen, die in der Schilddrüse, im Thymus und in den Epithelkörperchen bei Rachitis und zum Teil auch bei Osteomalacie, zusammen mit Hypophosphatämie bzw. auch Hypocalcämie und Hypojodämie gefunden wurden, lassen sich zwar so deuten, daß diese inkretorischen Drüsen in der Pathogenese eine ätiologische Rolle spielen. Es kann aber auch so sein, daß die inkretorischen Drüsen von der übergeordneten Störung des Gesamtstoffwechsels ebenso in Mitleidenschaft gezogen werden wie die Knorpelknöchelgrenzen.

Manches spricht dafür, daß die inkretorischen Drüsen im Lauf der Erkrankung eine entgiftende Funktion ausüben. Hiermit kommen wir auf die Intoxikationstheorie der Rachitis.

Die alte Annahme, daß irgendwelche toxische Substanzen aus dem Stoffwechsel oder aus der Nahrung zu Rachitis führen, wird neuerdings in sehr bemerkenswerten Versuchen neu aufgenommen. Mellanby (1926), Holst (1927), Hess und Weinstock (1927), Mirvish (1929), Cowgill (1929), Tisdal und Brown (1930), Steenbock, Black und Thomas sind Vertreter dieser Lehre.

Mellanby zeigte, daß die Verfütterung von bestimmten Getreidesorten und Mehlen zu Rachitis führt, die verhütet und geheilt werden kann durch Verfütterung von D-Vitamin oder Ultraviolettbestrahlung. Diese „Toxamine“ wurden aus Cerealien isoliert, neuerdings auch aus Milch — ihre Wirkung wird somit durch das D-Vitamin neutralisiert.

Diese zum größten Teil auf tierexperimentellen Feststellungen beruhenden Theorien der Rachitis rechnen nicht genügend mit der bei der menschlichen Spontanrachitis erwiesenen Tatsache, daß schon im Beginn der Erkrankung ein durch P-Zufuhr in der Nahrung nicht zu beseitigender P-Verlust auftritt. In diesem Zusammenhang muß ich auf eine neulich erschienene Abhandlung von Degkwitz in der Klinischen Wochenschrift kurz eingehen.

Degkwitz führt darin aus, daß bei D-Vitaminmangel der rachitische Organismus gewissermaßen die Fähigkeit verliere, die Phosphorschlacken des intermediären Stoffwechsels über die Niere zu leiten und daß bei Ableitung des P's auf den Darm Ca mitgerissen werde. Diese Auffassungen lassen sich nun ebenfalls wieder mit den tatsächlichen Befunden beim rachitischen Säugling nicht in Einklang bringen. Wie aus unseren vorhin genannten Stoffwechselversuchen hervorgeht, treten gerade im Anfang der rachitischen Stoffwechselstörung P-Verluste im Harn auf. Noch bevor

es zu Ca-Verlusten kommt, wird die P-Bilanz negativ. P ohne gleichzeitige Ca-Ausscheidung erfolgt aber über die Niere, nicht durch den Darm. Erst im manifesten Stadium, unserer Phase 2, wird der P zugleich mit dem Ca im Kot ausgeschieden; bei der Heilung ist andererseits keineswegs immer die Harn-P-Ausscheidung gegenüber der Stuhl-P-Ausscheidung vermehrt. In Übereinstimmung mit unseren eigenen Stoffwechselversuchen weisen besonders Hensch und Kramar darauf hin, daß schon 1 bis 2 Wochen vor Erscheinen der ersten Rachitissymptome hohe P- und Diastaseswerte im Harn nachzuweisen sind. Das Blut und die Muskulatur des rachitischen Kindes sind an anorganischem P verarmt. Man könnte nun annehmen, daß durch irgendeine Störung nicht genügend anorganischer P gebildet bzw. mobilisiert wird. Dagegen spricht aber der Umstand, daß das Blut des Rachitikers eine auffallend erhöhte Spaltkraft für organische Phosphorverbindungen zeigt. Die hierbei wirksamen Fermente, die Phosphatasen, zeigen auch an den Knochenbaustätten eine verstärkte Tätigkeit (Robison, Jäger, Mai und andere). Anders verhält es sich mit ihrer aufbauenden Tätigkeit. Diese ist nach den Versuchen von Hentschel und Zoeller, gemessen an der Synthese des Lactacidogens in der Muskulatur rachitischer Tiere vermindert. Jegliche Zufuhr von anorganischem P führt zu raschem Abbau und Ausscheidung, aber auch organisches P verläßt rasch die Blutbahn. Die Zufuhr von D-Vitamin führt, wie wir gesehen haben, sofort zu einer P-Retention unter Entfaltung einer synthetisierenden Wirkung der Phosphatasen. Auf die zahlreichen, sehr interessanten Untersuchungen, die sich mit den Bedingungen der in Phasen ablaufenden Verkalkung des wachsenden Knorpels beschäftigen, kann hier nicht eingegangen werden. Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser neueren Forschung muß aber, weil es für die Erörterung der D-Vitaminwirkung von Bedeutung ist, hervorgehoben werden. Es ist das folgendes: Der Epiphysenknorpel aus rachitischem Knochen adsorbiert Kalk aus normalem und künstlichem Serum, nicht aber aus Serum des Rachitikers. Es lag nun nahe anzunehmen, daß das deshalb nicht geschieht, weil bestimmte Phosphorsäureester im Blut oder Serum des Rachitikers fehlen. Bei jungen rachitischen Kälbern fanden Stare und Elvehjem folgende Verschiedenheiten der P-Fractionen im Blut:

Stare und Elvehjem: Journ. Biol. Chem. 97, 511 (1932).

P-Fractionen im Blut gesunder und rachitischer Kälber.

Blut	An-organisches P	Säurelösliches P	Ester-P	Lecithin-P	Gesamt-P
Normal . . .	6,2	9,6	3,4	9,7	20,0
Rachitisch .	3,0	5,8	2,8	9,0	15,5
	3,2	3,8	0,6	0,7	4,5



Hier sind also in der Tat die Phosphorsäureester neben dem säurelöslichen P stark vermindert. Ein ähnlicher Befund mit eindeutigen Ergebnis läßt sich aber bei der spontanen menschlichen Rachitis nicht erheben. György und wir selbst haben eine Reihe von unbehandelten Rachitikern auf ihre Esterfraktionen hin untersucht. Wir fanden keine gesetzmäßige Verminderung der Phosphatester. Damit ist allerdings noch nicht gesagt, daß nicht doch dem rachitischen Organismus die Fähigkeit mangelt, die P-Verbindung in eine solche Form zu bringen, wie sie für die Verknöcherung notwendig ist und in der sie nicht mehr durch die Niere zu Verlust geraten kann.

In seiner neuesten und leider der letzten Arbeit hat nun Alfred F. Hess, derjenige der Rachitisforscher, der sich durch seine zahlreichen experimentellen und klinischen Arbeiten unvergängliche Verdienste erworben hat, noch sehr eingehende Untersuchungen über die Zustandsformen des Calciums im Serum mitgeteilt, die uns hier weiter führen. Danach gibt es vier verschiedene Zustandsformen des Serumkalks, zwei diffusible und zwei nichtdiffusible. Vom diffusiblen Kalk ist nur  $\frac{1}{3}$  ionisiert, der Rest besteht aus einem adsorbierbaren Kalk-Phosphor-Komplex, der ultrafiltrierbar ist und dessen Menge vom Gesamtkalk- und Gesamt-P-Gehalt des Serums unabhängig ist. Hess fand, daß bei der spontanen Kinderrachitis, wie auch bei der P-armen Tierrachitis dieser Kalk-P-Komplex deutlich erniedrigt ist, während die ionisierte Fraktion und die an Eiweiß gebundene P-Fraktion kompensatorisch erhöht ist. Die normale Ossification beginnt mit der Adsorption eben dieses Kalk-P-Komplexes. Bei der Rachitis und — beim rachitischen Knorpel in vitro, der in Rachitikerserum gebracht wird — bleibt die Verkalkung aus, weil im Serum dieser adsorbierbare, filtrierbare Kalk-P-Komplex fehlt. Das D-Vitamin ist danach aufzufassen als diejenige aktivierende Substanz, die zur Bildung eines Kalk-Phosphorkomplexes im Sinne von Hess nötig ist. Von deutschen Autoren hat Klinke zuerst gezeigt, daß im Serum ein für die Ossification wichtiger Ca-P-Komplex vorkommt. Hess und seinen Mitarbeitern blieb es vorbehalten zu zeigen, daß das Fehlen eines solchen Ca-P-Komplexes für die rachitische Stoffwechselstörung pathognomonisch ist.

Die rachitische Stoffwechselstörung entsteht, wenn das D-Vitamin zum Aufbau der notwendigen P-Verbindungen fehlt. In diesem Fall können die aus dem intermediären Stoffwechsel anfallenden P-Verbindungen oder auch die zugeführten nicht verwandt werden und geraten zu Verlust. In der ersten Phase der rachitischen Stoffwechselstörung werden infolge der erhöhten Tätigkeit der Phosphatasen die P-Verluste so groß, daß die P-Bilanz negativ wird. Es wird dann ein Punkt erreicht, bei dem die überwiegenden P-Verluste aufhören, nachdem die wahrscheinlich in der Muskulatur vorhandenen P-Reserven ausgeschüttet sind, und die P- und Ca-Bilanzen halten sich bei  $\pm 0$  etwa die Wage. Dies ist die zweite Phase der rachitischen Stoffwechselstörung: das manifeste floride Stadium. Gegenüber dem ersten Stadium ist hier ein weiterer Abbau der P-Verbindungen durch die Phosphatasen nicht mehr

angängig. Die pathognomonische Hypophosphatämie ist der Ausdruck der P-Verarmung aller Gewebe und die typische Erscheinung der sofortigen Ausschwemmung zugeführter P-Verbindungen bleibt wie in der ersten Phase bestehen.

Betrachten wir nun die rachitogenen Noxen, so kann die wichtigste, der Lichtmangel, offenbar nur dadurch verderblich werden, daß er die zusätzliche Bildung von D-Vitamin verhindert. Wir sehen nun, daß nur höchst selten Brustkinder, in der überwiegenden Zahl Flaschenkinder, Lichtmangel schlecht vertragen, also dabei rachitisch werden. Die künstliche Ernährung, namentlich im Winter, führt ohne künstliche Besonnung oder Lebertranzugabe besonders leicht zu Rachitis. Es fragt sich nun, wieso die Flaschenkinder, trotzdem sie in der Kuhmilch eigentlich mehr D-Vitamin erhalten, als in der Frauenmilch, leichter rachitisch werden.

In unseren einige Jahre zurückliegenden langfristigen Mineralstoffwechseluntersuchungen, die vergleichend an Brust- und Flaschenkindern durchgeführt wurden, konnten wir den Nachweis einer Supermineralisation des Flaschenkindes erbringen. Es ließ sich zeigen, daß das mit der salzreichen Kuhmilch ernährte Flaschenkind im Vergleich zum Brustkind dauernd eine Anreicherung mit Mineralien in monatelang durchgeführten Stoffwechselversuchen aufweist (Rominger und Meyer). Diese Supermineralisation des Flaschenkindes bleibt aber offenbar nur dann ohne andere Erscheinungen, wenn die sorgfältigste Pflege dafür sorgt, daß kein Vitamin-D-Mangel eintritt.

Anders ausgedrückt entsteht durch die künstliche Ernährung mit Kuhmilch und Mehl-Schleimnahrungen wohl infolge ihres relativen Phosphatüberschusses eine Rachitisgefährdung: die Kuhmilchüberfütterung führt nämlich offenbar zu einem erhöhten Vitamin-D-Aufbruch. Die Rachitis heilt — spontan durch die im Frühling einsetzende stärkere Belichtung — oder durch Reduktion des Phosphatüberschusses in der Nahrung, also durch Milcheinschränkung bis zum Hunger — und andererseits durch Vitamin-D-Angebot. Sie heilt aber auch bei Umstellung auf Brustnahrung, bei der auch ohne Photosynthese nur ein minimaler D-Vitaminbedarf besteht.

Erfolgt die Heilung der Rachitis schlagartig, wie z. B. durch rasche Besonnung im Frühling, dann tritt die typische Komplikation der heilenden Rachitis ein: die Tetanie. Der plötzlich einsetzenden Verbesserung der Phosphorbilanz folgt die Kalkbilanz nicht in derselben Geschwindigkeit nach. Ausdruck davon ist die an Stelle der Hypophosphatämie festgestellte Hyperphosphatämie und Hypocalcämie. Die Tetanie ist somit eine Art Heilkrise der Rachitis. Auch sie wird ätiologisch durch Zugabe von D-Vitamin geheilt.

Die Osteomalacie, namentlich die Schwangerschaftsosteomalacie ist als eine besondere Form rachitischer Stoffwechselstörung bei Erwachsenen aufzufassen. Dem hier beim Erwachsenenorganismus fertig ausgebildeten Knochen werden die Knochenmineralien nicht mehr in normaler Weise zugeführt, so daß er erweicht. Auch hier führt die Zugabe von Vitamin D

zur Heilung. Veranlassung zu dieser schweren Knochenerkrankung dürfte der Entzug von Kalk und Vitamin D durch den Fötus sein. Kleine hat neuerdings wieder darauf hingewiesen, daß auffallenderweise Kinder osteomalacischer Frauen bei der Geburt frei von Rachitis sind. Wir können uns vorstellen, daß die Mutter dem Fötus ihren Vorrat an D-Vitamin mitgegeben hat. Der Neugeborene ist also auf den von der Mutter mitgegebenen Vitamin D-Vorrat zunächst angewiesen.

Die Osteomalacie der Wöchnerin ist somit ein krasser Sonderfall der Erschöpfung an Vitamin D. Ihr zunächst an die Seite kann man die beinahe gesetzmäßig eintretende Frühgeburtenrachitis stellen. Hier entspricht der von der Mutter übernommene D-Vitaminvorrat nicht der erhöhten Wachstums-, insbesondere Skeletwachstumsaufgabe. Die sogenannte Spätrachitis setzt zu Beginn der Pubertät ein: wiederum dann, wenn ein vermehrtes Längenwachstum einen erhöhten Vitamin-D-Anspruch stellt. Inwieweit eine von vielen Autoren angenommene vererbte Rachitisneigung nicht auf übernommene oder familiär übernommene Pflege- und Ernährungsfehler zurückzuführen ist, sondern mit besonderen Wachstumsvorgängen oder einer vielleicht vererblichen Empfindlichkeit gegenüber der Vitaminarmut zusammenhängt, läßt sich nicht entscheiden. Zur Zeit steht jedenfalls der Nachweis, daß eine spezifisch-rachitische Krankheitsanlage im Erbgang übertragen wird, noch aus. Die Rachitis bei Coeliacis ist im Einklang mit den übrigen Störungen ungezwungen als Folge einer gestörten D-Vitaminresorption aufzufassen. Ähnliche Verhältnisse liegen vor einerseits beim Auftreten einer schweren Rachitis bei Gallefistelhunden (Heymann) und einer solchen bei Ratten, die mit Zusatz von Berylliumcarbonat ernährt wurden (Kay und Suyatt). Im letzteren Fall bildet sich ein unlösliches Berylliumphosphat, das die P-Resorption stört. Beim Gallefistelhund wird offenbar das D-Vitamin nicht resorbiert.

Die klinische Beobachtung weist nun noch auf eine andere Ursache der Entstehung eines Vitamin-D-Mangels hin: nämlich auf die Wirkung von Infekten. In Analogie zu anderen Vitaminmangelkrankheiten, namentlich zum Skorbut der Kinder: der Möller-Barlowschen Krankheit (Aschoff und Koch) können wir das so oft beschriebene Einsetzen rachitischer Symptome im Anschluß an Infekte nur so deuten, daß diese Infekte selbst oder die Infektabwehr die Vitaminansprüche steigern, somit einen gesteigerten D-Vitaminaufbrauch bedingen. Nach dem vorhin Dargelegten sind die Flaschenkinder infolge ihrer falschen Ernährung rachitisgefährdet, sie sind es aber auch wiederum, weil sie häufiger, länger und schwerer an Infekten erkranken, als Brustkinder. Sind diese Vorstellungen richtig, dann müssen Ergänzungen des D-Vitaminvorrats auch eine entsprechende protektive Wirkung entfalten. In der Tat gelingt es, gegen die genannten rachitischen Erkrankungen eine wirksame Prophylaxe mit Zugabe von D-Vitamin zu treiben. Am beweiskräftigsten ist das bei der Frühgeburtenrachitis der Fall. Die hier sonst sicher einsetzende Rachitis kann heute jedenfalls weitgehend verhütet werden. Mit Recht hat man deshalb die verschiedenen prophylaktischen Methoden: direkte Bestrahlung, Verab-

reichung von bestrahlter Nahrung, namentlich der Milch oder von Vigantol immer mehr ausgebaut. Das Ideal stellte die Verabfolgung einer D-vitaminisierten Milch an die Gesamtbevölkerung dar. Die direkte Milchbestrahlung ist verdrängt worden durch die modernen Emulsionsverfahren, namentlich das sogenannte „Viproverfahren“, bei dem die ölige Lösung von D-Vitamin erst mit Trockenmilch innig vermischt und dann in der frischen und nicht denaturierten Milch aufgelöst wird. Es ist damit möglich, der Frischmilch einen ganz konstanten Gehalt von antirachitischem Vitamin zu verleihen (Laquer), aber naturgemäß nur da, wo die Gesamtversorgung der Bevölkerung durch Zentralmolkereien geschieht, die unter strengster kommunaler Kontrolle stehen. Was einer solchen großzügigen Rachitisbekämpfung, die in dieser oder ähnlicher Form kommen wird, ja die kommen muß, für eine Bedeutung für die Volksgesundheit zukommt, brauche ich vor diesem Zuhörerkreis nicht auszuführen!

Leider wird, wie bei jedem therapeutisch und prophylaktisch wirksamen, Mittel auch das D-Vitamin indikationslos bei allen möglichen Zuständen, deren Nichtzugehörigkeit zum Kreis der rachitischen Störungen von vornherein klarliegt, angewandt. Besonders beliebt ist seine Verordnung bei Schwächezuständen, bei vermuteten Störungen des Kalkstoffwechsels und allen chronischen Krankheitszuständen, angefangen von der Dystrophie des Säuglings bis zur Tuberkulose. Die experimentelle und die klinische Erfahrung lehrt, daß, selbst wenn eine Überdosierung (zu lange Zeit fortgesetzte Darreichung!) vermieden wird, gerade da, wo Stoffwechselstörungen nichtrachitischer Art vorliegen, unerwünschte Demineralisierungen auftreten können!

Überblicken wir die wichtigsten experimentellen und klinischen Feststellungen über die Wirkungen des D-Vitamins, dann müssen wir es als spezifischen Rachitisschutz- und Heilstoff bezeichnen, der für den ungestörten Skeletaufbau des wachsenden Organismus notwendig ist. Wahrscheinlich wirkt es als eine Art Co-Ferment bei der Bildung gewisser für die normale Ossification unentbehrlichen Kalk-P-Verbindungen. Ob es direkt die Umwandlung der Phosphorverbindungen ineinander im Serum oder Gewebe bewirkt oder Organe beeinflußt, welche diese Umwandlung herbeiführen, ist nicht klar erwiesen. Noch steht weiter der exakte Nachweis aus, daß Verhütung, Entstehung und Heilung der Rachitis ausschließlich eine Funktion des D-Vitamins ist; es sprechen aber eine Reihe von Feststellungen dafür, daß die seit langer Zeit bekannten rachitogenen Noxen: Lichtmangel, künstliche Ernährung und Infekte doch alle schließlich durch Vitamin-D-Mangel wirksam werden. Die künstliche Ernährung — so können wir annehmen — erschöpft den D-Vitaminvorrat durch ihren Phosphatüberschuß, der Lichtmangel verhindert bei Vitamin-D-freier oder -armer Ernährung die Ergänzung des Vitamin-D-Vorrats und die Infekte führen infolge ihres gesteigerten Vitaminanspruchs zu einem D-Vitaminmangel. Allerdings nimmt die Rachitis als Mangelkrankheit in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung ein, als einmal das D-Vitamin kein für das Leben unentbehrlicher Bestandteil ist. Es

muß auch nicht bei der Heilung unbedingt durch die Nahrung zugeführt werden, sondern kann durch Photosynthese aus den Körpersterinen gebildet werden. Weiter ist die typische Erkrankung, die rachitische Ossificationsstörung, wie wir heute sagen können, schließlich nur ein klinisches Syndrom, nämlich die ausbleibende Mineralisation des wachsenden Knochens, die auch durch andere schwere Schädigungen neben oder ohne Vitamin-D-Mangel zustande kommen kann. So müssen wir z. B. in experimentell hervorgerufenen Störungen der inneren Sekretion, z. B. der Exstirpation der Schilddrüse, des Thymus usw. solche „auch-rachitogenen“ Noxen erblicken.

Die häufigste Form der spontanen Säuglingsrachitis dürfen wir aber heute nach dem Dargelegten unbedenklich als D-Vitaminmangelkrankheit ansehen. Dabei müssen wir dann hervorheben, daß das D-Vitamin in unserer normalen Kost — fast als einziges Vitamin fehlt und daß die Rachitis, wenn man die Vorbehalte ihrer avitaminotischen Natur berücksichtigt, die häufigste Mangelkrankheit in unseren Breiten überhaupt ist. Damit glaube ich die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung in großen Zügen geschildert zu haben.

#### Literaturverzeichnis.

Bamberger und Degkwitz: *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **3**, 181 (1928). — Beller, Fabre et Simmonet: *C. r. Acad. Sci.* **191**, 160 (1930). — Bergheim: *J. of biol. Chem.* **70**, 51 (1926). — Bills, C. E.: *J. of biol. Chem.* **64**, 1 (1925); **66**, 451 (1925); **68**, 821 (1926); **72**, 13 (1927); **72**, 751 (1927); **76**, 251 (1928). — Bills: *J. of biol. Chem.* **72**, 751 (1927). — Bomskov: *Z. Kinderheilk.* **53**, 528 (1932); **54**, 775 (1933); **54**, 780 (1933). — Bond: *Lancet* **2**, 328 (1929).

Casparis, H. und Shipley: *J. amer. med. Assoc.* **81**, 818 (1923). — Mc. Collum, Simmonds, Shipley and Park: *J. of biol. Chem.* **45**, 333 (1922); **50**, 5—30 (1922). — Cowgill: *J. amer. med. Assoc.* **89** 1770 (1927).

Degkwitz: *Klin. Wschr.* **1934**.

Freudenberg und Welker: *Z. Kinderheilk.* **41**, 466 (1926).

Goldblatt: *Exper. Rachit.forsch.* — Goldblatt und Soames: *Biochemic. J.* **17**, 294, 297 (1923). — György, P.: „Rachitis und andere Avitaminosen“. *Z. ärztl. Fortbildg* **12**, 377 (1931). — *Klin. Wschr.* **1929**, 684.

Haffner: *Münch. med. Wschr.* **1929**, 1113. — Hensch und Kramar: *Klin. Wschr.* **1923**, 2205. — Hentschel und Ayrer: *Z. Kinderheilk.* **45**, 289 (1928). — Hentschel und Zoeller: *Klin. Wschr.* **1926**, 248, 2283. — *Mshr. Kinderheilk.* **34**, 248 (1926); **38**, 67 (1928). — Hess, A. F.: *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 517 (1924). — *J. amer. med. Assoc.* **83**, 1845 (1924). — Hess und Lewis: *J. amer. med. Assoc.* **91**, 783 (1928). — Hess-Weinstock-Tolstoi: *J. of biol. Chem.* **57**, 731 (1923). — Hess, A. F. und Weinstock: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 441 (1923/24). — *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 841 (1927). — Heubner: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **3**, Nr 3, 148 (1930). — Holst: *Acta med. scand. (Stockh.)* **7**, 87 (1924). — Holtz: *Hoppe-Seylers Z.* **191**, 1 (1930). — Holtz-Laquer, Kreitmair-Moll: *Biochem. Z.* **237**, 247 (1931). — *Münch. med. Wschr.* **1931**, 1688. — Holtz-Schreiber: *Hoppe-Seylers Z.* **191**, 1 (1930). — Howland-Kramer: *Trans. amer. pediatr. Soc.* **34**, 204 (1922). — Huldshinsky: *Dtsch. med. Wschr.* **45**, 712 (1919).

Jäger: *Z. Kinderheilk.* **44** (1927). — Jundell: *Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk.* **1929**.

- Kleine: *Klin. Wschr.* **1933**, 49. — Klinke: *Klin. Wschr.* **1928**, 385. — Kreitmair-Moll: *Münch. med. Wschr.* **1928**, 637. — *Arch. f. exper. Path.* **137**, 203 (1928).
- Laquer: *Grundl. d. Vit.-D-Therapie*, Vortr. Heidelberg-Speyerershof, Molkereiztg. **26** (1932). — Laquer-Linsert: *Klin. Wschr.* **1933**, 753.
- Mai: *Z. Kinderheilk.* **45**, 66 (1928). — Mellanby: *J. of Physiol.* **52**, Proc. III (1918). — *Lancet* **1**, 407 (1919). — *Med. Res. Council, Spec. Rep. Series* 61, London 1921; Series 93, London 1925. — *J. of Physiol.* **61**, Proc. XXIV (1926). — *Mirvish: Nature (Lond.)* **124**, 410 (1929).
- Nitschke, A.: *Z. Kinderheilk.* **52**, 668 (1932); **54**, 223 (1933). — *Z. exper. Med.* **65** (1929).
- Opitz u. a.: *Mschr. Kinderheilk.* **1930**, 228.
- Page: *Biochem. Z.* **220**, 420 (1930). — Pfannenstiel: *Klin. Wschr.* **1927**, 2310. — *Münch. med. Wschr.* **1928**, 26. — v. Pfaundler: *Klin. Wschr.* **1930**, 641. — Pohl, R.: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **2**, 142, 185 (1926).
- Robison: *Biochemic. J.* **17** (1923). — Rominger-Meyer-Bomskov: *Klin. Wschr.* **1931**, 1293, 1394. — *Z. exper. Med.* **73** (1930); **78**, 259, 272 (1931).
- Schittenhelm-Eisler: *Z. exper. Med.* **75**, 737, 758 (1931). — Schmidtman: *Zbl. Path.* **46**, 75 (1929). — Shipley-Kramer-Howland: *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 37 (1925). — *Biochemic. J.* **20**, 379 (1926). — *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 1; **41**, 437 (1927). — Stare-Elvehjem: *J. of biol. Chem.* **97**, 511 (1932). — Steenbock-Black: *J. of biol. Chem.* **61**, 405 (1924). — Steenbock-Black-Thomas: *Ind. Chem.* **19**, 906 (1927). — Stepp-Woenkhaus: *Arch. f. exper. Path.* **111**, 149 (1926).
- Tisdal-Brown: *J. amer. med. Assoc.* **94**, 854 (1930).
- Windaus-Hess: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **175** (1927). — Windaus-v. Werder-Lüttringhaus: *Liebigs Ann.* **499**, 188 (1932). — Windaus und Mitarbeiter: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **1932**. — *Ann. Chem.* **481**, 120 (1930); **483**, 25 (1930); **489**, 266 (1931). — *Klin. Wschr.* **1933**, 753.

## LIII.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Breslau.

## Der Mechanismus der Vitaminwirkungen.

Von

Joachim Kühnau (Breslau).

Referat.

M. D. u. H.! Wenn ich im folgenden versuchen werde, Ihnen ein Bild von der Art und Weise zu entwerfen, wie die Vitamine im Organismus zur Wirkung gelangen, so kann ich dies nicht tun, ohne vorher auf das Vorläufige und Lückenhafte dieses Entwurfes aufmerksam zu machen. Die Auffassungen vom Wesen der Vitaminwirkungen befinden sich noch mitten im Stadium lebhaftester Diskussion, und trotz der unübersehbaren Fülle von Einzelbeobachtungen ist eine auch nur einigermaßen abschließende Darstellung noch nicht möglich. Immerhin lassen sich aus dem vorliegenden Tatsachenmaterial doch schon die wesentlichsten Gesetzmäßigkeiten, die die besondere physiologische Eigenart der Vitaminwirkungen bedingen, in groben Umrissen erkennen und herausarbeiten.

Sie haben aus dem ersten Referat des heutigen Tages ersehen, daß wir trotz der vielseitigen Wechselbeziehungen zwischen den Vitaminen und den anderen in kleinster Menge wirksamen Diätbestandteilen (z. B. Mineralstoffen) doch berechtigt sind, die Vitamine als eine in sich geschlossene besondere Gruppe hochaktiver Diätfaktoren den anderen Nahrungsstoffen gegenüberzustellen. Man könnte nun aus dieser Einheitlichkeit des Vitaminbegriffs folgern, daß auch den Wirkungen der Vitamine im Organismus ein einheitlicher Mechanismus zugrunde liegt. Dafür könnte der Umstand sprechen, daß es eine Reihe physiologischer Vorgänge gibt, die zwar als Vitaminwirkungen zu deuten sind, für die aber nicht ein bestimmtes, sondern mehrere oder sogar alle Vitamine verantwortlich zu machen sind. Es gibt Krankheitssymptome, die unspezifisch durch Wegnahme jedes beliebigen Vitamins aus der Nahrung erzeugt werden können. In folgender Tabelle sind die wichtigsten dieser „unspezifischen“ Vitamineffekte mit den sie produzierenden Faktoren zusammengestellt:

- Steigerung der Resistenz gegen Infektionen: A B₁ B₂ C D H
- Erhaltung der Funktionstüchtigkeit des Zentralnervensystems:  
A B₁ B₂ B₄ C
- Anämieverhütung: A B₂ C D
- Neubildung und Abbau von Knochensubstanz: A B₁ C D
- Wachstum: alle Vitamine außer H
- Erhaltung der Sexualfunktionen: A C E Coward-Vitamin.

Man könnte geneigt sein, aus dem Vorhandensein von Wirkungen, die den meisten oder allen Vitaminen gemeinsam sind, den Schluß zu ziehen, daß alle Vitamine einen gemeinsamen und für sie spezifischen Wirkungsmodus besitzen. Dem widerspricht aber, daß die genannten Veränderungen an der belebten Substanz nicht bloß durch Vitamine, sondern genau so auch durch ganz andersartige Agenzien, z. B. Metalle oder Aminosäuren, hervorgebracht werden können (Wachstumswirkung des Lysins, antianämische Wirkung des Kupfers, Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit vom Mangengehalt der Kost), und daß sie überdies nur Symptome darstellen, die sich aus ganz verschiedenen Ursachen entwickeln können; aus der äußeren Gleichheit der Wirkung zweier Vitamine darf also noch nicht auf Identität der Wirkungsmechanismen geschlossen werden. Deshalb sind auch die verbreiteten Bezeichnungen Wachstums-, antiinfektiöses und Antisterilitätsvitamin eigentlich wertlos, da sie keine spezifische Eigenschaft des betreffenden Stoffes erfassen. Das Gleiche gilt auch für den vagen und vieldeutigen Begriff der Stoffwechselsteigerung bzw. -herabsetzung, der z. B. in der Erforschung des B₁-Vitamins eine so große und fragwürdige Rolle spielte. Der jahrelange Streit um die angebliche Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels bei Beriberi war insofern zwecklos, als er sich um ein bestenfalls sekundäres Symptom drehte und nie zur Aufklärung der zugrundeliegenden spezifischen Störung führen konnte.

Aber noch aus einem anderen Grund lassen sich bindende Rückschlüsse auf die Art und Weise, wie die Vitamine an der Zellsubstanz

angreifen, aus diesen unspezifischen Vitaminwirkungen nicht ziehen. Diese sind nämlich nie unmittelbar beobachtet, sondern nur indirekt aus den Symptomen der menschlichen und experimentellen Avitaminosen abgeleitet worden. Bis vor kurzem glaubte man, die Wirkungsweise eines Vitamins am besten an den Ausfallserscheinungen studieren zu können, die bei fehlender Zufuhr des betreffenden Vitamins auftreten. Hierin hat die in jüngster Zeit gelungene Reindarstellung der Vitamine A, B₁, B₂, C und D in unerwarteter Weise Wandel geschaffen. Es ergab sich nämlich, daß die reinen Vitamine zum großen Teil physiologische Eigenschaften aufwiesen, die ganz verschieden waren von denen, die man durch Analyse der entsprechenden Avitaminosen erschlossen hatte. Als man z. B. die Einwirkung des seit 1933 in kristallisierter Form zugänglichen C-Vitamins auf einzelne Stoffwechselvorgänge untersuchte, fand man, daß es in mannigfaltigster Weise in den Eiweiß-, Kohlehydrat- und Pigmentstoffwechsel eingreift. Als nun aber nachgeprüft wurde, ob in dem Syndrom des Skorbut, also der eigentlichen C-Avitaminose, entsprechende Stoffwechselstörungen enthalten seien, ergab sich das völlige Fehlen solcher Störungen. Andererseits gelang es nicht, die Skorbut-symptome ohne weiteres auf das Fehlen der für das Vitamin C typischen Wirkungen zurückzuführen. Der Tierversuch lieferte eine Bestätigung und zugleich eine Aufklärung dieser Befunde. Es ließ sich zeigen, daß bei der gegen C-Mangel unempfindlichen Ratte Skorbut durch Vitamin-B-freie Kost erzeugt werden kann (1), während umgekehrt C-freie Ernährung beim Meerschweinchen, das stark belichtet wird, keinen Skorbut, sondern eine sprueartige Enterocolitis hervorrufft (2). Andererseits erkrankten Meerschweinchen auch bei ausreichender C-Zufuhr an Skorbut, wenn sie eine sehr fluoridreiche Diät erhalten (3). Das heißt also, daß der Skorbut nicht dem Vitamin-C-Mangel selbst seine Entstehung verdankt, sondern anderen Ursachen, die allerdings häufig gegeben sind, wenn das C-Vitamin in der Kost fehlt. Ganz analog läßt sich Keratomalazie bei A-haltiger (4) und Rachitis bei D-haltiger (5) Diät einfach durch Variierung der Mineralzufuhr erzeugen und Beriberi (6) sowie Pellagra (7) bei ausreichender Versorgung mit B₁ bzw. B₂ durch reichliche Kohlehydratverfütterung (Galaktose für Beriberi, Rohrzucker für Pellagra) zur Entwicklung bringen. Wird eine völlig vitaminfreie Kost an Ratten verfüttert, so erkrankten die Tiere nicht etwa an einer Mischung sämtlicher Avitaminosen, sondern sie gehen an einer ganz unspezifischen allgemeinen Aplasie und Atrophie zugrunde; erst wenn dieser Grundkost alle Vitamine bis auf eines zugelegt werden, entsteht die jeweils dem fehlenden Vitamin entsprechende Mangelkrankheit (1). Aus all diesen Versuchen ergibt sich zwangsläufig der Schluß, daß die „Avitaminosen“ zwar durch das Fehlen eines Vitamins in der Nahrung verursacht sind, daß aber dieses Fehlen nur die unspezifische Basis für die Entwicklung der Avitaminosesymptome darstellt, deren spezifische Ausprägung durch das Vorhandensein bzw. Überwiegen anderer Diätfaktoren bedingt ist. Das Maßgebende für das Zustandekommen einer Avitaminose ist also nicht



das Fehlen des Vitamins, sondern die Störung der normalen Korrelation der einzelnen Diätfaktoren durch den Vitaminmangel und damit eine unkoordinierte (man könnte sagen Gift-) Wirkung anderer Nahrungsbestandteile. Diese Feststellung, die wir zum großen Teil den Untersuchungen Kollaths verdanken, erklärt eine Reihe von Tatsachen, die vordem rätselhaft schienen, z. B. warum Fehlen des einen Vitamins die gleichen Symptome hervorrufen kann wie übermäßige Zufuhr eines anderen [B₁-Mangel = D-Überzufuhr (8), bei fettarmer Kost A-Mangel = D-Überzufuhr (9a), D-Mangel = A-Überzufuhr (9b)] — es liegen hier offenbar ähnliche Verhältnisse vor wie bei den von Jacques Loeb entdeckten Ionenantagonismen —; sie erklärt weiter, warum die Wirkung der Vitamine von der Mineralstoffversorgung abhängig ist (Rachitis!) und endlich, warum der Wirkungsmechanismus eines Vitamins nie aus den klinischen Symptomen einer Avitaminose allein erschlossen werden kann. Nur das Studium der physiologischen Effekte der rein dargestellten Vitamine kann uns hier weiter helfen.

Das Vitaminbedürfnis ist, soweit wir es heute übersehen können, eine Fundamenteigenschaft jeder lebenden Zelle. Hierin liegt ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Vitaminen und den ihnen sonst so wesensverwandten Hormonen. Während diese (wohl mit einziger Ausnahme des Follikulins) in der Tierreihe erst auf einer relativ hohen Entwicklungsstufe und nach weitgehender Differenzierung der Organe auftreten, ist die Fähigkeit zur Vitaminproduktion bereits bei den niedersten Lebewesen ausgebildet. So vermögen bereits Bakterien die Vitamine A, B₁, B₂ und C aufzubauen und einzellige Algen außerdem das D-Vitamin (10); Sproßpilze produzieren neben C und D alle Faktoren des B-Komplexes und H-Vitamin. Daß die niederen Lebewesen diese Stoffe ebenso wie Tier und Pflanze wirklich benötigen, ersehen wir daraus, daß sie nur in Gegenwart der Vitamine wachsen und sich vermehren. Ja man kann geradezu sagen, daß die Substanzen, die wir im Hinblick auf ihre Wirkung bei Mensch und höherem Tier als Vitamine bezeichnen, eigentlich die Hormone der niederen Lebewesen und der Pflanzen sind, denn sie werden ja von diesen für ihre eigenen Bedürfnisse produziert und nicht für die Tiere, von denen sie gefressen werden. Das Carotin, das beim Tier als Wachstumsfaktor wirkt, ist auch im pflanzlichen Organismus aufs engste mit den Wachstumsstörungen verknüpft und spielt dort etwa die gleiche Rolle wie das Wuchshormon der Hypophyse beim Tier (11). Bedenkt man weiter, daß es Avitaminosen bei Käferlarven (12), Küchenschaben (13) und Honigbienen (14) ebenso wie beim Menschen gibt und daß der Vitaminmangel beim Dinosaurier der Kreidezeit (15) und beim Höhlenbären der Eiszeit (16) die gleichen Krankheiten hervorrief wie bei uns, so gelangt man zu dem Schluß, daß in den Vitaminen die in der ganzen belebten Natur nach gleichen Prinzipien wirksamen entwicklungsgeschichtlich ältesten Stimulantien des Zellstoffwechsels zu erblicken sind. Wenn beim Tier die Fähigkeit zur Synthese dieser Stoffe schon verhältnismäßig frühzeitig verloren geht, die ursprünglichen Hormone also zu Vitaminen

werden, so liegt das nur daran, daß ihre Synthese im Tierkörper überflüssig geworden ist, da sie dauernd mit der Nahrung zugeführt werden. Nur bei einem Stoff vollzieht sich der Übergang vom Vitamin- zum Hormoncharakter erst auf der höchsten tierischen Entwicklungsstufe, sozusagen vor unseren Augen, nämlich beim C-Vitamin. Noch bei Ratte, Rind und einigen Hunderassen ist die Ascorbinsäure ein Hormon, beim Meerschweinchen, Kaninchen, Affen und Menschen dagegen schon ein Vitamin. Aber selbst bei den letztgenannten Tierarten ist der Vitamincharakter des C-Stoffes noch kein absoluter; denn sie besitzen noch ein Organ, das offenbar zur C-Synthese befähigt ist, nämlich die Plazenta. Gravide Meerschweinchen- und Kaninchenweibchen sind gegen C-Mangel unempfindlich (17). Es soll auch Menschenrassen geben, die trotz C-freier Ernährung nicht an Skorbut erkranken (17a).

Worin besteht nun die Zellwirkung der Vitamine? Die Kohlenstoffbilanzen, die Adolf Bickel und seine Mitarbeiter bei mehreren Avitaminoseformen aufgestellt haben, zeigen, daß der Angriffspunkt der Vitamine wohl in erster Linie die organische Zellsubstanz ist. Andererseits sind, wie längst bekannt, Vitamin- und Mineralhaushalt untrennbar miteinander verbunden. Aber so wichtig diese Feststellungen sind, so sagen sie doch nichts über die Art und Weise aus, wie die Vitamineffekte zustande kommen. Erst seit der Reindarstellung der fünf bekanntesten Vitamine ist es der morphologischen und physiologischen Forschung gelungen, einige Einblicke in das Stoffwechselgeschehen zu erhalten, das den Vitaminwirkungen zugrundeliegt. Diese können, wie wir heute mit einer gewissen Bestimmtheit sagen dürfen, entweder lokal (direkt) am Substrat angreifen oder als indirekte oder Fernwirkungen in Erscheinung treten. Im erstgenannten Falle muß man weiter drei Mechanismen unterscheiden. Einmal kann die lokale Einwirkung eine vorwiegend morphologische sein, in deren Verlauf die Zelle als biologisches Ganzes in ihrer Form und Beschaffenheit modifiziert und ihre Lebensfähigkeit durch das Vitamin im Sinne eines beschleunigten Wachstums, einer gesteigerten Vermehrung oder auch einer verstärkten Resorption und Regeneration beeinflußt wird. Diese „morphogenetische“ Vitaminwirkung ist sehr vielseitig. Wir finden sie als produktiven Reiz (Zellvermehrung und -differenzierung) bei den Vitaminen C und E, allerdings mit einer gewissen Selektivität, denn das C-Vitamin scheint vorwiegend die Bildung der Gefäßkittsubstanz, des Dentins und der Knochenspongiosa anzuregen, während das E-Vitamin nur auf das Keimepithel wirkt. Die Vitamine A und D dienen der Anregung von Resorption und Regeneration, wobei wiederum das A-Vitamin vorwiegend auf epitheliale und ektodermale Gewebe wirkt, indem es die Epithelien der Haut und Schleimhäute sowie die Nervensubstanz funktionstüchtig und intakt erhält, wogegen das D-Vitamin primär in ähnlicher Weise am Knorpel anzugreifen scheint (Hemmung des Knorpelabbaus und -anbaus bei Rachitis, Erdheim) und damit die durch einen fermentativen Mechanismus (siehe unten) verursachte Verknöcherung vorbereitet. Wir haben darüber vorhin näheres gehört. Eine besondere Erwähnung verdient der Umstand, daß

das in der Scheide bei A-Avitaminose infolge fehlender Erneuerung entstehende funktionsuntüchtige Plattenepithel durch lokales Aufbringen von A-Vitamin wieder in normales Schleimhautepithel zurückverwandelt werden kann (18). Die Neigung zu Infektionen und zu Konkrementbildung bei A-Mangel ist auf diese Epithelschädigung zurückzuführen. Lokal, und zwar wohl durch Abbauehemmung, wirken offenbar auch  $B_1$  und  $B_2$ , und zwar greift  $B_1$  nach Kollath am lymphatischen System und  $B_2$  wiederum am Ektoderm an. Dafür spricht die Art der Veränderungen von Haut und Nervensystem bei Pellagra, das Syndrom der vorzeitigen Senilität bei latentem  $B_2$ -Mangel und die Atrophie des thymolymphatischen Apparats bei Beriberi. Bei  $B_1$  und  $B_2$  liegen allerdings morphologische Versuche mit den isolierten Vitaminen noch nicht vor. Es scheint, daß diese Art der Vitaminwirkungen tief in die Entwicklung der Organe und des Organismus eingreift, und die Entwicklungsmechanik und Vererbungswissenschaft hat hier ein fruchtbares Arbeitsfeld vor sich¹. Jedoch wohnt keinem der bekannten Vitamine das „Malignitätsprinzip“ inne, d. h. die Fähigkeit zur Anregung regellosen und unbeschränkten Wachstums. Soweit wir es übersehen können, spielen die Vitamine in der Tumorgenese keine Rolle.

Von der Art und Weise, wie die Vitamine die Struktur der Zelle beeinflussen, können wir uns heute schon dank der bahnbrechenden Feststellungen des Freiburger Chemikers Staudinger über den Aufbau der organischen Naturstoffe einigermaßen sichere Vorstellungen machen. Staudinger (19) hat gefunden, daß die Bausteine der lebenden Substanz (Cellulose, Kautschuk, Eiweißkörper) aus Molekülketten, sogenannten Fadenmolekülen, bestehen, die sich aus Hunderten von Einzelgliedern (Glukose, Isopren, Aminosäuren) zusammensetzen, daß aber die Reaktionsweise dieser Riesenmoleküle nicht von der Struktur der Kette, sondern nur von der Beschaffenheit der Endglieder abhängt. Ein aus 100 Formaldehydmolekülen aufgebautes Polyoxymethylen, das an jedem Ende ein OH-Gruppe trägt, wird schon durch kleinste Mengen NaOH von den Enden her allmählich vollkommen abgebaut, indem ein Formaldehydmolekül nach dem anderen losgelöst wird. Steht dagegen am Ende der gleichen Kette statt der OH- eine  $OCH_3$ -Gruppe, so wird das Fadenmolekül auch durch starke Natronlauge nicht abgebaut. Das erklärt, warum schon kleinste Mengen differenter Substanzen (Vitamine und Hormone) große Veränderungen an der organischen Materie hervorbringen können, und warum andererseits minimale Veränderungen an den Enden der Riesenmoleküle, die die organische Materie aufbauen, deren Reaktionsweise gegenüber den Vitaminen grundlegend ändern.

Bei einigen Vitaminen ( $B_1$ ,  $B_2$ , C, D) finden wir eine andere, rein physikalische Form der Einwirkung auf die Zelle in Gestalt einer Herabsetzung der Oberflächenspannung und damit einer Steigerung der

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Daß die lokale Wirkung der Vitamine auch von praktisch-therapeutischer Bedeutung sein kann, lehren die schönen Erfolge des Lebertrangipsverbandes von Löhr.

Oberflächenaktivität und Adsorptionsfähigkeit der Zellmembran. Rein äußerlich ist dies an einer Erleichterung und Beschleunigung des Stoffwechsels durch die Zellwand hindurch (Permeabilitätssteigerung) erkennbar, und zwar in erster Linie an der Darmwand, an der ohnehin die peroral aufgenommenen Vitamine zuerst und am stärksten zur Wirkung kommen müssen (20). Wie wichtig dieser Wirkungsmodus ist, erhellt daraus, daß einmal Vitaminmangel die Resorption von Nahrungsstoffen unmöglich machen kann (Westenbrink) und vielfach schwere Magendarmsymptome verursacht (Beriberi, Sprue, Pellagra), während sich andererseits auf dem Boden von Magendarmaffektionen bei normaler Kost Avitaminosen entwickeln können [z. B. Keratomalazie, (20a)], da die Vitamine an dem veränderten Darmepithel nicht zur Wirkung kommen können.

Die dritte Form der lokalen Vitaminwirkung ist die Beeinflussung des Stoffwechsels. Sie wird äußerlich dadurch erkenntlich, daß zwischen der Menge der zu verarbeitenden Nahrungsstoffe und dem Vitaminbedarf quantitative Beziehungen bestehen und daß ebenso wie vergrößertes Stoffangebot auch eine Vergrößerung des Stoffumsatzes z. B. durch Schilddrüsenzufuhr den Verbrauch an Vitaminen steigert (20b). Die Beteiligung der Vitamine an den Stoffwechselfvorgängen besteht im wesentlichen in einer Steuerung der Fermentreaktionen. Das reine A-Vitamin katalysiert die Oxydationsvorgänge im Lebergewebe; die Steigerung der Oxydationsgröße ist besonders auffällig, wenn gleichzeitig Blut oder Hämoglobin anwesend ist (21). Versuche mit reinem Vitamin B₁ haben ergeben, daß die Entstehung der Beriberikrämpfe bei der Taube auf das Versagen eines fermentativen Mechanismus zurückzuführen ist. Das Gehirn besitzt einen sehr lebhaften oxydativen Kohlehydratstoffwechsel, dessen eine Etappe die fermentative Umwandlung von Milchsäure in Brenztraubensäure ist. Diese Umwandlung, die vorwiegend in Zwischen-, Mittel- und Kleinhirn, kaum in der Hirnrinde vor sich geht, ist nur in Anwesenheit von B₁ möglich. Fehlt dieses, so sistiert die Milchsäureoxydation und es kommt zu den cerebralen Beriberisymptomen, deren Eigenart durch die Lokalisation der Stoffwechselstörung bedingt ist (22). Die besondere Bedeutung des B₁-Vitamins für den Gehirnstoffwechsel wird auch dadurch illustriert, daß bei B₁-freier Ernährung das Gehirn seinen Vorrat an B₁ länger und zäher festhält als alle anderen Organe (23). Auch das B₂-Vitamin aktiviert bestimmte Fermentwirkungen, so z. B. die Oxydation der Brenztraubensäure in Gegenwart von Gehirngewebe (24). B₂ spielt also ebenso wie B₁ eine Rolle im Kohlehydratumsatz des Zentralnervensystems, nur greift es an einem anderen Teilvorgang ein als B₁, und es ist durchaus möglich, daß der Wegfall dieser Stoffwechselwirkung irgendwie am Zustandekommen der zentralnervösen Pellagrasymptome schuld ist (vorausgesetzt, daß der Pellagraschutzstoff identisch oder verwandt mit dem Wachstumsfaktor B₂ ist). Das C-Vitamin entfaltet ebenfalls spezifische Stoffwechselwirkungen. Es ist ein Aktivator eiweißspaltender Fermente, z. B. des Papains, des Kathepsins der tierischen Zellen, ferner

der Arginase (25); ich konnte außerdem feststellen, daß es durch Aktivierung des Thrombins die Blutgerinnung beschleunigt. Es katalysiert weiter den Zuckerabbau im Intermediärstoffwechsel; während es normalerweise im Harn nachweisbar ist, findet es sich bei Diabetes dort gar nicht oder nur sehr spärlich (26). Auf leicht oxydable Stoffe, vor allem Pigmentvorstufen, wirkt es stabilisierend (oxydationsverhindernd) (27); andererseits überträgt es, wenn es selbst oxydiert wird, Sauerstoff auf Milchsäure oder Alanin (28). In fast allen der hier aufgezählten Wirkungen gleicht es auffallend einem von der Zelle selbst produzierten Katalysator, dem Glutathion, mit dem es biologisch nahe verwandt ist und in noch nicht näher bekannten Wechselbeziehungen steht. In völlig anderer Weise greift das Vitamin D in den Fermenthaushalt der Zelle ein. Es aktiviert die Glycero- und Hexosephosphatasen (29) sowie die Lecithasen der Zelle (30) und stellt so dem Knorpel anorganische Phosphate aus organischem Material für die Verknöcherung zur Verfügung.

Es ist sehr bemerkenswert, daß (vom D-Vitamin abgesehen) alle hinsichtlich ihrer Stoffwechselwirkungen untersuchten Vitamine einen einheitlichen Wirkungsmodus aufweisen, daß sie nämlich alle in die Zelloxydationen eingreifen, wenn auch in verschiedener Weise. Es scheint, daß hier ein fundamentales Gesetz der Vitaminwirkung vorliegt. Leben, Wachstum und Vergehen der Zelle sind ebenso wie die Leistungen der Zellsubstanz nur möglich durch ein Ineinandergreifen zahlloser Oxydations- und Reduktionsvorgänge. Aber diese dürfen nicht planlos lediglich unter Wärmeproduktion wie ein Strohfeuer einem schnellen Ende zustreben, sondern müssen je nach den augenblicklichen Anforderungen sinnvoll gesteuert werden und vor allem nicht nur Wärme, sondern wertvolle, zur Arbeitsleistung geeignete Energie liefern. Arbeitende Energie kann aber nach thermodynamischen Gesetzen nur entstehen, wenn die zugrundeliegenden Reaktionen umkehrbar sind, und da die Verbrennungsprozesse im Körper an sich irreversibel verlaufen, muß es Vorrichtungen in der Zelle geben, die umkehrbare Teilphasen in die Kette der Oxydationen einschalten. Seit Ehrlich weiß man, daß z. B. das Methylenblau den Zellstoffwechsel in diesem Sinne beeinflusst. Heute kennt man in der belebten Natur eine ganze Reihe solcher Energie-Transformatoren, die vielfach Farbstoffcharakter haben und zwischen einer reduzierten und einer oxydierten Form hin und her oscillieren können (Redoxsysteme; Atmungsferment, Cytochrom, Pyocyanin). In der Reihe dieser Stoffe spielen auch die Vitamine eine Rolle, und man hat sogar jüngst das Vitamin B₂ als das „Methylenblau der Zelle“ bezeichnet (24). Da jedes dieser Systeme nach seinem spezifischen Energieniveau (Redoxpotential) einen engumschriebenen Wirkungskreis hat, ist es verständlich, daß bei Wegfall jedes einzelnen Systems spezifische Mangelercheinungen auftreten müssen. Es ist sicher kein Zufall, daß gerade die Gewebe, die einen besonders lebhaften oxydativen Stoffwechsel haben, wie die Netzhaut und das Linsengewebe, auch einen besonders hohen Bedarf an solchen Vitaminen haben, die diese Oxydationen steuern und ökonomisch gestalten. Die Netzhaut ist das A-reichste Organ

des Körpers (32) und das erste Symptom des A-Mangels besteht in einer Netzhautschädigung (Hemeralopie). Die Linse wiederum hat einen excessiv hohen Gehalt an zwei Oxydationskatalysatoren, dem endogenen Glutathion und dem exogenen C-Vitamin (32). Bei Katarakt verschwinden beide aus dem Linsengewebe. Außerdem spielt für die Linse noch ein dritter Atmungsstoff, das Vitamin B₂, eine Rolle, denn Katarakt ist ein Frühsymptom des B₂-Mangels (33).

In diese Auffassung der Vitamine als Oxydationskatalysatoren wird aber eine Komplikation dadurch hineingebracht, daß die Vitamine in der Form, wie sie zur Wirkung gelangen, vielfach keine chemischen Individuen, sondern Komplexverbindungen sind. So ist das reine Vitamin B₂ (Laktoflavin) erst wachstumswirksam, wenn es an das sogenannte Vitamin B₄, das wohl weiter nichts ist als Adenin-ribosid, gekoppelt wird (34), während seine oxydationskatalytischen Leistungen auch ohne dieses, in enorm verstärkter Form aber nach einer im Organismus vor sich gehenden Bindung an einen für sich inaktiven Eiweißkörper deutlich werden. In dieser Form, die durchaus in Parallele zu setzen ist mit der Aktivierung des zur Sauerstoffübertragung nicht befähigten Hämochromogens durch Bindung an Globin, erscheint das Vitamin B₂ in der Zelle als das sogenannte zweite oder gelbe Atmungsferment von Warburg (35). Hier liegt ein interessanter Fall genetischer Beziehungen zwischen einem Vitamin und einem Ferment vor. Von größerer allgemeiner Bedeutung als die Bindung der Vitamine an organische Trägersubstanzen ist jedoch eine andere Form der Komplexbildung, nämlich die Anlagerung von Schwermetallen, ein Mechanismus, der, wie wir heute einzusehen beginnen, bei den meisten Wirkstoffen der belebten Natur eine Rolle spielt. Mit Ausnahme des D-Vitamins kommen die Vitamine, die man in reiner Form untersuchen konnte, nicht als solche, sondern nach Aktivierung durch Schwermetalle im Körper zur Wirkung. Vitamin A wird durch Hämineisen stark aktiviert (21); es kann sogar durch ein Gemisch von Eisenjodür und Fettsäurem ersetzt werden (36). Beim Vitamin B₁ spielt das Kupfer eine analoge Rolle; Kupfer- und Vitamin-B₁-Gehalt von Organen und Nahrungsmitteln gehen genau parallel (37). Die Symptome des B₂-Mangels können auch durch eine bestimmte eisenfreie Kost erzeugt werden (38). Das krystallisierte C-Vitamin kann seinen aktivierenden Einfluß auf Papain, Kathepsin und Thrombin nur in Gegenwart von Fe, auf Arginase nur in Gegenwart von Cu ausüben (25). Ein markantes Skorbutsymptom besteht in dem Verschwinden des Eisens aus Blut und Leber (39). Die Symptome des E-Mangels können in voller Ausprägung auch bei normaler E-Zufuhr durch manganfreie Kost hervorgerufen werden (40); andererseits treten bei E-freier Kost die Mangelerscheinungen nicht oder sehr verspätet ein, wenn Spuren von Zink oder Kupfer zugefüttert werden (41). Das Wachstumsvitamin der Hefe, das sogenannte „Bios“, kann durch Thallium ersetzt werden (42).

Analoge Aktivierungen (oder Hemmungen) spielen auch in der Physiologie der Hormone (Thyroxin, Adrenalin) und Fermente (Peroxydase, Katalase, Arginase usw.) eine Rolle. Biologische Ähnlichkeiten

zwischen Vitaminen und Hormonen hatten wir außerdem bei der Analyse der direkten formgebenden Zellwirkung der Vitamine festgestellt. Es sind aber nicht nur die unmittelbaren Wirkungsmechanismen beider Stoffgruppen sehr ähnlich, sondern es bestehen, wie ich an anderer Stelle gemeinsam mit Stepp ausgeführt habe (43), enge Wechselbeziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen in genetischer, synergistischer und antagonistischer Hinsicht. Diese Wechselbeziehungen zeigen, daß im Gegensatz zu ihren bisher beschriebenen lokalen Effekten die Vitamine über die endokrinen Organe hinweg auch Fernwirkungen zu entfalten vermögen. Diese können dadurch zustande kommen, daß eine chemische Reaktion zwischen Hormon und Vitamin vor sich geht, die zur Inaktivierung des Hormons führen kann, wie v. Euler und Abelin dies als Ursache für den sehr ausgeprägten Antagonismus zwischen A-Vitamin und Thyroxin annehmen (44). Hyperthyreose kann durch A-Zufuhr geheilt werden, ebenso A-Hypervitaminose durch Thyroxin; A-Vitamin und Thyroxin beeinflussen Wachstum des Knochens, Gewichtszunahme und Kaulquappenmetamorphose genau gegensätzlich (44 bis 45). In anderen Fällen ist anzunehmen, daß das Vitamin die Inkretproduktion einer bestimmten Drüse anregt (oder auch hemmt). So wirkt offenbar das Vitamin B₁ auf die Nebennierenrinde. Diese hypertrophiert bekanntlich bei Beriberi; die Symptome der Taubenpolyneuritis können durch Nebennierenrindenextrakte abgeschwächt werden (Lit. s. 43). Die Anregung der Inkretion durch Vitamine scheint eine sehr bedeutsame Form der Vitamin-Hormon-Korrelationen darzustellen; treten doch manche Avitaminosen unter dem Bilde endokriner Ausfallserscheinungen auf. Gelegentlich kann allerdings, ohne daß dies heute schon in allen Fällen sicher zu entscheiden wäre, diese Tatsache auch dadurch bedingt sein, daß einzelne Vitamine Hormonvorstufen darstellen und durch die zugeordneten endokrinen Organe direkt in Hormone umgewandelt werden. Diese Möglichkeit besteht vor allem dort, wo eine chemische Verwandtschaft zwischen Hormonen und Vitaminen nachgewiesen wurde, nämlich bei den lipoiden Vitaminen A und E und den ebenfalls lipoiden Sexualhormonen, und sie wird dadurch zur Wahrscheinlichkeit, daß die Vitamine A und E ausgesprochene Wirkungen auf die Sexualfunktionen ausüben und im Organismus nur in den zur Sexualsphäre in Beziehung stehenden Inkretorganen (Hypophyse, Nebennierenrinde, Corpus luteum, Ovarium, Placenta) gespeichert werden. Wieviel hier aber noch unklar ist, geht am besten daraus hervor, daß auch das C-Vitamin, von dem wir bisher direkte Beziehungen zur Sexualsphäre nicht kennen, sich ebenfalls in den ihr zugeordneten Organen anreichert (47).

Eine dritte besonders eigenartige Form einer Vitamineinwirkung auf Hormone liegt in den Fällen vor, wo Hormon und Vitamin für sich im Körper keine Wirkung entfalten, und erst durch das örtliche Zusammenreffen beider auf Grund einer chemischen Reaktion ein neuer hochaktiver Stoff entsteht. Solcher Substanzen bedarf der Körper z. B. zur Aufrechterhaltung seines normalen Blutbildes. Die Magenwand sezerniert

ein Hormon Hämopoietin, das nach Kupplung mit Vitaminen, die dem B₂ nahe stehen, aber nicht mit ihm identisch sind, die Erythropoese steuert (48); fehlt dieser Stoff, so entstehen hyperchrome Anämien vom Perniciosatyp, und zwar bei Fehlen der Hormonkomponente die Perniciosa selbst, beim Fehlen der Vitaminkomponente je nach konstitutionellen oder klimatischen Bedingungen die Anämien bei Sprue, Cöliakie, Herterischem Infantilismus oder Ziegenmilchanämie (49). In Fällen, wo Magen- und Darmaffektionen beliebiger Natur die Kupplung der beiden Komponenten verhindern, kann eine derartige Anämie auch als Nebenbefund auftreten.

Vielfach wird die hormonal bedingte Stoffwechsellistung der Vitamine von der oben beschriebenen lokalen nicht scharf zu trennen sein, z. B. bei der Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch das A-Vitamin. Auf diesem Gebiet ist noch viel Arbeit zu leisten. Immerhin können wir doch aus dem, was wir bereits wissen und was ich mich kurz darzustellen bemüht habe, den Schluß ziehen, daß die Vitamine auch ihrem Wirkungsmechanismus nach eine Einheit darstellen, wenngleich dieser Wirkungsmechanismus nichts für die Vitamine Spezifisches aufweist und sich nicht grundsätzlich etwa von dem anderer Pharmaka unterscheidet. Und wenn wir auch zugeben müssen, daß wir erst am Anfang der Erkenntnis der speziellen Wirkungsmodi jedes einzelnen Vitamins stehen, so dürfen wir uns doch der sicheren Erwartung hingeben, daß jetzt, wo die Grundlagen gelegt sind, das Dunkel, das noch über diesem Zweig der Biologie liegt, bald und endgültig behoben wird.

#### Literaturverzeichnis.

1. Kollath: Arch. f. exper. Path. **167**, 469 (1932). — Erg. Hyg. **14**, 382 (1933). — 2. Slot: Diss. Amsterdam 1931. — Mackie, Chitre: Indian J. med. Res. **16**, 77 (1928). — 3. Philips: J. of biol. Chem. **100**, LXXIX (1933). — 4. Mc Collum, Simmonds, Becker: J. of biol. Chem. **64**, 161 (1925). — 5. Guyatt, Kay, Branion: J. Nutrit **6**, 313 (1933). — 6. Guha: Biochemic. J. **25**, 1385 (1931). — Lecoq: C. r. Acad. Sci. Paris **196**, 807 (1933). — 7. Leader: Biochemic. J. **24**, 1172 (1930). — 8. Harris, Moore: Biochemic. J. **23**, 1114 (1929). — 9. Thoenes: Jb. Kinderheilk. **131**, 1 (1931). — Bomskov, Seemann: Z. exper. Med. **89**, 771 (1933). — 10. Skinner, Gunderson: J. of biol. Chem. **97**, 53 (1933). — Schieblich: Biochem. Z. **259**, 19 (1933). — v. Euler: Sv. kem. Tidskr. **45**, 173 (1933). — v. Euler, Klusmann: Z. physiol. Chem. **219**, 215 (1933). — Russell: Nature (Lond.) **2**, 472 (1930). — 11. Virtanen: Biochem. Z. **267**, 179 (1933). — 12. Koch: Naturwiss. **1933**, 543. — 13. Mc Cay: J. of biol. Chem. **100**, LXVII (1933). — 14. Hill, Burdett: Nature (Lond.) **2**, 540 (1932). — 15. v. Nopesa: Zitiert nach Kollath (1). — 16. Abel: Naturwiss. **1932**, 709. — 17. Nobel: Z. exper. Med. **38**, 528 (1923). — Gerstenberger und Mitarb.: Amer. J. Dis. Childr. **28**, 173 (1924). — Mouriquand, Schoen: C. r. Acad. Sci. **197**, 203 (1933). — 17a. Bertarelli: Ber. Physiol. **74**, 666 (1933). — 18. Schmidt: Virchows Arch. **291**, 432 (1933). — 19. Staudinger: Die hochpolymeren organ. Verbindungen S. 152ff. Berlin 1932. — 20. Grafe, Magistris: Biochem. Z. **177**, 16 (1926). — Bond: Lancet **2**, 328 (1929). — v. Hahn: Planta (Berl.) **19**, 87 (1933). — Westenbrink, Overbeek: Arch. néerl. Physiol. **18**, 416 (1933). — Sherman, Derbigny: J. of biol. Chem. **99**, 165 (1932). — 20a. Lian Si Boen: Ber. Physiol. **73**, 262 (1933). — 20b. Abderhalden: Münch. med. Wschr. **1933**, 722. — 21. v. Euler, Ahlström: Z. physiol. Chem. **204**, 68 (1932). — 22. Gavrilescu und Mitarb.: Biochemic. J. **25**, 1397 (1931). — Proc. roy. Soc. B. **110**, 431 (1932). — 23. Westenbrink: Arch. néerl. Physiol. **17**,



560 (1932). — 24. Wagner-Jauregg, Ruska: Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1298 (1933). — 25. Edlbacher, Leuthardt: Klin. Wschr. **12**, 1843 (1933). — Karrer, Zehender: Helvet. chim. Acta **14**, 701 (1933). — Purr: Biochemic. J. **27**, 1703 (1933). — Maschmann, Helmert: Z. physiol. Chem. **223**, 127 (1934). — 26. v. Euler, Klusmann: Ark. Kem. Min. Geol. (schwed.) **11 B**, Nr 7 (1933). — 27. Morawitz: Klin. Wschr. **13**, 324 (1934). — 28. v. Euler: Chem. Zbl. **1934 I**, 1070. — Jorissen, Belinfante: Chem. Weekbl. **1933**, 618. — 29. Kay: Physiologic. Rev. **12**, 411 (1932). — Heymann: Z. Kinderheilk. **49**, 748 (1930). — 30. Mc Gowan: Biochemic. J. **27**, 943 (1933). — 31. Yudkin und Mitarb.: Amer. J. Physiol. **97**, 611 (1931). — v. Euler: Sv. kem. Tidskr. **45**, 203 (1933). — 32. Müller und Mitarb.: Klin. Wschr. **13**, 20 (1934). — 33. Day, Langston: Amer. J. Ophthalm. **14**, 1005 (1931). — Chem. Zbl. **1934 I**, 1668. — 34. György, Kuhn, Wagner-Jauregg: Klin. Wschr. **12**, 1241 (1933). — 35. Warburg, Christian: Biochem. Z. **254**, 438; **258**, 496 (1932). — 36. Chidester, Eaton, Thompson: Science (N. Y.) **68**, 432 (1928). — 37. Zondek, Bandmann: Dtsch. med. Wschr. **1933**, 91. — Karp: Z. exper. Med. **89**, 765 (1933). — 38. Bliss, Thomason: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 636 (1931). — 39. Mouriquand, Leulier: J. Physiol. et Path. gén. **25**, 308 (1927). — Randoïn, Michaux: C. r. Acad. Sci. Paris **185**, 365 (1927). — 40. Orent, Mc Collum: J. of biol. Chem. **92**, 651 (1931). — 41. Zagami: Bull. Accad. med. Roma **59**, 33, 192 (1933). — 42. Richards: J. of biol. Chem. **96**, 405 (1932). — 43. Kühnau, Stepp: Münch. med. Wschr. **1933**, 87. — 44. v. Euler, Klusmann: Z. physiol. Chem. **213**, 21 (1932). — Abelin: Z. physiol. Chem. **217**, 101 (1933). — 45. Abelin: Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 441. — 46. Eufinger, Gottlieb: Klin. Wschr. **12**, 1397 (1933). — 47. Gough, Zilva: Biochemic. J. **27**, 1279 (1933). — Huszak: Z. physiol. Chem. **219**, 275 (1933). — Giroud, Leblond: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 841 (1934). — 48. Castle, Strauss: Lancet **1932 II**, 111. — Klein, Wilkinson: Biochemic. J. **27**, 600 (1933). — Diehl, Kühnau: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 149 (1933). — 49. György: Z. Kinderheilk. **56**, 1 (1934). — Castle: Ann. int. Med. **7**, 2 (1933).

## LIV.

## Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C.

Von

A. Szent-Györgyi,

Professor der med. Chemie (Szeged-Ungarn).

Referat.

Vor kaum mehr als 2 Jahren schien das Vitamin C alle Angriffe der chemischen Methode abzuweisen. Heute ist seine Identität festgestellt, seine chemische Formel aufgeklärt, seine Synthese durchgeführt und es sind Quellen eröffnet, die die fabrikmäßige Herstellung zu einem relativ niedrigen Preis ermöglichen, so daß die Substanz in kristallinischer Form nicht nur dem Laboratorium, sondern auch dem medizinischen Praktiker in vollem Maße zugänglich geworden ist, ein Fortschritt, wie er selbst in unserer schnelllebigen Zeit nur selten vorkommt. Erlauben Sie mir also, daß ich, bevor ich auf die Besprechung der biologischen und medizinischen

Bedeutung der Substanz eingehe, Ihnen kurz den romantischen Werdegang der Untersuchung schildere, die zu diesen Resultaten geführt hat. Diese Arbeit wird Sie auch vielleicht aus dem Grunde interessieren, weil sie alle typischen Merkmale moderner biochemischer Forschung auf sich trägt und Ihnen einen guten Einblick in die Arbeitsweise des Biochemikers gewähren wird. Sie wird Ihnen zeigen, wie sich Phantasie mit hartnäckiger Verfolgung unscheinbarer Beobachtungen kombiniert, wie der Biochemiker bald zehntel Milligramme, bald tausende von Kilogrammen seiner Substanz handhaben muß, wie sich Biologe und Chemiker zum gemeinsamen Ziel verbünden und wie der Erfolg allein durch friedliches internationales Zusammenarbeiten einzig ermöglicht wird.

Es war vor 7 Jahren, daß mich die Funktion oder Nebennierenrinde zu interessieren begann und ich bald den Eindruck gewann, daß dieses Organ irgendwie an der Atmung beteiligt sei, da die Patienten sich bei der Läsion dieser Drüse ebenso braun färben, wie der Apfel oder die Banane, wenn ihr Atmungssystem gestört wird. Nur wußten wir über Atmung zu wenig; ich begann also die pflanzliche Atmung zu studieren. Eines Tages beobachtete ich, daß in gewissen Pflanzsäften eine alther bekannte Reaktion, die Benzidin-Peroxidasereaktion eine kurze Verspätung zeigt. Die eingehende Analyse dieser kurzen Verspätung ergab, daß diese durch eine Substanz bedingt sei, die sich durch ihre hohe Reduktionskraft auszeichnete und die in der Atmung eine bedeutende Rolle zu spielen schien. Die Substanz reduzierte Silber und bald fand ich zu meiner großen Freude, daß die Nebennierenrinde, wenn in Silbernitrat getaucht, sich an ihrer Schnittfläche in weniger Sekunden schwarz färbt, also ein starkes Reduktionsmittel enthalten muß (1).

Mein Kellerzimmer zu Groningen, in dem ich arbeitete, ist mir nun für die weitere Arbeit zu eng geworden und die Gastfreundschaft von Professor Hopkins und die Großmütigkeit der Rockefeller Foundation ermöglichten mir, meine Werkstätte nach Cambridge zu versetzen. Hier erhielt ich den höchsten Lohn, den ein Biochemiker für seine mühsame Arbeit bekommen kann: es begannen sich Kryställchen der gesuchten Substanz in meinen Extrakten zu bilden (2). Dieselben Krystalle habe ich dann aus Nebennieren und verschiedenen Früchten erhalten. Die Analyse zeigte, daß diese Substanz ein einfach gebauter Körper war, dessen Konstitution der Formel  $C_6H_8O_6$  entsprach und ich gelangte bald zur Konklusion, die Substanz sei ein Kohlehydrat-Derivat mit einer COOH-Gruppe, die ein Anhydrid bildete, eine Konklusion, die wie Sie sehen werden, durch die spätere Forschung vollauf bestätigt wurde. Ich nannte die Substanz mit Rücksicht auf die 6 C-Atome „Hexuronsäure“. Die Substanz hatte die meist faszinierenden chemischen und biologischen Eigenschaften (4, 5) und ich wollte zuerst Klarheit über die besondere Atomkonfiguration erhalten, die ihr ihre besondere Reaktivität verlieh. Ich verbündete mich mit Professor Haworth zu Birmingham, der aber eine größere Menge der Substanz, etwa 10 g, für seine Analyse verlangte. Ich versuchte also die Substanz aus Fruchtsäften auf großem Maßstabe herzustellen, alle meine Versuche schlugen aber fehl. Das einzig geeignete

Ausgangsmaterial für Arbeit auf großen Maßstab waren die Nebennieren, die in Europa nicht in genügender Menge zu haben sind. Nun ermöglichte mir die Großmütigkeit der Mayo Foundation und die Gastfreundschaft Professor Kendalls in Rochester, im Schatten der großen Schlachthäuser Nebennieren hundertkiloweise aufzuarbeiten. Nach einem Jahre mühsamer Arbeit kehrte ich endlich mit 20 g reiner kristallisierter Hexuronsäure zurück, die ich mit Professor Haworth ehrlich teilte.

Bald danach gab ich, mich in Szeged niederlassend, mein Wanderleben auf und fand nun Ruhe, um eine Vermutung mit meinem Mitarbeiter Svirbely zu prüfen, die mich von Beginn ab verfolgte: daß die Hexuronsäure mit dem Vitamin C identisch sei. Wir begannen die Versuche im Frühherbst 1931 und nach Abschluß dreier großer übereinstimmender Versuchsserien konnte ich im März des folgenden Jahres verkünden (6), die Hexuronsäure sei antiskorbutisch wirksam, ihre Tagesdose sei 1 mg und daß die antiskorbutische Aktivität der Fruchtsäfte sich durch die Menge der anwesenden Hexuronsäure restlos erklären läßt. Das Vitamin C sei also eine einheitliche Substanz und sei mit der Hexuronsäure identisch. Gleichzeitig gelangten ganz unabhängig von mir auch C. G. King mit Waugh (7) in Amerika und Tillmans (8) zu Frankfurt zu einer identischen Konklusion.

Hiermit gewann die Hexuronsäure, die wir mit Professor Haworth auf „Ascorbinsäure“ umbauten (9), auf einmal eine große Bedeutung, und es waren von ihr dringend weitere größere Mengen zur Forschung nötig, die aber nirgends als in Amerika und da auch nur zu riesigen Kosten hergestellt werden konnten. Die Suche nach neuen Vitaminquellen führte mich endlich zur Entdeckung (10), daß der ungarische Paprika eine wundervolle reiche Quelle von Vitamin C darstellt. Da der Winter ein Ende der Paprikasaison zu machen drohte, stürzten wir uns auf diese Frucht und haben in großzügiger Weise durch die Josiah Macy Jr.-Stiftung, New York, unterstützt, in 2 Wochen 2000 kg aufgearbeitet, mit dem Resultat, daß wir  $\frac{1}{2}$  kg des reinen Vitamins in Händen hatten, eine in der Vitaminforschung wohl unerhörte, ja unglaubliche Menge.

Nun konnten wir nicht nur Professor Haworth reichlich versehen, sondern konnten alle jene Forscher in allen Weltteilen mit Material versehen, die über Ascorbinsäure arbeiten wollten. Wir konnten nun auch selber an die Arbeit gehen, um die Einwände der Vitaminforscher auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Der schwerwiegendste Einwand war nun der, daß die Tagesdose des Vitamins — 1 mg — so hoch sei, daß es nicht unmöglich ist, daß die Aktivität durch eine eingeschlossene Verunreinigung bedingt sei. Fünfmalige Rekrystallisation, die wir durchführten, konnte den Einwand nicht entkräften. Der einzige Weg zur Lösung des Problems war der, die Substanz umzubauen, also mit einem neuen Kristallgitter zu kristallisieren und dann wieder zurückzubauen und auf seine Aktivität zu prüfen. Mit meinem Mitarbeiter Vargha (11) fanden wir dann auch im Mono-Acetonderivat der Ascorbinsäure eine ideale Substanz. Dieses Derivat kristallisiert leicht und ist per os antiskorbutisch wenig (10) und parenteral wie Micheel und Moll (12) fanden, ganz unwirksam. Das

aus ihm abgespaltene Vitamin ist wieder vollauf wirksam. Hiermit wurde also der einzige schwerwiegende Einwand beseitigt und inzwischen reiften auch die Untersuchungen, die in den verschiedensten Laboratorien mit unserer Substanz begonnen wurden. Die Frage der Identität wurde besonders durch von Euler und Harris und ihre Mitarbeiter, sowie Zilva aus den verschiedensten Gesichtspunkten geprüft und es ergab sich keine einzige Beobachtung, die gegen die Identität sprach. Inzwischen machte auch die Konstitutionsermittlung in den Händen von Haworth, Hirst und Mitarbeiter zu Birmingham, sowie Karrer in Zürich und Micheel zu Göttingen große Fortschritte. Die chemische Formel wurde durch die Forscher zu Birmingham endgültig aufgeklärt (13). Auch die Synthese ließ nicht lange auf sich warten: Reichstein (14) in Zürich synthetisierte die d- wie die natürliche l-Ascorbinsäure, die sich dann auch im biologischen Versuch antiskrobutisch völlig wirksam erwies. Auch die synthetischen Versuche der Forscher zu Birmingham waren mit Erfolg gekrönt (15), wodurch die Theorie der chemischen Formel, wie auch der Vitamnatur der Ascorbinsäure endgültig bewiesen werden konnte. Wenn wir also heute die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins übersehen wollen, können wir uns bei unseren Besprechungen als festen Ausgangspunktes der Annahme bedienen, das Vitamin C sei eine einheitliche Substanz und sei mit der l-Ascorbinsäure identisch.

Durch die chemische Arbeit ist also auch der biologischen und medizinischen Forschung eine feste Grundlage geschaffen, aber Biologie und Medizin hatten noch keine Zeit, auf diese Grundlage zu bauen. Wollen wir aber doch schon jetzt auch dieses Gebiet übersehen, so werden wir unsere feste Grundlage und exakte Redensart aufgeben müssen und wir werden kaum mehr tun können, als Vermutungen auszusprechen und Richtlinien zukünftiger Forschung zu präzisieren.

Als Ausgangspunkt für unsere biologischen Probleme kehren wir noch für einen Augenblick zur chemischen Formel zurück.

Die Ascorbinsäure ist ein einfach gebautes Hexosederivat, eine 3 Keto-Gulosäureanhydrid. Die einzige besondere Eigentümlichkeit des Moleküls ist die Gruppe  $\text{OH}-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$ , die dem Molekül eine ganz besondere Reaktivität verleiht. Die doppelte Bindung ist imstande, mit Leichtigkeit zwei OH-Gruppen aus dem Wasser zu addieren, sich also mit zwei Äquivalenten zu oxydieren. Die aus dem im Wasser hinterbleibenden H-Atome wirken stark reduzierend. Somit ist die Ascorbinsäure ein starkes Reduktionsmittel. Ihre biologische Bedeutung erlangt diese Reaktion durch den Umstand, daß sie reversibel ist. Das oxydierte Vitamin kann durch die Gewebe wieder mit Leichtigkeit zur Ausgangssubstanz reduziert werden und somit bei Oxydationsprozessen katalytisch wirken.

Diese hohe Reduktionskraft beherrscht auch das ganze chemische Gepräge der Substanz und es kann kaum einen Zweifel erleiden, daß auch ihre biologische Funktion mit dieser Oxydation und Reduktion verbunden ist. Wie so oft in der Pharmakologie, finden wir aber auch hier, daß trotzdem die Wirkung durch eine Atomgruppierung bedingt ist, die biologische

Aktivität von der Konstitution des gesamten Moleküls abhängig und bereits sehr nahe verwandte Substanzen, wie auch das optische Isomer, die d. Ascorbinsäure [Dalmer und Moll (16) oder die Reduktone H. von Eulers (17)], sind inaktiv oder nur sehr wenig aktiv, obwohl sie dieselbe Reduktionskraft zeigen, wie das Vitamin selbst.

In welcher Weise nun diese Reduktionskraft der Ascorbinsäure in das Zelleben eingreift, wissen wir nicht. Man könnte denken, daß sie bei der Regulierung des Reduktionspotentials mitwirkt. So wie das Leben an ein gewisses  $p_H$  oder ein bestimmtes Temperaturgebiet gebunden ist, so scheint es gebunden zu sein an ein gewisses Reduktionspotential des internen Milieus, des Zellsaftes. Wissen wir doch heute, daß labile Bildungen, wie Fermente, oft durch Sauerstoff inaktiviert, durch Reduktionsmittel wieder reaktiviert werden. Wahrscheinlich zeigt das labile Protoplasma mit seinen zahlreichen aktiven Gruppen eine ähnliche Empfindlichkeit und gebraucht zu ihrer Aktivität der Gegenwart von Reduktionsmitteln, wie Glutathion und Ascorbinsäure. Karrer und Zehender, Maschman und Helmert, sowie Purr und Edelbacher (18) haben auch gezeigt, daß Ascorbinsäure, ebenso wie auch Glutathion, Fermente, wie Kathepsin, Papain oder Arginase zu reaktivieren vermag. Die Frage des Reduktionspotentials der Ascorbinsäure ist heiß umstritten und noch nicht definitiv gelöst. Laki, Wurmser, Green gelangten zu widersprechenden Resultaten. Am wahrscheinlichsten scheint die Richtigkeit der Resultate Borsooks, nach dem die Substanz ein reversibles Potential gibt (bei  $p_H$  7 ist  $E_o$  ungefähr  $-65-70$  MV), das jedoch wegen der Labilität der oxydierten Form nur im stark saueren Gebiet gemessen werden kann.

Ob die Ascorbinsäure auch an der tierischen Respiration teilnimmt, ist unbekannt. Sicherlich ist sie nicht an der „Hauptatmung“ beteiligt, da Skorbuttiere keine eindeutigen Abweichungen in ihrem Gaswechsel zeigen. Allerdings scheint die Bedeutung des Vitamins für die verschiedenen Gewebe nicht gleich groß zu sein, da wir im Muskelgewebe nur sehr wenig, in Milz und Niere nur mäßige Mengen, in der Leber und im Thymus [von Euler, Svirbely (9)] beträchtliche Mengen finden, währenddessen wir in einigen Organen mit innerer Sekretion eine überraschend hohe Konzentration finden. So sind die Nebennierenrinde, das Nebennierenmark [Huszák (20), Harris und Ray (21), H. von Euler (22), Corpus Luteum Huszák (23), Bessey und King (24)] ganz besonders reich an diesem Vitamin.

Was nun die Rolle des Vitamins in diesen Organen mit innerer Sekretion betrifft, so sind wir auch noch im Dunkeln. Nicht unwahrscheinlich scheint, daß diese Organe irgendeine labile, autooxydable Substanz produzieren, die zu ihrem Schutze ein Reduktionsmittel benötigen.

Eine solche Schutzwirkung läßt sich dem Adrenalin gegenüber sehr schön in Vitro demonstrieren. Löst man ein Polyphenol, z. B. Adrenalin beim  $p_H$  des Blutes, so zeigt die Lösung infolge der Oxydation bald eine braune Verfärbung, die mit der Inaktivierung des Adrenalins einhergeht.

Diese Pigmentbildung kann nun durch Zugabe von geringen Mengen von Ascorbinsäure ganz hintangehalten werden, da das Vitamin das durch Autooxydation aus dem Phenol entstandene Chinon unmittelbar wieder zu Phenol reduziert und dem Chinon keine Zeit läßt, sich durch sekundäre Veränderungen in Pigmente umzulagern. In ähnlicher Weise kann erwartet werden, daß das Vitamin auch im tierischen Körper die Bildung melanoiden Pigmentes hintanhält, eine Erwartung, die durch klinische Beobachtung bei Addisonkranken bestätigt wurde. Wie mein früherer Mitarbeiter, Herr P. Koller, an Iriskulturen fand, hat das Vitamin jedoch auf die normale Pigmentbildung keinen Einfluß.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß es wahrscheinlich scheint, daß das Vitamin im tierischen Körper nicht eine spezifische Organfunktion versieht, sondern irgendwelche allgemeine Funktion im Leben des Plasmas erfüllt. Das klinische Bild der Avitaminose scheint auch mit dieser Auffassung übereinzustimmen: bei Entzug des Vitamins scheinen alle Zellfunktionen in gleicher Weise zu leiden, Bildung des Dentins durch Odontoblasten, Knochenbildung, Capillarresistenz usw., die verschiedensten Organe und Funktionen zeigen eine schwere Störung.

Im scheinbaren Widerspruch zu dieser allgemeinen Bedeutung des Vitamins steht die Tatsache, daß eine größere Anzahl von Tieren, ja wahrscheinlich alle Tiere unseres Himmelsstrichs gesund bleiben, wenn auch das Vitamin C ihrer Nahrung entzogen wird. Der Widerspruch ist aber nur ein scheinbarer. Die Tatsache ist die, daß auch die Zellen dieser Tiere die Ascorbinsäure nötig haben, daß diese Tiere jedoch die Substanz selber herzustellen vermögen [H. Parson (25)]. Wäre dies nicht der Fall, so würden sie doch während des Winters, wo kein grünes Futter vorhanden ist, an Skorbut zugrunde gehen. Nur das Meerschweinchen, das „Neu-Guinea-Schwein“ hat es unter dem ewig grünen tropischen Klima verlernt, Ascorbinsäure herzustellen, darum ist es auch das einzige Objekt der C-Vitaminforschung. Die Empfindlichkeit des Menschen für C-Vitaminmangel, die durch Affen geteilt wird, scheint für eine ähnliche tropische Abstammung zu sprechen.

Ob es zwischen Hormonen und Vitamine C einen direkten Zusammenhang gibt, wissen wir nicht. Ob das Vitamin C mit anderen Vitaminen irgendwie zusammenhängt, dafür haben wir auch noch keine festen Anhaltspunkte. Wie durch von Euler (22) und Huszák (23) betont, scheint das Vitamin C überall dort im Tiere und in der Pflanze in höherer Konzentration vorzukommen, wo wir auch Carotin oder Carotinoide in größerer Menge finden. Andererseits scheinen die Wirkungen von Vitamin C und D, wie darauf von Westin (26) hingewiesen wurde, bei der Verkalkung eine entgegengesetzte zu sein.

Was also der Biologie dem Mediziner Definitives in die Hand geben kann, ist wohl recht spärlich. Es ist kaum mehr, als daß das Vitamin C eine lebenswichtige Substanz darstellt. Eines wird der Biologe aber noch mit großer Wahrscheinlichkeit hinzufügen können: daß die Funktion eines normalen, mit dem nötigen Vitamin versehenen Körpers kaum durch weitere Vitaminzufuhr verbessert werden kann. Der Körper muß durch

Vitaminmangel geschädigt sein, daß das verabreichte Vitamin eine wohl-tuende Wirkung ausüben kann. Der Mediziner wird sich also an erster Stelle fragen, wie hoch ist das tägliche Vitamin C Bedürfnis eines Körpers und welchen Grad die Hypovitaminose erreichen muß, um schädlich zu werden.

Was das Vitaminbedürfnis angeht, so sind wir über dieses leider noch nicht genau unterrichtet und es wird eines der ersten Aufgaben der klinischen Forschung sein, dieses festzustellen. Die früher angenommene nötige Tagesdosis von 20 mg für den Erwachsenen ist sicherlich zu niedrig, da, wie ich gleich zeigen werde, die Maßstäbe der Gesundheit früher zu grob gewählt wurden. Eher wird die Tagesdosis für den Erwachsenen in der Nähe von 50 mg liegen. Es scheint auch, daß das Bedürfnis des wachsenden Körpers ein größeres ist, als des Ausgewachsenen, so daß Säuglinge vielleicht 25 mg täglich benötigen werden. Ebenso scheint auch im allgemeinen, daß der kranke, fiebernde Körper erhöhte Ansprüche für Vitamin C hat. Außerdem wird man wahrscheinlich mit großen individuellen Schwankungen zu rechnen haben.

Was nun die Schwere und Gefährlichkeit des Vitaminmangels angeht, so haben sich auch unsere Ansichten mit Verfeinerung der Methoden in den letzten Jahren wesentlich geändert. Vor wenigen Jahren betrachtete man den Skorbut als das erste Symptom des Vitaminmangels und dachte, daß der Körper, der keinen Skorbut zeigt, auch nicht an Vitaminmangel leiden kann. Heute wissen wir, daß Skorbut Ausdruck der Avitaminose (des totalen Vitaminmangels), bloß den prä-mortalen Endzustand einer Krankheit bedeutet, die sehr bald nach Entzug des Vitamins einsetzt, lange bevor sich der Vitaminmangel durch irgendwelche Symptome dem Arzte kundgibt. Diese Erkenntnis verdanken wir den verfeinerten Methoden der Vitaminforschung.

Wird ein Meerschweinchen auf Vitamin C-freie Diät gesetzt, so scheint das Tier 2—3 Wochen vollauf gesund und dann erst treten die Skorbutsymptome auf. Wir wissen aber, daß schon am ersten Tage der Diät die Verarmung des Körpers an Vitamin C beginnt und daß bereits zu Ende der ersten Woche die Gewebe beinahe ihr gesamtes Vitamin eingebüßt haben [Svirbely und Szent-Györgyi (10)]. Daß dieser Vitaminverlust tatsächlich eine schwere Schädigung des Körpers bedeutet, wurde durch die schwedischen Vitaminforscher Höjer (27) und Westin (26, 27) bewiesen, die gezeigt haben, daß bereits am 5. Tage der vitaminfreien Diät schwere histologischen Schädigungen — Verschwinden der Odontoblasten — auftreten. Das Verschwinden der Odontoblasten beruht sicherlich nicht auf einer spezifischen Schädigung der Zähne, sondern ist Ausdruck einer tiefgreifenden, allgemeinen Protoplasmaschädigung. Ist aber eine solche Plasmaschädigung vorhanden, die bereits zu histologischen Veränderungen führt, so müssen gleichzeitig alle Kräfte, die Resistenz des ganzen Körpers, schwer leiden. Man muß wahrlich erschrecken, wenn man bedenkt, wie oft man bei Krankheitszuständen Vitamin C-frei oder vitaminarm ernährt und wie tiefgreifend dadurch die Resistenz des Patienten vermindert werden kann. Skorbut, Avita-

minose ist eine seltene Krankheit, aber zwischen Skorbut und Gesundheit liegt eine breite Zone der Hypovitaminose, die für den Arzt ein fruchtbares Gebiet der Tätigkeit eröffnet.

Man wird in diesem Gebiete um so vorsichtiger sein müssen, weil der partielle Vitaminmangel keine auffälligen klinischen Symptome hat und der Körper Vitamin C nicht zu speichern vermag, also nicht über Reserven verfügt, so daß der Vitaminmangel bei vitaminfreier Nahrung unverzögert eintritt. Es wird wohl in den meisten Fällen unmöglich sein, histologisches Material von Patienten zu verschaffen und zur Zeit stehen uns auch noch keine chemischen Methoden zur Verfügung, um den partiellen Vitaminmangel festzustellen. Die Untersuchungen von Euler und Harris (33) über den Vitamingehalt des Harnes scheinen aber die Möglichkeit einer solchen Methode zu eröffnen. Der Vitamingehalt des Blutes ist wahrscheinlich zu gering [von Euler (22), von Eekelen, Emmerie, Josephie und Wolff (28, 29, 30)] um als Grundlage einer Methode zu dienen.

Skorbut ist eine seltene Krankheit, obwohl sie gar nicht so selten ist, wie allgemein gedacht wird. Wenn aus diätetischen Gründen frische Früchte und Gemüse vermieden werden, so tritt der sogenannte diätetische Skorbut ein. Es ist natürlich, daß man in solchen Fällen reines Vitamin C wird verabreichen müssen. Man wird aber nicht nur in so ausgesprochenen Fällen des Vitaminmangels an Vitamin C-Medikation denken müssen. In allen Krankheitszuständen wird man Sorge tragen müssen, daß der Patient genügend Vitamin C erhält und können nicht vitaminreiche Früchte oder Gemüse gegeben werden, so wird man das chemisch reine Vitamin C heranziehen. Man wird auch bei Knochenbrüchen wohl an Vitamin C denken müssen, da hier die den Odontoblasten analogen Osteoblasten eine so bedeutende Rolle spielen.

Sicherlich aber bleibt das dankbarste Gebiet der Vitaminmedikation die Kinderheilkunde und vor allem das Säuglingsalter, und zwar aus verschiedenen Gründen. Erstens ist hier das Vitaminbedürfnis des wachsenden Körpers besonders groß, je jünger, desto größer. Zweitens wird der junge Körper auf alle schädlichen Einflüsse am stärksten ansprechen. Drittens sind wir in diesem Alter in unserer Diät am meisten beschränkt.

Wie eingangs erwähnt, wissen wir nicht genau, wieviel Vitamin ein Säugling benötigt. Es spricht aber sehr viel dafür, daß die gewöhnliche Diät sehr oft nicht genügend Vitamin enthält. Die Milch verliert beim Kochen oder Sterilisieren beinahe ihr gesamtes Vitamin C. Darum gilt es in vielen Ländern als ein Kunstfehler, Kindern nach dem 3. Monat keine Vitamin C-reichen Fruchtsäfte zu verabreichen. Aber brauchen Kinder nach dem 3. Monat extra Vitaminszufuhr, so benötigen Säuglinge unter diesem Alter diese sicherlich noch viel mehr. Bis jetzt konnte aber in diesem Alter kein Vitamin gegeben werden, da Fruchtsäfte nicht ertragen werden. Nun eröffnet aber das reine Vitamin die Möglichkeit, auch in diesem Lebensalter Vitamin zu geben. Dies gilt sogar für Säuglinge, die



an der Mutterbrust ernährt werden, da es nicht sicher ist, daß die Mutter selbst über genügend Vitamin verfügt, da die moderne Nahrung diesen Stoff sehr oft nicht in genügenden Mengen enthält.

Neuere Arbeiten scheinen darauf hinzudeuten, daß gewisse Krankheiten vielleicht als ein lokaler Vitaminmangel aufgefaßt werden können. von Euler (29) und Birsch und Dann (30) haben über den hohen Vitamingehalt der Augenlinse und des Kammerwassers berichtet. Dieser Befund würde als eine Hindeutung betrachtet, daß die Linse einen hohen Stoffwechsel zeigt. Man könnte aber auch denken, daß — analog der Leukoform der Farbstoffe — gewisse Gruppen des Plasmas nur in reduzierter Form die nötigen optischen Eigenschaften zur völligen Durchsichtigkeit haben, und daß das Vitamin als Reduktionsmittel für diesen Zustand sorgt. Wie dem aber auch sei, scheint aus von Euler, besonders aber von H. K. Müllers (31) Arbeiten hervorzugehen, daß bei Star der Vitamingehalt der Linse und des Kammerwassers besonders niedrig ist, also die Krankheit irgendwie mit dem C-Vitamin verknüpft ist.

Zuletzt muß noch die Frage der C-Hypervitaminose berührt werden. Wenn man sich nicht ganz sicher ist, ob man den Patienten, besonders den Kindern, durch Vitaminzufuhr helfen kann, wird man sich fragen, ob man durch die Zufuhr nicht schaden kann, ob man nicht etwa eine Hypervitaminose zu befürchten hat? Diese Frage kann jetzt in bezug auf Vitamin C mit Sicherheit in negativem Sinn beantwortet werden. J. Kramár (32) hat selbst bei Frühgeborenen bei forcirten Vitamin C-Dosen keine schädlichen Wirkungen gesehen. Vor einer Hypervitaminose wird man sich nicht fürchten müssen, da die normale Dosis so groß ist, daß man keine groben Fehler mit einer Überdosierung machen kann. Andererseits scheint die Niere dafür zu sorgen, daß der Überschuß den Körper bald verläßt [Harris, Ray und Ward (33)].

Bis jetzt liegen noch keine Beobachtungen vor, die darauf deuteten, daß chemisch reines Vitamin anders wirkte wie das Vitamin der Fruchtsäfte. Ist man durch diätetische Gründe nicht in der Wahl beschränkt, so wird man die billigeren Fruchtsäfte dem reinen Vitamin vorziehen. Orangen sind reich an Vitamin und ihr Saft enthält etwa 0,5 mg Vitamin C pro Kubikzentimeter. Zitronen sind gut, aber weniger zuverlässig. Die reichste und billigste Quelle von Vitamin C sind jene Konserven, die jetzt mit Rücksicht auf Vitamin C aus milden Paprikaarten unter besonderen Maßnahmen hergestellt werden. Sie enthalten 10–20mal mehr Vitamin pro Kubikzentimeter als Orangen. Wo jedoch aus diätetischen Gründen keine solchen Naturstoffe gegeben werden können, wird man zu den reinen Vitaminpräparaten greifen. Die Frage, ob es in der Wirkung von parenteral oder per os verabreichtem Vitamin bei gewissen Krankheitszuständen (Morbus Werlhof) einen Unterschied gibt, muß noch durch die Forschung beantwortet werden. Beim normalen Tier und Menschen wirkt Vitamin C auf beiden Wegen gleich.

Wie sie also sehen, meine Damen und Herren, war es nicht viel mehr, als eine Reihe von Vermutungen, die ich über Biologie und Medizin des

C-Vitamins anführen konnten. Durch die chemische Arbeit ist aber der Boden für die definitive Klärung dieser Fragen weitgehend vorbereitet. Ich möchte auch nicht unerwähnt lassen, daß in der von Birsch und Ray (34), Harris und Svirbely (19) modifizierten Methode Tillmans (35) ein bequemes Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Vitamins zur Verfügung steht und die unter gewissen Einschränkungen und ergänzt durch die optische Untersuchung (Adsorption bei 265 A.) und den Tierversuch ausgezeichnete Dienste leistet, die die klinischen und biologischen Studien weitgehend erleichtern. Diese definitive klinische und biologische Prüfung des Vitamins steht jetzt im Vordergrund der Forschung. Im letzten Winter hat mein Laboratorium mit Unterstützung der Jos. Macy Jr.-Stiftung zu New York 2 kg reines Vitamin hergestellt, um dem Kliniker bei dieser Arbeit behilflich zu sein und es läßt sich hoffen, daß in kurzer Zeit auch diese Seite der Frage an Klarheit der chemischen Seite nicht weit nachstehen wird.

## Literaturverzeichnis.

1. Szent-Györgyi: *Biochem. Z.* **181**, 433 (1927). — 2. *Nature (Lond.)* **1927**. — 3. *Biochemic. J.* **22**, 1387 (1928). — 4. *Science (N. Y.)* **72**, 125 (1930). — 5. *J. of Biochem.* **90**, 385 (1931). — 6. *Verh. ung. ärztl. Ges.* **1932**; *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 22. — *Nature (Lond.)* **1932**. — *Biochemic. J.* **26**, 865 (1932). — 7. King und Waugh: *Science (N. Y.)* **75**, No 1944, *J. of Biochem.* **97**, 235 (1932). — 8. Tillmans: *Biochem. Z.* **250**, 312 (1932). — 9. Szent-Györgyi und Haworth: *Nature (Lond.)* **131** (1933). — 10. Svirbely und Szent-Györgyi: *Biochemic. J.* **27**, 279 (1933). — 11. Vargha: *Nature (Lond.)* **130**, 847 (1932). — 12. Micheel und Moll: *Z. physiol. Chem.* **219**, 253 (1933). — 13. Herbert, Hirst, Percival, Reynolds, Smith: *J. chem. Soc. Lond.* **1933**, 1270. — 14. Reichstein: *Helvet. chim. Acta* **16**, 561, 1203 (1933). — *Nature (Lond.)* **132**, 280 (1933). — 15. Ault, B. Ird, Carrington, Haworth, Herbert, Hirst, Percival, Smith, Stacey, *J. chem. Soc. Lond.* **1933**, 1419. — 16. Dalmer und Moll: *Z. physiol. Chem.* **222**, 116 (1933). — 17. v. Euler, H., Klussmann, Malm und Martius: *Ark. Kem. Min. Geol. (schwed.)* **11**, No 14 (1933). — 18. Karrer und Zehender, *Helvet. chim. Acta.* **16**, 701 (1933). — Maschmann und Helmert: *Z. physiol. Chem.* **223**, 127, 133. — Purr und Edelbacher: *Briefliche Mitteilung.* — 19. Svirbely: *Biochemic. J.* **27**, 960 (1933). — 20. Huszák: *Z. physiol. Chem.* **222**, 229 (1933). — 21. Harris und Ray: *Biochemic. J.* **27**, 2006 (1933). — 22. v. Euler, H.: *Ark. Kem. Min. Geol. (schwed.)* **11** (1933). — 23. Huszák: *Z. physiol. Chem.* **219**, 275. — 24. Bessey und King: *J. of Biochem.* **103**, 687 (1933). — 25. Parsons, H.: *J. of Biochem.* **44**, 587 (1920). — 26. Westin, G.: *Über Zahnveränderungen in Fällen von Skorbut bei Homo. Stockholm 1931.* — 27. Höjer und Westin: *Vjschr. Zahnheilk.* **1924**, Nr 2—4. — 28. v. Eekelen, Emmerie, Josephy und Wolff: *Nature (Lond.)* **132**, 315 (1933). — 29. v. Euler, H.: Siehe zitiert 29. — v. Euler, H. und Martius: *Z. physiol. Chem.* **222**, 65 (1933). — *Sv. kem. Tidskr.* **45**, 173 (1933). — 30. Birsch und Dann: *Nature (Lond.)* **131**, 469 (1933). — 31. Müller, H. K., Buschke, Gurewitsch und Brühl: *Klin. Wschr.* **1934**, 20. — 32. Kramár, *Dtsch. med. Wschr.* **1933**, 1428. — 33. Harris, Ray und Ward: *Biochemic. J.* **28**, 2011 (1933). — 34. Birsch, Harris und Ray; *Nature (Lond.)* **131**, 273 (1933). — 35. Tillmans, P. Hirsch und W. Hirsch: *Z. Unters. Lebensmitt.* **63**, 1 (1932).

## Aussprache.

Herr H. Vogel gen. Eysern (Schweiz):

Der Vitamingehalt des tierischen wie wohl auch des menschlichen Organismus stellt keine konstante Größe dar. Er wechselt auch ungewollt und unbewußt mit der Zufuhr an solchen. Diese Zufuhr geschieht bekanntlich durch den Gehalt in der Nahrung direkt durch den in pflanzlicher, indirekt auch in tierischer Nahrung.

Bei den Pflanzen schwankt der Vitamingehalt durch äußere Einflüsse und zwar schwanken nicht nur die Natur der Vitamine, sondern auch die Mengen der einzelnen Vitamine, und gerade dieser letztere Umstand, daß die Mengen durch äußere Faktoren bedingt und veränderlich sind, ist noch wenig bekannt, darum möchte ich über einige diesbezügliche Beobachtungen berichten, wobei festgestellt wurde, daß die Vitamine A, B, D dem Einfluß klimatologischer Faktoren unterliegen, d. h. daß eine Anreicherung an solchen speziell im Hochgebirge erwiesen ist. Die Arbeiten rühren her von Dr. Gabathuler, Davos. Er zeigt unter anderem, daß man vom frischen Gras des Hochgebirges viel weniger braucht zur Heilung der Mangelkrankheit (Avitaminose) und daß sogar auch das getrocknete Winterheu noch erheblich mehr Vitamine erhält wie das Tieflandgras, allerdings gilt dies nur bei richtigem Dörren und schonendem Einbringen desselben, sowie es in gewissen Bezirken wie von Alters her auf besonderen Gestellen, Heinzen genannt, erfolgt. Die sonst übliche Art des Aufschichtens auf die großen Haufen und der daraus sich ergebenden Erhitzung und Fermentation wirkt dagegen ungünstig. Das gibt die Erklärung für eine interessante Beobachtung, die in Samaden von dem dortigen Tierarzt Tgetgel gemacht wurde, nämlich, daß im Frühjahr in manchen der dortigen uralten engen und lichtarmen Ställen die Kälber von Osteomalacie in solch starkem Grade befallen sein können, daß sie beim Beginn der Alpung nicht imstande sind, den Alpauftrieb mitzumachen, sondern dorthin gefahren werden müssen. Diese Tiere erholen sich äußerst schnell und vollständig einmal wohl durch die ultraviolettreichen Sonnenstrahlen, die ähnlich auf sie wirken wie auf den menschlichen Rachitiker, aber eine wesentliche Unterstützung für ihre Kräftigung bedeutet auch der hohe Vitamingehalt der Nahrung, der ja auch bei der Pflanze aus derselben Quelle, der ultraviolettreichen Hochgebirgssone stammt. Der scheinbare Widerspruch zwischen den Beobachtungen Gabathulers und Tgetgels erklärt sich daraus, daß im Engadin, wenigstens bis vor kurzem die Heugewinnung auf die unrationelle Art der Haufenbildung noch üblich war. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von Bernhard, daß bei den Kindern, welche in engen Gebirgstälern auf der Schattenseite aufwachsen, Rachitis vorkommt, während die auf der Sonnenseite frei bleiben, und daß von ersteren die im Herbst geborenen mehr gefährdet sind. Das zeigt auch deutlich die Einwirkung der Sonne auf den menschlichen Organismus.

Bei den nahen Beziehungen, die die Vitamine zu den Hormonen haben, möchte ich darauf hinweisen, daß das ultraviolette Licht, und zwar nicht das künstliche, sondern schon die ultraviolette Strahlung der Hochgebirgssonne in den noch bewohnten Regionen die innersekretorischen Drüsen zu beeinflussen vermag. Bei Beobachtungen an Ratten aber auch Kälbern und anderen Tieren haben Bergfeld und Rosenkrantz gefunden, daß der histologische Aufbau der Schilddrüse durch längeren Aufenthalt in der Dunkelheit pathologisch gestaltet wird: das normale Kolloid schwindet, die Alveolen werden kleiner und mit einem hohen kubischen Epithel versehen. Bestrahlungen der Tiere mit dem ultravioletten Teil der Hochgebirgssonne oder auch nur der Weidegang sind imstande, das histologische Bild der Schilddrüse wieder ganz normal zu gestalten. Auffallend ist, daß die durch die Dunkelheit in der Schilddrüse bewirkte Veränderung analog erscheint dem bei hyperthyreotischen Zuständen, dem Morbus Basedow. Da versteht man auch die eklatanten Besserungen dieses Krankheitszustandes beim Aufent-

halt im Hochgebirge, ohne daß irgend eine andere Medikation zu Hilfe genommen werden muß. Es liegen Mitteilungen vor, daß für Basedow der Aufenthalt in pneumatischen Kammern günstig einwirke. Es käme also für das Hochgebirge vielleicht außer dem jedenfalls wirksamsten Prinzip in der Strahlung möglicherweise auch als gewisse sekundäre Mitwirkung die Luftverdünnung in Betracht, um die so vielfach schon beobachteten Besserungen, ja vollständiges Verschwinden des Basedow bei genügend langem Aufenthalt zu erklären.

Wir kommen also auch auf dem Wege über die Vitamine wieder ein Stück vorwärts für die wissenschaftliche Erklärung der in der Praxis zwar lange bekannten und festbegründeten therapeutischen Wirksamkeit des Hochgebirges.

Herr Rietschel (Würzburg):

Ich möchte doch glauben, daß in der Pathogenese der Rachitis hormonale Einflüsse der Schilddrüse im Sinne von Herrn Nitschke eine Rolle spielen; denn es ist sehr auffallend, daß die Zugabe von Schilddrüse momentan den Phosphorspiegel in die Höhe treibt, ohne allerdings den Stoffwechselmechanismus zu heilen, denn mit Wegnahme des Thyreodins fällt der Phosphatspiegel wieder auf die alte niedrige Höhe. Dijodthyreosin hat keinen Einfluß. Ob wirklich die Tetanie nur der Ausdruck des Heilmeechanismus der Rachitis ist (sogenannten dritte Phase Romingers), ist mir unwahrscheinlich; denn klinisch ist bei den Tetaniekindern die Rachitis nicht immer in der Heilung begriffen. Endlich möchte ich Herrn v. Szent-Györgyi erwidern, daß der Skorbut beim Säugling fast nie vor dem dritten bis vierten Monat gesehen wird, trotzdem in den früheren Jahren und Jahrzehnten von der Geburt an mit hochsterilisierter Milch ernährt wurde und in späteren Monaten des Säuglings der Skorbut bald nach C-vitaminloser Kost entsteht. Das spricht doch dafür, daß der Säugling ein Depot mitbekommt und daß während der Schwangerschaft die Mutter entweder durch Nahrungsaufnahme oder durch eigene Bildung dieses Stoffes in der Placenta dem Kinde diesen Stoff vermittelt, den es dann in vermehrter Menge behält. Alle diese Fragen werden ja jetzt eventuell bearbeitet werden können.

Herr Nitschke (Berlin):

Die Ursachen der Erniedrigung des anorganischen Phosphors im Serum, die auch der Referent als zentrales und noch ungeklärtes Problem der Rachitisforschung bezeichnet, scheinen mir doch in mehrfacher Hinsicht dem Verständnis nähergebracht zu sein (Nitschke und Mitarbeiter): Wir konnten zeigen, daß offenbar als ein Grundvorgang der D-Avitaminose sich sowohl im Tierversuch (Seel und andere), als beim menschlichen Säugling (Nitschke und Schneider) regelmäßig eine Erniedrigung der Oxydationen um etwa 20% findet, eine Senkung, die in wenigen Tagen durch D-Vitamine zu beseitigen, mithin als Folge der Avitaminose aufzufassen ist. Diese Erniedrigung fanden wir übrigens ebenso bei Rachitis allein, wie bei Rachitis und Tetanie. Die weitergeführten Untersuchungen ergaben dann, daß diese Umsatzsenkung als thyreogen anzusehen ist. Wir fanden nämlich 1. bei Säuglingsrachitis und Rachitis mit Tetanie regelmäßig eine Erniedrigung des Jodwertes im Blut von 9,3  $\gamma$ -% im Mittel auf 2,9  $\gamma$ -% im Mittel, wobei die rachitischen Einzelwerte immer deutlich unterhalb der Werte normaler Säuglinge lagen. Auch die Hypojodämie schwindet bei D-Vitaminzufuhr im Verlauf von 8–14 Tagen.

2. Sowohl die tierische experimentelle Rachitis (Nitschke) als auch die menschliche spontane (Nitschke, vorausgehende Bemerkung von Rietschel) kann durch Schilddrüsenverfütterung in ihren Symptomen beseitigt werden (Anstieg des anorganischen P im Serum, röntgenologische, histologische und chemische Heilung am Knochen).

3. Bei der tierischen Rachitis finden sich (Nitschke) typische histologische Veränderungen an der Schilddrüse, die durch kleinste Dosen D-Vitamin in immer wiederkehrender Weise beeinflußt werden können (Umwandlung einer kolloidreichen langsam sezernierenden in eine kolloidfreie rasch sezernierende Drüse). Auch die Schilddrüse gesunder Ratten zeigt bei hellebenden Tieren ein völlig anderes histologisches und funktionelles Bild, als bei dunkellebenden Tieren (Bergfeld) unter sonst gleichen Lebensbedingungen. Auch diese hochgradigen, regelmäßig eintretenden Veränderungen beruhen auf dem wechselnden D-Vitamingehalt der Tiere, wie ich nachweisen konnte. Die hier nur in den wesentlichen Punkten angeführten Untersuchungen ergaben also, daß es als Folge der D-Avitaminose zu einer reversiblen Senkung der Schilddrüsenfunktion kommt. Wesentlich in Abhängigkeit von ihr bildet sich die Störung des Phosphorstoffwechsels und der Knochenmineralisation aus. Die Hypothyreose wird somit zu einer zentralen Störung bei der D-Avitaminose, sie ist nicht, wie Rominger meint, irgend ein belangloser „rachitogener Faktor“.

Diese Auffassung wird weiter durch Beobachtungen von Kunde, die ich bestätigen konnte, gestützt: Kunde beobachtete bei jungen Kaninchen nach Schilddrüsenexstirpation trotz normaler Kost das Auftreten typischer blutchemischer, röntgenologischer und histologischer Rachitis. Diese thyreo-prive Rachitis ist wohl durch Schilddrüse, nicht aber durch D-Vitamin heilbar. Die Klärung dieser Vitaminresistenz wäre darin zu suchen, daß das D-Vitamin immer durch Anregung der Schilddrüsenfunktion zur Wirkung kommt, daß somit nach operativer Entfernung der Schilddrüse keine Möglichkeit zu antirachitischer Wirkungsentfaltung mehr gegeben ist, während andererseits der funktionelle durch D-Vitaminmangel bedingte ebenso wie der operative Schilddrüsenausfall zu Rachitis führt.

Herr Grafe (Würzburg):

Herr von Szent-Györgyi hat allerdings in sehr vorsichtiger Weise die Anschauung entwickelt, daß das Vitamin C in die fundamentalsten Vorgänge des Stoffwechsels eingriffe. Diese Ansicht findet eine Stütze in Untersuchungen, die kürzlich Dr. Strieck an meiner Klinik ausführte. Er fand selbst in langfristigen Respirationsuntersuchungen bei Hunden sicherer Stoffwechselsteigerungen mit Ascorbinsäure. Es ist richtig, daß im allgemeinen der Skorbut nicht zu Stoffwechselsenkungen führt, in sehr schweren Fällen findet man sie aber sowohl beim Tier wie beim Menschen. Man hat das früher auf die dann immer bestehende hochgradige Unterernährung bezogen. Nach den angeführten Untersuchungen möchte ich aber doch glauben, daß dabei auch eine spezifische Wirkung des C-Vitaminmangels eine wesentliche Rolle spielt.

Herr Gabbe (Bremen):

Über das Vorkommen von Vitamin C im Blute habe ich Untersuchungen angestellt, die mir die Möglichkeit geben, zu in den Referaten aufgeworfenen Fragen Stellung zu nehmen. Ich bestimmte die Ascorbinsäure im Serum nach Reduktion mit  $H_2S$  in Anlehnung an Tillmanns Methode mit 2–6-Dichlorphenolindophenol und fand Werte um 1,0 (0,7 bis 1,2) mg-%; die Methode von Harris und Ray erwies sich bei diesen kleinen Mengen als nicht genau genug. In den Blutkörperchen werden mit diesem Verfahren noch andere Substanzen, die sicherlich nicht Vitamin C sind, mitbestimmt; daher sind die von van Elekelen und Mitarbeitern am Vollblut erhaltenen Werte beträchtlich zu hoch. Dieser Fehler kann durch Enteiweißung der Blutkörperchen mit Alkohol und Verarbeitung des Alkohol-Extraktes vermieden werden; der Gehalt der Blutkörperchen erweist sich dann als praktisch ebenso hoch wie der des Serums. Für die Identität der von der Methode erfaßten Substanz mit Ascorbinsäure spricht die Abhängigkeit der gefundenen Werte vom Gehalt der Nahrung an Vitamin C; ist dieser hoch, so steigt die Menge der Substanz

im Blute regelmäßig an; bei an Vitamin C armer Nahrung sinkt der Gehalt im Blute ab; dieser scheint jedoch auch noch von endogenen Faktoren abhängig zu sein.

Bei schweren, einige Zeit bestehenden Infektionen (z. B. Sepsis, Typhus abdominalis) fand ich auffallend niedrige Werte von Vitamin C im Serum: 0,14–0,25 mg.-%; diese deuten auf einen erhöhten Verbrauch des Vitamins im Stoffwechsel bei diesen Kranken: der Bedarf an Vitamin C ist dann anscheinend stark erhöht: trotz täglicher Zulagen von 3 Apfelsinen und Rohgemüse blieb der Vitamin C-Gehalt des Serums auch nach Entfieberung zunächst 5–10 Tage niedrig und stieg erst im weiteren Verlauf der Rekonvaleszenz, dann freilich zuweilen auf abnorm hohe Werte (bis 2,7 mg.-%!).

Die Bestimmung des Vitamins C im Blute bzw. Serum ist demnach geeignet, uns über Mangel an Vitamin C im Organismus auch dann zu unterrichten, wenn klinische Anzeichen für diesen noch nicht vorliegen. Das Verfahren kann daher für die therapeutische Zufuhr von Vitamin C, eventuell in Substanz, wegweisend sein.

Herr Kreitmair (Darmstadt):

Rominger stellte in seinem Referat die Frage, ob das Vitamin D im Lebertran identisch ist mit dem synthetischen Vitamin D des bestrahlten Ergosterins. Ich will versuchen, diese Frage zu beantworten. Sie ist medizinisch nicht ohne Bedeutung, da bekanntlich behauptet wird, daß das natürliche Vitamin weniger toxisch und wirksamer ist als das künstliche. Diese Behauptung geht vor allem zurück auf Mitteilungen von Massengale und Nußmeyer, welche an Hühnerküken eine verhältnismäßig stärkere Wirksamkeit des Lebertranvitamins feststellten. Wir haben ein starkes Vitamin D-Konzentrat aus Lebertran hergestellt und dasselbe nach zwei Richtungen geprüft: Hinsichtlich der Toxizität stellten wir fest, daß das natürliche Vitamin D die gleichen pathologischen Verkalkungsvorgänge in den Gefäßen, der Niere usw. auslöst, wie das Vitamin D 2 aus bestrahltem Ergosterin. Was die Wirksamkeit betrifft, so wurden umfangreiche Versuche an Ratten und an jungen Hühnern gemacht, denen teils das natürliche, teils das künstliche Vitamin verabreicht wurde. Wir stellten fest, daß das Dosenverhältnis zur Erzielung der antirachitischen Wirkung des natürlichen und des künstlichen Vitamins zwischen Ratten einerseits und Hühnern andererseits das gleiche ist. Damit glauben wir bewiesen zu haben, daß das natürliche Vitamin D im Lebertran identisch ist mit dem künstlichen Vitamin D 2 des bestrahlten Ergosterins. (Erscheint ausführlicher in den Verh. Ges. Verdskrkh. 1934.)

Herr Rominger, Kiel (Schlußwort):

Herrn Rietschel möchte ich darauf hinweisen, daß eine Reihe von Autoren außer mir selbst, so Gerstenberger (*J. americ. med. Assoc.* 1930, Nr 94) Shohl, Ullrich und andere röntgenologisch nachgewiesen haben, daß nach Eintritt einer Spasmophilie, die übrigens bemerkenswerterweise nur bei leichten Fällen von Rachitis aufzutreten pflegt, jeweils eine Kalk-einlagerung, also ein Heilungsvorgang einsetzt.

Herrn Nitschke (Berlin) möchte ich folgendes erwidern. Seine Theorien der Rachitopathogenese habe ich in meinem Referat offenbar nicht in der Breite dargelegt, wie er es gewünscht hätte. Wir sind in unserer Ansicht bezüglich der experimentellen Erzeugung einer Rachitis durchaus nicht so weit voneinander entfernt, als es den Anschein hat. Die von Herrn Nitschke erwähnten rachitogenen Schäden habe ich unter „auch-rachitogenen“ Noxen erwähnt. Wenn allerdings Herr Nitschke der Meinung sein sollte, daß bei jeder gewöhnlichen spontanen Säuglingsrachitis eine innersekretorische Störung im Sinne eines Hypothyreoidismus mit Hypojodaminie vorliegt, dann vermag ich ihm nicht zu folgen, da für diese Annahme das vorliegende Beweismaterial mir nicht zwingend zu sein scheint.

## Schlußwort.

Von

Professor Dr. A. Schittenhelm (München).

Sehr geehrte Kollegen und Kolleginnen! Die 46. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin ist zu Ende. Wir haben ein großes und vielseitiges Programm in der vorgesehenen Zeit glatt erledigt und ich freue mich sagen zu können, daß der Besuch jeder einzelnen Sitzung bis zum Ende ein selten guter war. Das zeigt am besten das große Interesse an, das die Teilnehmer für die Referate und Vorträge hatten. Allen Herren, die durch ausgezeichnete Referate, durch wertvolle Vorträge und durch Teilnahme an der Diskussion zu dem Gelingen der Tagung beitrugen, sage ich im Namen aller Teilnehmer und des Vorstandes herzlichen Dank. Ich spreche ferner unseren Dank aus Herrn Oberarzt Dr. Géronne, auf dessen Schultern ein großer Teil der Last liegt, welche jedes Jahr als Vorbereitung der Tagung zu tragen ist und ohne dessen umsichtiges Walten ein Gelingen der Tagung nicht denkbar wäre. Und endlich danke ich den Schriftführern für ihre wichtige Hilfe, vor allem Herrn Privatdozent Dr. Tiemann, der mich auch dieses Jahr wieder bei der Vorbereitung des Programms vielfach unterstützt hat. Die Tatsache, daß der Gesamtbesuch des Kongresses ein sehr guter war und daß auch eine große Zahl ausländischer Teilnehmer sich einfand, spricht dafür, daß die Anziehungskraft unserer Tagung in weiterem Zunehmen begriffen ist. Möge das immer so bleiben. Auf Wiedersehen im nächsten Jahr!

## Dankesworte an Prof. Schittenhelm.

Von

W. Zinn (Berlin).

Gestatten Sie, daß ich an Stelle von Herrn Moritz, der soeben abreisen mußte, unserem Herrn Präsidenten und seinen Mitarbeitern unseren herzlichsten Dank ausspreche, bevor er den Vorsitz weitergibt. Wir haben ein dankbares Gefühl für die große Leistung unseres Vorsitzenden in der Vorbereitung und Durchführung dieser erfolgreichen Tagung. Die klugen und ernsten Worte, die er in seinen programmatischen Erklärungen an uns Ärzte gerichtet hat, haben Widerhall in unseren Herzen gefunden, und wir alle, jung und alt, werden als treue Mitarbeiter hinter ihm stehen, um die hohen Aufgaben, die er uns gestellt hat, jeder an seinem Platze freudig zu erfüllen. Herr Schittenhelm hat den Wunsch ausgesprochen, daß die diesjährige Tagung nach der Höhe ihrer Leistung und in ihrer Zusammenarbeit mit einer befreundeten Gesellschaft ein Markstein werden möge in der Weiterentwicklung der von uns wissenschaftlich und praktisch gepflegten Gebiete. Wir alle haben das Vertrauen, daß seine günstige Voraussage richtig sein wird. Und so beglückwünschen wir ihn dankbar zu seinem Erfolge.

## LV.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Königsberg i. Pr.  
(Direktor Professor H. Assmann.)

## Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage des Kalkhaushaltes.

Von

Prof. Dr. Ferdinand Hoff, Oberarzt der Klinik.

Mit 6 Abbildungen.

Unsere Kenntnisse über den Kalkhaushalt wurden in den letzten Jahren durch die Darstellung des Vitamin D und durch die Gewinnung des Epithelkörperhormons außerordentlich erweitert. Das typische Beispiel der Epithelkörperunterfunktion sehen wir im Krankheitsbild der parathyreopriven Tetanie. Demgegenüber steht als Folge einer Überfunktion der Epithelkörperchen die Erkrankung des Knochensystems, deren Symptomenbild als *Ostitis fibrosa generalisata* schon lange bekannt ist. Daß dieses letztere Krankheitsbild die Folge einer pathologisch gesteigerten Epithelkörperfunktion ist, beweisen die Heilerfolge durch Exstirpation von Epithelkörperadenomen, ferner die Ergebnisse von Jaffé in Amerika sowie eigene Untersuchungen gemeinsam mit Homann (1930), in denen es im Tierversuch gelang, durch große Dosen von Epithelkörperhormon das Bild der *Ostitis fibrosa generalisata* hervorzurufen.

Unsere heutigen Mitteilungen zu diesen Fragen möchten wir an eine klinische Beobachtung anschließen, welche in mancher Beziehung neue Ergebnisse brachte. Es handelt sich um einen 16jährigen jungen Mann, bei dem seit dem 12. Jahre unter erheblichen Schmerzen schwere Knochenverbiegungen besonders der Beine aufgetreten waren, die bereits orthopädische Korrekturen notwendig gemacht hatten (Abb. 1). Die Röntgenuntersuchung ergab eine hochgradige Entkalkung des gesamten Knochensystems ohne Cystenbildung. Besonders eigenartig war das Auftreten einer symmetrischen Gangrän der großen Zehen (Abb. 2). In den Arterien der unteren Extremitäten war kein Puls fühlbar, dagegen waren die Gefäßrohre selbst als drahtartige Stränge deutlich palpabel. Diese Arterien und auch die Gefäße des Abdomens und der übrigen Körperteile waren bei dem 16jährigen Jüngling als starke kalkhaltige Streifen auf den Röntgenbildern deutlich erkennbar. Ferner war bei dem Patienten noch eine eigenartige Hautveränderung vorhanden, welche während der dreiwöchentlichen klinischen Beobachtung unter unseren Augen sich rasch verstärkte. Die Haut war trocken und hart und zeigte an vielen Stellen, besonders stark in der Gegend der Achselhöhlen, dicke Kalkeinlagerungen, so daß man von einer „Kalkpanzerhaut“ reden könnte, welche grobe harte Falten warf, etwa wie das Schaftleder eines



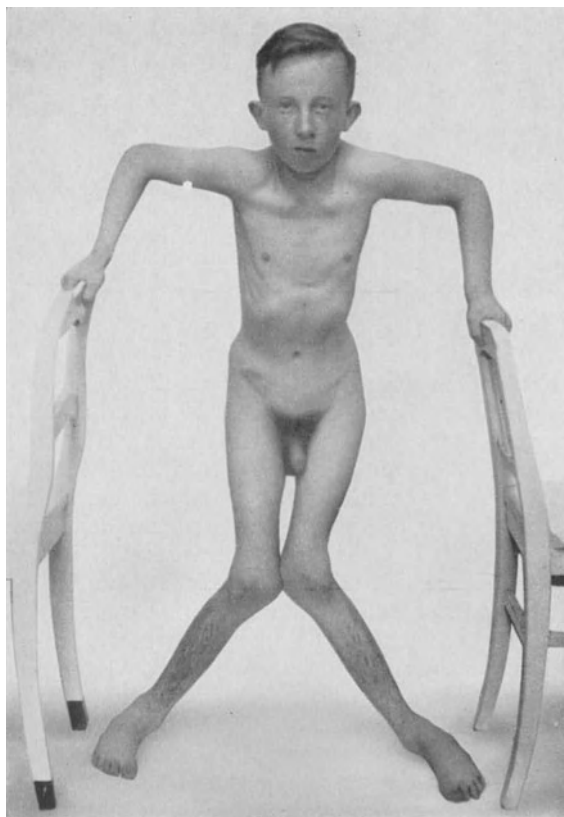


Abb. 1. Verbiegungen der Beine bei Ostitis fibrosa generalisata (vor der orthopädischen Korrektur).



Abb. 2. Symmetrische Zehengangrän bei Ostitis fibrosa generalisata infolge Gefäßverkalkung (16jähriger Patient).

Militärstiefels (Abb. 3). Die chemische Untersuchung des Blutes ergab eine Erhöhung des Calciums bis auf 14,2 mg-%, überraschenderweise auch eine Steigerung der Phosphate maximal bis 9,1 mg-%, verbunden mit erheblicher Azidose (Alkalireserve bis 27,6 Vol.-% herabgesetzt). Die weiteren Einzelheiten der klinischen Untersuchungsergebnisse kann ich



Abb. 3. „Kalkpanzerhaut“ infolge Kalkmetastasen im Unterhautbindegewebe bei Ostitis fibrosa generalisata.

im Rahmen dieses Vortrages nicht mitteilen. (Ausführliche klinische und pathologisch anatomische Beschreibung folgt durch Hoff und Laubmann.) Wir stellten auf Grund der Symptome die Diagnose Ostitis fibrosa generalisata infolge Epithelkörperüberfunktion, wenn auch Epithelkörper Tumoren nicht palpabel waren. Leider war es infolge des moribunden Zustandes nicht mehr möglich, die therapeutische Konsequenz einer operativen Entfernung eines Teils der hypertrophischen Epithelkörper zu ziehen. Der Kranke starb in Kachexie und in einem Zustand schwerer Benommenheit und Kraftlosigkeit, welche wir schon

früher als charakteristische Folge der Hypercalcämie beschrieben haben. Die Verkalkungen der Gefäße des jugendlichen Menschen und die Kalkpanzerhaut deuteten wir als Kalkmetastasen im Sinne von Virchow, da bei unseren experimentell mit Epithelkörperhormon herbeigeführten

Bildern von Ostitis fibrosa generalisata ebenfalls hochgradige Kalkmetastasen in den verschiedensten Organen von uns beobachtet wurden.

Die Obduktion ergab eine außerordentliche bis walnußgroße Hyperplasie sämtlicher Epithelkörper (Abb. 4). Ferner fanden sich schwerste Kalkmetastasen in den verschiedensten inneren Organen und ganz besonders auch in sämtlichen Arterien. Die Röntgenuntersuchung der einzelnen bei der Obduktion entnommenen Organe zeigte die verkalkten Arterien bis in die kleineren Äste baumartig verzweigt innerhalb der Organe mit großer Deutlichkeit. Die Ähnlichkeit dieser Organverkalkungen bei diesem menschlichen Krankheitsbild mit unseren experimentellen Ergebnissen im Tierversuch, bei denen wir durch große Dosen von Epithelkörperhormon sowohl Knochenentkalkungen als auch Organverkalkungen herbeiführen konnten, ist eine überraschende. Dies wird durch die Gegenüberstellung von Mikrophotographien aus Organen des beschriebenen Krankheitsfalles und der erwähnten Tier-

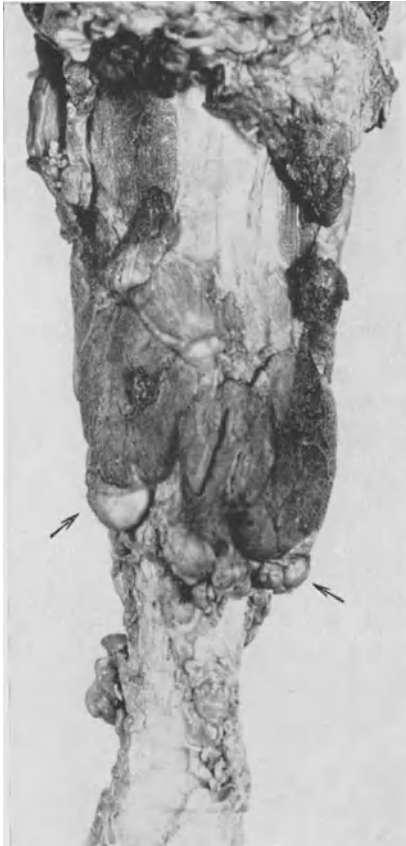


Abb. 4. Rückansicht der Halsorgane mit Epithelkörperhyperplasie bei Ostitis fibrosa generalisata.

versuche demonstriert. Durch planmäßig darauf gerichtete Versuche ist es uns auch gelungen, bei Ratten durch große Dosen von Epithelkörperhormon ganz ähnliche Verkalkungen des Unterhautbindegewebes herbeizuführen, wie sie bei dem beschriebenen Falle von uns beobachtet wurden (Abb. 5 und 6). Der Calciumgehalt der besonders stark verkalkten Hautgebiete in der Achselhöhle unseres Patienten wurde von uns mit 16,18 g-% Calcium bestimmt. Er lag damit nicht wesentlich unter dem Calciumgehalt des Schädeldaches desselben Patienten, in dem wir einen herabgesetzten Wert von 18,25 g-% fanden.

Diese außerordentliche Übereinstimmung zwischen experimentellen Ergebnissen und klinischen Beobachtungen ist also eine starke Bestätigung der Ansicht, daß das gesamte klinische Krankheitsbild durch eine gesteigerte Hormonproduktion in den Epithelkörperchen ausgelöst ist. In diesem Zusammenhang seien kurz die Untersuchungen von Collazo und Rodriguez erwähnt, welche auch durch hochgradige Überdosierung von Vitamin A bei wachsenden Ratten Skelettkalkungen mit Spontanfrakturen hervorrufen konnten, die nach ihrer Ansicht möglicherweise enge Beziehungen zum klinischen Bild der Ostitis fibrosa generalisata haben.

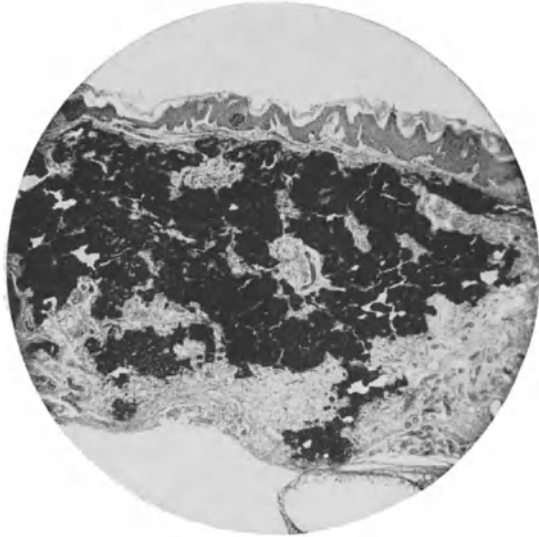
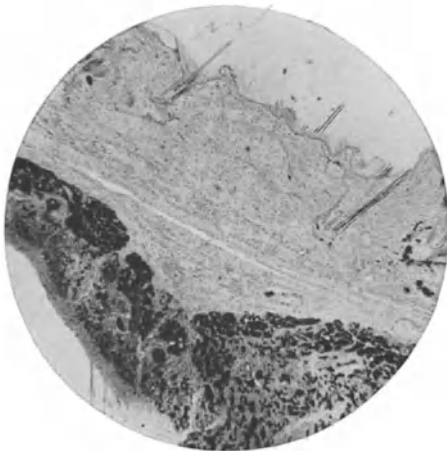


Abb. 5. Verkalkung des Unterhautbindegewebes (Kalkpanzerhaut) bei Ostitis fibrosa generalisata.

Wir haben auch in dieser Richtung Versuche angestellt, und konnten ebenfalls durch große den Ratten mit Schlundsonde zugeführte Dosen von Vitamin A (Vogan Merck) Knochenentkalkungen und Spontanfrakturen herbeiführen. In eingehenden darauf gerichteten Untersuchungen vermochten wir aber bei diesen Versuchstieren keine wesentlichen Kalkmetastasen bzw. Organ- oder Gefäßverkalkungen nachzuweisen. Wir weisen also darauf hin, daß diese sehr interessanten Knochenveränderungen infolge Überdosierung von Vitamin A sich insofern grundsätzlich von denjenigen bei der natürlichen und experimentellen Ostitis fibrosa generalisata unterscheiden.



Der von uns in den Mittelpunkt der Betrachtung gestellte Fall von Ostitis fibrosa generalisata ist aber noch in anderer

Abb. 6. Experimentelle Verkalkung des Unterhautbindegewebes infolge großer Dosen von Epithelkörperhormon bei der Ratte (Kossa-Färbung).

Hinsicht von großem Interesse. Da es sich nicht um ein einzelnes Epithelkörperadenom handelte, sondern um eine systematische Hyperplasie sämtlicher Epithelkörper, drängte sich die Frage auf, ob nicht vielleicht für diese gleichzeitige Überfunktion sämtlicher Nebenschilddrüsen eine gemeinsame übergeordnete Ursache vorliegen könnte. Hier wäre entsprechend den in den letzten Jahren für verschiedene andere innersekretorische Drüsen bekanntgewordenen Verhältnissen besonders an die Möglichkeit eines hypophysären Einflusses zu denken. Auch die Beobachtungen von osteoporotischen Knochenerkrankungen mit Spontanfrakturen bei den Hypophysenvorderlappenadenomen Cushings ließen uns an diese Möglichkeit denken. Es wurde deshalb die Hypophyse in Serienschnitte zerlegt, und es fand sich in der Tat hierbei ein basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens. Nachdem wir diesen Befund erhoben hatten, war für uns eine kurz darauf erschienene Mitteilung von Anselmino und Hoffmann von besonderem Interesse, welchen es gelungen war, durch Hypophysenvorderlappenextrakte im Tierversuch eine systematische Hyperplasie der Epithelkörper herbeizuführen. Gleichzeitig beobachteten diese Forscher in ihren Tierversuchen einen Anstieg des Blutcalciums, so daß sie einen stimulierenden Einfluß der Hypophysenvorderlappenextrakte auf die Epithelkörperchen annehmen. Ein solcher Zusammenhang ist also auch in unserem Fall zum mindesten zu diskutieren. Dieser Gedanke gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß in der Literatur verstreut Beobachtungen von gleichzeitigen Hypophysen- und Epithelkörper Tumoren vorliegen. Hadfield und Rogers haben sechs solche Beobachtungen zusammengestellt. Das gemeinsame Vorkommen einer voll ausgebildeten Ostitis fibrosa generalisata mit Epithelkörper Tumoren und gleichzeitigem Hypophysenadenom ist aber unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Man denkt bei dieser Beobachtung an die Parallele beim Krankheitsbild des Interrenalismus, welches sowohl durch Nebennierenrindentumoren, wie durch das Hypophysenadenom Cushings und dessen Einfluß auf die Nebennierenrindenfunktion hervorgerufen werden kann.

Allerdings ist auch noch an die Möglichkeit zu denken, daß eine primäre Hyperplasie der Epithelkörperchen sekundär die morphologische Hypophysenveränderung herbeigeführt haben könnte. Wir wissen ja, daß nicht nur von der Hypophyse Einflüsse auf Nebennieren, Schilddrüse und Keimdrüsen ausgehen, sondern daß auch primäre Erkrankungen oder Eingriffe an diesen anderen Drüsen sekundär charakteristische Veränderungen der Histologie und Funktion der Hypophyse herbeiführen. Wir haben aus diesen Überlegungen heraus bei Ratten große Dosen von Epithelkörperhormon injiziert und dadurch schwerste Störungen im Kalkhaushalt herbeigeführt, und dann in Serienschnitten die Hypophyse dieser Tiere untersucht. Es ist uns dabei aber nicht gelungen, irgendwelche morphologische Veränderungen der Hypophyse nachzuweisen, welche als Folge der Wirkung des Epithelkörperhormons angesprochen werden könnten. Man wird diese Versuche vielleicht noch fortsetzen müssen, aber zunächst erscheint es uns wahrscheinlicher, daß

von der Hypophyse stimulierende Reize auf die Epithelkörperchen ausgehen, als umgekehrt.

Wir fassen die wesentlichsten Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen:

1. Bei einem Fall von Ostitis fibrosa generalisata mit adenomartiger Hypertrophie sämtlicher Epithelkörper fanden sich als Teilerscheinungen von Kalkmetastasen in den inneren Organen hochgradige Mediaverkalkungen der Arterien, welche zu symmetrischer Gangrän der großen Zehen geführt hatten, sowie eine als „Kalkpanzerhaut“ bezeichnete Verkalkung des Unterhautbindegewebes. Da dieser Fall gleichzeitig ein basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens aufwies, werden die Beziehungen zwischen Hypophyse und Epithelkörpern diskutiert und die Möglichkeit einer ursächlichen Bedeutung des Hypophysenadenoms für die Epithelkörperhyperplasie und damit das Bild der Ostitis fibrosa generalisata erörtert.

2. Durch große Dosen von Epithelkörperhormon gelang es, bei Ratten ein übereinstimmendes Krankheitsbild mit Knochenentkalkung und Spontanfrakturen sowie mit Kalkmetastasen, Gefäßverkalkungen und Hautverkalkung hervorzurufen.

3. Durch Überdosierung von Vitamin A (Vogan) gelang es ebenfalls, bei wachsenden Ratten Knochenentkalkungen und Spontanfrakturen herbeizuführen. Im Gegensatz zu den sonst ähnlichen Bildern infolge von Überdosierung von Epithelkörperhormon waren aber bei diesen Vitamin A-Versuchen nur geringfügige Organverkalkungen bzw. Kalkmetastasen nachweisbar.

4. Nach Zufuhr großer Dosen von Epithelkörperhormon wurden bei Ratten keine morphologischen Veränderungen der Hypophyse gefunden.

## LVI.

### **Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Tuberkulosekranken und darauf gegründete kombinierte Therapie mit Tebeprotin und Titrosalzdät.**

Von

Professor Dr. Toenniessen (Kassel).

Im Jahre 1931 machten Keining und Hopf¹ die Beobachtung, daß die verschiedensten entzündlichen Erkrankungen der Haut durch kochsalzarme Diät gebessert oder geheilt werden können, daß aber eine Zulage von mehreren Gramm Kochsalz zur Kost sofort ein Wiederaufflackern der Erkrankung verursacht. Sie konnten weiterhin zeigen, daß nicht das Natriumchlorid als Ganzes schädlich wirkt, sondern nur das in ihm enthaltene Natrium bzw. das Natriumion. Denn die salz-

---

¹ Münch. med. Wschr. 1931.

sauren Salze der anderen, physiologisch wichtigen Kationen, nämlich des Calciums, Kaliums und Magnesiums, verursachten keine Verschlechterung der entzündlichen Hauterkrankungen, sie wirkten im Gegenteil entzündungshemmend. Schließlich konnten die Autoren noch feststellen, daß es nicht der absolute Gehalt der Kost an Natrium ist, der exsudative Hauterkrankungen verschlimmert, sondern nur der relative Überschuß des Natriums in der Mineralzufuhr. Denn sie konnten die gleiche günstige Wirkung wie mit Kochsalzfreier Kost erzielen, wenn sie statt des gebräuchlichen Kochsalzes eine Mischung von Salzen zum Würzen der Speisen verwandten, die der Zusammensetzung der Mineralstoffe im Blut entspricht. Dieses äquilibrierte Salzgemisch ist das sogenannte Titrosalz.

Ähnliche Gesichtspunkte vertritt auch von Noorden in seinen Arbeiten über entzündungswidrige Kost, wobei er zunächst¹ die Kochsalzarmut als Grundbedingung jeder antiphlogistischen Diät ansieht, in seiner letzten Mitteilung² aber ebenso wie Keining und Hopf das Natriumion des Kochsalzes als den wesentlichen Faktor betrachtet.

Die Mitteilungen von Keining und Hopf veranlaßten mich zu Untersuchungen des Mineralstoffwechsels bei Tuberkulose. Da die Tuberkulose eine Erkrankung ist, bei der Entzündungsvorgänge produktiver und exsudativer Art eine große Rolle spielen, erschien es denkbar, daß die Tuberkulose ebenso wie entzündliche Erkrankungen der Haut gut auf eine physiologisch titrierte Mineralstoffzufuhr reagiert. Es ergab sich zunächst die Fragestellung: liegt bei der Tuberkulose eine Störung des Mineralstoffwechsels vor — und zweitens: ist diese Störung durch äquilibrierte Mineralzufuhr in therapeutischem Sinne beeinflussbar?

Meine Untersuchungen richteten sich auf die Feststellung des Gehaltes der einzelnen Mineralbestandteile Chlor, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und anorganischer Phosphorsäure im Blutserum. Das Resultat war folgendes: bei fortschreitender Tuberkulose, aber noch gutem Allgemeinzustand, fand sich regelmäßig eine mehr oder weniger starke Erhöhung von Chlor und Natrium. Der Gehalt des Blutes an den übrigen Mineralstoffen war nicht deutlich und regelmäßig verändert. Bei weit vorgeschrittenen Fällen, die bereits im negativ-allergischen Stadium angelangt waren, waren dagegen die Werte von Chlor und Natrium unternormal. Dieses Absinken der Kochsalzwerte von erhöhten zu erniedrigten Werten fand sich auch bei solchen Tuberkulosefällen, die in noch leidlichem Allgemeinzustand ins Krankenhaus kamen und sich trotz Behandlung immer mehr verschlechterten.

Daraus ergibt sich, daß der Kochsalzgehalt des Blutes bei Tuberkulösen davon abhängt, in welchem Stadium sich der Kranke befindet. Bei positiver Allergie finden sich erhöhte, bei negativer Allergie dagegen erniedrigte Werte. Die Widersprüche in der Literatur dürften sich daraus erklären, daß der Kochsalzgehalt des Blutes je nach dem Zustand des

¹ v. Noorden: Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen. Berlin: Julius Springer 1931.

² v. Noorden: Klin. Wschr. 1934, Nr 14.

Kranken verschieden ist. Berücksichtigt man weiterhin die Befunde anderer Autoren über die NaCl-Ausscheidung im Urin und den Kochsalzgehalt der verschiedenen Organe Tuberkulöser nach dem Tode, so kommt man zu folgender Schlußfolgerung:

Es besteht bei Tuberkulose, so lange die Reaktionsfähigkeit des Körpers noch nicht erloschen ist, eine deutliche Neigung zur Kochsalzretention. Diese führt zu einem gesteigerten Kochsalzgehalt des Blutes, der Skelettmuskulatur und auch der Lunge. Im Endstadium, wenn die Abwehrkräfte des Körpers erlahmt sind, kommt es zu vermehrter Ausscheidung von Kochsalz durch den Urin. Dabei sinkt der Kochsalzgehalt des Blutes unter die Norm, während einzelne Organe den gesteigerten Na-Cl-Gehalt festhalten.

Meines Erachtens stehen diese Vorgänge unter der Herrschaft des vegetativen Nervensystems, das ja bekanntlich den Gehalt des Blutes und der Gewebe an den einzelnen Mineralstoffen sowie den Austausch dieser Stoffe zwischen Blut und Gewebe reguliert, ähnlich wie bei allen infektiösen Prozessen auch die Temperatur und der gesamte organische Stoffwechsel von den Zentren des vegetativen Nervensystems beeinflusst wird. Am leichtesten ist der Nachweis der NaCl-Retention bei der croupösen Pneumonie, weil sie die akuteste und intensivste exsudative Erkrankung darstellt, die wir kennen. Hier kommt es, wie längst bekannt, zu einer fast völligen Unterdrückung der NaCl-Ausscheidung im Urin; der Kochsalzgehalt des Blutes ist aber auf der Höhe der Erkrankung etwas unter der Norm, wie wir in eigenen Untersuchungen regelmäßig beobachten konnten. Es findet also ein Abtransport von Kochsalz aus dem Blut in das Gewebe statt.

Nun fragt es sich, ob bei Tuberkulose die NaCl-Zunahme im Blut und die Aufstapelung von NaCl in den Geweben, insbesondere im tuberkulösen Organ für die Heilung günstig oder ungünstig ist? Nach allem, was wir aus klinischen und experimentellen Beobachtungen wissen, muß eine relative Zunahme von Na in den Geweben ungünstig auf die Heilung exsudativer Vorgänge einwirken. Dies konnten Keining und Hopf bei den äußerlich sichtbaren entzündlichen Erkrankungen der Haut feststellen, und aus der physiologischen Chemie ist bekannt, daß das Natriumion verflüssigend und quellend auf die hydrophilen Kolloide, also auf das Eiweiß der Körperzellen, wirkt, während die Kationen Calcium, Kalium und Magnesium antagonistisch, d. h. Kolloid festigend und entquellend wirken. Das bedeutet bei der Tuberkulose, daß ein Überwiegen von Natrium über das normale Verhältnis der einzelnen Kationen die exsudative Neigung der Entzündung verstärkt, daß dagegen Calcium die Entzündung in die produktive Richtung drängt.

Es sind demnach Gründe genug vorhanden, die den Versuch rechtfertigen, den erhöhten Gehalt des Blutes und der Gewebe an Natrium zur Norm zurückzudrängen. Zu diesem Zweck muß man die einseitige Zufuhr von Natriumchlorid, wie sie durch das übliche Speisesalz geschieht, unterbinden. Hierfür gibt es zwei Wege. Entweder vermeidet man den



Kochsalzzusatz zu den natürlichen Speisen vollkommen, wodurch ein relatives Überwiegen der übrigen Kationen in der Mineralzufuhr erreicht wird, oder man nimmt zum Würzen der Speisen ein Salzgemisch, das die physiologisch normale Mischung der Ionen im Blut enthält. Diesen Weg sind Keining und Hopf gegangen, indem sie das sogenannte Titrosalz herstellen ließen.

Wie steht es nun mit den bisherigen Erfolgen der dosierten Mineralstoffzufuhr bei der Tuberkulose? Die salzfreie Diät, in der von Sauerbruch und Herrmannsdorfer vorgeschlagenen Form hat nach Ansicht der meisten Nachprüfer bei der Tuberkulose der Haut und der Knochen günstige Wirkung. Der gleiche Erfolg läßt sich beim Lupus, wie Bommer¹ nachwies, durch Titrosalz Diät erzielen. Es gilt also für die Tuberkulose der Haut das gleiche wie für die nicht tuberkulösen, entzündlichen Erkrankungen, nämlich daß für den Erfolg nicht die absolute Menge der NaCl-Zufuhr maßgebend ist, sondern nur die Tatsache, daß der relative Überschuß des NaCl in der Mineralzufuhr vermieden wird.

Was die Tuberkulose der Lungen betrifft, so haben leider bisher die Bemühungen der Diättherapie fast völlig versagt. Die streng salzfreie Diät nach Sauerbruch-Herrmannsdorfer hat, wie viele Nachprüfer fanden, keine nennenswerte Wirkung. Die Fälle, die mir Sauerbruch im Jahre 1926 in seiner Spezialabteilung in München selber zeigte, machten auf mich unleugbar den Eindruck, daß doch eine gewisse Wirkung der Diät vorhanden sein muß, die die Wirkung der rein konservativen Behandlung übertrifft. Neuerdings wurde bei der Lungentuberkulose auch die Titrosalzdiet versucht. Schedtler [Z. Tbk. 62 (1931)] gibt an, daß er keinen Erfolg damit erzielen konnte. Schröder [Z. Tbk. 68 (1933)] spricht sich ähnlich aus, wenn er neuerdings auch zugibt, gelegentliche Besserungen durch die Diätbehandlung gesehen zu haben.

Trotz theoretisch vielversprechender Grundlagen ist also gegen die Lungentuberkulose durch salzarme oder Titrodiät wenig zu erreichen. Ganz anders aber werden die Resultate sowohl bei der Lungentuberkulose als auch der Tuberkulose anderer Organe, wenn man die Titrodiät mit spezifischer Therapie verbindet. Als spezifisches Mittel verwendete ich das Tebeptin, ein Bakterienprotein, das nach einem von mir ausgearbeiteten Verfahren aus abgetöteten Tuberkelbacillen gewonnen wird. Die Erfolge, welche sich mit dem Tebeptin allein d. h. ohne besondere Diät erzielen lassen, wurden vor 3 Jahren auf Grund 10jähriger Erfahrungen von mir² veröffentlicht. Als Diät verwendete ich ausschließlich die Titrodiät und ziehe sie der kochsalzfreien Diät vor, da sie küchentechnisch viel leichter herzustellen ist und vom Kranken gern genommen wird, besonders aber deshalb, weil bei lange fortgeführter salzfreier Kost der Kochsalzspiegel

¹ Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr 3.

² Vgl. Toennissen: Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr 22 u. 23; Beitr. Klin. Tbk. 76 (1931).

des Blutes zu weit unter das physiologische absinkt und dadurch eine erhebliche Schwächung des Gesamtorganismus eintritt. Dies konnte ich bei einer Kranken beobachten, die über 1 Jahr lang Gersonkost eingehalten hatte; nach Titrodiät und Tebeprotinbehandlung erholte sich diese Kranke sehr rasch.

Ich habe nunmehr seit fast 3 Jahren alle möglichen Formen von Tuberkulose mit Tebeprotin und Titrosalzdiät behandelt und dabei beobachtet, daß die Wirkung des Tebeprotins durch die Titrodiät noch erheblich verstärkt wird.

Als konkrete Beispiele möchte ich Ihnen nur zwei Fälle ganz kurz mitteilen.

1. Ein älterer Mann kommt mit schwerer tuberkulöser Pleuritis in meine Behandlung. Er wird zunächst mit wiederholten Punktionen, Pneumothorax und Tebeprotin behandelt. Es tritt allmähliche Entfieberung und erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes ein. Das Exsudat wird aber allmählich eitrig und muß alle 4—6 Wochen entleert werden, da es sich trotz Pleuraspülungen mit Jodlösung immer wieder erneuert. Dieser Zustand dauerte ungefähr 1 Jahr unverändert an, so daß ich dem Patienten schon Oleothorax oder Thorakoplastik vorgeschlagen hatte. Er lehnte dies jedoch ab. Nun bekam der Kranke Titrodiät mit dem Erfolg, daß nur noch eine Punktion nach 6 Wochen nötig war. Nach weiteren 6 Wochen war noch eine geringe Menge serösen nicht mehr eitriges Exsudates vorhanden, und bald darauf war der Pyopneumothorax nach Hinterlassung einer geringen Pleuraschwarte ausgeheilt.

Der zweite Fall betrifft eine Kranke, bei der vor 7 Jahren die linke Niere wegen Tuberkulose exstirpiert war. Einige Jahre später begann die rechte Niere und zugleich die Blase zu erkranken. Nachdem verschiedene klimatische und Heilstättenkuren ohne Erfolg waren, sandte mir ein bekannter Universitätsurologe die Kranke zur Behandlung zu. Ich gab der Kranken zunächst Tebeprotin, wodurch eine gewisse Besserung des Allgemeinbefindens und Abheilung der Blasenulcera eintrat. Die Kranke konnte sich aber nicht völlig erholen und vertrag auch die höheren Dosen Tebeprotin nur unter starker Abgeschlagenheit. Seit Ende 1931 wurde nun außer Tebeprotin auch Titrodiät gegeben, wodurch in einigen Monaten erhebliche Besserung des Allgemeinzustandes eintrat, und auch die Enddosen des Tebeprotins ohne Schwierigkeiten vertragen wurden. Ungefähr ein halbes Jahr nach Beginn der Titrodiät fühlte sich die Kranke völlig gesund und man kann sie zur Zeit als klinisch geheilt bezeichnen, die körperliche Leistungsfähigkeit ist völlig normal, der cystoskopische Befund normal. Nur gelegentlich findet man noch ganz vereinzelte Tuberkelbacillen im Urin. Die kombinierte Therapie wird deshalb auch jetzt noch weiter durchgeführt.

Von den übrigen zahlreichen Fällen möchte ich Ihnen nur mitteilen, daß gleichzeitig mit der Besserung des örtlichen Befundes und des Allgemeinzustandes regelmäßig auch der Mineralbestand des Blutes wieder zur Norm zurückkehrt. Es gelingt also, durch die gleichzeitige An-

wendung von Tebeprotin mit Titrokost, die Neigung des Tuberkulosekranken zur Natrium- und Chlorretention zu beseitigen — und was natürlich noch viel wichtiger ist, eine heilende Wirkung auf das tuberkulös erkrankte Organ zu erzielen.

Es wirkt hier zweierlei zusammen: erstens der Einfluß des spezifischen Mittels, der in einer Konzentrierung der natürlichen, vorwiegend cellulären Abwehrkräfte am tuberkulösen Herd besteht — und zweitens der Einfluß der geregelten Mineralzufuhr, der günstig auf die exsudative Entzündung einwirkt.

#### Zusammenfassung.

1. Bei Tuberkulosekranken besteht im positiv allergischen Stadium eine Vermehrung von Natrium und Chlor im Blut, im negativ allergischen Stadium eine Verminderung. Der Gehalt des Blutes an den übrigen Mineralstoffen ist nicht wesentlich verändert.

2. Die Retention von Chlornatrium und die dadurch bedingte Anreicherung von Natrium wirkt ungünstig auf das tuberkulös erkrankte Organ.

3. Durch Diättherapie allein gelingt es nicht, eine wesentliche heilende Wirkung bei Lungentuberkulose zu erzielen. Dagegen hat die Kombination von spezifischer Therapie (Tebeprotin) mit Diättherapie (Titrosalzdiät) eine energische Heilwirkung bei der Tuberkulose der Lunge und anderer Organe, wie sie kaum einer anderen konservativen Behandlungsmethode zukommt.

### LVII.

## Stoffwechselstudien bei progressiver Muskeldystrophie.

Von

W. Linneweh (Würzburg).

Bei der progressiven Muskeldystrophie kennt man bisher außer der Atrophie und Pseudohypertrophie der Muskeln und die dadurch bedingte Herabsetzung der Funktionstüchtigkeit als Hauptsymptom eine Störung des Kreatinstoffwechsels, die sich in einer vermehrten Ausscheidung von Kreatin im Harn äußert. Mit dieser Kreatinurie, die übrigens auch noch bei anderen Krankheiten, sowie physiologischerweise vor der Pubertät, während der Gravidität und im Senium zu finden ist, haben sich ja schon viele Forscher beschäftigt. Vor allem hat das Problem der Herkunft des Kreatins unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen reges Interesse hervorgerufen.

Brand, Harris, Sandberg und Ringer konnten durch ihre Untersuchungen eine Entstehung des Kreatins aus Glykokoll wahrscheinlich machen. Gestützt wurde diese Annahme dadurch, daß es gelang, bei Muskeldystrophikern die Kreatinurie durch Darreichung von Glykokoll zu vermehren.

Thomas und Mitarbeiter konnten zwar die Vermehrung der Kreatinurie durch Glykokoll bestätigen, glauben aber, daß das Glykokoll nur zu Anfang und nur zum Teil direkt in Kreatin übergeht. Sie nehmen an, daß das Glykokoll, da es nach oraler Zufuhr nicht mehr als Minimumfaktor vorhanden ist, zur Reparierung der atrophischen Muskelfasern dient und daß diese dann mehr Kreatinin bzw. Kreatin bilden können.

Beiden Anschauungen liegt die Vorstellung eines Glykokollmangels des Organismus zugrunde, sei es im Sinne einer gestörten Glykokollbildungsfähigkeit, sei es durch vermehrten Verbrauch infolge der dauernden Kreatinausscheidung oder durch verminderte Einfuhr infolge glykokollarmer Nahrung.

Wenn nun ein solcher Glykokollmangel tatsächlich besteht und eine Kreatinbildung durch Glykokoll direkt oder indirekt stattfindet, so müßte auch durch weitere Verminderung des Glykokollvorrates, z. B. durch längere Darreichung einer glykokollarmen Nahrung, die Kreatinurie vermindert werden. Dieses glauben Brand, Harris und Mitarbeiter tatsächlich festgestellt zu haben, machen allerdings keine näheren Angaben darüber. Sie wandten noch ein anderes Mittel an, den Glykokollvorrat des Organismus zu vermindern, nämlich die Darreichung von Benzoesäure. Diese Methode wurde vor ca. 30 Jahren schon benutzt zu Untersuchungen über die Entstehung des Glykokolls. Einverleibte Benzoesäure wird ja bekanntlich quantitativ an Glykokoll gebunden und als Hippursäure ausgeschieden. Erst wenn soviel Benzoesäure gegeben wird, daß der Körper nicht mehr genügend Glykokoll zur Verfügung stellen kann, wird die überschüssige Benzoesäure an Glukuronsäure gebunden.

Durch Darreichung großer Mengen Benzoesäure gelingt es also, eine sehr weitgehende Verarmung des Organismus an Glykokoll zu erreichen und durch Bestimmung der ausgeschiedenen Hippursäuremenge einen Anhalt zu gewinnen für die ungefähre Menge des dem Organismus für eine Zeiteinheit zur Verfügung stehenden Glykokolls.

Wir benutzten diese Methode zur eventuellen Klärung der Frage: Besteht bei der progressiven Muskeldystrophie im Organismus ein Mangel an Glykokoll oder eine Störung in der Glykokollbildungsfähigkeit? Diese Frage schien uns wichtig zur theoretischen Beurteilung der Glykokolltherapie.

Es hat natürlich keinen Sinn, etwa  $\frac{1}{10}$  oder  $\frac{1}{5}$  des Glykokolls durch kleine Mengen Benzoesäure zu entfernen. Um aus den erhaltenen Resultaten irgendwelche Schlüsse ziehen zu können, halten wir es für unbedingt erforderlich, ganz große Mengen Benzoesäure zu verabreichen, um den Glykokollvorrat und das Glykokollbildungsvermögen des betreffenden Organismus auch wirklich ganz zu erschöpfen.

Für unsere Versuche standen uns bisher zwei unbehandelte Kranke zur Verfügung: eine 27jährige Frau und ein 25jähriger Mann. Beide hatten eine progressive Muskeldystrophie mittleren Grades und trotz glykokoll- und kreatinarmer Kost eine ausgesprochene Kreatinurie. Unsere Kranken wurden wochenlang beobachtet. Die 24stündigen Harnmengen wurden gesammelt und steril aufbewahrt. Täglich wurde bestimmt:

1. die Hippursäure nach Griffith;
2. der Gesamtstickstoff (Mikro-Kjeldahl);
3. Kreatin und Kreatinin nach Folin.

An den Versuchstagen erhielten die beiden Kranken sowie eine gesunde Vergleichsperson per os einmal 16 g, ein anderes Mal 30 g Benzoessäure als Natriumsalz gelöst in Tee. Irgendwelche schädlichen Wirkungen traten nicht auf. Bei der Belastung mit 30 g fanden wir in jedem Falle Benzoylglykuronsäure im Harn als Zeichen für die Erschöpfung des Glykokollvorrats im Sinne Lewinskis.

Diese Benzoessäurebelastungen ergaben nun überraschenderweise, daß bei beiden Muskeldystrophikern ein völlig normales Glykokollbildungsvermögen bzw. normaler Glykokollvorrat des Gesamtorganismus vorhanden war. Beide schieden nach der Benzoessäurebelastung genau wie die gesunde Versuchsperson eine Menge von 10–15 g Glykokoll im Urin aus. Diese Zahlen entsprechen auch den in der Literatur bekannten normalen Werten.

Die Ergebnisse dieser Versuche sprechen also — im Gegensatz zu denen der amerikanischen Autoren — dafür, daß bei der progressiven Muskeldystrophie im Gesamtorganismus kein Glykokollmangel herrscht und daß die seit 1–2 Jahren übliche Glykokolltherapie nicht eine einfache Substitutionstherapie ist, wie man bisher doch anzunehmen geneigt war. In welcher Weise die doch zweifellos vorhandene Wirkung des Glykokolls zustande kommt, ist also weiterhin unklar.

Bemerkenswert ist ferner, daß durch eine derartige künstliche Glykokollverarmung die Kreatinausscheidung nicht, wie man nach den Forschungen von Brand, Harris und Mitarbeitern erwarten sollte, abnimmt, sondern unbeeinflusst in derselben Höhe weiterbesteht. Das spricht zum mindesten gegen eine direkte Entstehung des Kreatins aus Glykokoll. Ebenso wie die Kreatinausscheidung wird auch die des Kreatinins in keiner Weise beeinflusst.

Die Kreatinbestimmungen wurden, wie schon gesagt, nach der allgemeinen üblichen colorimetrischen Methode von Folin vorgenommen, die ja auf der wenig spezifischen Jafféschen Reaktion beruht. Da es nun bisher noch nicht gelungen ist, die ganze mit dieser Methode bestimmte Menge des Gesamtkreatinins tatsächlich zu isolieren, hielten wir die Anwesenheit von anderen Stoffen für möglich, die ebenfalls die Jaffésche Reaktion geben und so einen höheren Kreatin- bzw. Kreatininwert, vortäuschen. Wir dachten in erster Linie an Methylhydantoin und extrahierten deshalb den Urin mit Äther. In dem Ätherextrakt fanden wir die Jaffésche Reaktion zwar stark positiv, konnten aber kein Methylhydantoin nachweisen. Überraschenderweise mußten wir jedoch feststellen, daß in den mit Äther extrahierten Harnen die nach Folin bestimmbare Menge Kreatinin bzw. Kreatin ganz erheblich abgenommen hatte, in einem Fall um 50%, in einem anderen sogar um über 80%. Es war also ein ätherlöslicher Stoff vorhanden, der kein Kreatinin sein konnte, aber als solches mitbestimmt wurde und so einen 2–5fach zu hohen Kreatininwert vortäuschte. Diese hohen Werte der Abnahme des

Kreatinins durch Ätherextraktion erhielten wir vor allem nach dem Erhitzen mit Salzsäure, so daß in der Hauptsache der Kreatinwert durch diesen ätherlöslichen Stoff gefälscht wird. Wahrscheinlich entsteht dieser Stoff durch hydrolytische oder oxydative Prozesse. Derartig hohe Differenzen der Kreatinwerte vor und nach Ätherextraktion erhielten wir bisher nur bei der progressiven Muskeldystrophie, weniger hohe bei der Carcinose und beim Diabetes. Über die Natur dieses ätherlöslichen Stoffes können wir bisher nichts Näheres sagen.

Nach diesen Befunden erscheint es uns erforderlich, sämtliche bisher erschienenen Arbeiten über Kreatinurie, bei denen die Kreatinbestimmungen nach der üblichen Folin'schen Methode ausgeführt wurden, nach dieser Richtung hin nochmals zu überprüfen.

## LVIII.

Aus der I. Medizinischen Klinik in München.  
(Direktor: Professor Dr. Ernst von Romberg †.)

### Die Beziehungen des Kreatins zum Kohlehydratstoffwechsel.

Von

Privatdozent Dr. Dietrich Jahn.

M. D. u. H.! Kreatin, die Methylguanidinessigsäure, und der Kohlehydratstoffwechsel haben eine Reihe bekannter Beziehungen. Sie stehen im Chemismus der Muskelkontraktion als Kreatinphosphorsäure oder Phophagen und als Hexosephosphorsäure oder Lactacidogen nebeneinander. Bei Kohlehydratmangel des Körpers erscheint Kreatin in beträchtlichen Mengen im Harn. Aus den Untersuchungen des Herrn Brentano geht hervor, daß diese Kreatinurie zeitlich mit der Abnahme des Muskelglucogengehaltes zusammenfällt. Dieser Parallelismus von Kreatin und Zuckerstoffwechsel ließ vermuten, daß der Kreatingehalt des Körpers, der bekanntlich so gut wie ausschließlich den Muskeln zukommt, vom Glucogengehalt der Muskulatur abhängig sei.

Demgegenüber führen die Untersuchungen, über die ich hier spreche, zu dem Schluß, daß das Kreatin für den Glucogenbestand der Muskulatur verantwortlich ist.

Wenn man einem gesunden Menschen 3 g Kreatin intravenös zuführt, so ändert sich der Blutzuckerspiegel, der in diesem Zusammenhang besonders interessiert, nicht. Aber die Milchsäurekonzentration des Blutes nimmt ab und der Ketonkörperspiegel steigt. Da gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch häufig zurückgeht, und der respiratorische Quotient nie steigt, so handelt es sich also bei der Abnahme der Milchsäurekonzentration nicht um vermehrte Verbrennung und Resynthese, sondern um einen Rückgang der Milchsäurebildung. Gibt man einem zur Keton-

urie neigenden Diabetiker Kreatin, so findet man neben einer außerordentlichen Zunahme der Blutketonkörper, die zu starker Ketonurie führt, eine Verminderung der Blutzuckerwerte. Auch hier fehlt jede Erhöhung des respiratorischen Quotienten. Der verschwundene Zucker ist also nicht verbrannt, er befindet sich auch nicht in der Leber; denn die Zunahme der Ketonkörperbildung beweist im Gegenteil einen Verlust an Leberglucogen. Es bleibt daher nur die Möglichkeit einer Speicherung in der Muskulatur.

Der Zuckerumsatz ist beim Diabetes und einigen anderen endokrinen Störungen verlangsamt. Man erkennt das leicht, wenn man den Rückgang des Blutzuckers nach intravenöser Zufuhr von 10 g Dextrose verfolgt. Normalerweise ist der Ausgangswert nach 10—20 Minuten erreicht. Bei ungenügender Zuckerverwertung ist der Blutzuckerwert nach 45 Minuten noch fast so hoch wie kurz nach der Injektion. Diese insuffiziente Blutzuckerkurve läßt sich normal gestalten, wenn man die Dextrosegabe mit 2—3 g Kreatin kombiniert. Das Kreatin unterstützt also die Wirksamkeit des endogen produzierten Insulins. Die Injektion von 10—15 Einheiten Insulin führt nicht immer zu deutlicher Hypoglucämie. Verbindet man aber diese ungenügende exogene Insulinwirkung mit intravenöser Kreatinzufuhr, so ist auch dann eine ausgiebige Senkung des Blutzuckers zu erreichen.

Aber es ist wichtig, zu betonen, daß eine vollwertige endogene oder exogene Insulinwirkung durch Kreatin nicht ausgiebiger gemacht werden kann. Die blutzuckersenkende Wirkung einer Kreatininjektion ist also gleichzeitig ein Hinweis auf einen Mangel von stoffwechselaktivem Muskelkreatin.

Wenn ein solcher Mangel besteht, so ist die Ausscheidung des injizierten Kreatins verlangsamt. Der Blutkreatinspiegel bleibt deshalb lange Zeit nach der Injektion erhöht. Wie schon Herr Brentano mitgeteilt hat, kann die Kreatinausscheidung durch Follikulin gesteigert werden. Kombiniert man in einem Versuch die Einverleibung von Dextrose, Kreatin und 50000 Mäuseeinheiten Progynon, so verliert das injizierte Kreatin durch raschere Ausscheidung seine fördernde Wirkung auf die Zuckerverwertung.

Die Anwesenheit von Kreatin ist also eine Voraussetzung für den normalen Glucogengehalt der Muskulatur. In dieser Beziehung ist das Kreatin ein Faktor in der universellen Wirkung des Insulins auf den Kohlehydratstoffwechsel. Wir haben keinen Anhalt dafür, daß es auch den verbrennungssteigernden Effekt des Insulins unmittelbar unterstützt. Es kann aber allein die Aufnahmefähigkeit der Muskulatur für Zucker so steigern, daß die Leber zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels zur Zuckermobilisierung gezwungen wird. Sie bildet dabei Ketonkörper. Inwieweit es gelingt, den Blutzuckerspiegel normal zu erhalten, ist von der Schnelligkeit der Zuckerbildung und der Glucogenreserve der Leber abhängig.

Dieses Ergebnis hat Beziehungen zu früher gefundenen Resultaten, so zu der von Herrn Staub vertretenen Ansicht, das Insulin wirke

unter Vermittlung des acetylcholinähnlichen Vagusstoffes; denn Kreatin und Cholin sind chemisch verwandt. Die Herren Hoet und Ernould konnten durch Acetylcholin am pankreaslosen Hund den Wiederaufbau von Muskelglucogen beschleunigen. Die Herren Hill, Mattison und Peabody berichten, daß Kreatin bei hungernden, wir dürfen also annehmen, leberglycogenarmen Hunden, bei subcutaner oder peroraler Einverleibung Blutzuckersenkung hervorrief, und Herr Mystkowski stellte fest, daß Kreatin die enzymatische Hydrolyse des Glucogens verlangsamt. Die auf dem Guanidingehalt beruhende blutzuckersenkende Wirkung des Synthalins wurde erst dadurch der Gesamtwirkung des Insulins ähnlich, daß der Zuckernachschub und die Ketonkörperbildung der Leber durch einen gewissen Grad von Lebertoxizität verhindert wurde.

Es ist klinisch wichtig, daß es Störungen des Kreatinstoffwechsels gibt, durch die das in normaler Menge gebildete endogene Insulin in seiner Wirkung auf den Muskelstoffwechsel unterwertig werden kann, so daß eine Hyperglycämie entsteht, und daß die Zuckeraufnahme der Muskeln besonders bei der Arbeit so groß sein kann, daß es zur Hypoglycämie bei gleichzeitiger Ketonämie kommt, daß also eine übermäßige Insulinwirksamkeit in der Muskulatur neben einem Leberstoffwechsel besteht, der alle Zeichen einer diabetischen Störung zeigt. Die Kenntnis einer örtlichen Verschiedenheit der Insulinwirkung hat sich deshalb bei der Untersuchung der Stoffwechselstörung von Diabetes und Fettsucht ebenso wertvoll erwiesen, wie bei der Aufklärung der Unterzuckerungszustände bei der konstitutionellen Asthenie.

### Aussprache.

Herr Friedrich Jamin (Erlangen)

betont den Gegensatz des „pituitären Basophilismus“ (Cushing) zur *Ostitis fibrosa generalisata*. Das Krankheitsbild des basophilen Hypophysenvorderlappenadenoms ist eine ausgesprochen polyglanduläre Störung, weil hier das führende Organ gleichsam sich Übergriffe erlaubt, wenn auch die hauptsächlich auf die Wirbelsäule beschränkte Osteoporose so sehr im Vordergrund steht, daß Askanazy und Rutishauser das Krankheitsbild als „osteoporotische Fettsucht“ bezeichnet haben. Sonst aber besteht dort auf Kopf und Stamm beschränkte Fettsucht, Genitalhypoplasie, Glykosurie, Hypertension, Akrocyanose; man kann von „hypophysärer Plethora“ sprechen; ferner Hirsutismus; im Blut keine Kalkvermehrung, wohl aber Vermehrung der Cholesterinester. Keine Kalkverschleppung. Bei Cushing'scher Krankheit gibt es bisher nur eine Behandlung, die Röntgenbestrahlung der Hypophyse. Bei der monoglandulären Krankheit der *Ostitis fibrosa generalisata* muß man das überheblich gegen die Regulation der Hypophyse und des C. N. S. sich gleichsam auflehrende untergeordnete Organ, die Epithelkörper, unmittelbar angehen.

Herr W. Heubner (Berlin)

weist auf den gegenüber dem Parenchym der Organe relativ hohen Gehalt der Grundgewebe an Natrium hin.



Herr H. Bernhardt (Berlin):

Im Anschluß an die Darlegungen von Hoff möchte ich über eine etwa 23jährige Patientin berichten, die mir vor Jahren wegen Tbc.-Verdaches zugesandt wurde, bei der sich aber eine typische hypophysäre Kachexie zeigte. Durch Vorderlappentherapie konnte der Zustand gebessert werden. Einige Zeit später kam es bei ihr zu mehreren Spontanfrakturen. Sie wurde bettlägerig und das Allgemeinbefinden verschlechterte sich stark. Schließlich kam sie — etwa 1½ Jahre später — wieder in die Klinik und bot jetzt das Bild einer schweren Osteodystrophia fibrosa Recklinghausen. Sie wog nur noch etwa 30 kg. Ein operativer Eingriff konnte ihr leider nicht mehr zugemutet werden. Die Obduktion ergab ein ziemlich großes Nebenschilddrüsenadenom und einen kleinen Hypophysentumor, über dessen Natur leider nichts gesagt werden kann, da das Material durch einen unglücklichen Zufall verloren ging (siehe auch Klin. Wschr. 1930, 399—401).

Herr Lothar Klotz (Köln):

Zum Vortrag von Herrn Linneweh möchte ich bemerken, daß er in seinen Ausführungen nicht berücksichtigt hat, ob bei der progressiven Muskeldystrophie eine allgemeine oder eine lokale Stoffwechselstörung vorliegt. Ich möchte sogar annehmen, daß er eine vorwiegend allgemeine Stoffwechselstörung für wahrscheinlich hält.

Auf meiner Krankenhausabteilung haben wir uns mit der Glykokollbehandlung befaßt und gefunden, daß Glykokoll durch tierische Membranen hindurch dialysiert, besonders gut aber mit Hilfe des elektrischen Stromes (Elektrophorese). Durch diese Elektrophorese mit Glykokoll hat mein Mitarbeiter H. Rutenbeck bei lokaler Anwendung auf die geschädigte Muskulatur eines an progressiver Muskeldystrophie erkrankten Patienten auch eine lokale Besserung im Sinne einer Volumenzunahme und Kräftevermehrung erzielen können.

Das heißt: der rechte Oberschenkel einer progressiven Muskeldystrophie wurde in einem Zeitraum von nur 6 Wochen durch diese Glykokoll-Elektrophorese durch eine Umfangzunahme von 2 cm und eine Kräfteverbesserung von 200% beeinflusst, während der unbehandelte linke Oberschenkel dagegen nur eine belanglose Verbesserung erfuhr, die wir auf den Glykokolleinstrom in den allgemeinen Kreislauf zurückführen.

Abgesehen davon, daß diese elektrophoretische Applikation viel wirtschaftlicher ist als jene per os, so erscheint uns auch die elektrophoretische Behandlung mit Glykokoll in der Zeiteinheit mehr zu leisten als die per os-Behandlung, was ja auch wieder für eine lokale Stoffwechselstörung der progressiven Muskeldystrophie sprechen dürfte.

Herr Thomas (Leipzig):

1. Die Hipursäurebildung beweist nur, in welchem Umfang die Niere Glykokoll nachliefern kann, nichts über den Vorrat von Glykokoll im Muskel. Die histologischen Untersuchungen von Muskelschnitten vor und nach der Behandlung mit Glykokoll zeigen, daß der Querschnitt der Fasern zugenommen hat, also offenbar ihr Eiweiß sich regeneriert hat. 2. Die indirekte Kreatinbestimmung als Kreatinin ist weit ab vom Idealen, Herr Linneweh hat darin recht und man sollte das Kreatin in Substanz fassen, das ist aber auch uns nicht gelungen und noch nicht möglich. Die Langsche direkte Bestimmung von Kreatin muß erst besser durchgearbeitet werden, bevor sie sich vielleicht auf den Harn anwenden läßt. Damit sind wir beschäftigt.

Herr Jung (Basel):

Bei einer Patientin mit parathyreopriver Tetanie, die ante partum starb, trotzdem sie einige Tage hindurch Epithelkörperchenhormon erhalten hatte, zeigte sich in allen Geweben sowohl der Mutter, wie auch des Kindes ein stark erhöhter Calciumgehalt.

Herr F. Hoff (Königsberg i. Pr.):

Herrn Geheimrat Jamin bin ich dankbar, daß er die Unterschiede zwischen dem Krankheitsbild von Cushing bei basophilem Adenom der Hypophyse und dem von mir beschriebenen Krankheitsfall hervorgehoben hat. Gewiß bestehen diese Unterschiede; in meinem Fall fehlten Behaarung, Fettsucht, Hyperglykämie, Keimdrüsenatrophie, die dem Morbus Cushing eigen sind. Herr Bernhardt versteht mich falsch, wenn er meint, daß ich meinen Fall und den Morbus Cushing in völlige Parallele setze. Die Parallele besteht lediglich darin, daß ich Beziehungen zwischen Hypophyse und Epithelkörpern in ähnlicher Weise annehme, wie beim Krankheitsbild von Cushing Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennieren und vielleicht Epithelkörpern, oder bei anderen Krankheitsbildern Wechselwirkungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse bzw. Keimdrüsen bestehen. Im übrigen ist mein Fall eine Ostitis fibrosa generalis infolge Epithelkörperhyperplasie und damit etwas anderes, als der Morbus Cushing.

## Namenverzeichnis

### der Vortragenden und der Diskussionsredner.

(Die Seitenzahlen der Originalvorträge sind halbfett, die der Aussprachen in gewöhnlichen Typen gesetzt, die Referate sind durch ein eingeklammertes (R) gekennzeichnet.)

- B**andow, F., Herzfehler und Pneumothorax 266. — Nervöse Grundumsatzsteuerung und Temperatursinnesorgane der Haut 230.
- B**ennhold, H., Über gezielte Transporte verschiedener Medikamente vom Injektionsort zum Erfolgsorgan (Evipan, Salvarsan, Atebrin, Trypflavin) 378.
- B**ernhardt, Hermann, Zur Frage der Nebennierenrindenextrakte 343. — Hypophysäre Kachexie und Ostitis fibrosa 458.
- B**ethe, A., Plastizität des Nervensystems 217.
- B**echer, Erwin und Elisabeth Tönges: Myodegeneratio angiospastica beim blassen Hochdruck 236.
- B**ohnenkamp, Methodik der Hämoglobinbestimmung 371. — Sympatolinfusionen beim Kollaps 266.
- B**remer, F. W., Heredodegeneration oder pathogene Erbinheiten 98.
- B**runs, O., Über den Einfluß von Atmungsstörungen auf Lungen- und Kreislauf 259.
- B**uschbeck, Ovarialhormontherapie 335.
- B**utenandt, A., Über die Physiologie und Chemie der Sexualhormone (R) 276.
- B**ürger, Max, Die chemischen Altersveränderungen im Organismus und das Problem ihrer hormonalen Beeinflußbarkeit 314. — Lipoidbelastungsproben 361.
- B**ürker, Methodik der Hämoglobinbestimmung 369.
- B**üttner, H. E., Zur Frage der Standardisierung der Blutfarbstoffbestimmungen und Zählung der roten Blutkörperchen 363. — Ovarialfunktion und Stoffwechsel 233.
- C**urschmann, Hans, Über Diverticulosis des Darmes 337.
- C**urtius, Friedrich, Die Bedeutung der Erbanlage für exogene Nervenkrankheiten 84.
- D**ennig, Helmut, Über die Wirksamkeit verschiedener Jodmengen und -verbindungen auf die Basedowsche Krankheit und über die Grenzen der Jodbehandlung 273.
- D**iehl, Karl, Vererbung von Lungenkrankheiten 79.
- F**ischer, Eugen, Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen (R) 9.
- F**oerster, O., Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem (R) 117.
- G**abbe, E., Regulatorische Bedeutung der großen Arterien 265. — Vitamin C-Gehalt im Blut bei Infektionen 438.
- G**agel, O., Rankenneurome bei zwei Geschwistern 113.
- G**rafe, Stoffwechselsteigerung durch Vitamin C 438.
- H**anhart, E., Über die Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien 91.
- H**ans, Hans, Ein neues, sehr einfaches und doch sehr wirksames Verfahren zur künstlichen Beatmung 228.

- Hegler, C., Ansprache 382.  
Heilmeyer, Methodik der Hämoglobinbestimmung 370.  
Herbst, Robert, Kreislaufstudien beim Morbus Basedow 270.  
Hess, Fr. O., Über allgemeine Xanthomatose 355.  
Hess, W. R., Plastizitätslehre und Lokalisationsfrage 212. — Schlußwort 217.  
Hessel, Georg und Hans Maier-Hüser: Über das Renin, einen körpereigenen kreislaufwirksamen Stoff 347.  
Heubner, Atheromatose und Jodbehandlung 363. — Natriumgehalt der Gewebe 457.  
Heymer, A. und J. Jacobi: Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bei Herzfehler und Pneumothorax 257.  
Hoff, Ferdinand, Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage des Kalkhaushaltes 441. — Schlußwort 459.
- J**acobi, J. und A. Heymer: Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bei Herzfehler und Pneumothorax 257.  
Jahn, Dietrich, Die Beziehungen des Kreatins zum Kohlehydratstoffwechsel 455.  
Jamin, F., Cushingsche Krankheit und Ostitis fibrosa 457.  
Jung, Epithelkörperdarreichung und Kalkgehalt der Gewebe 458.  
Jürgens, Rudolf, Über erbliche Thrombopathien 104.
- K**alk, Heinz, Krankheitsbild der paroxysmalen Hypertension und Hochdruckproblem 351. — Nebennierenmarktumoren (Schlußwort) 363. — Nebennierenrindenextrakte bei hypophysärer Kachexie 359.  
Klotz, L., Glykokolliontophorese bei Muskeldystrophie 458.  
Koch, Eb., Der sogenannte Entzüglungshochdruck 230.  
Kommerell, Burkhard, Cholecystographie mit Detailstudium 372.  
Kreitmair, Natürliches und künstliches Vitamin D 439.  
Kühnau, Joachim, Der Mechanismus der Vitaminwirkungen (R) 415.
- L**ange, Fritz, Das Herz bei Arteriosklerose 239.  
Lucke, Hans, Nebenniere und Wachstum 341.  
Luxenburger, Hans, Vordringliche Tagesfragen auf dem Gebiete der psychiatrischen Erbliehkeitsforschung 88.  
Linneweh, W., Stoffwechselstudien bei progressiver Muskeldystrophie 452.
- M**aier-Hüser, Hans und Georg Hessel: Über das Renin, einen körpereigenen kreislaufwirksamen Stoff 347.  
Mark, Robert E., Zur reflektorischen Steuerung des Kreislaufs bei Stellungs- und Haltungsänderungen des Körpers 231.  
Meyer, Fritz, Mikrogasanalyse als neue klinische Untersuchungstechnik 376.  
Müller, Hans-Robert, Klinische Beiträge zur Lokalisationslehre der Hirntumoren 220.
- N**aegeli, Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten (R) 54.  
Nissen, Karl, Über den Erbgang der Myotonia congenita 108.  
Niessl von Mayendorf, Lokalisationsprinzip im Nervensystem 217.  
Nitschke, Rachitis und Schilddrüse 437.
- O**berdisse, K., Klinische Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Sympatol 262.  
Oehme, Hypophysenbestrahlung bei Basedowscher Krankheit 275.
- P**aal, Hermann, Über die Beeinflussung des Stoffwechsels überlebender Säugetiergewebe durch die Schilddrüse 267.  
Pannhorst, R., Die erbliche Diabetesanlage 101.

- R**atschow, M., Klinische und experimentelle Befunde zur rheumatischen Arteriitis 250. — Follikulin- und Androkininausscheidung 336.
- Regelsberger, H., Über die vegetativ-nervöse Beeinflussung des Stoffwechsels bzw. des Grundumsatzes 226.
- Rietschel, Rachitis und Schilddrüse. Vitamin C-Depot beim Säugling 437.
- Rominger, Erich, Die Bedeutung des D-Vitamins für Stoffwechsel und Ernährung (R) 399.
- Rostoski, Ein neues Hämoglobinometer 365. -- Schlußwort 372.
- S**chellong, F., Grundsätzliches zur Bewertung des klinischen Elektrokardiogramms 242.
- Schilling, Methodik der Hämoglobinbestimmung 371.
- Schittenhelm, A., Eröffnungsrede 1. — Basedowbehandlung 275. — Thyroxin und Stoffwechselsteigerung 275. — Proviron- und Progynontherapie 335. — Ansprache bei der gemeinsamen Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin mit der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 380. — Schlußwort 440.
- Schlomka, Q-R-S-Komplex bei Arbeitsbelastung 247.
- Schretzenmayr, A., Über die regulatorische Bedeutung der großen Arterien 248.
- Schröder, Robert, Die normale und krankhafte Ovarialfunktion (R) 295.
- Schulten, Methodik der Hämoglobinbestimmung 369.
- Siebke, Harald, Die Verwertung der Sexualhormone in der Therapie 308.
- Slauck, Experimentelle Ergebnisse von Gehirn-Rückenmarksschädigungen und ihre Anwendungsmöglichkeiten für die Klinik 223.
- Stapp, Wilhelm, Der gegenwärtige Stand der Vitaminlehre (R) 384.
- Szent-Györgyi, A., Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C (R) 426.
- T**hiel, Sauerstoffaufnahme bei Exspirationssterosierung 266.
- Thomas, Hippursäurebildung bei Muskeldystrophie. Kreatinbestimmungsmethoden 458.
- Tiemann, Dosierung der Nebennierenrindenpräparate 360.
- Toenniessen, Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Tuberkulosekranken und darauf gegründete kombinierte Therapie mit Tebeprotin und Titrosalzdät 447.
- Tönges, Elisabeth und Erwin Becher: Myodegeneratio angiospastika beim blassen Hochdruck 236.
- Tönnis, W., Erfahrungen in der Erkennung und Behandlung intrakranieller Geschwülste 218.
- V**erschuer, O., Frhr. v., Allgemeine Erbpathologie (R) 35.
- Vogel, H. gen. Eysern, Vitamine und Hochgebirge 436.
- Volhard, Nebennierentumoren und essentielle Hypertension 361.
- W**eitz, Die Vererbung der Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren 73.
- Z**inn, W., Dankesworte an Prof. Schittenhelm 440.

## Sachverzeichnis.

- Allelie, multiple, beim Menschen: Fischer 14.  
Allergien, alimentäre: Hanhart 94.  
Altersveränderungen, chemische, im Organismus und das Problem ihrer hormonalen Beeinflußbarkeit: Bürger 314; Heubner 363.  
Aortensklerose beim Entzügelungshochdruck: F. Koch 230.  
Arterien, Regulatorische Bedeutung der großen —: Schretzenmayr 248; Gabbe 256.  
Arteriitis, rheumatische. Klinische und experimentelle Befunde: Ratschow 250.  
Arteriosklerose und Herz: F. Lange 239.  
Ascorbinsäure und Vitamin C: Szent-Györgyi 426.  
Atheromatose und Jodbehandlung: Heubner 363.  
Atmung, nervöse Lokalisation: Foerster 201.  
Atmungsstörungen, Einfluß auf Lungen und Kreislauf: Bruns 259; Thiel 266.  
Asthma, Vererbung: Hanhart 93.  
Avitaminosen: Stepp 388; Kühnau 417.
- B**asedowsche Krankheit, Kreislaufstudien: Herbst 270.  
— — und Hypophysenbestrahlung: Oehme 275.  
— — und Wirksamkeit verschiedener Jodmengen und -verbindungen: Dennig 273; Schittenhelm 275.  
Beeinflussung des Stoffwechsels überlebender Säugetiergewebe durch die Schilddrüse: Paal 267.  
Blutfarbstoffbestimmungen, Standardisierung: Büttner 363; Schulten 368; Bürker 369; Heilmeyer 370; Bohnenkamp 371; Schilling 371; Rostowski 372.  
Bronchiektasien, Vererbung: Diehl 80.
- C**holecystographie mit Detailstudium: Kommerell 372.  
Corpus-luteum-Hormon: Butenandt 286; Siebke 312.
- D**iabetesanlage, erbliche: Pannhorst 101.  
Dystrophia musculorum progressiva und Erblehre: v. Verschuer 43.  
Divertikulosis des Darmes: Curschmann 337.
- E**lektrokardiogramm, Grundsätzliches zur Bewertung: Schellong 242; Schlomka 247.  
Entzündung und Kochsalzgehalt der Nahrung: Toenniessen 447.  
Entzügelungshochdruck, der sogenannte: E. Koch 230.  
Erbanlage und exogene Nervenkrankheiten: Curtius 84.  
Erbeinheiten, pathogene oder Heredodegeneration: Bremer 98.  
Erblehre, Anwendung auf den Menschen: Fischer 9.  
Erblichkeitsforschung, psychiatrische: Luxenburger 88.  
Erbkrankheiten beim Menschen: Naegeli 61.  
— Wesen und Entstehung: Naegeli 54.  
— Erbpathologie, allgemeine: v. Verschuer 35.  
— klinische innerer und Nervenkrankheiten: Naegeli 54.  
Erfahrungen in der Erkennung und Behandlung intrakranieller Geschwülste: W. Tönnis 218.  
Eugenik: Fischer 13.  
Extrapyramidale Rindenfelder: Foerster 142.

- F**ollikelhormon, Physiologie: Butenandt 284.  
 — Therapie: Siebke 308.
- G**ehirn- und Rückenmarksschädigungen, experimentelle Ergebnisse und ihre Anwendungsmöglichkeit für die Klinik: Slauck 223.  
 Gene des Wachstums: v. Verschuer 47.  
 — ihre Mutation und Konstanz: Fischer 29.  
 — Penetranz: v. Verschuer 40.  
 — phänotypische Manifestierung: v. Verschuer 35.  
 Genotypische Varianten, Mutationen, Erbkrankheiten beim Menschen: Naegeli 61.  
 Glykokoll und Muskeldystrophie: Linneweh 452; Klotz 458; Thomas 458.  
 Grundumsatzbeeinflussung, reflektorische — durch Temperaturreize: Bandow 230.
- H**ämoglobinometer, Neues: Rostoski 365; Bürker 369; Heilmeyer 370; Bohnenkamp 371; Schilling 371.  
 Heredodegeneration oder pathogene Erbinheiten: Bremer 98.  
 Herz bei Arteriosklerose: F. Lange 239.  
 Herzfehler und Pneumothorax, experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen: Jacobi und Heymer 257.  
 Heufieber, Vererbung: Hanhart 93.  
 Hirnstamm und Psyche: Foerster 208.  
 Hirntumoren, Erkennung und Behandlung: W. Tönnis 218.  
 — klinische Beiträge zur Lokalisationslehre: H. R. Müller 220.  
 Hirnzentren und Lokalisationsprinzip: Foerster 126.  
 Hochdruck, blasser und Myodegeneratio angiospastika: Becher u. Tönges: 236.  
 Hochdruckproblem und paroxysmale Hypertension: Kalk 354, 363; Volhard 361.  
 Hormonale Beeinflußbarkeit der chemischen Altersveränderungen im Organismus: Bürger 314.  
 Hormone und Vitamine: Kühnau 424.  
 Hypertension, paroxysmale und Hochdruckproblem: H. Kalk 354, 363; Volhard 361.  
 Hyperthermie, nervöse Lokalisation: Foerster 203.  
 Hypophysenvorderlappenhormone, gonadotrope: Butenandt 277; Siebke 313.
- I**diiosynkrasien, Vererbung der Anlagen zu —: Hanhart 91.  
 Intrakranielle Geschwülste, Erfahrungen in der Erkennung und Behandlung: W. Tönnis 218.
- J**odbehandlung des M. Basedow: Dennig 273; Schittenhelm 275.
- K**alkhaushalt, klinische und experimentelle Beiträge: F. Hoff 441, 459; Bernhardt 458; Jamin 457; Jung 458.  
 Kleinhirn und Lokalisationsprinzip: Foerster 156.  
 Klinische Beiträge zur Lokalisationslehre der Hirntumoren: H. R. Müller 220.  
 Konduktoren, Bedeutung im Erbgang: Naegeli 59.  
 Kreatin und Kohlehydratstoffwechsel: D. Jahn 455.  
 Kreislaufkrankheiten, Vererbung: Weitz 73.  
 Kreislaufstudien beim Morbus Basedow: R. Herbst 270.  
 Künstliche Atmung, neues Verfahren: Hans Hans 228.

- L**etalfaktoren, Bedeutung: Fischer 26.  
Liquor cerebrospinalis, Säuerung und Alkalisierung: Slauck 223.  
Lipoidbelastungsproben: Bürger 361.  
Lokalisation der Sehnenreflexe: Foerster 138.  
Lokalisationsprinzip im Nervensystem, Bedeutung und Reichweite:  
Foerster 117.  
Lungenkrankheiten, Vererbung: Diehl 79.
- M**agersucht, hypophysäre. Behandlung mit Nebennierenrindenextrakten:  
Kalk 359.  
Mikrogasalanalyse als neue klinische Untersuchungstechnik: F. Meyer 376.  
Mineralstoffwechsel bei Tuberkulösen und Therapie mit Tebeprotin und  
Titrosalzdiät: Toenniessen 447; Heubner 457; Jung 458.  
Muskeldystrophie, progressive und Stoffwechsel: Linneweh 452; Klotz  
458; Thomas 458.  
Mutationen, Genotypische Varianten und Erbkrankheiten: Naegeli 61.  
Mutation der Gene: Fischer 29.  
Myodegeneratio angiospastika beim blassen Hochdruck: Becher und  
Tönges 236.  
Myotonia congenita, Erbgang: Nissen 108.
- N**ebennierenrindenextrakte, zur Frage der —: H. Bernhardt 343;  
Kalk 359; Tiemann 360; Nonnenbruch 360.  
Nervenkrankheiten und Bedeutung der Erbanlage: Curtius 84.  
— — klinische Erbpathologie: Naegeli 54.  
Nervenstämme, innere Topographie: Foerster 120.  
Nervensystem und Lokalisationsprinzip: Foerster 117.  
Nierenkrankheiten, Vererbung: Weitz 77.  
Nebenniere und Wachstum: H. Lucke 341.
- O**berflächenspannung und Vitamine: Kühnau 420.  
Osteomalacie und Vitamin D: Rominger 411.  
Ostitis fibrosa generalisata: Hoff 441; Jamin 457.  
Ovarialfunktion, normale und krankhafte: R. Schröder 295; Büttner 333;  
Buschbeck 335.  
Ovarialhormone, Physiologie: Butenandt 284.  
— Therapie: Siebke 308.
- P**allidum und Lokalisationsprinzip: Foerster 155.  
Plastizität des Nervensystems: Foerster 159.  
Plastizitätslehre und Lokalisationsfrage: W. R. Hess 212; Niessl von  
Mayendorf 217; A. Bethe 217; W. R. Hess 217.  
Pneumothorax und Herzfehler, experimentelle Untersuchungen und  
klinische Beobachtungen: Jacobi und Heymer 257.  
Polydaktylie, erbbiologische Bedeutung: v. Verschuer 41.  
Proviron- und Progynonbehandlung: Schittenhelm 335.  
Psyche und Hirnstamm: Foerster 208.  
Psychiatrische Erblichkeitsforschung. Vordringliche Tagesfragen: Luxen-  
burger 88.
- B**achitis und Schilddrüse: Rietschel 437; Nitschke 437; Rominger 439.  
— — Vitamin D: Rominger 405.  
Rankenneurome bei zwei Geschwistern: Gagel 113.  
Rasse und Erbanlage: Fischer 30.  
Rassenhygiene: Fischer 13.  
Rassenkrankheiten: Fischer 31.



Regulatorische Bedeutung der großen Arterien: Schretzenmayr 248.  
 Renin, ein körpereigener kreislaufwirksamer Stoff: G. Hessel und H. Maier-Hüser 347.

**S**ehnenreflexe, Lokalisation: Foerster 138.

Sexualhormone, Bestimmung im Harn: Ratschow 336.

— Physiologie und Chemie: A. Butenandt 276.

— und Stoffwechsel: Büttner 333.

— Verwertung in der Therapie: H. Siebke 308.

Schilddrüse und Einfluß auf Stoffwechsel überlebender Säugetiergewebe: Paal 267; Schittenhelm 275.

Schizophrenie und Erblehre: v. Verschuer 44.

Standardisierung der Blutfarbstoffbestimmungen und Zählung der roten Blutkörperchen: H. E. Büttner 363; Schulten 368; Bürker 369; Heilmeyer 370; Bohnenkamp 371; Schilling 371; Rostoski 372.

Stellungs- und Haltungsänderungen des Körpers und reflektorische Kreislaufsteuerung: Mark 231.

Sterine und Sexualhormone: Butenandt 291.

Steuerung des Kreislaufs, reflektorische, bei Stellungs- und Haltungsänderungen des Körpers: Mark 231.

Stoffwechselstörungen, Vererbung von —: Fischer 26.

Stoffwechsel und Grundumsatz, vegetativ-nervöse Beeinflussung: Regelsberger 226; Bandow 230.

— — Sexualhormone: Büttner 333.

— — Vitamine: Kühnau 421.

— — Vitamin C: Grafe 438.

Schwermetalle und Vitamine: Kühnau 423.

Sympatol, Klinische Untersuchung über die Kreislaufwirkung: Oberdisse 262; Bohnenkamp 266.

**T**estikelhormone: Butenandt 281; Siebke 313.

Thermoregulation, nervöse Lokalisation: Foerster 203.

Thrombopathien, erbliche: Jürgens 104, 105.

Titersalzdiät bei Tuberkulösen: Toenniessen 447; Heubner 457.

Transporte, gezielte, verschiedener Medikamente vom Injektionsort zum Erfolgsorgan: H. Bennhold 378.

Tuberkulose der Lunge, Vererbung: Diehl 83.

**U**rticaria, Vererbung: Hanhart 93.

**V**egetativ-nervöse Beeinflussung des Stoffwechsels bzw. des Grundumsatzes: Regelsberger 226; Bandow 230.

Vererbung der Anlagen zu Idiosynkrasien: Hanhart 91.

— — Diabetesanlage: Pannhorst 101.

— — Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren: Weitz 73.

— — Myotonia congenita: Nissen 108.

— — Rippen- und Wirbelvarietäten: Fischer 21.

— — Thrombopathien: Jürgens 104.

— von Lungenkrankheiten: Diehl 79.

Vitamin C, medizinische und biologische Bedeutung: Szent-Györgyi 426; Grafe 438; Gabbe 438.

Vitamin D, Bedeutung für Stoffwechsel und Ernährung: Rominger 399; Rietschel 437; Nitschke 437; Kreitmair 439.

— künstliches und natürliches: Kreitmair 439.

— und Rachitis: Rominger 405.

Vitamine und Hormone: Kühnau 424.

Vitaminlehre, der gegenwärtige Stand: Stepp 384.

Vitaminreichtum im Hochgebirge: Vogel-Eysern 436.

Vitaminwirkungen, Mechanismus: Kühnau 415.

**W**achstum, erbliche Bedingtheit: v. Verschuer 47.

— und Nebenniere: H. Lucke 341.

Wirksamkeit verschiedener Jodmengen und -verbindungen auf die Basedowsche Krankheit und über die Grenzen der Jodbehandlung: Dennig 273; Schittenhelm 275.

**X**anthomatosis, allgemeine: O. Hess 355; Bürger 361.

**Z**elloxydationen und Vitamine: Kühnau 422.

Zwillingsforschung: v. Verschuer 36.

— und Diabetesanlage: Pannhorst 101.

**Allgemeine Konstitutionslehre** in naturwissenschaftlicher und medizinischer Betrachtung. Von **O. Naegeli**, o. ö. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Zweite Auflage. Mit 32 zum Teil farbigen Abbildungen. VII, 190 Seiten. 1934. RM 15.—; gebunden RM 16.20

---

**Einführung in die menschliche Erbliehkeitslehre und Eugenik.**

Von Dr. phil. et med. **K. Saller**, Privatdozent der Anatomie, Assistent am Anatomischen Institut der Universität Göttingen. Mit 82 Abbildungen. V, 307 Seiten. 1932. RM 24.—; gebunden RM 25.80

---

**Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungspathologie des Menschen.** Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.

Von Dr. **Hermann Werner Siemens**, Privatdozent für Dermatologie an der Universität München. Zweite, umgearbeitete und stark vermehrte Auflage. Mit 94 Abbildungen und Stammbäumen im Text. IX, 286 Seiten. 1923. RM 12.—*

---

**Die Zwillingspathologie.** Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Von Dr. **Hermann Werner Siemens**, Privatdozent für Dermatologie an der Universität München. Mit 14 Abb. IV, 103 S. 1924. RM 3.75*

---

**Leitfaden der Anthropologie.** Von Dr. phil. et med. **K. Saller**, Privatdozent der Anatomie, Assistent am Anatomischen Institut der Universität Göttingen. Mit 128 Abb. IV, 284 Seiten. 1930. RM 24.—; geb. RM 25.80*

---

**Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung.**

Von Professor Dr. **E. Grafe**, Direktor der Medizinischen und Nerven-klinik der Universität Würzburg. („Fachbücher für Ärzte“, Band XIV.) Mit 34 Abbildungen und 56 Tabellen. XI, 519 Seiten. 1931. Gebunden RM 29.60*

---

**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*

---

**Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände.** Bearbeitet

von **W. Fischer**, Rostock, **P. György**, Heidelberg, **B. Kihn**, Erlangen, **C. H. Lavinder**, New York, **B. Nocht**, Hamburg, **V. Salle**, Berlin, **A. Schittenhelm**, Kiel, **J. Shimazono**, Tokyo, **W. Stepp**, Breslau. Herausgegeben von **W. Stepp** und **P. György**. (Aus Enzyklopädie der klinischen Medizin, Spezieller Teil.) Mit 194 z. T. farbigen Abbildungen. XII, 817 Seiten. 1927. RM 66.—*

---

**Die weiblichen Sexualhormone** in ihren Beziehungen zum

Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen. Von **Dr. C. Clauberg**, Privatdozent an der Universitäts-Frauenklinik Königsberg i. Pr. Mit 103 Abbildungen. VI, 191 Seiten. 1933. RM 22.—

---

* Auf die Preise der vor dem 1. Juli 1931 erschienenen Bücher wird ein Notnachlaß von 10% gewährt.