

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

**A. CZERNY · FR. MÜLLER · M. v. PFAUNDLER
A. SCHITTENHELM**

REDIGIERT VON

**M. v. PFAUNDLER
MÜNCHEN**

**A. SCHITTENHELM
MÜNCHEN**

EINUNDFÜNFZIGSTER BAND

MIT 110 ABBILDUNGEN



**BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1936**

ISBN-13:978-3-642-88837-3 e-ISBN-13:978-3-642-90692-3
DOI: 10.1007/978-3-642-90692-3

ALLE RECHTE, INSBESONDERE
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,
VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1936 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1936

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. TIMMERMANS, Dr. F. D. Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens	1
II. MANES, Dr. J. H. Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren. Mit 6 Abbildungen	40
III. BRUGSCH, Dr. J. Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels	86
IV. RAAB, Dozent Dr. W. Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen. Mit 36 Abbildungen	125
V. EPPINGER, Professor Dr. H. Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes. Mit 17 Abbildungen	185
VI. KAUNITZ, Dr. H. Transmineralisation und vegetarische Kost. Mit 8 Abbildungen	218
VII. TIEMANN, Professor Dr. F. Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie). Mit 3 Abbildungen	323
VIII. FIESCHI, Privatdozent Dr. A. Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme	386
IX. FONIO, Privatdozent Dr. A. Die Hämophilie. Mit 6 Abbildungen	443
X. BENEDETTI, Professor Dr. P. Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken. Mit 31 Abbildungen	531
XI. KERPEL-FRONIUS, Dr. E. Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie. Mit 3 Abbildungen	623
Namenverzeichnis	702
Sachverzeichnis	724

Ein Generalregister für die Bände 1—25 befindet sich in Band 25 und für die Bände 26—50 in Band 50.

I. Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens.

Von

F. D. TIMMERMANS-Köln-Rodenkirchen a. Rh.

Inhalt.

	Seite
Literatur	1
Einleitung	2
Anatomie und Physiologie des Processus vermiformis	4
Das appendicitische Krankheitsgeschehen	12
Die konstitutionelle Appendicitisbereitschaft	13
Das örtliche Krankheitsgeschehen auf dem Boden lymphopathischer Disposition	19
Der appendicitische Infekt	21
Die habituelle Appendicitisbereitschaft	27
Diagnose und Therapie	36
Zusammenfassung	38

Literatur.

- ABRIKOROFF: Über allergische Veränderungen der Blutgefäße im Bereich lokaler entzündlicher Prozesse. *Virchows Arch.* **295**, 4, 669 (1935).
- ASCHOFF: Die Wurmfortsatzentzündung. Jena: Gustav Fischer 1908.
- Über rudimentäre Appendicitis. *Beitr. path. Anat.* **77**, 141 (1923).
- Der appendicitische Anfall, seine Ätiologie und Genese. Berlin: Julius Springer 1930.
- BIRK, E. (Schanghai): Rezidivieren des appendicitischen Anfalles. *Arch. klin. Chir.* **176**, 4.
- CHRISTELLER: Wurmfortsatzentzündung. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, 2, S. 429. Berlin 1929.
- GÜNDEL, PAGEL, SÜSSBRUCH: Untersuchungen zur Ätiologie der Appendicitis und post-appendiculären Peritonitis. *Beitr. path. Anat.* **91**, 399 (1933).
- JAFFÉ: Paraffinum der Appendix. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 508.
- KEMAL: Appendicitis in der Türkei. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 504.
- KODOMA (Japan): Über Achsendrehung des Wurmfortsatzes. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1886 (Ref.).
- RICKER: Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie). Berlin: Julius Springer 1924.
- RÖSSLE: Die Beweglichkeit des Wurmfortsatzes. *Beitr. path. Anat.* **77**, 121 (1923).
- RUF: Die Appendicitis im Lichte der RICKERSchen Gefäßnerventheorie. *Beitr. path. Anat.* **75** (1926).
- SCHUM: Einige Bemerkungen zum Kapitel der Blinddarmentzündungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 337.
- TIMMERMANS: Wurmkrankheiten. *Jkurse ärztl. Fortbildg., Juni-H.* **1935**, 38f.
- TITONE (Leotta): *Zbl. Chir.* **1933**, Nr 46; **1934**, Nr 7.
- WESTPHAL: Appendicitis und Kotsteine als Folge gestörter Appendixfunktion. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 499, 600.

Einleitung.

Die vorliegenden Untersuchungen verdanken ihr Entstehen der klinischen Beobachtung und der Erfahrung, daß wir in das Verständnis eines Krankheitsbildes erst dann tiefer vordringen, wenn wir uns von der Befangenheit der Beurteilung lediglich des erkrankten Organes freimachen und die Erkrankung des Organes verstehen aus einer Funktionsstörung im Zusammenspiele von Organgruppen. Was hier für die Erkrankungen am Processus vermiformis sich als fruchtbar sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht erwiesen hat, gilt auch für andere Krankheitsgeschehen. Beeindruckt von einer Reihe mißverständener „Magenfälle“, die mir zur Behandlung überwiesen wurden, möchte ich diesen Gedanken durch Erwähnung der hier gültigen Zusammenhänge veranschaulichen.

Die Erkenntnis der funktionellen Zusammengehörigkeit verschiedener Organe läßt das Ulcus duodeni und das Ulcus ventriculi in ganz anderem Lichte erscheinen und erst verstehen lernen und das bedeutet behandeln lernen. Wir sollten hier das Krankheitsbild des „Thyreo-Kardio-Gastro-Duodenalen Syndroms“¹ aufstellen, sehen wir doch immer wieder mit absoluter Regelmäßigkeit, daß z. B. das Ulcus duodeni vergesellschaftet ist mit einem Hyperthyreoidismus. Erst auf dem Boden thyreotoxischer Dysfunktion des nervösen Apparates sind die Bedingungen zur Entwicklung des Ulcus duodeni und der Begleitgastritis gegeben. Daß dieses ätiologische Verständnis für die Therapie von Bedeutung ist, wird klar, wenn man sich der überkommenen Therapie erinnert, wo versucht wird, die Hypersekretion unter anderem durch reichliche Eiweißgaben zu dämpfen. Symptomatisch möchte es gelingen, durch eine fleischreiche Diät Besserung zu erzielen; bei ätiologischer Betrachtung kann eine solche Besserung nur als halber Erfolg gewertet werden, denn eine fleischreiche Ernährung muß zur Vermehrung der Thyreotoxikose beitragen, so daß eine solche Therapie Gefahr läuft, in einen Circulus vitiosus hineinzuführen. Es sei hier auch auf Diätuntersuchungen in der Behandlung des Diabetes mellitus hingewiesen. So wenig einheitlich und vielfarbig die Ätiologie ist, so mannigfach muß auch die Therapie gestaltet werden. Eines aber ist einheitlich als Denkfehler in der Therapie aufzufassen: eine allzu symptomatische Herabdrückung der Glykosurie.

Berücksichtigt man, daß diese Glykosurie in einer Insuffizienz der den intermediären Stoffwechsel beherrschenden Organe beruht, so muß doch eine kausal gerichtete Therapie darauf bedacht sein, durch Schonung dieser Organe ihre Regeneration anzubahnen. Die übliche Diabetesdiät, die dem diabetischen Organismus ein Überangebot von tierischem Eiweiß als Nahrung anbietet, verlangt sowohl von der Leber als auch von dem Pankreas eine Plusleistung. Die Erfolge dieser Therapie können nur in der *Unterdrückung der Glykosurie als Mangelercheinung* liegen, die insuffizienten Organe aber müssen eine weitere Beeinträchtigung erfahren, ein Grund für den vielfach infausten Verlauf des kindlichen Diabetes. Aus der Perspektive dieser Diabetesdiät mag es paradox erscheinen, dem diabetischen Stoffwechsel ein Plus an Traubenzucker anzubieten, das aber vertragen wird, wenn durch Streichung der Fleischration, also durch eine streng lacto-vegetabile Diät, eine Entlastung des Stoffwechsels, also eine Schonkost für Leber und Pankreas gereicht wird.

¹ Über das Thyreo-Kardio-Gastro-Duodenale Syndrom werde ich a. a. O. noch berichten.

Mit einer solchen Diät konnte ich überraschende Erfolge, selbst bei schweren Gangränfällen und auch beim kindlichen Diabetes erzielen. In Erinnerung ist mir ein Gangränfall bei einem kachektischen älteren Manne, wo bereits die Amputation als unvermeidlich in Erwägung gezogen wurde, eine etwa 10 cm lange Gangränwunde der Fußsohle innerhalb 3 Wochen sich epithelisierte und ein fortschreitender Prozeß an der 4. Zehe zum Stillstand und zur Abstoßung kam (ohne Insulin). Ich erwähne hier auch den letzten, abgeschlossenen Fall eines 55jährigen Mannes. Am Ende einer 4wöchentlichen Kur erklärte der Patient, sich seit vielen Jahren nicht mehr so wohl gefühlt zu haben, Depressionen, unter denen er psychisch sehr zu leiden hatte, seien geschwunden, Arbeitslust zurückgekehrt, eine diabetische Neuritis, die ihm den beruflichen Gebrauch des rechten Armes unmöglich gemacht hatte, war restlos geschwunden, seine Kohlehydrattoleranz von nicht ganz 4 WBE. auf 10 WBE. gestiegen. Diese Untersuchungen, die ich noch an anderem Orte besprechen werde, zeigen, wie wichtig es für eine erfolgreiche Therapie ist, sich von dem Bilde der Krankheits-symptome oder *des erkrankten Organes* freizumachen.

Nicht das erkrankte Organ, nicht die Ursache und ihre Wirkung, sondern die Organgruppen innerhalb der Ganzheit des Organismus und des krankmachenden Bedingungskomplexes sind der Schauplatz des Krankheitsgeschehens und müssen auch der Schauplatz sein für das ärztliche Denken und Handeln.

Wie hier und auch auf anderen Gebieten der inneren Medizin, so erscheinen solche von dem erkrankten Organ abgerückte Beobachtungen geeignet, auch das Problem der Appendicitis zu befruchten. Waren wir doch bereits in der Diagnose oft unüberwindlich dünkenden Schwierigkeiten gegenübergestellt, so daß auch heute noch mit einem schwankenden Prozentsatz fehloperierter Appendices gerechnet werden muß. Senkung dieses Prozentsatzes bislang gesetzmäßiger Fehldiagnose ist die eine Aufgabe der vorliegenden Untersuchung. Weiterhin aber soll die Indikationsstellung für das operative Handeln sowohl, als auch für die konservative Therapie und diese selbst untersucht werden.

Die Frage nach der Fehldiagnose und dem fehloperierten Processus vermiformis führt in diesem Zusammenhange, wo von den üblichen Quellen einer Fehldiagnose, wie Cholecystitis, Adnexerkrankungen, Typhus, beginnende Pneumonie abgesehen sei, zu einer Untersuchung über die Einheitlichkeit des appendicitischen Krankheitsbildes.

Hierbei hat sich das interessante Ergebnis gezeigt, daß Symptome und Verlauf der Appendicitis von zwei verschiedenen Momenten abhängig sind und damit je nach dem Überwiegen des einen oder anderen zwei Gruppen unterscheiden lassen, nämlich die Appendicitis der Lymphatiker mit vorwiegend akutem Verlaufe und die Appendicopathie der Nichtlymphatiker auf der Basis spastisch-atonischer Motilitätsstörungen des Colons bei habitueller Obstipation der vielfach auch vegetativ Stigmatisierten. So erhält man ein zweifaches Bild appendicitischen Krankheitsgeschehens, das Bild einer lymphopathischen Appendicitis einerseits und das Bild einer enteropathischen Appendicitis andererseits, eine Unterscheidung, die nicht als diagnostische Spitzfindigkeit zur Belastung der an sich oft schon schwierigen Diagnose beiträgt, sondern zur Klärung der Diagnose und insbesondere zur Indikationsstellung zwischen operativem und konservativem Vorgehen.

Über das Krankheitsbild der Appendicitis ist in so mannigfacher Weise geforscht worden, daß man es als geklärt und der weiteren Forschung nicht mehr bedürftig betrachten sollte. Wenn aber der Streit der Meinungen einen Maßstab abgeben kann für die Gültigkeit einer Theorie in dem Sinne, daß dort am meisten gestritten wird, wo die Dinge sich am unklarsten verhalten, so muß man sagen, daß für den Chirurgen die Appendicitis geklärt sein mag, daß sie für den Pathologen in manchen Punkten noch weiterer Klärung bedürftig ist und für den Internisten noch eine Fülle von Problemen enthält.

Dieses liegt in der Eigenart der Appendicitis schlechthin, die dem Chirurgen begegnet mit der fast alleinigen Fragestellung, ob es sich um eine Appendicitis handelt und demgemäß die Operation angebracht sei, die den Pathologen vor die Aufgabe einer vorwiegend morphologischen Klärung der Gewebsveränderungen stellt, die aber dem Internisten erscheint in dem großen Zusammenhange intestinaler und Systemerkrankungen. Hier aber bleibt noch vieles zu sagen übrig, was auch für den Pathologen interessant und für den Chirurgen hinsichtlich der Diagnose und Indikationsstellung von Wichtigkeit ist, liegt doch manches von pathologischer Seite Erforschte noch klinisch unausgewertet in den Archiven.

Anatomie und Physiologie des Processus vermiformis.

Anatomisch kann der Processus vermiformis als ein Abschnitt des Colons aufgefaßt werden. Diese von RÖSSLE vertretene Meinung ist für das Verständnis des appendicopathischen Geschehens ebenso von Wichtigkeit, wie der Hinweis WESTPHALS auf gewisse Ähnlichkeiten zwischen Gallenblase und Wurmfortsatz, d. h. auf Funktionseigentümlichkeiten, die sich beziehen auf die Eigenart beider Organe als Hohlorgane, wodurch gewisse Analogien geschaffen werden. Danach wäre der Processus vermiformis der zu einem Hohlorgan umgebildete distale Abschnitt des cöcalen Colonabschnittes.

Diese Feststellung ist von Bedeutung für das Verständnis der später zu besprechenden enteropathischen Appendicitis, denn sie erklärt die Abhängigkeit des Processus vermiformis von chemischen und physikalischen Zuständen im Colon, so z. B. die Beantwortung von Blähungszuständen des Coecums mit Kontraktionen im Processus vermiformis.

Zu diesen beiden Eigenarten des Processus vermiformis als umgewandeltem, blinden Colonabschnitt und als Hohlorgan gesellt sich eine dritte, der lymphatische Charakter des Gewebeaufbaus. Die Entwicklung des lymphatischen Apparates vollzieht sich nach ASCHOFFS Untersuchungen erst postfetal. Der Processus vermiformis des Neugeborenen ist noch fast frei von lymphatischem Gewebe. Dieses beginnt seine Entwicklung im Säuglingsalter, besonders gegen Ende des ersten Lebensjahres, und zwar in hyperplastischer Form, die im kindlichen Alter ihren Höhepunkt hat, um dann im Laufe der Lebensjahrzehnte eine Involution zu erleiden. Das morphologische Schicksal des Processus vermiformis im Laufe der verschiedenen Lebensjahre ist Gegenstand umfangreicher Untersuchungen gewesen und in klassischer Form von ASCHOFF beschrieben worden, worauf hier Bezug genommen sei.

Da auch heute noch immer wieder die Meinung vertreten wird, es handle sich bei dem Processus vermiformis um ein rudimentäres Organ, so erscheint es an dieser Stelle notwendig, dieser Auffassung unter Hinweis auf die umfang-

reichen, pathologisch-anatomischen Untersuchungen, insbesondere ASCHOFFS, entgegenzutreten, weil sie sonst geeignet ist, den Blick für die tieferen Zusammenhänge im Appendicitisproblem zu trüben. Aber es gibt Irrtümer auch in der Medizin, die, seit Jahrzehnten widerlegt, unausrottbar lebendig bleiben und das ärztliche Denken beeinflussen. Die Argumente für den rudimentären Charakter des Processus vermiformis stützen sich auf die Tatsache der Involution des lymphatischen Apparates, auf die bindegewebigen Veränderungen des interstitiellen Gewebes einschließlich der tieferen Wandschichten und nicht zuletzt auf eine erhöhte Krankheitsbereitschaft.

Über die im Laufe der Lebensalter wechselnden Zustände des lymphatischen Gewebes im Processus vermiformis ist hier zunächst mitzuteilen, daß umfangreiche Schwankungen noch als physiologisch aufzufassen sind, zunächst als funktionelle, den momentanen Bedürfnissen entsprechende, weiterhin im Laufe der Lebensalter als anatomisch-variable, durch abgeänderte, nämlich abnehmende Bedürfnisse. Auf die Variabilität des lymphatischen Gewebes wird später bei Besprechung der Pathologie des Processus vermiformis noch eingehend zurückzukommen sein.

Die bindegewebigen Degenerationserscheinungen sind nicht physiologischer, sondern pathologischer Natur. Schon RIBBERT hat im letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts an 400 Leichen genaue Untersuchungen angestellt und auch die normalen Veränderungen im Laufe der einzelnen Lebensabschnitte beschrieben. Nach dem 20.—30. Lebensjahr setzt eine bindegewebige Degeneration der Mucosa ein unter Schwund der Lymphfollikel.

Die Schrumpfungsvorgänge bestehen in einer Häufigkeit von 20—25%. Meistens beschränkt sich die Obliteration auf das distale Ende, seltener ist der ganze Processus vermiformis, sein mittlerer oder proximaler Teil betroffen. Nach ASCHOFF waren von 53 untersuchten Appendicis verödet: nur distal 28, vollständig 9, distal und im mittleren Drittel 7, nur proximal 7, nur im mittleren Drittel 2.

Während RIBBERT u. a. diese bindegewebige Umwandlung noch als physiologischen Involutionsprozeß auffaßte, konnte ASCHOFF an seinen klassischen Untersuchungen an rund 1000 Wurmfortsätzen die entzündliche Genese beweisen.

Daß vielfach die bindegewebige Degeneration bis zur Obliteration als physiologisches Geschehen angesehen wurde, geschah aus der Vorstellung heraus, der Processus vermiformis sei stammesgeschichtlich ein rudimentäres Organ und einem Rückbildungsprozeß unterworfen. Der Beweis für diese phylogenetische Involution fehlt indessen. Dagegen dürfte es sich um eine phylogenetische Organumbildung und einen Funktionswechsel handeln, was später noch zu erörtern bleibt.

Gegen die physiologische Natur der beobachteten Obliteration spricht unter anderem die Beobachtung SADZUKIS, der Verwachsungen als Ausdruck appendicitischer Erkrankung bei verödeten Processus vermiformes fast doppelt so oft fand als bei nicht verödeten. Die Häufigkeit der Obliteration mit zunehmenden Lebensaltern läßt sich nicht als Beweis für eine physiologische Involution anwenden, da die absolute Appendicitisziffer auch mit den Lebensaltern zunimmt. Außerdem stimmen die statistischen Zahlen für Appendicitis und Obliteration überein. Der Nachweis allmählicher gleichmäßiger Verödung des Processus vermiformis ohne einhergehende appendicitische Prozesse ist bislang nicht

erbracht worden, dagegen spricht das Bild des obliterierten Processus vermiformis histologisch für eine entzündliche Genese und läßt sich gegen diese mindestens nicht abgrenzen (ASCHOFF). Für die entzündliche Entstehung der Verödung spricht (ASCHOFF, CHRISTELLER) das Vorhandensein narbiger Ausläufer.

Da die Auffassung einer physiologischen Entstehung der Obliteration des Processus vermiformis durch den makroskopischen Befund begleitender peritonealer Verwachsungen und den histologischen Befund narbiger Ausläufer in die Submucosa hinein, insbesondere durch das histologische Bild bei nicht abgeschlossener Obliteration, mehr als zweifelhaft erscheint, so muß als erwiesen angenommen werden, daß die Obliteration des Processus vermiformis keineswegs auf physiologischer, sondern auf entzündlicher Grundlage erfolgt.

Der Glaube an den physiologischen Charakter der bindegewebigen Degeneration des Processus vermiformis, obwohl widerlegt, lebt fort in dem Glauben an eine rudimentäre Beschaffenheit dieses Organs, dem aus diesem Grunde eine gesteigerte Krankheitsbereitschaft anhafte.

Da wir unter rudimentärer Organbeschaffenheit nicht erworbene, sondern ererbte Eigenschaften verstehen, so muß dieser Auffassung entgegengetreten werden. Es gehören hierher auch nicht die Erscheinungen einer zivilisationsbedingten Gegenausele, die auf verschiedensten Organgebieten Minderwertigkeiten von Generation zu Generation fortschleppt, die unter natürlichen Bedingungen durch vorzeitiges Absterben der betroffenen Individuen nicht zur Fortpflanzung gelangen würden. Eine solche Gegenausele liegt zweifellos auch bei einer familiären Appendicitisdisposition vor. Von dieser zu sprechen, sind wir auf Grund klinischer Erfahrungen ebenso berechtigt, wie zu der bekannten Anlagenvererbung für Lungentuberkulose usw. Niemand wird aber aus der hereditären Tuberkulosebereitschaft Schlüsse ziehen wollen auf eine Minderwertigkeit der Lungen im Sinne rudimentärer Organe.

Auch die *Appendicitis* ist *konstitutionsverknüpft*, insbesondere jene Form der bösartigen, akuten *Appendicitis*, die später als lymphopathisch abgegrenzt werden wird.

Die *Anlage* unterliegt dem *direkten, dominanten Erbgange*, so daß wir sie geradezu familiär auftreten sehen. Hat nun die Besserung der allgemeinen, hygienischen Verhältnisse bei der Tuberkulose zu einer Herabsetzung der schweren Erkrankungen geführt, so kann man solches von der *Appendicitis* nicht aussagen. Die Ernährungshygiene ist zwar zu punktweisen Erfolgen fortgeschritten, doch die Praxis zeigt in der breiten Volksernährung eine undurchbrechbar erscheinende Beharrlichkeit beim Altüberlieferten. Da außerdem in der chirurgischen Ära die *Appendicitis* nur noch eine geringe Mortalität aufweist, so ist die Auslese so gut wie aufgehoben, sind die krankmachenden Umweltsbedingungen (unzweckmäßige Ernährung) nicht wesentlich andere als früher. Kein Wunder, daß so die Fülle *appendicitischer* Erkrankungen leichter und schwerer Art bei der Unkenntnis über die Funktion dieses Organs die Hypothese über den rudimentären Charakter des Processus vermiformis weiterhin nährt.

Abgesehen von erbten Dispositionen, die familiär auftreten können, liegt aber eine besondere Krankheitsbereitschaft *des* Processus vermiformis keineswegs vor. Dagegen aber sind es vielmehr, genau so wie bei manchen anderen Erkrankungen des Digestionstraktes, gewohnheitsmäßige *Ernährungsbrutalitäten*, die durch Setzung funktionswidriger Reize jene Entzündungsbereitschaften und

chronischen Entzündungszustände auslösen, die zur Bindegewebsdegeneration und schließlich zur Obliteration des Organs führen. Nicht der Processus vermiformis als solcher schlechthin ist ein rudimentäres Organ, sondern entartete Ernährungsgepflogenheiten und die dadurch tagtäglich unterhaltenen Noxen erst machen ihn „rudimentär“, d. h. verändern ihn krankhaft. Daß diese erworbenen, entzündlichen Degenerationsveränderungen, sowie der Wegfall des Processus vermiformis durch die Appendektomie anscheinend ohne Beschwerden vertragen wird, läßt sich sehr wohl als Anpassungserscheinung und Domestikationsfolge auffassen. *Daß aber appendicitische Erkrankungen reine Domestikationsfolgen sind, dafür liegen wichtige Hinweise vor.*

Zunächst ist die *Appendicitis unter den domestizierten Anthropoiden* keine seltene Erkrankung. WEINBERG fand bei 61 Sektionen an Schimpansen 3 Fälle phlegmonös-ulceröser Appendicitis und 7 durch entzündliche Verwachsungsstörung gekennzeichnete Fälle chronischer Appendicitis. Es handelte sich hier nicht um frei lebende Tiere, sondern um domestizierte zoologischer Gärten.

Weiterhin soll nach GELINSKI dagegen die Appendicitis unter den *Eingeborenen Chinas und Persiens nicht* vorkommen, sondern lediglich bei dort lebenden Europäern und hier keine seltene Erkrankung sein. Nach PERTHES wurden bei 86000 poliklinischen chinesischen Patienten nur 2 Fälle von Appendicitis diagnostiziert, und zwar chronischen Verlaufes. (Bei dem einen Falle fand sich ein Trichocephalus dispar im Processus vermiformis.) In anderen Fällen hatten die Patienten seit Jahren europäische Kost genossen. GELINSKI führt dieses Fehlen appendicitischer Erkrankung auf die pflanzliche Kost der Chinesen und Perser zurück. Ein deutscher Kollege berichtete kürzlich aus seiner Tätigkeit in China über das seltene Vorkommen der Appendicitis unter der chinesischen Bevölkerung.

Vergleichend anatomisch von Interesse ist in diesem Zusammenhange das Vorkommen eines Processus vermiformis bei *verschiedenen Tierarten*. Während bei den reinen Pflanzenfressern ein auffallend großer Blinddarm ohne Processus vermiformis ausgebildet ist mit ausgesprochener Darmfunktion, nämlich der Kotstauung zum Zwecke der Aufschließung der Cellulose durch Darmbakterien, besitzen die Carnivoren kleine Blinddärme. Nach BERRY ist das lymphatische Gewebe im Blinddarm bei Allesfressern am stärksten ausgebildet. Vereinzelt steht dagegen der auffallende Reichtum des Kaninchenblinddarms an Lymphknötchen (FIEDLER). Einen abgrenzbaren Processus vermiformis kann man durchschnittlich nicht finden. Dieser ist erst bei manchen niederen Affen ausgebildet. Dagegen weisen die Anthropoiden einen dem menschlichen Processus vermiformis ähnlichen Processus vermiformis auf. Die Ähnlichkeit ist sehr weitgehend und reicht bis in die Variationen und ihre Häufigkeitsziffern hinein. Wie beim Menschen findet sich bei den Primaten zu 25% der Fälle ein trichterförmiger Abgang des Processus vermiformis vom Coecum, der eine fetale Erscheinung ist. Auch bei den Anthropoiden ist aber die Zylinderform des Processus vermiformis mit dorsal-medial gelagertem Abgang durch stärkere Entwicklung des vorderen Blinddarmabschnittes die häufige, die Zylinderform mit Abgang vom Blinddarmgrunde die seltene Form.

Man kann hieraus schließen, daß die Umbildung des Blinddarmendes sich unter Verlust der Darmfunktion über die fetal noch regelmäßige Trichterform hinweg zur Zylinderform erst relativ spät vollzogen hat. Die verloren gegangene Darmfunktion wurde durch eine andere ersetzt, entsprechend den sich ändernden Lebens- und Ernährungsbedingungen.

Dagegen beweist aber die Tatsache des Verlustes der Darmfunktion nicht ein Fehlen jeder Funktion, also eine Rückbildung schlechthin, zumal der Verkleinerung des Processus vermiformis als Darmorgan eine reiche Entwicklung lymphatischen Gewebes in der Mucosa gegenübersteht.

Nach JAKOBSHAGEN handelt es sich jedoch nicht um einen lymphatischen Umbau der Mucosa, sondern um ein Verharren der Lymphknötchen, die dem kataplastischen Prozeß widerstehen, absolut gemessen aber nicht zahlreicher seien als im Dünndarm. ALBRECHT erkennt in dem Schwund normaler Darmschleimhaut und der Anhäufung lymphatischen Gewebes den anatomischen Ausdruck eines Funktionswechsels. Aus einem für den Kotttransport ungeeignet gewordenen blinden Darmabschnitt entwickelte sich ein „lymphatisches Organ („Bauchtonsille“) der Absonderung, Aufsaugung und Abwehr“.

Gegen den rudimentären Charakter spricht ferner der wohlgegliederte histologische Aufbau, nämlich die reiche Ausstattung der Mucosa mit lymphatischem Gewebe, die schleimabsondernde Funktion der Mucosa, das Vorhandensein einer wohl ausgebildeten Längs- und Ringmuskulatur. Der Processus vermiformis hat einen ähnlichen Bewegungszyklus wie die Gallenblase. Er erfährt Kontraktionen, die den Inhalt in das Coecum hinein entleeren. Diese Bewegungen sind heute Gegenstand röntgenologischer Untersuchungen.

Der Streit um die Minderwertigkeit des Processus vermiformis im Sinne eines rudimentären Organes wirft zugleich die Frage auf nach der *Funktion*, denn nur dasjenige Organ ist als rudimentär aufzufassen, das funktionslos als ein rückgebildetes Überbleibsel eines in früheren, phylogenetischen Zeitabschnitten gebrauchsfähig gewesenen Organes durch die Phylogenie weitergeschleppt wird, gleichsam als eine noch unerloschene, aber funktionsreizlos und deshalb entwicklungsunfähig und des formativen Reizes verlustig gegangene Keimanlage.

Für die Beurteilung des appendicitischen Krankheitsbildes und für die Klärung der Pathogenese von einem anderen als nur streng lokal bezogenen Standpunkte her, nämlich bei Bewertung des lokalen Krankheitsgeschehens als Ergebnis einer an diesem Orte manifest gewordenen Katastrophe auf Grund eines mehr oder minder weit zu fassenden Bedingungskomplexes funktioneller Störungen, von diesem Standpunkte her der Bewertung eines Teilgeschehens aus der Perspektive des Ganzheitsgeschehens ist die Klärung der Frage nach der Funktion des Processus vermiformis für das Verständnis des appendicitischen Krankheitsgeschehens schlechthin von außerordentlicher Wichtigkeit, haben wir doch in der Appendicitis eine Krankheit vorliegen, die trotz eingehendster, morphologischer Forschung und Klärung hinsichtlich ihrer Pathogenese noch sehr im Dunkeln liegt.

Die Klärung dieser Funktion ist erheblichen Schwierigkeiten unterworfen, weil bereits in den zivilisatorischen Ernährungsweisen vielleicht Bedingungen geschaffen sind, die einen normalen Funktionsreiz für den Processus vermiformis ausschließen, Bedingungen auch zugleich, die erfahrungsgemäß die Abwesenheit dieses Organes störungsfrei ertragen lassen, wie ja auch die Cholecystektomie und sogar die Magenresektion ertragen wird, wo insbesondere diese doch einen ganz erheblichen Eingriff bedeutet.

Untersuchungen über die Funktion des Processus vermiformis sind nun mannigfaltig angestellt worden, ohne daß ein eindeutiges Ergebnis erreicht worden wäre. Wenn in den vorliegenden Untersuchungen das gleiche Problem erneut angegangen wird, so sei vorausgeschickt, daß auch hier nicht der Anspruch auf Beantwortung dieser Frage erhoben wird, sondern im Gegenteil die Aufgabe nur darin erblickt werden konnte, aus der Fülle des bekannten Tatsachenmaterials Hinweise zu finden, die geeignet sind, das Dunkel um die Frage nach der Appendixfunktion in bescheidenstem Maße aufzuhellen.

Es ist anzunehmen, daß der Processus vermiformis, der wie eine Spritzvorrichtung am Ende des Coecums ansitzt, eine Funktion ausübt, nur wissen wir über die *Bedeutung des eingespritzten Sekrets* sehr wenig. RENN glaubt in Analogie der Tonsille eine Schutzvorrichtung gegen Infektionen am Ende des Verdauungsschlauches annehmen zu müssen. Nach RENN haben auch die Tonsillen des Rachens die Bedeutung, den engen Oesophagus mit Lymphocyten zu versorgen, weil in dieser Enge eine innigere Berührung mit den vorbeigleitenden Bakterien in bakterienhaltigen Ernährungsstoffen gegeben sei. Diese Auffassung ist aber nicht überzeugend, denn dann müßten auch andere Stellen des Verdauungs-

schlauches, z. B. die Kardia, mit lymphatischem Gewebe ausgerüstet sein. Die Appendixmucosa sezerniert reichlichen Schleim, der den Becherzellen entstammt. Nach HERSHEY hat dieser Schleim Gleitfunktion (Einöler).

Dem Schleim sind zahlreiche Lymphocyten beigemengt, denen OBERNDORFER eine mechanische Bedeutung zur Steigerung der Gleitfähigkeit der Kotmassen beimaß.

Es ist aber unwahrscheinlich, daß sich die Funktion des Appendixsekretes in einer rein mechanischen Einschleimung erschöpft. Eine solche Einschleimung erfolgt viel unmittelbarer und funktionsgemäßer durch die Dickdarm- und Rectumschleimhaut.

Warum sollte sich ein solches Organ für die Einschleimung gerade bei jenen Tierarten entwickelt haben, die in ihrer Ernährungsgepflogenheit Besonderheiten aufweisen, die sie zwischen Frugivoren und Omnivoren stellen.

Die wechselnde Nahrung bewirkt allerdings wechselnde Plastizität des Kotes. Hierauf würde aber die Darmschleimhaut bereits mit wechselnder Schleimsekretion antworten. Die Notwendigkeit eines ergänzenden Schleimsekretionsorganes erscheint nicht überzeugend, zumal ja die colongleiche Mucosa des Processus vermiformis gering ist im Verhältnis zur Masse der (kleine Lymphocyten liefernden) Lymphfollikel. (Das Vorkommen von Eosinophilen dürfte wohl bereits pathologisch sein als Ausdruck einer Entzündung.) Man könnte nun annehmen, den Lymphocyten komme eine regulierende Funktion hinsichtlich pathogener Darmkeime zu. Da aber die Lymphocyten zu einer Phagocytose nicht befähigt sind, so muß die Art ihrer Einwirkung eine andere sein. Wie diese Einwirkung zu verstehen ist, blieb allerdings noch ungeklärt, wie ja auch die Bedeutung der an mannigfachen Stellen des Darmtractus vorkommenden Lymphocyten noch im Dunkeln liegt.

Wenn aber die *Lymphocytenproduktion* eine besondere Eigenschaft des *Processus vermiformis* ist, so werden die Lymphocyten auch eine Aufgabe zu erfüllen haben, es fragt sich nur, worin diese Aufgabe besteht. Hier sind zwei Möglichkeiten zu berücksichtigen. Die Lymphocytenproduktion im Processus vermiformis kann eine in phylogenetisch zurückliegenden Zeitabschnitten auf Grund anderer Ernährungsformen nützliche Einrichtung gewesen sein und vielleicht einer intensiveren Nahrungsausnutzung gedient haben, bei unserer heutigen Ernährungsform indessen bedeutungslos geworden sein. Die andere Möglichkeit wäre eine Abwehrfunktion im Sinne einer Regulierung der Darmflora. Diese Zusammenhänge lassen sich erläutern an vergleichend physiologischen Betrachtungen, und zwar zeigen die einzelnen Etappen der Celluloseverdauung bei den Pflanzenfressern Zusammenhänge, die hier von Interesse sind.

Es ist bekannt, daß bei den Wiederkäuern der Pansen der Ort der Celluloseaufschließung ist, und zwar erfolgt diese Celluloseaufschließung durch Bakterien, Schimmelpilze und Infusorien (HOPFFE).

Nun ist es nicht nur das der Verdauung zugänglich gemachte pflanzliche Zellprotoplasma, wodurch dieser Vorgang von Wichtigkeit ist, sondern weiterhin die Verdauung der eiweißhaltigen Mikroorganismen selbst, die zunächst Cellulose und Hemicellulose auflösen und ihren eigenen Zelleib daraus aufbauen, um in tieferen Darmabschnitten dann selbst der Eiweißverdauung anheimzufallen. Die auf diesem Wege der indirekten Celluloseverdauung den Wirtstieren zugeführte Eiweißmenge ist nicht unerheblich.

C. SCHWARZ bestimmte aus 100 kg Panseninhalt 2,79 kg Mikroorganismen, entsprechend 256 g Eiweiß. Bei Pflanzenfressern mit einhöhligen Mägen sind Blinddarm und Dickdarm der Ort der Cellulosevergärung, des Aufschlusses von Pektin, Cellulose und Hemicellulose durch Mikroben und des Ablaufes ähnlicher Prozesse.

Der celluloselösende Aspergillus wird nicht nur gefunden im Pansen der Rinder, sondern auch im Enddarminhalt der Herbivoren und des Schweines (HOPFFE). KHOUWIN fand Cellulosevergärer nicht nur im Dickdarme der Pflanzenfresser, sondern auch im menschlichen Dickdarme. Die Mikroben gelangen wiederum zur Verdauung durch das Wirtstier (C. SCHWARZ), und zwar muß angenommen werden, daß die erforderliche Leistung ihrer Auflösung durch die Lymphocyten des Darmes bewirkt wird. Zwar sind die Lymphocyten zu einer Phagocytose unfähig, doch besitzen sie eiweißaufspaltende Eigenschaften (HEIDENHEIM u. a.). Sie sind also imstande, Eiweiß, das den Darm passiert, der Verdauung zugänglich zu machen.

Diese Fähigkeit der Lymphocyten zur Eiweißaufspaltung kann dem Nahrungseiweiß unmittelbar nicht gelten, da die Lymphknötchen des Dünndarms gerade in den unteren Abschnitten, zum Coecum hin zunehmend, ausgebildet sind, und doch die Verdauung des Nahrungseiweißes, nämlich die Verwandlung in Pepton, im sauren Medium durch das Pepsin des Magensaftes, im alkalischen Medium durch das Trypsin des Pankreassaftes geleistet wird, also in den oberen Abschnitten des Verdauungsschlauches. Demnach muß *die eiweißaufspaltende Tätigkeit der Lymphocyten gerichtet sein auf solche Eiweißstoffe, die entweder durch Pepsin und Trypsin nicht aufgespaltet wurden oder aber im Bereiche der Pepsin- und Trypsinverdauung noch nicht anwesend waren*, sondern es erst in den nachfolgenden Dünndarmabschnitten sind, zugleich dem anatomischen Orte der lymphatischen Gewebsbereitschaft. Es ist ja doch das lymphatische Gewebe im Ileum am ausgedehntesten und nimmt hier zur Iliocöcalklappe hin zu. Während das Colon nur spärlich mit Lymphknötchen ausgerüstet ist, findet sich als einzige Anhäufung in diesem Darmabschnitt das lymphatische Gewebe des Processus vermiformis. Diese Anordnung ist auffallend, steigert sich doch die Masse bereitgehaltener Lymphocyten mit der vom Nahrungsbrei im Dünndarm zurückgelegten Weglänge, also auch mit der Möglichkeit bakterieller Zersetzung. Außerdem aber sehen wir im Colon, dessen Flora ja eine gänzlich andere ist als die des Ileums, nur im blinden Ende des Coecums, im Processus vermiformis, noch einmal ein kleines Reservoir von Lymphocyten.

Die anatomische Anordnung des lymphatischen Gewebes im Dünndarm legt den *Schluß nahe, daß die eiweißspaltende Tätigkeit der Lymphocyten auftretenden Bakterien gelte*, wie wir es ähnlich ja bei den Herbivoren im Dienste der Celluloseverdauung gesehen haben.

Nun zeigt sich aber zwischen dem lymphatischen Gewebszustand der Darmwand und den Funktionszuständen des Verdauungstraktes eine ausgesprochene Beziehung (KUCZINSKY), und zwar ist der Reichtum der Darmwand an lymphatischem Gewebe direkt abhängig von der Ernährungsfülle, wobei der eiweißreichen Ernährungsform ein besonderer Funktionsreiz zukommt, so daß längere Verabfolgung eiweißreicher Kost eine beträchtliche Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit Auftreten von Plasmazellen zur Folge hat.

Demnach unterliegt die Größe der Lymphknötchen weitgehend funktionellen Einflüssen. Im Darm gutgenährter Tiere fand HOFMEISTER — besonders bei Katzen — die Lymphknötchen mit Lymphzellen prall gefüllt und auch die nähere Umgebung der Lymphknötchen ist beim verdauungstätigen Darms reichlich mit Lymphzellen durchsetzt. Dagegen fanden sich im Hungerdarm

kleine, geschrumpfte Lymphknötchen mit nur wenig Zellen. Die Schrumpfung beruht auf einem Schwund der zelligen Bestandteile. Es erscheint daher ohne weiteres klar, daß im noch aufbauenden, jugendlichen Organismus das lymphatische Gewebe des Darmes massiger ausgebildet sein muß bei den sehr umfangreichen resorptiven Vorgängen als im alternden. *Der Schwund der Lymphknötchen im Processus vermiformis im Verlaufe der Alterung ist daher kein Zeichen für die rudimentäre Bedeutung dieses Organes, sondern liegt rein physiologisch innerhalb des allgemeinen Schicksals, dem das lymphatische Gewebe des Darmes unterworfen ist.*

Die Lymphknötchen des Darmes sind (SIGMUND) ihrem Wesen nach primäre Bildungen des retikulären cytogenen Gewebes der Schleimhaut, und in Größe und Ausdehnung bestimmt durch vorangegangene, resorbtive Leistungen (des retikulären Gewebes). Diese beeinflussen als fördernde Reize die Bildung und Mehrung von Keimzentren, so daß diese als Funktions- und Reaktionszentren in ihrer Entwicklung in direkter Abhängigkeit stehen von dem Umfang der resorptiven Vorgänge — verdauungs- oder entzündungsbedingter — im retikulären Gewebe der Darmwand.

Die Untersuchungen KUCYNSKIS lassen einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Eiweißverdauung und lymphoider Zellvermehrung erkennen. Wollte man nun annehmen, daß die Lymphocyten des Darmes bei der Verdauung des Nahrungseiweißes eine *notwendige* Rolle spielten, so steht dieser Folgerung die interessante vergleichend anatomische Angabe entgegen, daß nämlich bei Schwein und Wiederkäuern das lymphatische Gewebe des Darmes wesentlich umfangreicher entwickelt ist als bei den Carnivoren (allerdings auch reichlicher als beim Pferde). Dem Nahrungseiweiß kann hier daher der Lymphocytenaufmarsch primär nicht gelten.

Wenn aber dem Nahrungseiweiß ein Funktionsreiz auf das lymphatische Gewebe der Darmwand zukommt, so kann es sich zunächst um inadäquate Reizbeantwortung handeln. Im wesentlichen aber dürfte im langen Omnivorendarm (im Vergleich zum Carnivorendarm) die Eiweißfäulnis von erheblicher Bakterienbildung begleitet sein; denn das Einsetzen einer bakteriellen Zersetzung bereits im Ileum ist dort möglich, wo sie bei vegetabiler Kostzufuhr es noch nicht wäre. Dann würde aber der Funktionsreiz nicht von dem Nahrungseiweiß unmittelbar ausgehen müssen, sondern auch mittelbar von der frühzeitig auftretenden reichen Bakterienflora bewirkt sein können. Oder aber es liegt eine Phasenverschiebung vor, indem das Nahrungseiweiß zwar den Funktionsreiz setzt, die Lymphocyten selbst aber der Bakterienverdauung dienen.

Fragt man nach dem Sinne dieser Bakterienverdauung, so gibt es die *beiden bereits gestreiften Erklärungen*:

1. Die Lymphocyten dienen der Bakterienverdauung schlechthin im Sinne einer indirekten Celluloseverdauung usw.
2. Die Lymphocyten dienen einer selektiven Bakterienverdauung und regulieren hierdurch die Darmflora. Beide Vorgänge können natürlich auch nebeneinander bestehen.

Bei den Wiederkäuern erscheint der Reichtum an lymphatischem Gewebe verständlich aus der räumlich zeitlichen Länge des Verdauungsweges — die beim Pferde wiederum geringer ist — und aus der Funktion der indirekten Celluloseverdauung.

Während diese indirekte Celluloseverdauung nun für die Herbivoren von Bedeutung ist, zumal bei der Eiweißarmut der Nahrung, tritt sie beim Menschen verschwindend zurück. Um so mehr aber erscheint hier gerade die Regulierung der Darmflora als eine besonders sinnvolle Funktion des lymphatischen Gewebes.

Und es drängt sich daher die Vermutung auf, daß die wechselnden Ernährungsverhältnisse des Omnivorendarmes zur Einhaltung eines bestimmten chemischen und bakteriellen Milieus eine regulierende Einrichtung notwendig machen, deren der Carnivorendarm nur in weit geringerem Umfange bedarf. Die anatomische Anordnung des lymphatischen Gewebes zwingt die Untersuchung in diese Richtung.

Die den Lymphocyten zugeschriebene Abwehrfunktion gegen Bakterien läßt bei dem Fehlen einer Phagocytose an eine fermentative Einwirkung denken. Durch diese Eiweißspaltung vernichtete Bakterien werden der Verdauung entgegengeführt. Da weiterhin mit Sicherheit *die Auswanderung der Lymphocyten chemotaktischen Einflüssen unterliegt, erscheint eine selektive Vernichtung von Bakterien möglich, sind doch die das Milieu der Darmflora ungünstig verändernden Bakterien Alkalibildner im Gegensatz zu den als Säurebildner auftretenden Koli-stämmen.*

Diese Überlegungen lassen immerhin vermuten, daß den Lymphocyten vermöge ihrer eiweißspaltenden Fähigkeit eine Schutzwirkung gegen Schädlinge der Darmflora zukomme. Läßt sich diese Vermutung experimentell erhärten, dann wird die bislang im Dunkeln liegende Funktion des Processus vermiformis aufgeklärt sein. Man wird in dem Processus vermiformis fürderhin nicht ein überflüssig gewordenes Organ erblicken, sondern ein Organ, das der Einregulierung der Dickdarmflora, mindestens im Coecum und im coecumnahen Abschnitte, dient. Daß die Appendektomie „störungsfrei“ ertragen wird, ist kein Einwand hiergegen, läßt sich doch überhaupt nichts darüber aussagen, ob nicht dennoch Störungen auftreten, aber so geringfügiger Art, daß sie der subjektiven und erst recht der objektiven Beobachtung entgehen. Es wird ja auch selbst ein so erheblicher Eingriff, wie die Magenresektion es ist, relativ gut vertragen, aber es wird niemand daraus die Entbehrlichkeit des Pylorus und pylorusnahen Magenabschnittes folgern wollen. Die Abgrenzung eines Processus vermiformis kann aber nach diesen Überlegungen als eine weitere Differenzierung, zugleich auch als eine Spezialisierung auf Grund der Ernährungs eigenarten bei Anthropoiden und Mensch aufgefaßt werden.

Das appendicitische Krankheitsgeschehen.

Der Bedingungskomplex des appendicitischen Krankheitsgeschehens kann eingeteilt werden in den Komplex der Bedingungen, die die Krankheitsbereitschaft ausmachen und in den Komplex auslösender Bedingungen, die geeignet sind, durch Steigerung von Infektmomenten über eine Infektschwelle hinweg das Krankheitsgeschehen in Gang zu setzen. Der erste Teil dieses Bedingungskomplexes, also die Krankheitsbereitschaft, ist zusammengesetzt aus anatomischen und funktionellen Faktoren, diese wiederum aus solchen, die das Organ unmittelbar betreffen, und aus anderen, die das krankheitsbezogene Organ erst mittelbar beeinflussen.

Der Bedingungskomplex der krankheitsauslösenden Momente enthält nur eine Kette pathologisch-funktioneller Abläufe —, denn er umfaßt ein Geschehen —, die gleichfalls einzuteilen sind in solche, die sich unmittelbar an dem betreffenden Organ abspielen und in andere, die hierzu in mittelbarer Beziehung stehen.

Diese Unterscheidung der verschiedenen Komponenten in dem Komplex der Krankheitsbedingungen läßt erkennen, welche mannigfaltigen Schwierigkeiten

die klare Erforschung einer jeden Pathogenese gegenübersteht. Die Theorien über die Pathogenese der Appendicitis haben sich im wesentlichen beschäftigt mit der Krankheitsbereitschaft am Processus vermiformis und mit den auslösenden Geschehnissen, die den Processus vermiformis unmittelbar, aber auch mittelbar betreffen. Der Komplex jener Bedingungen, die die *Krankheitsbereitschaft des Processus vermiformis mittelbar* bestimmen, ist noch recht wenig untersucht worden. Dieses hat seinen Grund in der schweren Zugänglichkeit durch die morphologisch orientierten Forschungsmethoden der pathologischen Anatomie, und in dem Umstande, daß die Appendicitis als chirurgische Erkrankung einer klinischen, und zwar vorwiegend internistischen Beobachtung wenig zugänglich ist. Die klinische Beobachtung aber ist es, die in der Entdeckung und Bewertung dieser Bereitschaftsbedingungen sich als nützlich erwiesen hat.

In San Francisco unterhielt ich mich mit einem amerikanischen Chirurgen über das Appendicitisproblem. Er schrieb auf einen Zettel eine imposante Zahl und überreichte ihn mir mit den Worten: «That's my work about Appendicitis.»

Es wird aber wenig zur Lösung des gordischen Knotens in der Problematik der Appendicitis beigetragen, wenn der Chirurg in sieghaften Zahlen hier den Erfolg der alexandrinischen Methode beweist: Wir bemühen uns um die Entwirrung dieses gordischen Knotens, der Chirurg durchschneidet ihn mit dem Messer.

Die konstitutionelle Appendicitisbereitschaft.

Bestimmte begleitende Symptome und bestimmte konstitutionelle Merkmale lassen im Verlaufe längerer Beobachtungsreihen sich als zugehörig zu einem bestimmten Krankheitsbilde der Appendicitis registrieren.

Diese Merkmale betreffen die Konstitution und gewisse klinische Erscheinungen: Zunächst ist es die lymphatische Hyperplasie, die sich mit Regelmäßigkeit bei dem Krankheitsbilde der akuten, phlegmonös-gangränösen Appendicitis beobachten läßt. Dagegen sehen wir die habituelle Obstipation beim Nichtlymphatiker als begleitendes Krankheitsbild einer Appendicopathia chronica, bei der es nicht zu einem schweren Krankheitsbilde kommt, sondern es bei leichten appendicitischen Attacken oder auch leichten, chronischen Symptomen (einem oberflächlichen Schleimhautkatarrh des Processus vermiformis?) sein Bewenden hat.

Die Frage nach der Beziehung zwischen Angina und Appendicitis ist lange Zeit schon Gegenstand des Meinungsstreites gewesen. Sie wird ebenso häufig bejaht wie verneint, ohne daß der Beurteilung zahlenmäßige Unterlagen zugrunde gelegt wären.

Eine solche Berechnung würde etwa nach folgendem Schema durchzuführen sein:

Die Wahrscheinlichkeit der akuten Appendicitiserkrankung multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit einer tonsillitischen Erkrankung (Angina lacunaris) ergibt eine bestimmte Zahl, nämlich die Wahrscheinlichkeit, *zufällig* an beiden Krankheiten gleichzeitig zu erkranken.

Ist die Wahrscheinlichkeitsziffer des Zusammentreffens beider Erkrankungen nicht größer als diese errechnete Zahl, so besteht kein Zusammenhang, im anderen Falle ist er anzunehmen. Untersuchungen auf dieser Basis sind mir nicht bekannt. Die vielfach mitgeteilten Erfahrungen hierüber haben deshalb

nur den Wert einer subjektiven Meinung. Es ist daher nicht verwunderlich, daß diese Mutmaßungen diametral gegenüberstehen, von Verneinungen bis zu restlosen Bejahungen.

Hierbei sind örtliche Schwankungen nach Klima und Konstitution der Bevölkerung gewiß wesentliche Faktoren, die das Urteil nach der einen oder anderen Seite beeinflussen können (Appendicitis in der Türkei, KEMAL).

Eine Wahrscheinlichkeitsbestimmung auf Grund statistischer Erhebung zur Klärung der Frage nach dem Zusammenhange zwischen Angina und Appendicitis stößt aber bereits in der Beschaffung einwandfreien Zahlenmaterials auf erhebliche Schwierigkeiten, denn klinisch erfaßt wird fast jede akute Appendicitis als chirurgischer Fall, klinisch nicht erfaßt wird dagegen ein großer Prozentsatz der Tonsillitis, so daß es von vorneherein als aussichtslos erscheinen muß, die vorliegenden Zahlenangaben zu verwerten. Wenn man aber — und dieses mag, wie schon erwähnt, in manchen Landstrichen gar nicht zutreffen, in anderen aber wiederum sehr — im Laufe der klinischen Beobachtung verhältnismäßig oft Angina und Appendicitis oder aber Tonsillektomie und Appendicitis zusammentreffen sieht, bzw. in engem zeitlichen Zusammenhange bei dem gleichen Patienten erlebt, so wird man durch das Erlebnis solcher Beobachtungen aufmerksam. Nach der Wahrscheinlichkeitsberechnung — wie vorhin angedeutet — kann man auch hier sich ein ungefähres Bild machen, dem natürlich nur der Geltungswert eines heuristischen Prinzips zukommt. Setzt man die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an einer akuten Appendicitis als $\frac{1}{100}$, ebenso die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an einer Angina als $\frac{1}{100}$, so ist die Wahrscheinlichkeit des Zusammentreffens = $\frac{1}{10000}$.

Es sollte also, wenn jeder 100. Patient an einer Appendicitis, jeder 100. Patient an Angina erkrankt, erst jeder 10000 Patient an Angina und Appendicitis zugleich erkranken.

Die Beantwortung, ob dieses der Fall ist oder nicht, bleibt leider subjektiver Eindruck und hiernach möchte ich den Zusammenhang zwischen Appendicitis und Angina nicht verneinen.

In eigener Praxis sah ich innerhalb einer Woche zwei solcher Fälle. Im ersten Falle handelte es sich um eine 16jährige Patientin, die wegen hypertrophischer Tonsillen bei voraufgegangenen Anginen tonsillektomiert wurde. 3 Tage später erkrankte sie an akuter Appendicitis, die die Appendektomie notwendig machte. Einige Tage darauf erkrankte eine 21jährige Patientin, die wegen akuter Appendicitis von mir ins Krankenhaus eingeliefert und dort appendektomiert worden war, etwa 5 Tage nach der Operation an heftiger Angina. Hier wurde einige Zeit später die Tonsillektomie ausgeführt.

Diese Duplizität der Fälle — im gleichen Krankenzimmer — erregte damals meine Aufmerksamkeit und drängte zu dem Verdachte auf einen Systemzusammenhang zwischen Tonsillen und Processus vermiformis, und es ist verständlich, daß ich zunächst geneigt war, mich denjenigen Untersuchern anzuschließen, die eine Abhängigkeit zwischen Appendicitis und Angina annehmen, so daß ich mit besonderem Interesse auch die KRETZsche Theorie von der embolischen Pathogenese der Appendicitis, bei der den Tonsillen die Bedeutung eines primären Infektionsherdes beigemessen wird, beachtete und zunächst zu würdigen geneigt war.

So sehr ich nun aus dem berichteten Erlebnis des Zusammentreffens tonsillärer und appendicitischer Erkrankung heraus eine gewisse Voreingenommenheit schöpfte, so konnte ich im Laufe späterer Beobachtungen doch meinen Verdacht nicht verifizieren, da das Tatsachenmaterial, wie bereits erwähnt, statistisch schwer erfaßbar und, soweit ich es zu Gesicht bekam, nicht hinreichend war, um hieraus Schlüsse auf eine Zusammengehörigkeit von Appendicitis und Angina zu ziehen.

Natürlich registrierte ich nunmehr bei jedem mir zu Gesichte kommenden Appendicitisfall den Befund der Tonsillen. Blieben nun meine Fahndungen auf Angina aber auch fast stets negativ, so waren dagegen fast in allen Fällen die Hyperplasie der Tonsillen oder aber, wo die Tonsillen nicht vergrößert, in den Rachenbogen hineinragten, eine Schwellung der zugehörigen Lymphdrüsen, also lymphopathische Zeichen festzustellen.

Bei Beurteilung der Tonsillen darf nämlich nicht übersehen werden, daß eine Hyperplasie der Tonsillen *auch* bei tief sitzenden und nicht vergrößert erscheinenden Tonsillen vorliegen kann. Alsdann aber findet man als Ausdruck einer vorhandenen Lymphopathie eine Schwellung der regionären, submandibular gelegenen Drüsen.

Ich konnte beobachten, daß jeder Fall akuter Appendicitis solche Zeichen der Lymphopathie aufwies und habe an dem mir zugänglich gewesenen Beobachtungsmaterial, das allerdings nicht sehr groß war, *nicht einen Fall von akuter Appendicitis gesehen, bei dem diese Lymphopathie an den Tonsillen nicht feststellbar gewesen wäre*, eine Tatsache, die nicht nur wichtig ist für die Klärung der appendicitischen Pathogenese, sondern *sich auch in hohem Grade als wichtiges, differentialdiagnostisches Zeichen bewährt hat*, konnte ich doch *in zweifelhaften Fällen auf Grund der Tonsillenbeurteilung die Diagnose bejahend oder verneinend sichern und zu einer fast 100%igen diagnostischen Sicherheit gelangen*. Selbstverständlich ist die Beobachtung nicht reversibel in dem Sinne, daß ein Patient mit lymphopathischem Tonsillenbefunde appendicitisch verdächtig wäre, sondern es ist die Beurteilung nur dahin berechtigt, daß bei Appendicitisverdacht eine akute Appendicitis fast ausgeschlossen werden kann, wenn lymphatische Zeichen an den Tonsillen nicht vorliegen, daß andererseits der Befund dann sehr suspekt auf eine akute Appendicitis wird, wenn man die lymphopathische Konstitution diagnostizieren muß.

Diese Beobachtungen, die sich über 3 Jahre erstrecken, berechtigen zur Annahme einer *appendicitischen Krankheitsbereitschaft bei lymphopathischer Systembeschaffenheit*. Mein Beobachtungsmaterial kann allerdings nicht mit großen Zahlen dienen, weshalb ich zur Nachprüfung an reichhaltigem Material an dieser Stelle anregen möchte.

In lebhafter Erinnerung ist mir folgende Begebenheit, die ich bei der Vertretung des leitenden Arztes eines städtischen Krankenhauses erlebte:

Eine etwa 25jährige Patientin wurde mit dem Verdachte auf Blinddarmentzündung eingewiesen. Die Untersuchung ergab eine Druckschmerzhaftigkeit in der rechten Unterbauchgegend, ferner eine ausgebreitete Rötung des Rachens. Irgendwelche Zeichen einer Hyperplasie der Tonsillen oder sonstiger lymphopathische Zeichen waren nicht zu erkennen. Entgegen sprach auch der Visus. Ich lehnte die Diagnose „Appendicitis“ deshalb ab und faßte die Beschwerden als grippöse und prämenstruelle auf. Am nächsten Tage wurde gleichfalls eine Patientin von etwa 20 Jahren mit dem Verdacht auf Appendicitis eingewiesen.

Die Schwester benachrichtigte mich von der Einweisung und vermutete auch hier eine Erkältung.

Beim ersten Anblick der Patientin fiel mir die den lymphopathisch Stigmatisierten eigene, weiche Rundung der Submandibulargegend auf. Bei Inspektion des geröteten Rachenringes waren die Tonsillen als hypertrophisch, aber nicht entzündlich verändert, zu sehen. Ehe ich nun eine Palpation des Leibes vornahm, sagte ich bei der Erfassung dieser Zeichen: „Man sage nicht, dieses Mädchen habe *nur eine Halsentzündung*, dieses Mädchen *hat* eine akute Appendicitis“. Die Operation förderte eine geschwollene, rot injizierte, mit Eiter prall gefüllte Appendix zutage.

Bei einem anderen Falle entschied der lymphatische Habitus in lebensrettender Weise die Diagnose. Es handelte sich um einen jungen Mann von 22 Jahren, der etwa 6 m hoch von einem Baugerüst gestürzt war und wegen dieses Unfalles eingewiesen wurde. Besondere Verletzungen waren nicht vorhanden. Er klagte über Schmerzen an verschiedenen Körpergegenden, die klinisch aber bedeutungslos waren. Seine Beschwerden wechselten, so daß man bei seiner Neigung zu einer als neurasthenisch bewerteten Übertreibung geneigt war, die Beschwerden zu bagatellisieren. Es tat ihm heute hier weh, und es tat ihm morgen da weh, ohne daß man einen Befund hätte erheben können. Etwa am 5. Tage begann er über Leibschmerzen zu klagen und gab dann auch Schmerzen am rechten Unterbauch an. Der 1. Assistenzarzt konnte auf Grund des vorliegenden Befundes, insbesondere eben bei den wechselnden Beschwerden des Patienten nicht zu einer bestimmten Diagnose gelangen. Nach Ansicht des Kollegen handelte es sich um pyelitische Schmerzen oder um Schmerzen, die noch im Zusammenhange standen mit dem Unfall, da der Patient auf die rechte Seite gefallen war. Die Temperatur war leicht erhöht. Als ich den Patienten untersuchte, konnte ich der Auffassung des Kollegen nicht widersprechen, indessen aber ließ der Befund einer ausgeprägten Hyperplasie der Tonsillen mich die Diagnose auf eine akute Appendicitis stellen. Es ist doch sehr verständlich, daß man bei dem vorhergehenden Unfall, der dazu noch die rechte Seite betroffen hatte und erst wenige Tage zurück liegt, sehr abgeneigt ist, an eine plötzlich entstehende Appendicitis zu denken, sondern eher alle möglichen anderen Erklärungsgründe für die Beschwerden heranzieht. Bei der Besprechung hatte ich daher auch dem Kollegen gegenüber nur eines in die Waagschale zu werfen: die Hypertrophie der Tonsillen. Die sofort angesetzte und von mir ausgeführte Operation förderte einen kurz vor der Perforation stehenden, mit drei Dünndarmschlingen zu einem Tumor verklebten, fingerdick geschwollenen Processus vermiformis zutage.

Ich führe diesen Fall gerade deshalb an, weil er so klar veranschaulicht, von wie entscheidender Wichtigkeit der Befund am lymphatischen System für die Diagnosestellung sein kann, der hier bei Überlagerung aller anderen Symptome durch den vorher gewesenen Unfall die einzige Handhabe zur Diagnosestellung war. (Systemshock durch Trauma?) Gewiß hätte man hier vielleicht durch das Blutbild auch Hinweise finden können. Doch lehrt die Erfahrung, daß diese Methode in kleineren Krankenhäusern vielfach auf technische Schwierigkeiten stößt, weil es eben an Personalbereitschaft mangelt, so daß, wie in diesem Falle, zu Zeiten einer starken Belegung des Krankenhauses, insbesondere zu späten Abendstunden, man nicht Zeit und Gelegenheit zur Durchführung dieser

Untersuchungen findet, sondern im wesentlichen doch auf die allgemeinen klinischen Zeichen angewiesen bleibt, und gerade deshalb ist auch das lymphopathische Zeichen für die Diagnosestellung der akuten, ulcerösen Appendicitis von oft entscheidender Wichtigkeit, weil es ohne Hilfsmittel sofort erkennbar ist.

Als weitere Beispiele folgende Fälle: 4jähriger Knabe wird wegen eingeklemmter Leistenhernie eingeliefert. Bei Eröffnung des Bruchsackes — eine Einklemmung bestand nicht — tritt reichlich Exsudat hervor. Da die Tonsillen stark hypertrophisch waren, Verdacht auf eine Appendicitis. Es gelingt, den Processus vermiformis durch die kleine Bruchpforte hervorzubringen. Der Processus vermiformis ist injiziert, schlaff, weich, lang, ödematös. Er läßt nach erfolgter Appendektomie bei Eröffnung die Zeichen einer frischen, beginnenden Appendicitis erkennen.

9jähriger Knabe in Krankenhausbehandlung wegen Endocarditis rheumatica. Im Verlaufe des Krankheitsbildes zunehmende Schmerzen im rechten Bein von der Hüfte bis in die Ferse hinein ausstrahlend, dann leichter Druckschmerz im rechten Unterbauch, hypertrophische Tonsillen. Diagnose: akute, lymphopathische Appendicitis; Operationsbefund: phlegmonöse, ulceröse Appendicitis mit beginnender Gangrän. Beispiele dieser Art ließen sich in großer Zahl anführen und bestätigen den beschriebenen Zusammenhang zwischen lymphatischer Systemsminderwertigkeit und Appendicitis.

Dieser beobachtete Systemzusammenhang zwischen Tonsillen und Processus vermiformis ist ein so eindeutiger, daß ihm die Bedeutung eines pathologischen Zeichens zukommt. Zwar nicht diese Tatsache hervorkehrend, aber gleichsinnig im allgemeinen fand ich auch die pathologisch-anatomischen Angaben. Wenngleich die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher voneinander abweichen, so berichten sie doch durchschnittlich über eine Vermehrung des lymphatischen Gewebes im Processus vermiformis der Lymphatiker, wo sie auch sehr nahe liegt. Durchschnittlich ist auch der Processus vermiformis bei Lymphatikern größer, wobei jedoch wieder zu beachten ist, daß die Länge des Processus vermiformis auch von seinem Muskelzustande abhängt, da er im erschlafften Zustande mehr als doppelt so lang sein kann als im kontrahierten. SCHUM berichtete kürzlich über lange, völlig frei bewegliche Wurmfortsätze bei Kindern, die er „teigig-ödematös, geschwollen, dabei aber pappig schlaff und weich, niemals steif anzufühlen fand“.

Mikroskopisch bestand Hypertrophie des lymphatischen Gewebes, Gefäßinjektion, intraperitoneales Reizexsudat. Diesen Befund konnte ich bei Kindern verschiedentlich zu Gesicht bekommen. (Wie z. B. in dem beschriebenen Falle des 4jährigen Knaben.)

Hiervon streng zu scheiden ist die Frage, ob die Appendicitis des Lymphatikers in ihrer Genese tonsillär bedingt sei oder aber ob sie allgemein als ein an sich primäres Krankheitsgeschehen an einem Teile eines Organsystemes bei vorliegender Organminderwertigkeit des Systems zu verstehen ist.

Die tonsilläre Pathogenese könnte eine dreifache sein. Der appendicitische Infekt wäre denkbar als bedingt durch Keimverschleppung von den Tonsillen her auf enterogenem oder aber auf hämatogenem Wege. Außerdem besteht die Möglichkeit des *Systemshockes* in dem Sinne, daß bei Erkrankung eines Teiles der Rest des Systems oder Teile dieses Systemrestes, zu erhöhter Infektbereitschaft sensibilisiert würden. Liegen tonsilläre und appendicitische Erkrankungen

zeitlich einander nicht zu fern, wird man an einen Zusammenhang im Sinne einer dieser drei Genesen denken können.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Kontaktinfektion auf enterogenem Wege wird neuerdings wieder durch GINS auf Grund seiner bakteriologischen Untersuchungen der normalen Appendixflora aktuell. Nicht die Enterokokken, sondern sporenlose, standortbedingte Anaerobier, die in den Zahntaschen, den Tonsillarbuchten und im Processus vermiformis vorkommen, werden als Infektionserreger in Erwägung gezogen. Sie wurden auch auf der erkrankten Appendixschleimhaut in Massen gefunden. Da aber diese neugefundenen Arten sich als sehr empfindlich und schwer züchtbar erweisen, erscheint es fraglich, ob sie befähigt sind, den Magendarmkanal ungeschädigt zu passieren und ob sie mithin als Infektionserreger im Sinne einer Kontaktinfektion überhaupt in Betracht kommen.

Die zweite Möglichkeit einer embolischen Keimverschleppung auf dem Blutwege wurde von KRETZ als Theorie aufgestellt ist aber von pathologisch-anatomischer Seite wohl endgültig widerlegt worden. Appendixembolien hat man bei Anginen nie, jedoch bei Endocarditis nachgewiesen. Die hier gefundenen kleinen Abscesse führten jedoch nicht zu einer Appendicitis.

Erscheint die Möglichkeit enterogener Kontaktinfektion, wie auch der embolischen Keimverschleppung, als appendicitis-auslösendes Moment mehr als fragwürdig, so verdient die dritte der erwägbaren Genesen tonsillären Infektzusammenhanges eingehender Beachtung, nämlich die *Annahme einer Systemreaktion als auslösendes Infektmoment*, die auch die Gruppe der Lymphatikerappendicitis *ohne* zeitlich benachbarte Tonsillitis, ferner aber Appendicitis nach Tonsillektomie und die traumatische Appendicitis zwanglos einordnen läßt. Daß beim Lymphatiker der Zusammenhang Tonsillitis-Appendicitis gewahrt bleibt und nicht ebenso andere Teile des lymphatischen Systems erkranken, bleibt eine der mannigfachen Eigentümlichkeiten pathologischen Geschehens, die wir zunächst als Tatsache hinnehmen müssen.

Nach WESTPHAL soll eine allgemeine erhöhte Leukodiapedese bei Infektionskrankheiten wie Grippe und Angina in ihrem lokalen Austritt in der Appendixmucosa die Entzündungsbereitschaft erhöhen. Die Leukodiapedese wird auch durch Fleischsaft und Alkohol an der Magenwand wesentlich erhöht, was bei Zutreffen für die Appendixmucosa die Senkung der Appendicitisziffer in der fleischarmen Kriegszeit erklären soll.

Vorausgesetzt, erhöhte Leukodiapedese bestehe bei der Angina in der Appendixschleimhaut und wirke entzündungsbegünstigend, dann wird das Zusammentreffen von Angina und Appendicitis noch nicht erklärt, denn ebensooft liegen andere, die Leukodiapedese fördernde Momente vor, ohne daß auffallende Neigung zu Appendixerkrankungen feststellbar wäre. Es ist dagegen viel einleuchtender anzunehmen, daß gerade auf Grund der Systemzugehörigkeit solche Noxen, die eine Angina auslösen können, auch einmal —, ohne dabei jedoch als Erreger die Darmstraße zu durchlaufen und sich auch auf das systemgleiche Gewebe der Appendixmucosa zu überimpfen —, lediglich auf Grund der Systemsensibilisierung eine Infektbereitschaft der Appendixmucosa gegen ähnliche, sonst saparphytäre Erreger (z. B. Anaerobier) setzen, und eine Appendicitis als eine *akute Infektionskrankheit* anfachen.

Fraglos aber können auch diese gleichen oder verschiedenen Keime in den Tonsillen saparphytär bleiben, wenn hier eine Infektschwelle nicht überschritten wird, dagegen infolge einer Erkältung oder anlässlich einer Darmnoxe, in der Appendixmucosa virulent werden, ohne daß es zu einer tonsillären Erkrankung in zeitlicher Nachbarschaft kommt. Bei Beurteilung der Aufeinanderfolge von Appendicitis nach Tonsillektomie und Angina nach Appendektomie liegt an sich der Verdacht eines hämatogenen Infektionsweges nahe. Da sich dieser aber pathologisch-anatomisch nicht verifizieren läßt, ferner die Erscheinung auffällt, daß die Appendicitis nach Tonsillektomie doch das häufigere Krankheitsgeschehen ist und zu beachten bleibt, daß der chirurgische Eingriff an einem Teile eines Systems eine Umstimmung am Systemreste erregen kann, so ist sehr wohl bei einer an sich bereits bestehenden Organminderwertigkeit mit erhöhter Krankheitsbereitschaft des Systemrestes zu rechnen.

Die Auffassung des Zusammenhanges von Angina, Tonsillektomie mit Appendicitis einerseits und Appendicitis, Appendektomie mit Angina andererseits als bedingt durch einen Systemshock (Operationstrauma) mit nachfolgender Sensibilisierung des Systemrestes im Sinne eines Locus minoris resistentiae zu erhöhter Infektbereitschaft, steht nicht mehr im Gegensatz zu der generellen Auffassung der phlegmonös-ulcerös-gangränösen Appendicitis als einem primären Geschehen an einem Organe, dem konstitutionsgemäß Anfälligkeit als Ausdruck einer Organminderwertigkeit anhaftet, sondern erscheint in diesem Zusammenhange lediglich als Sonderfall dieses allgemeinen Geschehens. Die erhöhte Anfälligkeit minderwertiger Tonsillen läßt es zu schweren oder leichter rezidivierenden, akut oder chronisch verlaufenden Anginen kommen. Ebenso ist es verständlich, daß der gleiche Infekt einen lymphatisch minderwertigen Processus vermiformis befallt, entweder unabhängig von einem Geschehen an den Tonsillen oder in Abhängigkeit davon. Natürlich wird auch hin und wieder ein ganzwertiges Organ einem Infekt erliegen. Diese Infektion ist aber die Ausnahme und wird stets leichter Natur sein; denn wir erkranken nicht, wenn wir gesund sind und gesund leben.

Ganz allgemein ist daher dieses festzustellen: *die akute, phlegmonös-gangränöse Appendicitis ist aufzufassen als Krankheitsgeschehen an einem Organe minderen Wertes auf Grund konstitutioneller, lymphatischer Systemminderwertigkeit.*

Das örtliche Krankheitsgeschehen auf dem Boden lymphopathischer Disposition.

Die Anfälligkeit des Lymphatikers gegen Infekte ist eine viel beobachtete Erscheinung. Ebenso läßt sich auch eine erhöhte Anfälligkeit des lymphatisch-hyperplastischen Wurmfortsatzes gegen Appendicitis feststellen (ASCHOFF).

Die appendicitische Krankheitsbereitschaft ist unmittelbar abhängig von der Widerstandsfähigkeit der Appendixmucosa gegen den Infekt, abgesehen von den verschiedenen anderen Momenten der Infektionserreger und der Bereitschaft zu nervöser Dysfunktion.

Die Schleimhaut des Processus vermiformis als einem Organe mit lymphatischen Leistungen ist Anteil eines Gewebes mit starker Zellproduktion und daher in ihrem Stoffwechsel in Abhängigkeit von einer Gewebsfunktion, die erheblichen Schwankungen ihrer Tätigkeit unterworfen ist. Sie muß daher weniger stabil erscheinen als ein Schleimhautgewebe, dem diese sehr variable Komponente im Komplex seiner Leistungen fehlt.

Die Lymphocyten sind auf Grund ihrer fermentativen Eigenschaften als Eiweißspalter zwar ein Schutz der Mucosa gegen die beherbergte Bakterienflora und vielleicht geeignet, diese zu regulieren, sie sind vielleicht aber auch ein Gefahrmoment für die Mucosa selbst in dem Momente, wo zwischen der Resistenz der Mucosa gegen Schädigung durch Toxine oder aber auch gegen die Fermentwirkung der Lymphocyten und der Wirkungsenergie dieser Lymphocyten nicht mehr der hinreichende Abstand gewahrt ist.

Die Größe der Lymphfollikel in der Mucosa ist zunächst funktionellen Schwankungen unterworfen; es sei hier auf die bereits angeführten Untersuchungen von KUCINSKY verwiesen, gelegentlich der Besprechung über die Bedeutung der Lymphocyten für die Verdauung.

Hyperplasie und Hypoplasie der Lymphfollikel sind nicht nur dispositionelle Eigenschaften, sondern auch funktionelle, indem bei Bedarf eine Vermehrung und bei Nichtbedarf eine Verminderung der Lymphocytenleistung, d. h. ein Anwachsen und Schwinden der Lymphfollikel erfolgt.

Außerhalb aber dieser funktionellen Schwankungen gibt es auch dispositionelle. Wir sprechen von dem *Typ des Lymphatikers*, bei dem wir eine *anlagemäßige Vermehrung des lymphatischen Gewebes* beobachten. Für diese Erscheinung gibt es *zwei Erklärungsmöglichkeiten*:

1. Wo diese Vermehrung besteht, muß sie auch funktionell einen Sinn haben, d. h. der Lymphatiker benötigt ein Plus an Lymphocyten und er benötigt dieses Plus zum Ausgleich irgendeiner anderen Unterleistung. Naheliegend ist es, im Darm diese Unterleistung in einer erhöhten Empfindlichkeit der Mucosa zu erblicken. Im Processus vermiformis würde also eine sensible, gegen Infekte weniger widerstandsfähige Mucosa (des Coecums und des Processus vermiformis) durch eine Überentwicklung am lymphatischen Gewebe stabil gehalten werden.

Wie hier die lymphatische Konstitution lediglich als stationär gewordener Funktionszustand aufgefaßt ist, veranschaulicht die Schwankung des lymphatischen Gewebes im Processus vermiformis in den verschiedenen Lebensaltern. Die Appendix des Neugeborenen ist fast frei von lymphatischem Gewebe, eine Abwehrfunktion kommt hier mit Rücksicht auf die Flora des Darms noch gar nicht in Frage, diese Flora wechselt alsbald, aber nicht in gleichem Ausmaß hiermit, sondern viel später bildet sich eine Festigung der Schleimhaut aus. Daher benötigt der kindliche Processus vermiformis erhöhte Schutzorgane, und wir sehen als Ausdruck dieser Schutzfunktion eine besonders starke Ausbildung des lymphatischen Gewebes im kindlichen Wurmfortsatz.

Beim Erwachsenen, wo die Schleimhaut resistenter ist, erscheinen die Lymphknötchen bereits zurückgebildet. Mit der Abnahme des Gewebstoffwechsels, des Aufbaus und Abbaus der Mucosa unter Herabsetzung ihrer Funktion im Laufe der zunehmenden Lebensjahre sinkt die Anfälligkeit und damit auch der Bedarf an Lymphocyten, wobei dieser Bedarf auch direkt abhängig sein mag von diesen Gewebsvorgängen und nicht nur von der notwendigen Infektabwehr.

Nach *dieser* Darstellung ist der Status lymphaticus eine *Plusleistung des lymphatischen Gewebes zur Kompensation* anderer Gewebsminderwertigkeiten, als Schutzmaßnahme also die *Erwiderung eines Funktionsreizes mit Hyperplasie und vermehrter Zellproduktion*.

2. Die zweite Deutung ist folgende: *Der Status lymphaticus ist primär eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und bedingt durch diese Plusleistung auf*

der einen Seite Herabsetzung der Stabilität des interstitiellen Gewebes. Physiologisch gilt die zuerst beschriebene Deutung, denn wir beobachten ja im Hungerdarm die Hypoplasie des Lymphfollikels und im Nahrungsdarm die Hyperplasie. Pathologisch ist auch sehr an die letztere Erklärung zu denken. Die Gewebeschwäche im interstitiellen Gewebe der Submucosa und in der Mucosa, bedingt durch Mobilisierung der regenerativen Bereitschaft für die Lymphfollikel, erklärt die Anfälligkeit des Lymphatikerwurmfortsatzes gegen den Infekt, erklärt auch die abnehmende Bereitschaft zu appendicitischer Reaktion mit zunehmendem Alter.

Wenn man berücksichtigt, daß eine durch die Zivilisation geschaffene Ernährungsweise durch den unbiologischen Mißbrauch der Fleischernährung im Kindesalter der lymphatischen Hyperplasie Vorschub leistet, die nur innerhalb gewisser Grenzen und unter Voraussetzung hinreichender Schleimhautresistenz, alles in allem bei *funktionsstimmiger Beanspruchung* Schutz gegen Infekte bieten kann, so läßt dieses die Häufigkeit und Schwere der Appendicitiserkrankungen im Kindesalter verständlich und in einem überzeugenden Lichte erscheinen. Mit fortschreitendem Lebensalter steigt die Widerstandsfähigkeit der Gewebe gegen Infekte teils physiologisch durch Gewebefestigung, teils pathologisch durch erworbene Immunität.

Der appendicitische Infekt.

Ob nun der Infekt als solcher nach der ASCHOFFSchen oder RICKERSchen Theorie verläuft, d. h. ob primär der Infekt mit einer toxischen Schädigung der Mucosa von einer Stelle ausgehend erfolgt oder aber der Gefäßnervenreiz das Primäre ist, erscheint für die hier vorliegende Betrachtung gleichgültig, jedoch erscheinen mir beide Theorien weniger einander widersprechend, als dieses in der Literatur zum Ausdruck gebracht wird (RUF). Vorausgesetzt eine momentane Dysfunktion in einem kleinen Bezirk der Mucosa (in den von ASCHOFF beschriebenen Schleimhautbuchten) führe zu einer Durchlässigkeit des Schleimhautepithels für die Toxine zur Virulenz aktivierter saprophytärer Bakterien, z. B. gewisser Anaerobier, so wird die in den Lymphbahnen keilförmig fortgeleitete Intoxikation einen toxischen Reiz ausüben, der lokal auch zu reflektorischen Angiospasmen führen kann. Umgekehrt mag auf dem Boden nervös bedingter Dysfunktion im Appendixgewebe es an einer Prätelektionsstelle zum Infekt kommen.

Die ASCHOFFSche und RICKERSche Theorie als These und Antithese gesetzt, dürfte schwerlich isoliert vorkommen. Immer wieder sehen wir im lebendigen Geschehen die Katastrophe eingeleitet durch einen Circulus vitiosus, exakt ausgedrückt durch eine wechselseitige Steigerung destruirender Tendenz. Es scheint mir daher plausibler, das Zustandekommen des Infektes etwa folgenderweise verstehen zu wollen: Zunächst kommt es auf Grund besonderer Störungen, insbesondere der Motilität zu nervösen Reflexen, die dem Ganglion coeliacum und dem Ganglion solare zugeleitet werden.

Diese Störungsreize müssen nicht unbedingt ausgehen von dem betroffenen Erfolgsorgan, dem Processus vermiformis, sie können auch an anderen Orten gebildet werden, z. B. im Colon und Coecum oder auch den Charakter einer allgemeinen Noxe haben. Von hier aus beginnt nun ein wechselseitiges Reizspiel zu Erfolgsorganen. Sprechen solche Erfolgsorgane nicht hinreichend an, so bleibt der Reiz kompensiert und verklingt, ein Ereignis, das in die Physiologie der

Lebensvorgänge gehört. *Überschreitet er indessen eine Schwelle, die man als Infektschwelle bezeichnen könnte, und die ihrerseits variabel ist und bestimmt wird durch einen Komplex mannigfacher Bedingungen gewebespezifischer, dispositioneller und funktioneller Eigenart, so wird bei Überschreiten dieser Schwelle an dem betroffenen Organe es zu einer Reizbeantwortung kommen, das Organ reagiert, und zwar meistens hinsichtlich bestimmter Gewebsteile, nämlich hinsichtlich der Loci minores resistentiae im Locus minoris resistentiae, und das sind für den Processus vermiformis die von ASCHOFF beschriebenen Schleimhautbuchten, die infolge der Sekretstauung bereits in ihrem Gewebstoffwechsel gestört sind und sich dadurch in einem Zustande der Alarmbereitschaft gegen weitere Infektreize befinden. Es würde also für diese Bezirke in der Appendix der von RICKER beschriebenen Gefäßnervenreiz ausgelöst. Nun würde die Eigenart eines solchen pathologischen Gefäßnervenreizes sein, sich nicht innerhalb physiologischer Grenzen zu bewegen, so daß er nicht verklingt, sondern, eine Infektschwelle überschreitend, zu einer wechselseitigen Steigerung destruirender Tendenz führt.*

Das nächste Stadium wird jetzt aber noch nicht, wie RICKER annimmt, die einfache abakterielle Stase mit Diapedeseblutung usw. sein, sondern es kommt zunächst zu einer vielleicht ganz geringen Stase ohne die Diapedeseblutung, die aber hinreichend ist, um die Schleimhautfunktion störend zu beeinflussen. Die dadurch geschaffene Beeinträchtigung des Gewebstoffwechsels der Mucosa bereitet den unter physiologischen Bedingungen saprophytär bleibenden Bakterien den Boden zu pathogener Gewebsschädigung. Diese Gewebsschädigung, Gewebstoffwechselstörung, Gefäßnervenirritation in wechselseitiger Steigerung führen zur wachsenden Durchlässigkeit des betroffenen Schleimhautbezirkes für die Bakterientoxine. Zu diesen Bakterientoxinen addieren sich nun auch noch eigene Toxine auf Grund des gestörten Gewebstoffwechsels (Histamin), und so bildet sich allmählich das zunächst noch abakterielle Bild der Stase mit Leukocytendiapedese und schließlich des keilförmigen Primärfektes aus. Der weitere Verlauf enthält keine Problematik. Entweder gelingt es den mobilisierten Leukocyten auf dem Wege einer Phlegmone die nunmehr eindringenden Bakterien zu vernichten, eine Demarkationsgrenze zu bilden und den entstehenden, vielleicht nur punktförmigen Absceß zur Heilung zu bringen, oder aber das Gewebe erweist sich als nicht hinreichend resistent, z. B. bei lymphatischer Hyperplasie durch dauernde Überleistung des lymphatischen Gewebes und vielleicht hierdurch bedingter oder diese lymphatische Überleistung bedingender Unterleistung des interstitiellen Schleimhautgewebes bei Erwidern des Infektreizes. Dann kommt es zum progredienten ulcerös-gangränösen Prozeß.

Diese Auffassung würde sowohl der ASCHOFFSchen als auch der RICKERSchen Theorie das Wort geben und diese nicht in Gegensatz zueinander setzen, sondern als gleichzeitig gültig erscheinen lassen durch die Synthese beider Antithesen auf dem Wege über den Vorgang der wechselseitigen Steigerung destruirender Tendenz, der für das Zustandekommen pathologischer Vorgänge in jedem lebendigen Gewebe angenommen werden muß, und zwar sowohl an singulären als auch an plurilären Prätelektionsstellen der Loci minores resistentiae.

Die Prätelektionsstellen repräsentieren sich als solche Anteile der Schleimhaut, die dem Inhaltsstauungseffekt besonders unterliegen, also in erster Linie

als Schleimhautbuchten mit erschwerter Entleerung und als größere Schleimhautbezirke bei narbiger Abknickung oder Verschuß des distalen Teiles auf Grund vorangegangener Entzündungen, innerhalb dessen sie dann gelegen sind (ASCHOFF). Der Kotstein spielt in der älteren Literatur als Entleerungshindernis im gleichen Sinne eine ätiologische Rolle.

Diese Schleimhautbuchten sind nach ASCHOFF anatomisch, nach RICKER physiologisch bedingt, entsprechend der gegensätzlichen Auffassung dieser beiden Autoren, wovon die erstere Unbeweglichkeit des Processus vermiformis, die letztere starke Eigenbewegung annimmt. ASCHOFF beschreibt auch eine Anzahl von Typen der Wurmfortsatzformen, gebogene, geknickte, gewundene Wurmfortsätze, die nach RICKERs Auffassung gleichfalls Bewegungstypen sind.

Nun bliebe zu entscheiden, ob die von ASCHOFF beschriebenen Abknickungen und Biegungen des Processus vermiformis primär als anatomische Anlage bestehen oder aber ob ASCHOFFs Auffassung nur Gültigkeit hat für Formen, die sekundär im Laufe der Entzündungsfolgen sich entwickelt haben; weiterhin, welcher Geltungswert der Deutung nach RICKER zukommt, wonach die Knickungen und Biegungen durch augenblicklichen, auch pathologischen Muskelkrampf an den entsprechenden Stellen ihre Entstehung verdanken. Man hätte hiernach zunächst einmal die gegensätzliche Auffassung ASCHOFF-RICKER, wobei nach der ersteren die Abknickung als anatomische Anlage Ursache der Entzündung sein soll, wogegen RICKERs Auffassung die Abknickung nur als Entzündungsfolge verstehen läßt. Mit dem Sitz der Abbiegung oder Abknickung variiert auch der Sitz der Entzündung, die unmittelbar distalwärts von der Abbiegung oder Abknickung Platz hat. Innerhalb eines gestauten Appendixteiles sind besondere Prätektionsstellen die durch die Schleimhautfältelung geschaffenen Buchten, in denen das Virus infolge der maximalen Entleerungsverzögerung besonders reichhaltig lokalisiert und daher geeignet sei, den pathologischen Schleimhautreiz und den sich hieran anschließenden Primärinfekt hervorzurufen.

Bei operativen Eingriffen an der Bauchhöhle hat man des öfteren Gelegenheit, den intakten Processus vermiformis zu Gesicht zu bekommen. Durchweg sieht man das Organ als schlaffen Körper passiv beweglich herabhängen. So wenig man von Biegungen und Abknickungen bei einem Regenwurm sprechen kann, weil dieser nicht bleistiftgerade, sondern in irgendwelchen zufälligen Biegungen begriffen, angetroffen wird, so wenig erscheint es mir berechtigt, beim intakten Wurmfortsatz von anatomisch bedingten Biegungen und Abknickungen zu sprechen, weil auch der Wurmfortsatz niemals bleistiftgerade aus dem Coecum herausragt, sondern irgendwelchen, aber auch inkonstanten, zufälligen Biegungen seiner Achse unterworfen ist.

Ebenso aber ist die starre Biegung und Abknickung der gesunden Appendixbasis von dem distalwärts hiervon sitzenden entzündlichen Prozeß der appendicitischen Phlegmone ein typischer Krankheitsbefund beim entzündeten Wurmfortsatze.

Was zunächst die aktiven, physiologischen Biegungen des Processus vermiformis betrifft, so ist verständlich, daß es bei Längskontraktionen zu Krümmungen der Längsachse kommen muß, denn die am Mesenterium angeheftete Seite verhindert einen homogen axialen Muskelschub, so daß Bewegungen des Processus vermiformis nicht geradlinig axial erfolgen können. Wir beobachten ja auch oft bei Operationen die dem Mesenteriolum zugewandte Seite des Processus

vermiformis konkav, und gerade dann, wenn Spasmen der Ringmuskulatur vorliegen. Ob diese Konkavität restlos funktionell oder doch auch anatomisch bedingt ist, bleibt schwer zu entscheiden. Bewegungszustand und Muskeltonuszustand sind jedenfalls in erheblichem Umfange mitbestimmend für den Achsenverlauf.

Wenn ASCHOFF nun von physiologischen Abbiegungen des Processus vermiformis spricht, und bei diesen von ihm gefundenen Typen distalwärts von der Biegung den entzündlichen Prozeß findet, so mag dieses auf Grund seiner Theorie einleuchtend erscheinen, da infolge Sekretstauungen gerade hinter der Biegung der Entzündungsprozeß in der Entwicklung begünstigt ist. Zwingend erscheint die Beweisführung aber keineswegs, denn ebensogut kann man geltend machen, daß einmal solche Abknickungen nicht physiologischer, sondern pathologischer Natur sind, indem sie durch Narbenzug oder Änderungen im Muskeltonus, in der Ausbildung der Muskulatur und in der Ausbildung der verschiedenen Wandschichten nach entzündlichen Prozessen entstanden sein können. Und weiterhin ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß eine platzgreifende Entzündung in dem proximalwärts gelegenen Abschnitt zu Kontraktionen und durch entzündliche Schleimhautschwellung zum Verschuß führt, und daß es bei der durch die Anheftung am Mesenteriolum bedingten Bewegungsscherung bei solchen Kontraktionen mit zugleich erhöhter Entzündungsstauung im distal gelegenen Abschnitt zu Abknickungen kommen kann.

Es ist auch sehr daran zu denken, daß solche Vorgänge beim ersten Anfall wenig ausgesprochen eintreten und auf Grund pathologischer Gewebsänderungen, die eine vorher dagewesene Homogenität des Gewebes aufheben, bei sonst achsen gleich verlaufenden Kontraktionen, Abknickungen herbeiführen, die mit jedem Wiederholungsfalle sich verstärken können.

Die *entscheidende Rolle* aber, die ASCHOFF u. a. bislang unerwähnt ließen, dürfte der *Turgor im Entzündungsherde spielen, indem er durch den hydraulischen Druck den Achsenverlauf des Processus vermiformis bestimmt*. Es ist klar, daß der prall gespannte entzündete Anteil des Wurmfortsatzes, insbesondere bei der Behinderung durch das Mesenteriolum, in einem sonst passiv beweglichen, schlaffen Organ, ein *Biegungsmoment* auszulösen imstande ist und dieses normalerweise auch tut, denn *bei der Inhomogenität des Entzündungsherdes im distalen Teile des Processus vermiformis wird der hydraulische Druck nie im Achsensinne wirken können, sondern stets von diesem abweichend*. Eine axiale Druckwirkung ist nur dann möglich, wenn alle Veränderungen und alle Druckwirkungen ebenfalls streng axial orientiert sind, was eine absolute Symmetrie des Organes hinsichtlich seines anatomischen Aufbaues und eine absolute Symmetrie der entzündlichen Vorgänge zur Voraussetzung hat, was nicht der Wirklichkeit entspricht.

Kommt es daher bei einem schlaff und passiv beweglichen Wurmfortsatz zu einer phlegmonösen-ulcerösen Entzündung, so muß aus diesem Grunde sich der entzündete Anteil infolge des hier herrschenden Flüssigkeitsdruckes gegenüber der freien Basis auch abknicken; außerdem aber spielen das Mesenteriolum und andere mechanischen Momente der Umgebung auf die Lage, die dann von dem entzündeten Teil eingenommen wird, eine entscheidende Rolle. Daß es bei Bindegewebsbildung durch abheilende Infekte ebenfalls zu Knickungen kommen kann, bedarf nicht der besonderen Begründung. Es sei in diesem Zusammenhange auch auf die Untersuchungen des Japaners KODOMA über Achsendrehung beim Wurmfortsatz hingewiesen, die in das gleiche Kapitel gehören.

KODOMA beschreibt einen Fall von Achsendrehung des Wurmfortsatzes. (Ileussymptome, Druckschmerz, rechter Unterbauch- und Nabelgegend. Der Processus vermiformis war ödematös, derb mit Gefäßinjektion. Unmittelbar über der 270° verdrehten Basis erbsengroße Kotsteine. Mikroskopisch: Gleichmäßige Dilatation der Gefäße, stellenweise submuköse Blutungen und Ödem, kein Entzündungsherd.)

Über die Pathogenese dieser selten beobachteten Krankheitsbilder (Verf. beschreibt 9 Fälle aus dem Schrifttum) wird nichts berichtet. Da es den Anschein hat, als betrachte KODOMA die von ihm beobachteten Krankheitsbilder als Ereignisse besonderer noch ungeklärter Ätiologie, sei hier darauf hingewiesen, daß bereits die anatomische und klinische Eigenart, zuletzt die Krampfbereitschaft der Appendixbasis dieses Geschehen rein mechanistisch erklärlich im Rahmen des appendicopathischen Geschehens schlechthin erscheinen lassen.

Der aufgeschnittene Processus vermiformis rollt sich stets in der Formallösung korkzieherartig auf. Diese korkzieherartige Aufrollung dürfte bedingt sein durch osmotische und muskuläre Druckänderungen im Gewebe, die zu Spannungsinhomogenitäten führen. Im Leben kann ein Antrumspasmus des Processus vermiformis mit eventueller Kotsteinverlegung des Lumens zu hochgradiger Flüssigkeitsstauung im Korpusteile sowie im Appendixgewebe führen. Da der Processus vermiformis physiologischerweise aber nicht zylindrisch homogen aufgebaut, sondern durch das Mesenteriolum einseitig fixiert ist, bedingen die Spannungsinhomogenitäten des hart gestauten Processus vermiformis ein Drehmoment, dem die Kraft eines starken hydraulischen Druckes innewohnt. Dieses Drehmoment muß sich nach dem Hebelgesetz an der Basis des Processus vermiformis am stärksten auswirken. Da die Basis gleichzeitig infolge des Spasmus besonders eingeschnürt ist, bietet sie ohnehin aber dem Drehimpulse einen Locus minoris resistentiae. Es muß dann notwendig zu einer Achsendrehung des ganzen Wurmfortsatzes kommen.

Mögen so starke Achsendrehungen des Processus vermiformis, wie KODOMA sie mit 270° beobachtete, auch selten sein, die Achsendrehung schlechthin liegt durchaus im Rahmen des appendicopathischen Geschehens. Nur entgeht sie dann wohl meistens der Beobachtung, wenn sie geringfügig ist und bei Luxation des Processus vermiformis vor die Operationswunde nicht erkannt oder zurückgebracht wird.

Die von KODOMA vorgeschlagene Abgrenzung des Krankheitsbildes einer sekundären Achsendrehung des Processus vermiformis, die durch vorangehende, entzündungsbedingte Verwachsungen veranlaßt werden, entbehrt hiernach der hinreichenden Begründung. Liegen solche Verwachsungen vor, so dürften vielmehr diese sekundärer Natur sein und zur Fixation des gedrehten Processus vermiformis beitragen.

Die ASCHOFFsche Erklärung der narbigen oder physiologischen Abknickung oder Biegung des Processus vermiformis als Entleerungshindernis hat für das Verständnis der Pathogenese eines distalwärts hiervon liegenden phlegmonös-ulcerösen Prozesses zweifellos etwas sehr einleuchtendes, aber nicht einen höheren Geltungswert als diesen. Dagegen hat die Erklärung der Abknickungen als Bewegungseffekt, bewirkt durch den Tugor des distalwärts hiervon liegenden entzündlichen Prozesses, physikalisch zwingenden Geltungswert für sich. Diese Erklärung hat nicht nur den Geltungswert des Einleuchtenden, sondern den Geltungswert des Notwendigen und erklärt auch mit der gleichen Notwendigkeit, daß stets, wie ASCHOFF ausführlich lehrt, der entzündliche Prozeß unmittelbar hinter der Abknickungsstelle beginnt, da ja eine Biegung innerhalb des durch die Phlegmone prall gespannten Gewebes unmöglich ist und das Biegemoment nach dem Hebelgesetz sich am stärksten auswirkt an der Grenze zwischen dem entzündeten distalen Ende und dem gesunden Anteil des Processus vermiformis, mithin mit physikalischer Notwendigkeit der entzündliche Prozeß immer unmittelbar hinter der Abbiegung sitzen muß.

In der älteren Literatur wird dem Kotstein eine wesentliche Bedeutung in der Ätiologie der perforierenden phlegmonösen gangränösen Appendicitis zugeschrieben. Durch Druck auf die Mucosa sollte der Kotstein das Epithel abflachen

und zur Nekrose bringen, die den Durchbruch zur Folge habe. Da man bei der Perforation den Kotstein vielfach außerhalb der Appendicitis findet bzw. im Bereiche der Perforationsstelle, hat diese Auffassung ihre Begründung in dem operativen Lokalbefunde. Bei histologischer Untersuchung läßt sich indessen nachweisen, daß der durch den Kotstein *gespannte* Schleimhautanteil nicht der Ort entzündlicher Vorgänge ist, sondern daß diese sich außerhalb dieser Zone in den Schleimhautbuchten abspielen.

ASCHOFF, der diese Meinung vertritt, erkennt indessen in dem Steinverschluß eine wesentliche und ungünstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs. Andere Autoren sprechen von einem Reizspiel zwischen Kotstein und Mucosa.

Stellt man die Werdebedingungen des Kotsteins klar und berücksichtigt man diese am Ursache-Wirkungskomplex des analogen Geschehens in der Gallenblase, so wird man eher geneigt sein, in dem Appendixstein eine für den appendicitischen Krankheitsverlauf mechanisch absolut bedeutungslose Folgeerscheinung des appendicitischen Krankheitsgeschehens zu erblicken. Eine gewisse Bedeutung kann dem Bakterienreichtum der Steinsubstanz beigemessen werden. Doch dürfte auch dieser unbedeutend sein, verglichen mit den Infektions-erregern, die dem hochvirulenten flüssigen Inhalt des ulcerös entzündeten Processus vermiformis innewohnen. Indessen kann hiergegen eingewendet werden, daß dieser ja bereits die Katastrophe darstellt, der Kotstein dagegen den Infektionsherd im freien Intervall.

Ob nun der appendicitische Anfall ausgelöst wird durch ein Reizspiel zwischen Kotstein und Schleimhaut, oder ob der Kotstein als belangloser Nebenfund erscheint, ist sehr umstritten worden. Ist doch der Kotstein bereits der Folgezustand eines Krankheitsgeschehens an der Appendixmucosa, aufgebaut im wesentlichen aus eingedickten Schleimmassen und somit der Ausdruck einer Funktionsstörung der Appendixmotilität. Denkbar ist es, daß Spasmen der Basis des Processus vermiformis, die von dem mechanischen Reize auf die Appendixmucosa ausgehen, in dem als Fremdkörper inneliegenden Kotsteine einen wesentlichen Anteil ihres Bedingungskomplexes haben, wobei eine spastische Bereitschaft als Abwehrreaktion (gegen den Kotstein als Fremdkörper) und als Sensibilisierung durch chemische und mechanische Einflüsse des Kotsteins auf die Mucosa entstanden sein kann. Hierzu muß aber bemerkt werden, daß ein großer Teil dieses Streites durch die Fragwürdigkeit der „chirurgischen“ Diagnose „Kotsteine“ der exakten Grundlage entbehrt. Echte Kotsteine sind relativ selten. Zumeist werden im Appendixlumen gefundene feste, gerundete Kotpartikelchen fälschlich als „Steine“ aufgefaßt, und so gehen falsche Diagnosen als klinisch verbürgt in die wissenschaftliche Untersuchung ein. Der echte Kotstein ist im wesentlichen aufgebaut aus Schleim, Bakterien und Kalk.

Da wir weiterhin fest geformte Konkrementen in den Dickdarmdivertikeln finden, die dort liegen bleiben, ohne je eine Entzündung zu verursachen, so wird die ätiologische Bedeutung des Kotsteins für die Appendix weiterhin ins Fragwürdige verschoben. Wir finden phlegmonöse Appendices mit und ohne Konkrementen, zuweilen auch mit Kotsteinen vergesellschaftet.

Die klinische Beobachtung läßt uns zwar ein Zuviel an eingedickten Konkrementen und zuweilen findbaren Kotsteinen als eine Folge gestörter Appendixentleerung, entweder auf Grund spastisch-atonischer Entleerungsträgheit oder auch auf Grund entzündungsbedingter Stenosen erkennen. Der

Kotstein aber als ätiologischer Faktor im Bedingungskomplex der appendicitischen Pathogenese erscheint, verglichen mit anderen zwingenden Faktoren, so fragwürdig, daß — zumal bei seinem relativ seltenen Vorkommen — hier der Meinungsstreit an dem Kampf um die Appendicitis ex oxyure erinnert. (Hierüber habe ich an anderem Orte berichtet.)

Entscheidend dagegen ist, daß im Hintergrunde dieses fragwürdigen Teilgeschehens die Motilitätsstörungen in der Funktion des gestörten Processus vermiformis wirksam sind. Da wir aus dem Krankheitsbilde der Obstipation wissen, wie hier, *bei im ganzen herabgesetztem Bewegungseffekt, spastische (Erregungs-) und atonische (Erschlaffungs-) Zustände einander abwechseln*, wenn wir gleichzeitig berücksichtigen, daß der Processus vermiformis phylogenetisch ein Colonabschnitt ist, so hat die Annahme solcher Funktionsstörungen des Processus vermiformis im Sinne spastisch-atonischer Motilitätsänderungen etwas Zwingendes für sich.

Daß aber ein Zusammenhang zwischen chronischer Obstipation und chronischer Appendicitis klinisch beobachtet wird, erfährt durch diese Überlegungen eine hinreichende Erklärung, wissen wir doch aus anderen Gebieten der inneren Medizin, daß funktionelle Stauungszustände wesentliche Ursache nachfolgender Infektionen sind, wie dieses z. B. sehr wohl bekannt ist für die Pathologie der Gallen- und Harnwegserkrankungen.

Auf den „Entleerungsfehler“ als ätiologischen Faktor der Appendicitis hat WESTPHAL hingewiesen und interessante Untersuchungen über die intakte und gestörte Motilität des Processus vermiformis angestellt, auf die hier verwiesen sei. Während RÖSSLES Untersuchungen dem Nachweise einer hypotonischen und atonischen Appendixstauung galten, konnte WESTPHAL eine hypertonische inhaltsstauung des Processus vermiformis als Folge einer Dauerkontraktion im proximalen Anteile des Processus vermiformis nachweisen, die er besonders anschaulich an Hundetyphlon beobachtete.

Die von WESTPHAL beschriebenen Dauerkontraktionen im Bereiche der Appendixbasis (Antrum) konnte ich in eigener chirurgischer Tätigkeit in vivo und am operativ entfernten Processus vermiformis beobachten.

Wie heute WESTPHAL in einem Spasmus der Appendixbasis das Initialstadium beginnender Appendicitis erblickt, weiterhin in einem solchen Spasmus den anatomischen Ausdruck eines pseudo-appendicitischen Schmerzanfalles, ohne daß es zu entzündlichen Veränderungen an dem Organ zu kommen braucht, so findet diese Auffassung eine interessante Parallele in den alten Untersuchungen HANSEMANNs. Dieser hielt seinerzeit, als man noch dazu neigte, Appendicitis auch als fortgeleitete Colitis bzw. Typhlitis aufzufassen, eine entzündlich bedingte Schwellung mit Verschuß an der Appendixbasis für das initiale Stadium beginnender Appendicitis. Es sollten daher auch die Erscheinungen einer Wurmfortsatzentzündung vorliegen können, bedingt durch die Schmerzhaftigkeit einer solchen Schwellung bei normalem Befund am herausgeschnittenen Organ.

(ASCHOFF lehnte die Erklärung einer solchen Pseudoappendicitis durch Schwellungverschluss des Processus vermiformis ab, hielt vielmehr die Möglichkeit rekurrierender Entzündungen des Cecums für möglich, die das Bild einer rekurrierenden Appendicitis vortäuschen könnten.)

Die habituelle Appendicitisbereitschaft.

Diese Betrachtungen über die gestörte Motilität des Processus vermiformis als Faktor im Komplex appendicitischer Krankheitsbedingungen führen unmittelbar hinein in die Untersuchung jener Gruppe appendicitischer Erkrankungen, bei der, im Gegensatz zur lymphopathischen Appendicitis, zunächst negativ

formuliert, eine lymphopathische Konstitution ausgeschlossen werden kann. Positiv ausgedrückt handelt es sich um eine Form der Appendicitis, bei der die konstitutionelle Bereitschaft fehlt, dagegen aber eine habituelle Bereitschaft nachweislich ist.

Diese zweite große Gruppe appendicitischen Krankheitsgeschehens ließ sich bei den vorliegenden Beobachtungen abgrenzen als abhängig von anderen Funktionsstörungen des Magendarmtractus, und zwar als Folgeerscheinung der habituellen Obstipation. Solche Processus vermiformis, die erfahrungsgemäß bei der Appendektomie nur geringfügige und chronische Veränderungen aufweisen, ohne Zeichen einer akuten Entzündung, lassen ein klinisches Krankheitsbild in Erscheinung treten, das in meinen Fällen ausgezeichnet auf eine konservative Therapie reagierte, die auf eine Aufhebung der Funktionsstörungen im Colon und Coecum gerichtet war.

Im Gegensatz zur lymphopathischen Appendicitis von durchweg bösartigem Charakter zeigt die letztbeschriebene Form der Appendicitis einen gutartigen Verlauf.

Sie ist bei geeigneter, konservativer Behandlung oft in wenigen Tagen zu beheben, und in den Operationsbefunden mag sie durch die Geringfügigkeit der entzündlichen Veränderungen enttäuschen. Auf die Therapie wird später noch einzugehen sein. Hier interessiert die Klarstellung jener Komplexe krankmachender Bedingungen, die die Krankheitsbereitschaft zur Appendicitis beeinflussen *ohne Lokalisation im Processus vermiformis selbst, sondern lediglich in solchen Organen, die in System- oder Funktionszusammenhang stehen mit dem betroffenen Organe*, dem Processus vermiformis und bei eigenen Betriebsstörungen Störungseinflüsse auf diesen ausüben.

Untersuchungen über eine sog. rudimentäre Appendicitis hat ASCHOFF veröffentlicht, in denen er seine klassische Lehre, daß jede Appendicitis sich darstelle, in dem Bilde des keilförmigen Infektes mit phlegmonösem und gegebenenfalls bei Fortschreiten des Prozesses mit ulcerösem Verlauf, dahin korrigiert, daß er eine sich an der Oberfläche der Schleimhaut abspielende Appendicitis auf Grund seiner neueren Untersuchungen feststellen konnte. Diese Untersuchungen dürften denjenigen von GOLDZIEHER entsprechen, der das Bild einer Appendicitis acuta supperfacialis aufstellt, die unter den Erscheinungen des selbständigen Oberflächenkatarrhs mit geringfügigen Hämorrhagien und Substanzverlust verlaufen soll. Damit erfährt der klinische Eindruck seine pathologisch-anatomische Bestätigung, daß man unterscheiden kann zwischen einer Appendicitis, vergleichbar einer Angina und einer anderen Appendicitis, vergleichbar einer Laryngitis. Diese Gegenüberstellung soll natürlich nur gewisse Zusammenhänge charakterisieren und erhebt keinerlei Anspruch auf pathologisch-anatomische Richtigkeit. Sie soll die lymphopathische Appendicitis abgrenzen gegen den harmlosen Schleimhautkatarrh, der bei einer enteropathischen Appendicitis vorliegt.

Ob es sich bei dieser Verlaufsform lediglich um den von GOLDZIEHER beschriebenen Schleimhautkatarrh handelt oder um ASCHOFFs rudimentäre Appendicitis, ist zunächst noch unbestimmt. Es mag natürlich auch zu kleinen phlegmonös-ulcerösen Infekten in der klassischen Form kommen, die indessen nicht zur Progredienz neigen, sondern abzuheilen pflegen. Da ich bei diesen Fällen die konservative Behandlung mit einer Sauermilch-Obst-Diät eingeschlagen habe, fehlt mir operatives Material für eine histologische Untersuchung. Diese Lücke wäre

mithin von pathologisch-anatomischer Seite her auszufüllen durch histologische Untersuchungen solcher Processus vermiformis, die auf Grund eines Krankheitsbildes entfernt wurden, das dem der enteropathischen Appendicitis entspricht.

Typisch für diese Appendixerkrankung ist zunächst das Fehlen aller lymphopathischen Zeichen, dagegen kann man vielfach eine Schleimhautempfindlichkeit beobachten, eine Neigung zu Erkältungskrankheiten im Sinne der einfachen Laryngitis. Weiterhin neigen die Patienten zu allgemeinen Verdauungsstörungen im Sinne einer habituellen Obstipation, spastisch-atonischer Beschaffenheit. Vielfach beobachtet man weiterhin Neigung zu Cholecystopathie. Es ist ein vom lymphopathischen Habitus gänzlich abweichender Typ, der konstitutionsgemäß einerseits Intaktheit des lymphatischen Apparates aufweist, andererseits zu Motilitätsstörungen des Colons neigt und zu katarrhalischen Reizungen der Schleimhäute.

Sehr eindrucksvoll ist mir ein klinischer Fall in Erinnerung. Es handelte sich um eine etwa 30jährige junge Frau, die wegen Appendicitisverdacht eingewiesen wurde. Auf Grund der verschiedenen Zeichen, die bei ihr zutrafen, stellte ich die Diagnose auf enteropathische Appendicitis (Definition siehe unten), und lehnte die Operation ab. Es entspann sich zwischen mir und den beiden Assistenzärzten eine lebhafte Debatte über dieses Vabanquespiel. Als Therapie erhielt die Patientin ausschließlich saure Milch und Weintrauben in strenger Kur, ferner Atropin zur Lösung der Spasmen. Die Temperatur, bei der Einlieferung 38°, sank innerhalb zweier Tage zur Norm zurück, ebenso war der Leib am übernächsten Tage nicht mehr gespannt, der Druckschmerz unerheblich. Die Patientin konnte am 5. Tage beschwerdefrei entlassen werden.

Da diese Appendicitis der Nichtlymphatiker in ihrem gutartigen, meist chronischen Verlaufe *begleitet ist von einer habituellen Obstipation*, so drängt sich daher die Vermutung auf, daß diese habituelle Obstipation als ursächliches Darmpathos den appendicitischen Reiz setze, eine Annahme, die durch den Erfolg einer entsprechenden Therapie (Obst-Sauermilchdiät) gestützt wird. *Die Abhängigkeit dieser Gruppe des appendicitischen Erkrankens von dem bestehenden Darmpathos einer habituellen Obstipation berechtigt, sie als enteropathische Appendicitis gegen die zuvor besprochene lymphopathische Appendicitis zu unterscheiden.*

Im Hinblick auf die grundsätzliche Verschiedenheit, ja Gegensätzlichkeit in der therapeutischen Haltung bei Klarstellung dieser Diagnose gewinnt die Unterscheidung der Appendicitis in lymphopathische und enteropathische Appendicitis klinische Bedeutung.

Ist nun für die lymphopathische Appendicitis das übrige Darmpathos ein Bedingungskomplex zweiter Ordnung auf Grund der Systembezogenheit der Noxe, die ja nur in Wirkung treten kann bei Minderwertigkeit des lymphatischen Apparates, so liegen die Zusammenhänge bei der enteropathischen Appendicitis wegen Intaktheit dieses Systems und Ganzwertigkeit des Processus vermiformis grundsätzlich anders. Das Darmpathos, gegeben in der spastisch-atonischen Obstipation des Colons auf habitueller Grundlage, beherrscht das Krankheitsbild.

Da diese habituelle Obstipation bei der Menge appendicitischer Erkrankungen gutartiger, chronischer Verlaufsform als auffallende Begleiterscheinung gefunden wird, so erscheint die Vermutung gerechtfertigt, es liege hier eine sekundäre Erkrankung des Processus vermiformis vor auf dem Boden einer von dem Colon und Coecum ausgehenden Noxe, und deshalb gebührt auch der

enteropathischen Appendicitis in Anbetracht dieses als zum Bedingungskomplexe der appendicitischen Erkrankung zugehörigen Darmpathos ein inter-nistisches Interesse; denn dieses Darmpathos ist ja nicht nur von diagnostischer Bedeutung, sondern enthält zugleich den Schlüssel für die Verhütung und die Therapie der enteropathischen Appendicitis.

Diese Noxe kann zunächst bakterio-toxischer Natur sein. Es ist klar, daß die Darmflora eines chronisch obstipierenden Dickdarms auf Grund der fortgeschrittenen Fäulnis des Darminhaltes eine andere ist als in der Norm. Die Unterschiede der Darmflora im Bereiche des Coecums, das ja als Nachbarorgan für eine bakterio-toxische Schädigung der Appendix mitbestimmend ist, zwischen einem normal funktionierenden und einem obstipierten Dickdarm bakteriologisch klarzustellen, wäre hier eine interessante Aufgabe, die aber auf Schwierigkeiten stößt. Die Schwankungen der Rectumflora, die sich leicht erfassen lassen, können nur von nebensächlichem Werte sein. Ein anderer Weg wäre, umfangreiches Appendixresektionsmaterial unter Zugrundelegung des klinischen Befundes der bakteriologischen Untersuchung zuzuführen. Aber auch hier ergeben sich Schwierigkeiten, denn es fehlt das normale Vergleichsmaterial und man wäre auf angelegentlich gynäkologischer Laparotomien appendektomierter Fälle (geraubte Processus vermiformis) angewiesen. Die Versuche hierüber setzen ein umfangreiches Material voraus und lang durchgeführte, pathologisch-anatomische und bakteriologische Beobachtungen.

Bekannt ist bislang, daß durch die fortgeschrittene Fäulnis in einem obstipierten Darms, insbesondere bei fleischreicher Kost, die Entwicklung funktions-unstimmiger Anaerobier gegenüber der funktionsstimmigen Coliflora begünstigt wird.

Die Flora des Processus vermiformis verhält sich abweichend von der des Coecums und des Colons. Sie enthält Enterokokken A und B, anhämolysische Streptokokken, Mundstreptokokken, Pneumokokken und *Bacterium coli commun.*, FRAENKELSche Gasbacillen und Aktinomycceten (LÖHRS, RUSSELDTS, ASCHOFF, GUNDEL, PAGEL und SÜSSBRICH, HILGERMANN, POHL). Wir neigen heute dazu, neben den Enterokokken den Anaerobiern eine Beteiligung an der appendicitischen Infektion zuzuschreiben, wobei jedoch zu betonen ist, daß die gleichen Erreger auch im gesunden Processus vermiformis vorkommen, so daß von spezifischen Erregern der Appendicitis nicht gesprochen werden kann (GINS).

Über die Befähigung einer veränderten Bakterienflora zu entzündlichen Reizungen der Appendixschleimhaut ist bis heute sicheres nicht bekannt. Es gelten hier keineswegs gleiche oder auch nur ähnliche Zusammenhänge wie sie bei der Besprechung der lymphopathischen Appendicitis ausgeführt wurden, bedingt doch bereits das Enteropathos der Obstipation eine veränderte Bakterienflora, ganz abgesehen davon, daß die enteropathische Appendicitis sich an einem *ganzwertigen Organe* abspielt, also eine resistente Schleimhaut ergreift, wogegen die lymphopathische Appendicitis *ein Organ minderen Wertes* befällt.

Welche Geschehnisse den örtlichen Krankheitsprozeß initial auslösen, ob es der bakterio-toxische Reiz im Sinne der ASCHOFFSchen Theorie ist oder aber der nervöse Reflex nach RICKER, bleibt für die enteropathische Appendicitis zu untersuchen. Haben wir doch einen gänzlich anderen Komplex ätiologischer Bedingungen vorliegen, so daß es sich daraus verbietet, bei dieser Verschiedenheit in der Ätiologie eine Gleichheit des Krankheitsgeschehens anzunehmen.

Die dispositionelle Grundlage am Organsystem fehlt im Bilde der enteropathischen Appendicitis. Mithin müssen auch alle jene Vorgänge bedeutungslos

bleiben, die eine systemgebundene Reizbeantwortung voraussetzen, eine systemgebundene Reizbeantwortung, die aber nur möglich ist am defekten System und innerhalb dieses defekten Systems an einem Organe, das sich aus diesem Grunde als Organ minderen Wertes präsentiert.

Auf diese Reize aber spricht der ganzwertige Processus vermiformis erfahrungsgemäß nicht an, sonst gäbe es ja nicht die Zusammengehörigkeit: Lymphopathie-akute Appendicitis als eindeutig abgrenzbares Krankheitsbild. Mithin muß beim ganzwertigen Organe, wie es bei der enteropathischen Appendicitis vorliegt, die Verknüpfung der gänzlich anderen Krankheitsbedingungen mit erkenntnistheoretischer Notwendigkeit eine gänzlich andere sein. Die RICKERSche Theorie, geeignet, den *initialen* Vorgang im Zustandekommen der schweren Schleimhautentzündung des lymphopathischen Processus vermiformis zu erklären, kann für die enteropathische Form daher noch keine Gültigkeit haben.

Bei dem Fehlen der konstitutionellen Minderwertigkeit und der Anwesenheit eines habituellen Darmpathos in Colon und Coecum ist bei der anatomischen und funktionellen Zusammengehörigkeit von Processus vermiformis, Coecum und Colon das Krankheitsgeschehen als im wesentlichen örtlich begrenzt aufzufassen in dem Sinne, daß es durch habituelle Motilitätsstörungen des Colons zu atonischen Blähungszuständen des Coecums kommt, die geeignetenfalls zu Kontraktionen im Processus vermiformis im Sinne von Antrumspasmen führen. Solche Spasmen bedingen aktive Inhaltsstauungen, die abwechseln können mit passiven Inhaltsstauungen infolge herabgesetzter Motilität. (Dem Spasmus muß die Atonie als Erschöpfungsstadium der übermäßigen Muskulatur mit physiologischer Notwendigkeit folgen.) Diese spastisch-atonischen Störungen in der Motilität des Processus vermiformis führen zu mangelhaftem Selbstreinigungsvermögen. Unter solchen Bedingungen muß es zu weitgehenden Fäulniszersetzungen des Appendixinhaltes kommen, also zu einem veränderten Bakteriennährboden, mithin auch zu einer veränderten Bakterienflora. Es nimmt daher nicht Wunder, daß in solchen Processus vermiformis mit Entleerungsstörungen im distalen Teile es zur Anreicherung von Streptokokken kommt (ASCHOFF), zumal ja auch im Colon auf Grund habitueller Obstipation die Fäulnis fortgeschrittener ist als in der Norm, mithin auch hier eine Störung der Darmflora Platz haben muß. Diese Störung wird im Processus vermiformis auch den Anaerobiern verbesserte Wachstumsmöglichkeiten bieten.

Es ist anzunehmen, daß bei Inhaltsstauungen dann auf Grund der veränderten chemischen und mechanischen Verhältnisse es zur Resorption von Toxinen kommt, die eine Schleimhautreizung setzen. Solche Schleimhautreizungen durch Toxine kennen wir von den oberen Luftwegen in großer Menge. Man denke an den sog. Raucherkatarrh. Zieht man weiterhin in Erwägung, daß solche Schädigungen der Schleimhaut als chronische Reizzustände relativ gut vertragen werden, so dürfte ein ähnliches Geschehen bei einer toxischen Schädigung an der Appendixmucosa zu erwarten sein. Wenn wir daher bei der enteropathischen Appendicitis vielleicht katarrhalische Reizzustände, vielleicht hin und wieder kleine Defekte vorfinden, so paßt dieses gut in das Bild einer solchen lokal begrenzten Genese.

Die oft flüchtigen cöcal-lokalisierten Schmerzanfälle lassen an Spasmen denken. Überaus aufschlußreich sind hier die von RÖSSLE ausgeführten Untersuchungen am überlebenden Processus vermiformis, insbesondere sein Versuchs-

ergebnis an dem Leichenwurmfortsatze eines 4jährigen Knaben, wo es ihm gelang, durch Gasblähung vom Coecum her Kontraktionen im Processus vermiformis auszulösen, ein Versuch, den ich in vivo bei einer Laparotomie erfolgreich wiederholte. Hier kam es bei Blähung des Coecums zu einer deutlich sichtbaren Kontraktion im basalen Appendixabschnitte. Dieses aber ist ja eindeutig das gleiche Bild wie es bei der habituellen Obstipation vorliegt, nämlich die Gasblähung des Coecums, die perkutonisch durch den tympanitischen Schall und palpatorisch durch das Iliocöalgurren festgestellt werden kann und der Antrumspasmus des Processus vermiformis als Schmerz und Druckschmerz im MAC BURNEYSchen Punkte. Daher erscheint die Beobachtung RÖSSLES geradezu als Schlüssel zum Verständnis der Appendicopathica chronica enteropathica. Dieses Geschehen beweist auch die funktionelle Einheit zwischen Coecum und Processus vermiformis, ganz abgesehen von der entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Zusammengehörigkeit, die bekannt ist.

Diese funktionelle Einheit von Colon, Coecum und Processus vermiformis läßt ein neurogenes Reizspiel lediglich als einen Bedingungskomplex von sekundärer Bedeutung als möglich erscheinen, und zwar ist hier wohl zu denken an Reizungen des Ganglion solare vom gesamten Colon her. Dieser Reiz wird reflektorisch vom Ganglion solare auf Erfolgsorgane weitergeleitet. Solche Erfolgsorgane sind immer Organe, die als Locus minoris resistentiae reagieren, also der Wurmfortsatz, die Gallenblase oder die Magenstraße. Solange eine Infektschwelle nicht überstiegen wird, verklingt der Reiz unbeantwortet und es kommt nicht zur Auslösung eines Krankheitsbildes. Nun haben wir aber bei dieser enteropathischen Genese im Processus vermiformis ein ganzwertiges Organ vorliegen, daß auf solche Reize vom Ganglion solare und Ganglion coeliacum an sich noch nicht ansprechen würde, wenn nicht gleichzeitig eine bakterio-toxische Schädigung durch Inhaltsstauung vorläge. Diese bakterio-toxische Schleimhautschädigung mag geeignet sein, die Infektschwelle herabzudrücken, so daß eine Reizbeantwortung erfolgt. Die bakterio-toxisch-geschädigte Schleimhaut des Processus vermiformis ist aber hinsichtlich ihrer Krankheitsbereitschaft sehr wenig aktiv, wie ja bei allen chronischen Schleimhautkatarrhen die Neigung zur akuten Erkrankung gering ist. Daher ist es verständlich, daß bei Intaktheit der tieferen Schichten und des lymphatischen Apparates auch die krankhaften Veränderungen oberflächlich beschränkt bleiben oder nur hin und wieder zu kleinen, spontan ausheilenden Defekten neigen.

Gewiß mag es oftmals Grenzfälle geben, wo es bei enteropathischer Genese zum akuten schweren Krankheitsbilde kommt, wie es andererseits bei lymphatischer Genese leicht verlaufende Fälle gibt, was ja durch die Tatsache der rezidivierenden Erkrankung bewiesen ist. Dann dürfte aber die lymphopathische Komponente *nie* gänzlich fehlen. Solche leichten Attacken bei gleichzeitig bestehender lymphopathischer Konstitution konnten durch eine konservative Behandlung mit Obst-Sauermilchkur zum Abklingen gebracht werden. Indessen dürfte im allgemeinen ein solches Vorgehen unratsam sein, weil bei dem zu erwartenden nächsten Schub der Patient vielleicht in Unbesorgtheit eingewiegt bleibt und den günstigen Augenblick zum operativen Eingriff versäumt.

Die Erklärung des doppelten Spieles, nämlich der primären bakterio-toxischen Schleimhautschädigung der Appendixmucosa und des sekundär erfolgreichen Reizspieles, ausgelöst durch das Ganglion solare, macht aber nicht nur die

enteropathische Appendicitis als chronisches Krankheitsbild im Sinne einer Appendicopathica chronica verständlich, sondern erklärt ebenfalls das Zusammenreffen chronischer Appendicitis mit Cholecystopathie und Ulcus ventriculi, die auf dem Boden der gleichen Noxen entstehen können, je nach Empfindlichkeit der betroffenen Organe, und daher in ihrem Beisammensein als Krankheits-syndrome imponieren.

Von Interesse erscheinen hier die Untersuchungen LEOTTES, über die TITONE berichtet, und die dartun, daß es sich bei der chronischen Appendicitis, wie auch bei den entzündlichen Erkrankungen der Gallenwege und oberen Darmabschnitte keineswegs um singuläre, sondern um pluriläre Krankheitsbilder handelt, wobei er vier verschiedene Abdominalsyndrome unterscheidet. Werden diese plurilären Erkrankungen nach der *hier vertretenen Auffassung* durch ein allgemeines Darmpathos und sekundär durch ein Reizspiel über das Ganglion solare hinweg ausgelöst, so erkennt Leotta in dem erkrankten Wurmfortsatze die Ursache alles Übels, nämlich der Erkrankungen sowohl der Gallenwege als auch der geschwürigen Erkrankungen der Magenstraße, was unter anderem damit belegt wird, daß bei diesen Erkrankungen des Oberbauches ausnahmslos eine chronische Appendicitis vorgefunden werde, wie auch umgekehrt es eine Appendicitis ohne Erkrankung dieser Organe gebe. Die Infektion des Processus vermiformis verbreite sich auf dem Blut- und Lymphwege vom Mesenterium ausgehend und verursache zunächst eine Beschädigung der perivisceralen Gegend und verursache weiterhin die infektiöse Schädigung der weiter abgelegenen oberen Darmabschnitte, sowie der Gallenwege, der Leber und des Pankreas.

Einer solchen Meinung, dem Gallenpathos liege pathogenetisch eine chronische Appendicitis zugrunde, kann eine allgemeine Gültigkeit *nicht* zuerkannt werden, weil es ja erfahrungsgemäß eine Cholecystopathie konstitutioneller Pathogenese bereits im Kindesalter gibt, die sich in einer Überempfindlichkeit gegen niedere Fettsäuren (Pfannengebackenes usw.) zu erkennen gibt, eine Empfindlichkeit, die bei Überschreitung der engen Toleranzgrenze zu Nausea und Erbrechen führt, ohne daß hier eine Appendicopathie vorzuliegen pflegt. Näher liegt die umgekehrte Schlußfolgerung, daß diese „Cholecystopathie“ in Zusammenhang stehe mit konstitutionellen Momenten, denn dieses gesamte konstitutionelle „Krankheitsbild“ ist eigentlich gar kein Krankheitsbild, sondern betrifft im Gegenteil eine durchaus gesunde Konstitution, jedoch empfindlich gegen eine naturwidrige Ernährungsweise, vielleicht sogar als Ausdruck elementarer Naturverbundenheit, was bekanntlich auch nicht domestizierten Tieren eigen ist, als Ausdruck schlummernder „Urwaldinstinkte“ in somatischer Verankerung. Beurteilt von einem degenerativ verschobenen Bezugssystem zivilisatorischer Domestikation, den Lebensgepflogenheiten unserer zivilisierten Welt, muß aber eine solche Konstitution als krankhaft erscheinen. Bezogen auf das Bezugssystem Natur und den in ihr gegebenen urwüchsigen Lebensgepflogenheiten ist hier nichts Krankhaftes festzustellen. *Deshalb sind solche Störungen habituellen, keineswegs aber konstitutionellen Ursprungs*, und das ist entscheidend für Diagnose und Therapie; denn hiernach sind die habituelle Obstipation sowohl als auch die mit ihr einhergehenden cholangischen und appendicopathischen Störungen in allererster Bedeutung eine Domestikationsfolge, und es leuchtet ein, daß wir in diesem Zusammenhange im allgemeinen nicht *isolierte Organerkrankungen* vorliegen haben können, sondern *Veränderungen an Organ-*

gruppen. Immer wieder finden wir die *enteropathische Appendicitis als Teilerscheinung einer Abdominalerkrankung*.

Wenn RÖSSLE daher die Auffassung der appendicogenen aufsteigenden Infektionen durch die Blut- und Lymphbahnen ablehnt, dagegen die chronologische Praecedens der Appendicitis vor den Geschwüren der Magenstraße und den Entzündungen der Gallenwege hervorhebt, so liegt das Ergebnis durchaus innerhalb der hier vertretenen Meinung, daß es *allgemeine, vorwiegend habituelle Funktionsstörungen im Digestionstrakte sind, auf Grund einer naturwidrigen Lebensweise, die zu plurilären Störungen und Erkrankungen mit und ohne anatomische Veränderungen führen*. Wenn man sich diese Genese klar vor Augen stellt, so ist ja auch einleuchtend, daß nicht zuerst der Processus vermiformis erkranken muß, damit von diesem Krankheitsherde her auf dem Blut- oder Lymphwege es zur Ausbreitung auf die Gallenwege oder die Magenstraße kommt, zumal die Möglichkeit einer solchen Ausbreitung keine Wahrscheinlichkeit für sich hat, sondern daß grundsätzlich vielmehr alle diese Störungen als unabhängig voneinander in ihrer Genese und allein abhängig von der allgemeinen Betriebsstörung im Digestionstrakte anzusehen sind.

Unberührt hiervon bleibt die Frage nach der reflexmäßigen gegenseitigen Beeinflussung dieser Loci minoris resistentiae, wobei aber das allgemeine Pathos am Digestionstrakte Voraussetzung bleibt für die Sensibilisierung, ja für die eigentliche Schaffung dieser Loci minoris resistentiae. Ebenso wie die thyreogene Dysfunktion Grundlage des Ulcus duodeni ist, kann die appendicogene Dysfunktion eine bedeutende Rolle spielen im nervösen Bedingungskomplexe gastrischer und cholangischer Störungen.

Gegen die LEOTTASche Auffassung spricht im Rahmen der enteropathischen Appendicitis die Tatsache, daß es sich hier um Störungen an einem ganzwertigen Organe handelt, das keine Neigung zeigt zur akuten Infektion und bei seiner geringen Infektbereitschaft eine erhebliche Widerstandsbreite gegen den Infektreiz beweist. Anders gestalten sich die Zusammenhänge gewiß bei chronisch rezidivierenden Prozessen am Organe minderen Wertes. Man möchte hier an ähnliche, bekannte Erscheinungen denken, wie wir sie kennen bei chronischen Erkrankungen lymphopathischer Tonsillen, die auch in der Ruhe eine dauernde Quelle der Infektion und septischen Gefahr für den gesamten Organismus bedeuten können. Ob der Vergleich sich verifizieren läßt, bleibt umstritten. ABRIKOSOFF beschreibt an 5 Fällen chronischer Appendicitis hyperergische Schädigung der Appendixgefäße, die morphologisch dem Bilde einer Periarteriitis nodosa entsprechen, jedoch nicht wie diese als Folge allgemeiner Sensibilisierung des arteriellen Systems, sondern nur als Folge hyperergischer Veränderung der Appendixarterien aufzufassen seien. Dieser Mitteilung zufolge besteht für den lymphopathischen Processus vermiformis eine gewisse Möglichkeit der entzündlichen Ausbreitung, im Gegensatz zur Appendicopathia chronica enteropathischer Entstehung am ganzwertigen Organe, wo der entzündliche Prozeß doch zu wenig aktiv erscheint, um eine Gefahrenquelle für die Umgebung zu enthalten. Ob für eine chronische Infektion am Organe minderen Wertes die Möglichkeit zur aufsteigenden Infektion überhaupt besteht, kann bislang nicht ausgesagt werden, ebensowenig, wie andererseits sich diese Möglichkeit leugnen läßt.

Abgesehen von dieser Hypothese der appendicogenen aufsteigenden Infektion als Ursache der Abdominalsyndrome ist LEOTTA beizupflichten, daß die Appen-

ditis enteropathischen Ursprungs als pathologisches Organgeschehen im Rahmen eines größeren Abdominalgeschehens in die Erscheinung tritt, vielleicht als der erste pathologisch-anatomisch erfaßbare Ausdruck dieses abdominalen Krankheitsgeschehens.

Die Funktio-Läsa des Verdauungsapparates manifestiert sich pathologisch-anatomisch eben zunächst in einer entzündlichen Veränderung des Processus vermiformis und seiner Umgebung, und zwar auf Grund obstipationsbedingter, bakterio-toxischer und nervös-reflektorischer Vorgänge, ehe sie, je nach der Konstitution, das eine Mal die Gallenwege, das andere Mal die Magenstraße, selten beide, anatomisch nachweisbar in Mitleidenschaft zieht.

Hiernach ist also nicht die enteropathische Appendicitis chronischer Verlaufsform Ursache der verschiedenen Abdominalsyndrome, sondern umgekehrt, die enteropathische Appendicitis beginnt, auf den Boden eines Abdominalsyndroms sich zu entwickeln. Sind aber erst einmal Veränderungen am Processus vermiformis vorhanden, so vermögen diese, zwar wohl schwerlich durch Weiterleitung einer Infektion, sondern auf dem Reflexwege, oder durch Adhäsionsbeschwerden, das Abdominalsyndrom weiterhin ungünstig zu beeinflussen, so daß wir hier eine wechselseitige Steigerung funktionsstörender Tendenz vorliegen haben zwischen Appendix und Verdauungstrakt.

Klinische Erfahrungen sprechen für die Richtigkeit dieser Annahme, da es in verschiedenen Fällen gelang, durch Beseitigung des Grundgliedes dieser Störungskette, nämlich der habituellen Obstipation und Regeneration der Darmfunktion, durch naturgemäße Ernährung, den Rest der Störungskette, nämlich die enteropathische Appendicitis und das übrige Abdominalsyndrom, zum Schwinden zu bringen. Bestehen bereits Adhäsionen mit der Umgebung, so bleiben diese naturgemäß eine stete Quelle von Beschwerden, die aber selten so stark ausgeprägt sind, daß sie die Appendektomie indiziert erscheinen lassen.

Im Gegensatz zu den *geringfügigen Dauerbeschwerden* des enteropathisch erkrankten Processus vermiformis, abzüglich der Verwachsungsbeschwerden, ist der Ruhezustand bei Anwesenheit eines lymphatisch minderwertigen Processus vermiformis meistens, jedoch nicht immer, ein Zustand relativer Beschwerdefreiheit. Die Attacken, auch wenn sie wieder schwinden, sind wie ein Gewitter aus heiterem Himmel, im Gegensatz zu den kaum merklichen aber anhaltenden und stets als Druckempfindlichkeit im rechten Unterbauch feststellbaren Beschwerden der enteropathischen Appendicopathia chronica. Sie treten mit Heftigkeit in die Erscheinung und sind, wenn sie abklingen, fast restlos verschwunden. Der ursächliche Zusammenhang mit einem allgemeinen Darmpathos fehlt. Er kann vorliegen, zufällig, aber nicht notwendig. (Zuweilen aber findet man auch anhaltende, unbestimmte Beschwerden mit Nausoa und gastrischen Erscheinungen.)

Dieser verborgene Herd vermag plötzlich aufzuflammen zu schwersten phlegmonösen Entzündungen, kann aber auch, ähnlich wie die Tonsillen bei Organminderwertigkeit, ohne subjektiv nachweisbare eigene Aktivität den Organismus mit anderen Leiden bedrohen. Wie die Tonsillen der Herd rheumatischer und endokarditischer Schädigungen sind, so muß ein lymphatisch minderwertiger Processus vermiformis verdächtig werden als Unheilstifter im Rahmen eines Teiles der Abdominalsyndrome.

Daher sind die Gefahren, die von dem lymphatisch minderwertigen Processus vermiformis her drohen, auch bei seiner scheinbaren Inaktivität, unvergleichlich groß gegenüber denjenigen, die vom enteropathisch entzündlichen ausgehen, die meist nicht mehr Beschwerden verursachen als die Gesamtheit der postoperativen Veränderungen nach erfolgter Appendektomie.

Diagnose und Therapie.

Die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen lymphopathischer und enteropathischer Appendicitis läßt sich erheben aus dem klinischen Befunde und der Anamnese. Bei der lymphatischen Appendicitis können sich in der Anamnese voraufgegangene Anginen finden, zuweilen auch voraufgegangene endokarditische und rheumatische Infekte. Die Tonsillen fallen meistens, jedoch keineswegs immer, durch Hypertrophie auf. Immer aber lassen sich bei eingehender Untersuchung degenerative Veränderungen erkennen, wobei eine Verdickung der zugehörigen submandibularen Lymphdrüsen als lymphopathisches Zeichen gelten kann.

Im typischen Falle fehlt eine habituelle Obstipation. Natürlich kann diese vorliegen, denn eine Obstipation und dahingehende Diätfehler werden einen lymphatisch minderwertigen Processus vermiformis erst recht schädigen. In diesem Falle überlagern sich die Krankheitsbilder durch Zusammentreffen enteraler und lymphatischer Krankheitsbedingungen. In der Regel jedoch findet man ein Fehlen jeglicher Neigung zur Obstipation. Ja, es kann geschehen, und das ist bezeichnend für die Genese, daß bei streng vegetarischer Kostform, die der später zu beschreibenden Obst-Sauermilchdiät nahekommt, sich eine Appendicitis ausbildet, die dann eben keineswegs enteropathischen Ursprungs ist, sondern sich entwickelt auf dem Boden einer lymphopathischen Konstitution.

Die Therapie der lymphopathischen Appendicitis ist gemäß der Natur dieser Erkrankung als Pathos am Organ minderen Wertes die Appendektomie. Sie ist diese bereits auf Grund des septischen Charakters, den die phlegmonöse Verlaufsform annimmt, sie ist diese auch bei subakuter und chronischer Verlaufsform, weil die Erhaltung dieses Organes minderen Wertes nicht nur die Gefahr des Rezidivs, sondern die der infektiösen Verseuchung der Lymphwege in sich birgt. Kann doch mindestens die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß eine lymphatisch minderwertige Appendix über das System der Vena portae die Bauchorgane bedrohe, ähnlich wie die lymphatisch minderwertigen Tonsillen den großen Kreislauf bedrohen über die Vena cava superior.

Bei der enteropathischen Appendicitis dagegen fehlen naturgemäß lymphopathische Anzeichen. Wohl finden wir vielfach in der Anamnese Neigung zu unspezifischen Schleimhautkatarrhen der oberen Luftwege. Dieses spricht jedoch nur für eine Empfindlichkeit der Schleimhäute. Sehr oft lassen sich anamnestisch außer einer Neigung zur habituellen Obstipation auch die obstipationsbegünstigenden Ernährungsfehler feststellen, nämlich einseitige, oft berufsbedingte Ernährung mit Butterbrot, Fleisch und Kartoffeln. Die Darmentleerungen können täglich erfolgen, doch geben die Patienten an, daß der Stuhl seit langem hart sei. Häufig stehen diese angegebenen Darmstörungen und Ernährungseinseitigkeiten mit den appendicitischen Beschwerden in zeitlichem Zusammenhange. So fand sich bei einem jungen Manne eine enteropathische Appendicitis,

der seit einem Monat Arbeit gefunden hatte und der sich in dieser Zeit durchweg nur von Wurstbutterbroten ernährte, die er zur Arbeitsstätte mitnahm.

Im Gegensatz zur lymphopathischen Appendicitis, bei der die chirurgische Indikation nicht streng genug gezogen werden kann, ist die enteropathische Appendicitis bei chronischer und selbst bei subakuter Verlaufsform einer konservativen Therapie sehr zugänglich. Die einzuschlagende konservative Therapie muß die Beseitigung des enteropathischen Infektes zum Ziele haben. Da die Basis dieses enteropathischen Infektes neben der Stauung eine bakterio-toxische ist, so richtet sich die Therapie auch auf eine Umstimmung der Darmflora zur Norm.

Im Vordergrunde dahinzielender therapeutischer Maßnahmen steht die *Sauermilch-Obstdiät*, unterstützt durch Darmspülungen und Kamilleneinläufe, durch Verabfolgung eines geeigneten Laxans und zuletzt eines Spasmolyticums zur Beseitigung von Spasmen im basalen Appendixabschnitt und im Colon.

Der Obst-Sauermilchdiät liegen folgende Erwägungen zugrunde. Physiologischerweise ist die Darmflora mehr oder minder eine reine Coliflora. Diese Erkenntnis hat ihren therapeutischen Niederschlag gefunden in der bekannten Verabfolgung von Bacterium-Coli-Kulturen per os bei Colimangel. Das Bacterium coli lebt in saurem Milieu und ist ein Säurebildner. Antagonistisch wirken hier die Alkalibildner (Bacterium faecalus alkaligenes und Bacterium protheus). Es ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß in einem obstipierten Darne bei weitgehender Fäulnis die Alkalibildner die Bakterienflora in ungünstiger Weise verändern, und zwar durch eine alkalisch tendierende Verstimmung des Coloninhaltes, der physiologischwerweise sauren Charakter hat. Es genügt daher eine Herabsetzung dieser Säurewerte, um das Coliwachstum zu hemmen. Durch eine saure Umstimmung des Coloninhaltes lassen sich die Alkalibildner zurückdrängen, und zwar bei der Obst-Sauermilchkur durch einen doppelten Effekt: Sie beseitigt zunächst die Obstipation, wobei Cellulose und Beerenkörner (Johannis-trauben) auf Grund mechanischen Reizes die Peristaltik fördern. Ferner bilden Milchsäure und Obstsäure zusammen eine günstige Säureumstimmung des Nährbodens für die Colibakterien, wobei noch anwesende Hefe, die in gleichem Sinne säurebildend wirkt, das Coliwachstum begünstigt. Dieses günstige Säure-Milieu erfährt noch eine Nährbodenverbesserung durch den Fruchtzucker Gehalt der Kost, soweit er auf seinem Wege bis zum Colon noch nicht umgebaut ist. So erscheint diese Diät geeignet, das Wachstum der Coliflora weitgehendst zu fördern, die Alkalibildner zurückzudrängen oder gar zum Schwinden zu bringen, ferner durch laxierende Wirkung eine Beseitigung der toxischen Fäulnisprodukte zu bewirken, so daß auch der atonisch-spastische Blähungszustand des Coecums gelöst wird.

Es ist selbstverständlich, daß bei der Dringlichkeit appendicitischer Erkrankungen man danach trachten muß, diese Wirkung auf schnellstem Wege zu erreichen, also so schnell wie möglich den gegenwärtigen Inhalt des Colons durch den kurmäßig gewollten zu ersetzen. Man wird also gut tun, die Kur mit einem mild wirkenden Laxans einzuleiten, das ohne Reizung der Darmschleimhaut die Peristaltik anregt (als physiologisches Laxans: Fructopast, Rothfritz & Co. Hamburg). Doch ist, im Gegensatz zur lymphopathischen Appendicitis, die mit Fieberanstieg reagiert, bei Krankenhausbeobachtung auch ein Drastikum, wie das Oleum ricini, mit ausgezeichnetem Erfolge anwendbar. Je nach Lagerung des Falles sind auch Einläufe und Darmspülungen von guter Wirkung. Da bei hartnäckiger Obstipation mit einer entzündlichen Reizung der Dickdarmschleimhaut zu rechnen ist, so empfehlen sich Kamilleneinläufe; bei Colitis: Einläufe mit einer Mischung von $\frac{1}{8}$ Liter Sesamöl, $\frac{1}{8}$ Liter Kamillenaufguß (konzentriert) und 10—20 g Dermatol. Die Einläufe werden täglich verabfolgt und beibehalten, 2mal wöchentlich große Darmspülung (dünner Kamillentee 3 Liter).

Sinn dieser Diät ist die Wiederherstellung der natürlichen Darmfunktion, die Beseitigung der Funktionsunstimmigkeiten als Domestikationsfolgen. Werden diese Funktionsunstimmigkeiten, die der Kostform unseres zivilisierten Lebens anhaften, beseitigt, wird der Darm funktionsstimmig beansprucht und nicht täglich durch die Summe kleinster Noxen gestört, so ist seine Gesundung zu erwarten. Mit dem Schwinden des allgemeinen Darmpathos schwindet dann auch die enteropathische Appendicitis bzw. Appendicopathica chronica enteropathischer Genese.

Die Obst-Sauermilchkur wird dem jahreszeitlichen Obstvorkommen angepaßt unter Bevorzugung sauersüßer Obstsorten. Von besonders guter Wirkung sind Beeren- und Trauben. Den besten Erfolg erzielte ich mit Johannistrauben und Weintrauben. Johannistrauben können auch abwechselnd oder zusammen mit Heidelbeeren gereicht werden (unter mengenmäßiger Bevorzugung der Johannistrauben). Die Menge des verabfolgten Obstes kann 1,5 kg und mehr je Tag betragen, dazu werden 1—1,5 Liter Sauermilch (auch Buttermilch und Joghurt) gegeben. Beerenobst, z. B. Johannistrauben, Waldbeeren werden zweckmäßig in Sauermilch gezuckert gereicht. Bei einhergehenden gastrischen Infekten (Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi) werden ungezuckerte, rohe Obstsaft gegeben. (Als Zucker nur Traubenzucker). Spricht der Patient auf diese Behandlung an, so baut man die Obst-Sauermilchkur je nach Lage des Falles allmählich ab und gibt als weitere Beilage eine Grünsalatplatte. Der Salat wird zubereitet mit viel Öl, Zitrone, Sahne und einem rohen oder sehr weich gekochten Ei. Als Normalkost wird dann weiterhin eine lacto-vegetabile Kost mit Betonung von Obst, Sauermilch, Salat und Kleibrot lange Zeit fortgegeben.

Noch zwei Krankengeschichten:

21jährige Patientin, Fr. T., kommt am 18. Juni 1933 in Behandlung wegen Schmerzen im rechten Unterbauch. Anamnese: seit längerer Zeit zeitweilig auftretende Schmerzen, habituelle Obstipation. Leichte Spitzenaffektion der rechten Lunge. Neigung zu katarrhischen Erkrankungen der Luftwege. Keine Anginen. Befund: Adnexe frei, Tonsillen o. B. Ileoöcälgurren, Druckschmerz. Diagnose: Appendicopathica chronica enteropathica. Therapie: Johannistrauben-Sauermilchkur. Nach 8 Tagen beschwerdefrei.

22jährige Patientin, Fr. M., kommt am 3. Juni 1933 in Behandlung. Vorgeschichte: zeitweilig auftretende Schmerzen im rechten Unterbauch, habituelle Obstipation. Befund: Druckschmerz am Mc.BURNEYSchen Punkt. Adnexe frei, Tonsillen o. B. Diagnose: Appendicopathica chronica enteropathica. Therapie: Johannistrauben-Sauermilchkur. Nach 10 Tagen beschwerdefrei.

Zusammenfassung.

Seiner Anatomie und Physiologie gemäß ist der Processus vermiformis ein blindes Ende des Colons, das im Laufe der Phylogenie einen Funktionswechsel erfahren hat. Diese Umbildung, die bei Omnivoren vorkommt, erscheint mit der zugehörigen Ernährungsweise zusammenzuhängen, nämlich um dem Bedürfnisse zu entsprechen, variable Verhältnisse im cöcalen Abschnitt konstant zu erhalten.

Der Processus vermiformis ist ein lymphatisches Organ und daher allgemeinen konstitutionellen Schwankungen am lymphatischen Systeme hinsichtlich seines eigenen lymphatischen Aufbaus unterworfen. Die von den Lymphfollikeln produzierten Lymphocyten erscheinen auf Grund fermentativer Eigenschaften der Spaltung von Eiweißkörpern befähigt, die Darmflora zu regulieren.

Beim Status lymphaticus bedingt die Vermehrung des lymphatischen Gewebes im Processus vermiformis eine Instabilität des interstitiellen Gewebes und daher erhöhte Anfälligkeit gegen Infekte.

Die akute phlegmonös-ulcerös-gangränöse Appendicitis ist konstitutionsgebunden, d. h. ein Krankheitsgeschehen an einem lymphatisch minderwertigen Processus vermiformis als einem Organe minderen Wertes. Das initiale Geschehen wird ausgelöst durch eine allgemeine Noxe, die auf dem Wege einer nervösen Irritation (Ganglion solare) die Appendixmucosa sensibilisiert und an Prätelexionsstellen einen Locus minoris resistentiae setzt. Auf dem Wege wechselseitiger Steigerung destruirer Tendenz zwischen diesen nervösen Reizen und der bakterio-toxischen Wirkung pathogen werdender Saprophyten nach Übersteigen einer Infektschwelle kommt es zur phlegmonösen Entzündung.

Die von ASCHOFF beschriebenen physiologischen Biegungen, die als *Entleerungshindernis Ursache der Infektion* sein sollen, werden erklärt als *Folgezustände bei statthabender phlegmonöser Entzündung, bedingt durch den Turgor des Ödems und den hydraulischen Druck des eitrigen Inhaltes. Dieser hydraulische Druck kann nicht nur zu Knickungen, sondern auch zu Drehungen der Achse führen.*

Zu unterscheiden von dieser als *lymphopathisch bezeichneten Appendicitis*, die mit Zeichen genereller Veränderungen am lymphatischen Systeme einhergeht (Hypertrophie der Tonsillen) und daher *konstitutionelle Grundlage hat*, ist die gutartige, *durch spastisch-atonische Obstipation habituell bedingte chronische Appendicitis*, die daher als *Appendicopathia chronica enteropathica* formuliert werden kann. Diese Erkrankung ist bedingt durch atonische und spastische Stauung im Appendixlumen. Das Nervenreizspiel über das Ganglion solare zu Erfolgsorganen Magen, Galle, Processus vermiformis wird hier mutmaßlich ausgelöst vom gesamten Colon, ist jedoch von sekundärer Bedeutung. Diese Appendicitis auf *habituellem Grundlage spielt sich im Gegensatz zur lymphopathischen Appendicitis ab an einem ganzwertigen Organe*. Lymphopathische Zeichen fehlen.

Die Therapie der *lymphopathischen Appendicitis* ist *in allen Fällen die Appendektomie*.

Bei der *enteropathischen Appendicitis* hat, solange umfangreiche Verwachsungen nicht eine Appendektomie indizieren, die *konservative Behandlung mit einer Sauermilch-Obstdiät* Aussicht auf Erfolg.

II. Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren¹.

Von

J. H. MANES-Hamburg.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		40
I. Der Krankheitsbegriff; Einfluß von Umwelt- und Erbfaktoren		46
„Scharlach“ oder „Angina“? S. 46. — Scharlachdurchseuchung und Immunität S. 49. — Milieueinflüsse und Altersverteilung S. 50. — Die Schwere der „Epidemie“ und das Erkrankungsalter S. 51. — Scharlach und Vererbung S. 52.		
II. Die Symptomenbilder des Scharlachs		53
1. Gibt es noch das „zweite Kranksein“ im Sinne von POSPISCHILL?		53
2. Das zeitliche Auftreten der wichtigsten Scharlachkomplikationen.		55
3. Das Scharlachrezidiv		59
4. Die Lymphadenitis bei Scharlach.		62
5. Die Scharlachangina		63
6. Das Scharlachrheumatoid		63
Häufigkeit S. 63. — Altersverteilung S. 65.		
7. Das Geschlechtsverhältnis beim Scharlach		65
8. Der sog. Menstruationsscharlach		67
9. Das Geschlechtsverhältnis beim Rheumatoid.		68
10. Die Scharlachnephritis		68
Häufigkeit S. 68. — Altersverteilung S. 70. — Erblichkeit S. 70.		
11. Abscesse, Furunkel usw. beim Scharlach		71
12. Die Rhinitis purulenta beim Scharlach		71
13. Die Scharlachotitis		72
Der jahreszeitliche Faktor S. 72. — Otitishäufigkeit und Scharlachmortalität im Wandel der „Epidemie“ S. 73. — Alters-, Seitenverteilung und Geschlechtsverhältnis S. 77. — Erblichkeit S. 79.		
14. Die Scharlachmastoiditis		80
III. Bilanz der Serumtherapie		80

Literatur².

- ABRAMS and FRIEDMAN: The problem of Otitis media and Mastoiditis in Scarlet fever. New England J. Med. **209**, 444 (1933).
- ALBRECHT: Pneumatisation und Konstitution. Z. Hals- usw. Heilk. **10**, 51 (1924).
- Bedeutung der Konstitution bei Erkrankungen des Ohres usw. Z. Laryng. etc. **14**, 1.

¹ Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Professor Dr. R. DEGKWITZ).

² Die mit * versehenen Autoren geben eine umfassendere Übersicht über das spezielle Schrifttum.

Abkürzungen: Königsberg 1928 = Verhandlungen des deutsch-russischen Scharlachkongresses 1928, Königsberg, herausgegeben von Prof. Dr. BÜRGERS. 41. Kongreß 1929 = Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 41. Kongreß 1929.

- ALTMANN: Über Urämie bei Scharlachnephritis. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2252.
- ANDERSON and LEONARD: Preparation and clinical application of Scarlet fever Antitoxin. *Amer. J. med. Sci.* **172**, 334 (1926).
- AXENOW: 360 mit MOSER-Serum behandelte Scharlachfälle. *Vrač. Gaz. (russ.)* **1910**, 49. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1911 I**, 919.
- BABCOCK: Mastoiditis in Scarlet fever. *New England J. Med.* **205**, 1149 (1931).
- BANKS: Further experiences with Antitoxic Treatment of Scarlet fever. *J. of Hyg.* **33**, 282 (1933).
- and MAKENZIE: Intravenous Antitoxin in Scarlet fever. *Lancet* **1929 I**, 381.
- BARASCH: 10 Jahre Scharlachstatistik. *Dtsch. med. Wschr.* **1915 I**.
- BARWICH: Zur Otitis der gegenwärtigen Scharlachepidemie. *Mtschr. Ohrenheilk.* **65**, 812 (1931).
- BERGH: Über die Scharlachmastoiditis. *Sv. Läkartidn.* **1929 II**, 1353. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **24**, 354 (1930).
- Über die akute eitrige Otitis bei Scharlach. *Sv. Läkartidn.* **1930 II**. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 379 (1931).
- BIE, LARSEN u. a.: Sérothérapie de la Scarlatine. *Acta med. scand. (Stockh.)* **66**, 238 (1927).
- BLAKE and TRASK: Observations on therapeutic value of Sc. Antitoxin. *N. Y. State J. Med.* **25**, 1093 (1925).
- u. a.: Observations on the treatment of Scarlet fever with Scarl. Antistrept. Serum. *J. amer. med. Assoc.* **82**, Nr 9, 712 (1924).
- BLY: The treatment of Scarlet fever. *N. Y. State J. Med.* **26**, 309 (1926).
- BOCKAY v.: Meine Erfahrung mit dem MOSERSchen Scharlachserum. *Dtsch. med. Wschr.* **1904 I**.
- BODE: Zur Frage der familiären Disposition bei der Scharlachnephritis. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 438 (1914).
- Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum. *Jb. Kinderheilk.* **119**, 29 (1928).
- BOETTNER: Über die bisherigen klinischen und therapeutischen Ergebnisse der jetzigen Scharlachepidemie in Königsberg. Königsberg 1928.
- BONELL: Beiträge zur Frage des Geschlechtsverhältnisses bei Kinderkrankheiten. *Z. Kinderheilk.* **57**, H. 6 (1935).
- BORMANN, v.: Epidemische (Scharlach und Diphtherie) Mischinfektion in Tallinn-Reval 1926/27. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 26.
- Diskussion zur Scharlachepidemiologie. Königsberg 1928.
- Die Scharlachkomplikationen und die Serotherapie des Scharlachs. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1414.
- Über den Anteil toxischer und septischer Vorgänge bei Scharlach als Grundlage zur Beurteilung der therapeutischen Wirkungsmöglichkeit des antitoxischen Serums. *Z. Kinderheilk.* **48**, 313 (1929).
- Über die Wirkung des Scharlachserums auf die toxischen Erscheinungen und auf die Komplikationen. *Jb. Kinderheilk.* **126**, 11 (1930).
- BRAT: Ein Beitrag zur Scharlachpathogenese und dessen therapeutische Nutzenanwendung. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1733.
- BÜRGERS: Scharlachprobleme, eine epidemiologische Studie. *Z. Hyg.* **99**, H. 4 (1923).
- BURTON and BALMAIN: Relapses in Scarlet fever. *Lancet* **1928 I**, 1060.
- — Scarlet fever. *Lancet* **1929 II**, 545.
- CAMERER u. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagung für die Entstehung einiger häufiger vorkommenden Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingspaaren. *Erbarzt* **1935**, Nr 5.
- CAMPBELL and GRANT: The relationship between Scarlet fever and chronic Nephritis. *Canad. med. Assoc. J.*, N. s. **17**, Nr 7, 779 (1927).
- CHUZA u. a.: Die Epidemiologie des Scharlachs in Bratislava. *Mtschr. Kinderheilk.* **60**, 9 (1934).
- CIUCA u. a.: Contribution au traitement de la Scarlatine par le Sérum. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 395 (1928).
- CRAIG: Treatment and prophylaxis of Scarlet fever with specific Antitoxic serum. *Lancet* **1928 II**, 1123.
- CUSHING: Results of use of Scarlet fever Antitoxin. *Canad. med. Assoc. J.* **16**, 936 (1926).

- DEBRÉ: Sérum de convalescent et Scarlatine. Progrès méd. **1931**, No 47, 2023.
- DEGKWITZ: Zum Scharlachproblem. Münch. med. Wschr. **1922 I**, 955.
- Immunbiologie und immunbiologische Methoden in der Diagnostik, Prophylaxe und Therapie kindlicher Infektionskrankheiten. Erg. Med. **5**, 201 (1924).
- Akute Infektionskrankheiten des Kindesalters: Einleitung und Artikel: Scharlach. Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1933.
- DEICHER: Zur Serumtherapie des Scharlach. Königsberg 1928.
- DICK and DICK: Experimental Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **81**, 14 (1923).
- — The Etiology of Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **82**, 4 (1924).
- — A skin test for susceptibility to Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **82**, 4 (1924).
- — A Scarlet fever antitoxin. J. amer. med. Assoc. **82**, 16 (1924).
- — Therapeutic results with concentrated Scarlet fever antitoxin. J. amer. med. Assoc. **85**, 1693.
- DIENST u. NETER: Scharlach und Menstruation. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 597.
- DOCHEZ-STEVENS: Die allergische Theorie der akuten Scharlachsymptome. Königsberg 1928.
- DRÖGEMÜLLER-HAASE: Über Scharlachrezidive. Diss. Hamburg 1936.
- ELEY: Scarlet fever antitoxin. Amer. J. Dis. Childr. **35**, Nr 1, 14 (1928).
- ESCHERICH: Die Erfolge der Serumbehandlung des Scharlachs usw. Wien. klin. Wschr. **1903 I**, 663.
- *ESCHERICH-SCHICK: Scharlach. NOTHNAGEL'S Handbuch 1912.
- FALES: The age distribution of certain children diseases in the United States. Amer. J. Hyg. **8**, 759 (1928).
- FALKENHEIM: Klinisches zur jetzigen Königsberger Scharlachepidemie. Königsberg 1928.
- FANCONI: Klinische und serologische Beiträge zum Scharlachproblem. Jb. Kinderheilk. **1926**, Beih., 13.
- FEDINSKI: Der Einfluß des MOSERSchen Serums auf den Verlauf und die Mortalität des Scharlachs. Jb. Kinderheilk. **71**, 56 (1910).
- FELDHEGE: Die Scharlachbewegung in Preußen und Dortmund seit 1910 usw. Diss. Bonn 1933.
- *FRIEDEMANN: Epidemiologische Fragen im Lichte der neueren Forschung. Jkurse ärztl. Fortbild. **17**, Nr 10, 13 (1926).
- u. DEICHER: Neue Forschungsergebnisse über Diagnose, Prophylaxe und Therapie des Scharlachs. Therapie der Gegenwart **1926**, 3.
- u. ELKELES: Scharlach. Neue Deutsche Klinik, Bd. 9. 1932.
- GABRIEL: Ein Beitrag zur Serumtherapie des Scharlach. Jb. Kinderheilk. **125**, 1 (1929).
- Vergleichsuntersuchungen mit Scharlach-Heilserum. Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1205.
- Weitere Vergleichsuntersuchungen mit Scharlachheilserum. Jb. Kinderheilk. **131**, 148 (1931).
- u. ZISCHINSKY: Der „Zweite Scharlach“. Jb. Kinderheilk. **127**, 253 (1930).
- GARDINER: Scarlet fever Otitis. J. of Laryngol. a. Otol. **37**, 497 (1922).
- GERLACH: Scharlachtemperaturen der Poltawaschen Epidemie von 1893—1902. Z. Kinderheilk. **57**, H. 7 (1935).
- GIMMEL: Scharlach bei Erwachsenen. Dtsch. Arch. klin. Med. **51**, H. 1, 26 (1893).
- GLANZMANN: Scharlach. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, 1934, Bd. 1, Infektionskrankheiten.
- GLASER: Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum. Z. klin. Med. **83** (1916).
- GOETTSCHKE: Beitrag zur Behandlung des Scharlachs mit BEHRING-Serum. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1455.
- GOLDINBERG: Zur Klinik der Scharlachotitis. Mschr. Ohrenheilk. **63**, 1164 (1929).
- GOODALL: Scarlet fever. Textbook of Infectious Diseases. London 1928.
- GORDON: Treatment of Scarlet fever with Strept. Antitoxin. J. amer. med. Assoc. **88**, Nr 6, 382.
- Immunotransfusion in Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **100**, Nr 2, 102 (1933).
- u. a.: Convalescent and Antitoxic Serum in Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **90**, Nr 20, 1604 (1928).
- GOWEN: The incidence of Otitis in 15000 acute Exanthemata etc. Laryngoscope **36**, 799 (1926).
- HARRIES and GILHEPSY: Scarlet fever Otitis. Lancet **1924 I**, 843.

- HARTWICH: Verlauf des Scharlachs bei Behandlung mit Scarlaserin usw. 41. Kongreß 1929, S. 116.
- HAUF: Beitrag zur Frage der Serumwirkung auf die Erscheinungen des zweiten Krankseins bei Scharlach. Arch. Kinderheilk. **98**, 241 (1933).
- HECHT: Die akute Mittelohrentzündung als Kinderkrankheit. Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin. Wien: Julius Springer 1928.
- HEGLER: Praktikum der wichtigsten Infektionskrankheiten: Scharlach. Leipzig 1934.
- Einheimische Infektionskrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg **26**, H. 10 (1935).
- HELMHOLZ: Scarlet Fever. Cecil, Textbook of Medicine by American Authors, 1934.
- HENOCH: Mitteilungen über das Scharlachfieber. Charité-Ann. **3** (1876).
- Mitteilungen aus der letzten Scharlachepidemie. Charité-Ann. **7** (1882).
- Scarlatina. Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1899.
- HERDERSCHER: Scharlachprobleme. Nederl. Tijdschr. Ganadi Nr 19. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **1924**.
- Scharlacherfahrungen. Kongreßzbl. inn. Med. **1924**, 45.
- HERRE: Über Rezidive bei Scharlach. Mschr. Kinderheilk. **58**, 4.
- HIRSCHBERG u. a.: Zur Frage der Klinik der Scharlachnephritis. Jb. Kinderheilk. **122**, 340 (1929).
- HOBSON: What is Scarlet fever for the Clinician? Lancet **1936 I**, 417.
- HOLMGREN: Über Otitis med. perf. bei Scarlatina. Arch. Ohr- usw. Heilk. **90**, 52 (1913).
- *HOTTINGER-SCHLOSSMANN: Scharlach. Handbuch der Kinderkrankheiten von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 1931.
- HOYNE u. a.: Convalescent Scarlet Fever Serum. J. amer. med. Assoc. **105**, Nr 10, 783.
- HUBER u. BLUMENTHAL: Über die antitoxischen und therapeutischen Wirkungen des menschlichen Blutes nach überstandenen Infektionskrankheiten. Berl. klin. Wschr. **1897**.
- HUNT: Recent observations on Serum-Diseases. J. amer. med. Assoc. **99**, Nr 11, 909.
- The treatment of Scarlet fever with Antitoxin. J. amer. med. Assoc. **101**, Nr 19, 1444 (1933).
- HUNTER: The complications of Scarlet fever. Practitioner **82**, No 1, 1 (1909).
- HUTINEL et MARTIN: La Sérothérapie antiscarlat. Bull. méd. **43**, No 46, 1148 (1929).
- IMRIE: Antitoxin in the treatment of Scarlet fever etc. Glasgow med. J. **119**, 36 (1933).
- *JOCHMANN-HEGLER: Scharlach. Lehrbuch der Infektionskrankheiten von JOCHMANN-HEGLER. Berlin 1924.
- JOE: Scarlatinal Arthritis. Edinburg. med. J. **31**, 341 (1924).
- KISSKALT: Scharlachprobleme. Klin. Wschr. **1922 I**.
- Allgemeine Epidemiologie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE-WASSERMANN, Bd. 3, Lief. 24. 1928.
- KISSLING: Aussprache beim 41. Kongreß 1929.
- KIZEW: Die Serum- und Vaccinebehandlung des Scharlachs. Königsberg 1928.
- KLEINSCHMIDT: Akute Infektionskrankheiten im Kindesalter. Diagnostische und therapeutische Irrtümer und deren Verhütung. Kinderheilk. H. 5. **1922**,
- Die DICKSche Reaktion. Königsberg 1928.
- KLING u. WIDFELDT: Om Serumbehandling vid skarlakansfeber. Hygiea (Stockh.) **80**, H. 1 (1918). (Résumé in Franz. S. 35—37.)
- KOCH: Über Scharlachrekonvaleszenzserum. Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2610.
- Gibt es eine erfolgreiche Scharlachbehandlung? Münch. med. Wschr. **1915 I**, 372.
- KORSCHUN u. SPIRINA: Versuch einer aktiven Scharlachimmunisierung der Kinder in Moskau. Königsberg 1928.
- *KRAUS: Scharlach, Ätiologie, antitoxische Serumtherapie und Schutzimpfung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- LAIB: Die Scharlachotitiden in statistischer Beleuchtung. Orv. Hetil. (ung.) **1931 II**, 995. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 328 (1932).
- LANGER: Die Scharlachepidemie 1923/24 in Brünn und die Erfolge mit Scharlachrekonvaleszenzserum. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 47.
- LEFLER: Scarlet fever Statistics. Trans. amer. Acad. Ophthalm. a. Otol. **1926**, 309.
- LICHTENSTEIN: Über Scharlachrezidive. Norsk Mag. Laegevidensk. **91**, 1133 (1930). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25** (1931).
- Studies in Scarlet fever VII: Treatment with Str. Antitoxic Serum. Acta paediatr. (Stockh.) **10**, 549 (1931).

- LICHTENSTEIN: Über die Bedeutung der individuellen Isolierung der Scharlachpatienten. Acta paediatr. (Stockh.) **12** (1931/32).
- LINDSAY u. a.: Scarlet fever, An Analysis. J. amer. med. Assoc. **86**, Nr 16, 1191.
- LOCK: Erfahrungen über Serumtherapie des Scharlachs mit Einschluß der Bluttransfusion. Arch. Kinderheilk. **96**, 129 (1932).
- LUCCHESI and BOWMAN: Antitoxin versus No-Antitoxin in Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **103**, Nr 14, 1049 (1934).
- MANDELBAUM: Über die Ätiologie des Scharlachs. Königsberg 1928.
- MARSIGLI: Ear Complications of Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **98**, Nr 19, 1673.
- MATHIES: Gibt es für Scharlach und seine Komplikationen eine familiäre Disposition? J. Kinderheilk. **78**, Erg.-H., 116 (1913).
- MEYER, S.: Kritisches zu der DICKSchen Scharlachlehre. Z. Kinderheilk. **1927**, 259.
— Zur Ätiologie und Pathogenese des Scharlachs. Königsberg 1928.
- MOMMSEN: Diskussionsbemerkung zur Aussprache über Heilserumbehandlung. Königsberg 1928.
— Scharlachserumbehandlung und Scharlachschutzimpfung. Med. Klin. **1934 II**, 1189.
— Schlußwort. Med. Klin. **1934 II**, 1496.
- MOOG: Die Serumbehandlung des Scharlachs und ihre Beziehung zur Proteinkörpertherapie. Z. exper. Med. **1921**, 28.
- MOSER: Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Wien. klin. Wschr. **1903 II**, 1053. — Jb. Kinderheilk. **57** (1903).
- NAGER: Über das Vorkommen und die Behandlung der Scharlachotitis. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1908**, 592.
— Eine statistische Studie über die scarl. Erkrankung der Gehörorgane. Z. Ohrenheilk. **57**, 157 (1909).
- NATORP: Zur Epidemiologie des Scharlachs in Königsberg. Königsberg 1928.
- NOBÉCOURT: Les adénites de la scarlatine chez les enfants. Progrès méd. **1927 II**, 1570.
— u. a.: Sérothérapie antiscarlat. Presse méd. **76**, 1201 (1928).
- PALLME KÖNIG: Besteht eine erblich faßbare Schwäche der Niere für die Nephritis als Scharlachkomplikation? Diss. Hamburg 1936.
- PARAF: Les notions nouvelles sur la scarlatine. Bull. méd. **37**, No 33, 945 (1923).
- PARK: Scarlet fever, Etiology, prevention by immunization etc. J. amer. med. Assoc. **85**, Nr 16, 1180.
- PELLER: Über Geschlechtsdisposition zu Infektionskrankheiten. Z. Konstit.lehre **2**, 460 (1925).
- PFAUNDLER: Studien über Fröhntod, Geschlechtsverhältnis und Selektion. Z. Kinderheilk. **1935**, H. 3.
- POHLEN: Die Bewegung der Erkrankungen an Diphtherie, Scharlach und Kinderlähmung in Deutschland 1913—1934. Gesdh. u. Erzieh. **47**, Nr 8, 307 (1934).
- POPE: Studies on the Epidemiology of Scarlet fever. Amer. J. Hyg. **6**, 389 (1926).
- *POSTFISCHILL u. WEISS: Über Scharlach, der Scharlacherkrankung zweiter Teil. Berlin 1911.
- PRINZING: Bemerkungen über Komplikationen und Nachkrankheiten des Scharlachs bei Serotherapie. Ther. Mh. **32**, (1918, Jan.).
- PULJAREWITSCH: Klinische Beobachtungen über Scharlach. Schweiz. med. Wschr. **1931 I**.
- RATNER u. NATANSON: Über den klinischen Verlauf der Otitis bei Scharlach. Vrač. Delo (russ.) **12**, 1420 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 380 (1931).
- REISS: Über Serumtherapie des Scharlachs. Ther. Mh. **33** (1919, Mai).
— u. HERTZ: Weitere Beiträge zur Serumbehandlung des Scharlachs. Münch. med. Wschr. **1915 II**.
— u. JUNGMANN: Die Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Rekonvaleszentenserum. Dtsch. Arch. klin. Med. **106**, 70 (1912).
- REITER: Bedeutung der stummen Infektion und der stummen Immunität für die Epidemiologie des Scharlachs. Königsberg 1928.
- RICHTER: Über familiäres Auftreten entzündlicher Mittelohrerkrankungen. Z. Laryng. usw. **21**, 319.
— u. SIEVERS: Infektionsträger und Heimkehrfälle bei Scharlach. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1295.
- ROHR: Prophylaxe der Mastoiditis im Kindesalter. Berl. klin. Wschr. **1921 II**.

- ROLLESTON: The antitoxic treatment of Scarlet fever. *Practitioner* **125**, 236 (1930 II).
- ROSANOW u. a.: Ein Versuch der Anwendung des titrierten antitoxischen Heilserums beim Scharlach. *Jb. Kinderheilk.* **138**, 67 (1933).
- ROSS: Otitis media in Scarlet fever. *Ann. of Otol.* **33**, Nr 4, 1319 (1924).
- ROTHPELZ: Über die Verbreitung des Scharlachs in der Stadt Zürich in den Jahren 1912 bis 1919. *Schweiz. med. Wschr.* **1922 I**, 145.
- *DE RUDDER: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- Klinik und Therapie kindlicher Rheumaerkrankungen. *Med. Welt* **9**, Nr 48, 1730.
- Die Familiarität postinfektiöser Komplikationen. *Mshr. Kinderheilk.* **62**, 180 (1934).
- SALOMONSEN: Behandlung der Scharlachotitis usw. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **84**, Nr 5, 121 (1922). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **13**, 303 (1923).
- SALOZ et SCHIFF: Scarlet fever in adults. *Bull. Acad. Méd. Paris* **87**, 44 (1922). *Ref. J. amer. med. Assoc.* **1922**, 1762.
- SAUER u. SCHMITZ: Zur Behandlung des Scharlachs mit BEHRING-Serum. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1829.
- SCHÄFER: Über den Einfluß familiärer Disposition auf die Häufigkeit der Ohrkomplikation im Verlauf des Scharlachs. *Diss. Hamburg* 1935.
- SCHICK: Die Nachkrankheiten des Scharlachs. *Jb. Kinderheilk.* **65**, Erg.-H. (1907).
- SCHIFF: Person und Infekt. *Die Biologie der Person*, Bd. 1. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1926.
- SCHLOSSMANN: Der Scharlach vom Gesichtspunkt des Sozialhygienikers. *Königsberg* 1928.
- *SCHLOSSMANN-MEYER: Scharlach. *Handbuch der Kinderkrankheiten von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN* 1923.
- SCHOLES: Scarlatina. *Med. J. Austral.* **18 II**, 703 (1931).
- SCHOTTMÜLLER: Zur Serumtherapie des Scharlachs. *Klin. Wschr.* **1927 II**.
- Zur Ätiologie und Klinik des Scharlachs. *Königsberg* 1928.
- Heilserumbehandlung und Schutzimpfung bei Scharlach. *41. Kongreß* 1929.
- Über die akute Gelenkentzündung, ihre Ätiologie und Behandlung. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**.
- Über Scharlach. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 615, 670.
- SCHÜTZ: Über die Epidemiologie des Scharlachs. *Königsberg* 1928.
- SCHULTZ, WERNER: Die Bedeutung der Serotherapie des Scharlachs mit Einschluß der Bluttransfusion. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 78.
- SCHWARZ: Die Bedeutung der hereditären Anlage für die Pneumatisation des Warzenfortsatzes usw. *Arch. Ohr- usw. Heilk.* **123**, 161 (1929).
- Mittelohrentzündung und Erbanlage der Schleimhaut. *Erbarzt* **1935**, Nr 3.
- SCOTT: The serum treatment of Scarlet fever. *Lancet* **1928 I**, 124.
- SEISER: Die Epidemiologie des Scharlachs auf statistischer Grundlage. *Arch. f. Hyg.* **114**, 1. Mitt., 136; 2. Mitt., 189 (1935).
- SELIGMANN: Zur Epidemiologie des Scharlachs in Berlin. *Königsberg* 1928.
- SPIELER: Zur familiären Häufung der Scharlachnephritis. *Jb. Kinderheilk.* **64**, 57 (1906).
- SPIRA: Heredität bei Ohrenkrankheiten. *Mshr. Ohrenheilk.* **1914**, 354.
- STACHAN: Mastoiditis complicating Scarlet fever. *Publ. Health J.* **1928**, Nr 10, 473.
- STÜTZER: Schutzimpfungen gegen Scharlach in Südprovinzen Rußlands usw. *Königsberg* 1928.
- SZONTAGH, v.: Beitrag zur Kenntnis der scarlatinösen Gelenkerkrankung. *Jb. Kinderheilk.* **55** (1902).
- Über das wesentliche Moment in der Pathogenese des Scharlachfiebers. *Königsberg* 1928.
- TANEFF: Serumtherapie des Scharlachs. *Med. Welt* **1929**, Nr 23.
- TEISSIER et DUVOIR: Scarlatine. *Nouveau Traité de Médecine* 2. me Edition, Fasc. II, Maladies infectieuses, Suite.
- *THOMSON and THOMSON: The Rôle of the Streptococci in Scarlet Fever. *Ann. Pickett-Thomson Res. Labor.* **6**, Monogr. XI (1930).
- TOOMEY: Treatment and prevention of Scarlet fever by specific antitoxin and serum. *J. amer. med. Assoc.* **91**, Nr 21, 1599 (1928).
- and DOLCH: Studies in Scarlet fever. III. An Analysis of Scarlet fever cases untreated by specific serum of antitoxin. *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, Nr 3, 474 (1927).
- — Studies in Scarlet fever. IV. The use of Scarlet fever antitoxin. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, Nr 6, 1173 (1928).

- TURNER: On the age and sex distribution in Scarlet fever. Proc. roy. Soc. Med. **16**, Sect. Epidemiol. a. State Med. **19** (1923).
- UNDRITZ: Über die Bedeutung der Erbfaktoren bei verschiedenen oto-rhino-laryngologischen Erkrankungen. Arch. Ohr- usw. Heilk. **119**, 270.
- URBANTSCHTSCH, E.: Die Scharlachotitis. Festschr. für PASSOW. Passow-Schäfers Beitr. **12** (1919).
- WEAVER: Further observations on treatment of Scarlet fever with immune serum. J. amer. med. Assoc. **77**, Nr 18, 1420 (1921).
- WEISSBECKER: Heilserum gegen Typhus, Scharlach, Pneumonie. Z. klin. Med. **1897**, 32.
- WEITZ: Über die Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung des Scharlachs usw. Erb- arzt, Beil. Dtsch. Ärztebl. **3**, 1 (1936).
- Die Bedeutung der Erblichkeit für die Ätiologie. Erg. Med. **5**, 468 (1924).
- Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke.
- WELFORD: The use of Scarlet fever antitoxin. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 553 (1929).
- WILLIAMS: Otitis media in Scarlet fever. Arch. of Otolaryngol. **17**, Nr 2, 235 (1933).
- WINKEL: Zur Serumbehandlung und Ätiologie des Scharlachs. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 707.
- WITTMACK: Normale und pathologische Pneumatisation des Schläfenbeins. Fischer 1918.
- Krankheiten des Ohres im Zusammenhang mit der inneren Medizin. Handbuch der inneren Medizin von MOHR-STAEHELIN, Bd. 6. Berlin 1919.
- WOLFF-EISNER: Der Scharlach als toxische und invasive Streptokokkenkrankung. Z. Kinderheilk. **48**, 344 (1929).
- WYLIE: Serum treatment of Scarlatina. J. of Hyg. **30**, 331 (1930).
- YEARSLEY: The ear complications of Scarlet fever and Diphtheria. Practitioner **82**, Nr 1, 27 (1909).
- ZINGHER: The DICK-Test in normal persons and in acute and convalescent cases of Scarlet fever. J. amer. med. Assoc. **83**, Nr 6, 432.
- ZISCHINSKY: Die späte Gelenkerkrankung im Ablaufe der Scharlacherkrankung. Jb. Kinderheilk. **132**, 303 (1931).
- ZLATAGOROFF: Über Schutzimpfung bei Scharlach. Königsberg 1928.
- Über die Ätiologie des Scharlachs. Königsberg 1928.
- ZOELLER: La Sérothérapie de la Scarlatine Presse méd. **1927**, No 25, 387.

I. Der Krankheitsbegriff; Einfluß von Umwelt und Erbfaktoren.

„Scharlach“ oder „Angina“? In der allerjüngsten Zeit fordert HOBSON in England die Abschaffung des Begriffes „Scharlach“ als Bezeichnung für ein einheitliches Krankheitsbild. Er sagt: „Selbst als Beschreibung einer klinischen Einheit hat die Bezeichnung ‚Scarlet Fever‘ keinen Anspruch auf Beibehaltung im Sprachschatz des Klinikers.“ Diese Stimme kommt aus der Heimat SYDENHAMS, der um die Mitte des 17. Jahrhunderts zuerst die Scarlatina als selbständige Krankheit beschrieb und bald ihren Charakter als Proteus unter den Infektionskrankheiten erkannte, indem er sie, anfangs von ihrer großen Harmlosigkeit überzeugt, später mehr als die Pest fürchten lernte.

HOBSON meint in der Begründung seiner Forderung, daß Haut- oder besser gesagt Gefäßerscheinungen bei bestimmten Streptokokkeninfektionen seiner Meinung nach nicht hinreichen, um Symptomenkomplexe dieser Art als selbständiges Krankheitsbild zu bezeichnen. In den Hauterscheinungen sieht er den einzigen Unterschied gegenüber einer banalen Angina oder „Influenza“, denn die moderne bakteriologische Forschung beweise, daß alle möglichen Typen von hämolytischen und nichthämolytischen Streptokokken alle Arten von Komplikationen hervorrufen können, und daß bestimmte Streptokokkenarten „Epidemien“ von Erkrankungen mit oder ohne Exanthem verursachen,

deren nosologisches Bild durch gewisse ernstere Komplikationen bestimmt wird. Die Ursache der mit oder ohne Exanthem verlaufenden Streptokokkenanginen sei die gleiche, dagegen würde nur die exanthematische Form als anzeige- und strikte isolierpflichtig betrachtet. Er behauptet, daß bestimmte Anginen, also „Scharlach ohne Exanthem“ häufiger zu ernstesten Komplikationen führen, als Anginen mit einem scarlatiniformen Exanthem.

Wir dürfen uns nicht wundern, daß gerade ein englischer Kliniker so weitgehende Schlußfolgerungen zieht. Denn wenn schon der Scharlach in den meisten Ländern, mit Ausnahme einiger östlicher und südöstlicher europäischer Gebiete, bekanntlich in den letzten Jahrzehnten im ganzen eine leichte Verlaufsform zeigt — wir werden darauf noch in anderem Zusammenhang zu sprechen kommen — so tritt er anscheinend in England auch im Hinblick auf die Komplikationen¹ besonders milde auf. Ausgesprochen schwere toxische und septische Formen werden kaum noch beobachtet. Diese schweren und schwersten Bilder des Scharlachs bekommt dagegen ein russischer Internist oder Pädiater noch fast täglich zu sehen, ebenso die Krankheitsbilder des „klassischen Scharlachs“. Er wäre darum wohl sicher nicht mit der Streichung des Begriffes „Scharlach“ und vielleicht mit der Benennung „scarlatiniforme Angina“ einverstanden.

So einfach, wie HOBSON meint, liegen die Dinge offensichtlich nicht. Wir erinnern nur an die großlamellöse Schuppung an Handtellern und Fußsohlen, die bei Scharlachanginen mit und ohne Exanthem auftreten, an bestimmte Veränderungen im Blut, die Beteiligung der Leber, ferner an das Enanthem und vor allem an die Immunität, die spezifischen Scharlachanginen ohne Exanthem, sowie schweren und klassischen Scharlachfällen folgt, bei Anginen anderer Art aber fehlt. Die Frage jedoch, wo die Grenzlinie zwischen Angina und Scharlach zu ziehen ist, hängt mit der nach der Ätiologie des Scharlachs überhaupt zusammen. Die Tatsache, daß eine Abgrenzung nicht immer klinisch gelingt, ist kein Argument gegen die Existenz einer „spezifischen scarlatinösen Erkrankung“.

Seit den Arbeiten des amerikanischen Ehepaars DICK aus den Jahren 1923/24 ist die Theorie von der Streptokokkenätiologie wieder in den Vordergrund gerückt. Wenn auch die meisten Autoren heute den Streptococcus haemolyticus scarlatinae als Erreger ansprechen, so möchten wir uns doch DECKWITZ anschließen, der die „Theorie von der Streptokokkenätiologie des Scharlachs zur Zeit als noch nicht spruchreif betrachtet“. Zugleich erkennt er aber das unbestreitbare Verdienst von G. und G. DICK an, „die uns die Rolle des Streptococcus bei der Scharlacherkrankung in einem neuen Lichte erscheinen lassen“. Den gleichen Standpunkt vertritt u. a. auch HEGLER².

¹ Unter „Komplikationen“ verstehen wir *alle* Erscheinungen des Scharlachs einschließlich der sog. Nachkrankheiten, die über seine Kardinalsymptome: Angina, Enanthem, Exanthem, Fieber hinausgehen, also nicht „Kombinationen“ des Scharlachs mit anderen Erkrankungen. Damit soll die Frage der Streptokokkenätiologie nicht präjudiziert werden. Wir verwenden den Ausdruck wie die Amerikaner und Engländer, obwohl sie zum größten Teil den Str. haemol. scarl. als Erreger ansehen, das Wort „complications“ benutzen und nur selten „sequelae“.

² Wie stark die Dinge noch im Fluß sind, möge die Tatsache beleuchten, daß THOMSON und THOMSON in einer großen Monographie aus dem Jahre 1930 über die Rolle der Streptokokken beim Scharlach im Text etwa 1400 Arbeiten zitiert haben, zu denen inzwischen noch weitere hinzugekommen sind.

Es ist nicht unsere Absicht, auf die Probleme der Scharlachätiologie im einzelnen einzugehen, obwohl wir sie im Laufe unserer Untersuchungen immer wieder streifen müssen, da in jede Teilfrage, die den Scharlach berührt, die Stellungnahme zum Erregerproblem hineinspielt. Wir glauben, daß *den Streptokokken beim Scharlach eine sehr große Bedeutung* beizumessen ist, *unabhängig davon, wie die Erregerfrage noch einmal entschieden wird.* DEGWITZ läßt die Frage offen, wenn er sagt: „Neben den toxinbildenden Streptokokken müssen offensichtlich noch andere, im Individuum selbst oder in seiner Umwelt enthaltene Faktoren (Scharlacherreger?) zu der Streptokokkenwirkung hinzukommen, damit eine Scharlacherkrankung entsteht.“ Und SCHOTTMUELLER, einer der Verfechter der Streptokokkenätiologie, formulierte diesen Gedanken an einer Stelle etwa so: Bezeichnen wir die fakultative Toxinbildung eines hämolytischen Streptokokken mit X und die Empfänglichkeit eines Individuums für Scharlach mit Y, so bedeutet $X + Y$ noch nicht Scharlach, sondern dazu ist noch eine Bedingung Z notwendig. Der Faktor Z stellt nun die unbekannte, noch nicht hinreichend geklärte Bedingung dar, die die kontagiöse, Immunität verleihende Eigenschaft der Scharlachstreptokokken darstellt. Oder Z ist — für SCHOTTMUELLER eine unwahrscheinliche Möglichkeit — gleichbedeutend mit einem noch unbekanntem primären Scharlachvirus, das den Wegbereiter für den Streptococcus darstellt und seine Umwandlung veranlaßt.

Aber selbst die Anhänger der Anaphylaxiethorie des Scharlachs lassen den Begriff des Scharlachs als solchen bestehen, wenn sie auch den Scharlach nur in dem Sinne als pathogenetische Einheit auffassen, daß eine anaphylaktische Reaktion = Scharlacherkrankung auf bestimmte Reize hin erfolgt, die ihrem Wesen nach ganz verschieden sein können (FANCONI, S. MEYER u. a.).

Man muß unserer Meinung nach den Scharlachbegriff weiter fassen, als dies SYDENHAM tat, braucht ihn aber nicht fallen zu lassen. Wir können HOBSON also in seiner Ablehnung des Scharlachs als Krankheit sui generis nicht folgen. An seiner Natur als spezifische Infektionskrankheit möchten wir keinen Zweifel zulassen. PFEUFER aus Bamberg berichtet schon 1818, daß bei Leuten, die mit Scharlachkranken in Berührung kamen, Anginen und rheumatische Beschwerden auftraten. Scharlach-„Epidemien“, von Schiffen mit Scharlachkranken auf entlegene Inseln eingeschleppt, sprechen für einen spezifischen Infekt und nicht für eine unspezifische Überempfindlichkeit.

Man hat sich schon lange daran gewöhnt, von „Scharlach ohne Exanthem“ zu reden. Wir wissen heute, daß diese Formen häufiger sind als der klassische Scharlach, und wir kennen die Häufung von „banalen“ Anginen in der unmittelbaren Nachbarschaft eines Scharlachherdes, die, wenn sie auch ohne Exanthem beginnen, die gleichen Anfangssymptome wie der klassische Scharlach zeigen und die gleichen Komplikationen im Gefolge haben. Was nun die Immunitätsverhältnisse nach den verschiedenen Formen des Scharlachverlaufes anlangt, so meint v. BORMANN, man wäre „zu dem Schluß genötigt, Scharlach sei eine spezifische Angina, welche in einem gewissen Prozentsatz der Fälle von einem Exanthem begleitet werden kann“ und „man bekommt den Eindruck, als verleihe der Exanthemscharlach eine dauernde Immunität nur gegen Exanthem und Abschuppung allein und nicht gegen Scharlachangina. Nur für die Hauptsymptome gilt die Immunität. Die Angina dagegen kann sich mehrmals wiederholen“.

Scharlachdurchseuchung und Immunität. Gegenüber diesen Anschauungen ist hervorzuheben, daß ganz offensichtlich nicht nur der „Exanthem-Scharlach“, sondern auch der Scharlach ohne Exanthem, ja unterschwellig verlaufende und subjektiv gar nicht empfundene Infekte zur Immunität gegen „scarlatinöse Hautsymptome“ (Exanthem, Abschuppung) führen. Die relativ geringe Zahl der klassischen Scharlachfälle in städtischen Populationen zeigt dies mit aller Deutlichkeit; denn in diesem Milieu geht die Altersverteilung DICK-negativer und in ihrem Blut exanthemlöschende Stoffe enthaltender Menschen (die Mehrheit der Bevölkerung) der Wohnungsdichte parallel. Ob dann die Anginen, die nach dem Überstehen eines klassischen Scharlachs oder nach dem Auftreten von Scharlachimmunstoffen ohne klinisch nachweisbare Erkrankung beobachtet werden, scarlatinöser Natur sind oder banale Streptokokkenanginen, ist so lange müßig zu diskutieren, als die Scharlachätiologie nicht restlos geklärt ist. Eine sichere Trennungslinie ist nicht zu ziehen. Der Nachweis von hämolytischen Streptokokken kann jedenfalls bis auf weiteres nicht als Beweis für die scarlatinöse Natur einer Angina angesehen werden.

Allerdings müssen wir HOBSON insofern recht geben, als rigorose Forderungen für die Schließung von Schulklassen bei gehäuften Diphtherie- und Scharlachvorkommen angesichts der neueren Erkenntnisse der Epi- und Endemiologie dieser Erkrankungen letzten Endes untaugliche Versuche am untauglichen Objekt bedeuten. Den Keimen der Zivilisationsseuchen entgeht nach DEGWITZ niemand, der in zivilisierten Ländern lebt. Beim Zusammentreffen mit absolut pathogenen Erregern, wie die der Masern, des Keuchhustens, der Windpocken usw., erfolgt auf die Erstinfektion in der Regel die Erkrankung, während fakultativ pathogene Keime, wie die Erreger von Scharlach, Diphtherie, Poliomyelitis anterior, Tuberkulose, nur bei einem gewissen Prozentsatz der Infizierten die manifeste Krankheit hervorrufen.

Von klinisch und subjektiv unmerklichen Reaktionen geht es in einer ganzen Skala über die „abortiven“ Fälle hin bis zum ausgeprägten, klassischen Scharlach. Wegen der großen Zahl von unterschwelligen und abortiven Infektionen, der langen Dauer der Infektiosität und dem einfachen Übertragungsmodus der Erreger (neben Kontakt- vorwiegend Tröpfcheninfektion) sind die Erreger als praktisch ubiquitär zu betrachten und besonders in der Umgebung Scharlachkranker zu finden.

In der Übertragung der Infektion, manifest oder unterschwellig, spielt also nicht der ins Krankenhaus eingelieferte, vorschriftsmäßig gemeldete Scharlachkranke die Hauptrolle, sondern die Tausende von Keimträgern, die sich ständig in der Bevölkerung unerkannt bewegen. „Aber sie garantieren auch die still erfolgende Durchseuchungsimmunität einer Bevölkerung“ (DE RUDDER). Immunisierend wirken bei ihnen sowohl die klassische Erkrankung als auch die unterschwellig verlaufende Infektion. Es ist nun aber nicht etwa so, daß der Scharlachkranke für seine Umgebung ungefährlich wäre. DOULL, Baltimore (nach DE RUDDER), stellte fest, daß ein Diphtheriekranker — dies gilt *ceteris paribus* auch für Scharlach — seine Umgebung zehnmal mehr gefährdet als ein Bacillenträger, was aber durch die große Zahl der sich frei bewegenden Infektionsüberträger weit überkompensiert wird. Die Krankenhausisolierung der Scharlachkranken behält also ihre Berechtigung, auch in der Erkenntnis, daß wir nur einen Teilerfolg damit erringen können und daß die Pflege eine ständig

zunehmende volkswirtschaftliche Belastung darstellt¹. Denn es ist nicht einzusehen, warum wir uns um die größeren Risiken nur deshalb nicht kümmern sollen, weil wir keine Möglichkeit haben, die vielen kleinen zu erfassen.

Milieueinflüsse und Altersverteilung. Wenn nun jeder Mensch sich im zivilisierten Milieu zwangsläufig infiziert, so wird der *Zeitpunkt der Infektion zu einer Funktion der Wohnungsdichte* und der Beförderungszahlen der Verkehrsmittel seiner näheren Umgebung. Da aber das Kleinkind aus Gründen der Immunität und der Entwicklung — beim Scharlach abgesehen von den ersten 6 Monaten, in denen der Säugling noch Abwehrstoffe genug von der Mutter her besitzt — gegen Infektionskeime besonders anfällig ist, *wird sich unter sonst gleichen epidemiologischen Verhältnissen im dichter bevölkerten Milieu die Erkrankungshäufigkeit mehr nach den jüngsten Jahrgängen hin verschieben*. Nachstehendes Schaubild von DE RUDDER soll dies deutlich machen. Er spricht von der „milieubedingten Präzession“ des Erkrankungsalters.

Von je 100 Erkrankungen an Scharlach entfielen prozentual auf die ersten 5 Lebensjahre (Würzburg):

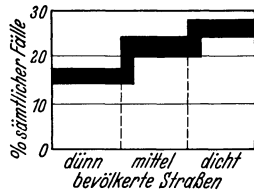


Abb. 1.

Wir sehen, daß in den dünn bevölkerten Straßen etwa 15—18% sämtlicher Scharlachfälle, in den dichtbevölkerten Straßen dagegen etwa 25—28% 0—5jährige betreffen.

FALES zeigt an verschiedenen Staaten der USA. das mittlere Erkrankungsalter an Scharlach im Vergleich der Städte mit den Landbezirken. Z. B. ergibt sich in *Maryland* (1908/17):

Mittleres Erkrankungsalter

im Durchschnitt aller Städte 7,96
 im Durchschnitt der Landbezirke . . . 10,07

Betrachten wir den DICK-Test als Gradmesser der Immunisierung, so zeigen uns Untersuchungen von ZINGHER (nach DE RUDDER), daß der DICK-Test² um so früher negativ wird, je dichter das Wohnungsmilieu ist. — In den Schulen wohlhabender

Tabelle 1. Mittleres Erkrankungsalter an Scharlach in Städten des Staates New York.

Bevölkerungszahl	Mittleres Erkrankungsalter
weniger als 2500 Einwohner	10,10
2500— 10000 Einwohner	9,46
10000— 50000 „	8,65
50000—200000 „	8,83

Kreise New Yorks war er nur in 16,3% der Fälle negativ, während in den Schulen aus sozial ärmeren Schichten in 65,6% der Fälle der DICK-Test negativ ausfiel.

¹ SCHLOSSMANN nennt folgende Daten:

1925: In Deutschland insgesamt 40556 Scharlachfälle, davon letal 860 = 2,12%; davon rund ein Viertel = 10489 Scharlachfälle in Krankenhäusern, davon letal 330 = 3,15%.

1927: In der Großstadt Düsseldorf insgesamt 1469 Scharlachfälle, davon letal 20 = 1,4%; davon bald drei Viertel = 1061 Scharlachfälle in Krankenhäusern (alle letalen Fälle im Krankenhaus). — Es finden also besonders in der Großstadt gerade alle schweren Fälle und ein wachsender Prozentsatz Aufnahme in den Krankenhäusern.

² Und auch der SCHICK-Test. ZINGHER fand in etwa zwei Drittel aller Fälle eine Übereinstimmung der beiden Teste, positiv wie negativ. „Gesetz der Durchseuchungskonstanz“ (DE RUDDER).

Die Schwere der „Epidemie“ und das Erkrankungsalter. Offensichtlich bestimmt aber die Wohnungsdichte nicht allein das mittlere Erkrankungsalter. Aus den folgenden Darlegungen geht vielmehr hervor, daß bei der gleichen Wohnungsdichte die *Schwere der Krankheitsbilder*, der sog. *Genius epidemicus*, *einen wesentlichen Einfluß auf das mittlere Erkrankungsalter ausübt.*

Folgende Tabelle soll dies zeigen. Wir ermittelten, auf die Erkrankungsfälle des Kindesalters bezogen¹, den prozentualen Anteil der Scharlachfälle von 0—5 Jahren und von 6—10 Jahren (die absoluten Zahlen sind dabei irrelevant). Das Verhältnis 0—5 Jahre: 6—10 Jahre gibt uns dann die Indexzahl. Ist diese über 1, so sehen wir, daß das Alter 0—5 Jahre stärker ergriffen ist, und umgekehrt, wenn sie unter 1 liegt. Nach der Indexzahl geordnet ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 2. Es erkrankten in Prozent der kindlichen Scharlachkrankheitsfälle.

	0—5 Jahre	6—10 Jahre	0—5/6—10 Jahre
BANKS und MACKENZIE, London 1928—1932	20,1	50,9	0,4
KISSKALT, Lübeck 1909—1919	24,0	46,0	0,52
GABRIEL, Wien 1927—1928 und 1929—1930	30,0	50,0	0,6
BUERGERS, Düsseldorf 1912—1921	27,0	72,0	0,6
SCHLOSSMANN, Düsseldorf 1919—1927.	28,6	47,0	0,61
MANES, Hamburg ² 1928—1935.	35,0	45,0	0,78
POPE, Providence, USA. 1904—1923	40,0	45,0	0,89
HERDERSCHEE, Amsterdam 1914—1923	40,0	41,3	0,97
CHUZA u. a., Preßburg 1906—1930	39,2	40,0	0,98
LANGER, Brünn 1923—1924	47,5	32,8	1,45
KIZEW, Moskau 1925—1928	51,0	30,0	1,7
ROSANOW u. a., Moskau 1928	64,0	33,0	1,94
STUTZER, Rostow a. Don 1927	57,0	26,0	2,2
	(0—4 Jahre)	(5—9 Jahre)	

Von dem Blickwinkel, unter dem wir die obige Tabelle kurz betrachten wollen, möchten wir den einzelnen Prozentzahlen als solchen keine zu große Bedeutung beimessen. Denn, fanden wir schon bei den gleichen „Epidemien“ in aufeinanderfolgenden Jahren eine geringere oder größere Schwankungsbreite, um wieviel größer erst sind die Spannungen bei den Zahlen der aufgeführten Autoren, die große Zeiträume mit verschiedenem „Epidemie“-Charakter umfassen. So betrug beispielsweise in Preßburg die Letalität zu Beginn dieses Jahrhunderts noch etwa 10%, gegenüber ungefähr 2% im Jahre 1928. Ebenso ging in Preußen die Letalität von 7,78% 1910 auf etwa 10% im Jahre 1915 hinauf (Kriegsfolge?), um bis 1928 auf etwa 1,5% abzufallen. Um so überraschender war es für uns, *in den Verhältniszahlen* der Autoren, die ihre Ergebnisse etwa aus den letzten 10 Jahren beziehen, *eine klare Abhängigkeit des mittleren Erkrankungsalters* nicht so sehr von der Wohnungsdichte, als *von der Schwere des Krankheitsbildes* zu finden.

Am Anfang der Tabelle finden wir London mit der kleinsten Verhältniszahl, am Ende drei russische Städte, darunter zweimal Moskau und Rostow a. Don,

¹ Das je nach den uns zur Verfügung stehenden Angaben der betreffenden Verfasser bis 14, 15 oder 16 Jahre gerechnet wird.

² Diese und alle folgenden Zahlenangaben des Verfassers sind einem Material von über 1000 Krankengeschichten entnommen, davon die Hälfte mit Serum behandelt.

das weit im Südosten ebenfalls Großstadtmilieu zeigt (1931 über 300 000 Einwohner). So polar entgegengesetzt ist die Wohnungsdichte in London und Moskau nun gewiß nicht, selbst wenn wir zugeben, daß London nicht nur aus Slums besteht. Dagegen führt der Scharlach in England, wie wir oben schon bemerkten, ein verhältnismäßig mildes Regiment, während er dem Südosten und Osten seine ganze Strenge zeigt¹. Preßburg und Brünn zeigen ebenfalls schon östlichen Charakter, während Wien anscheinend — auch in den Mortalitätszahlen — mehr der westeuropäischen Sphäre zugehört.

Scharlach und Vererbung. In der letzten Zeit ist weiteres Material für die Frage gesammelt worden, ob Erbfaktoren eine Rolle spielen, wenn die unvermeidliche Scharlachinfektion *ceteris paribus* bei dem einen Menschen zu einer unerschwelligen und bei dem anderen zu einer erschwelligen, klinisch faßbaren Reaktion führt.

Vergleiche zwischen Eltern und Kindern zeigten, daß prozentual um so mehr Kinder SCHICK-negativ reagieren, d. h. diphtherieimmun sind, je häufiger sie von „negativen“ Eltern abstammen. Das muß *vice versa* auch für den Scharlach gelten. WEITZ bringt folgende Zahlen aus einer Rundfrage bei württembergischen Ärzten. Er fragte, ob ein Elter oder beide Eltern Scharlach durchgemacht haben und wieviele ihrer Kinder Scharlach hatten. — Gemeinsame Infektionen waren dabei nicht verwertet.

Tabelle 3.

	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	In Prozent der kranken Kinder
1. Gruppe: beide Eltern gesund .	353	903	102	11,29
2. Gruppe: ein Elter krank . . .	223	618	100	16,1
3. Gruppe: beide Eltern krank. .	53	160	52	32,5
Insgesamt	629	1681	254	15,1

Wenn auch das Durchschnittsalter der Kinder in den verschiedenen Gruppen (1. Gruppe = 18,1 Jahre; 2. Gruppe = 18,6 Jahre; 3. Gruppe = 20,7 Jahre) eine kleine Differenz im Altersaufbau anzeigt, so sehen wir mit WEITZ in den Zahlen doch „den Beweis für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung“ des Scharlachs. Wir möchten lieber sagen: Erbfaktoren haben einen Einfluß darauf, ob manifeste Erkrankung oder unerschwellige Infektion erfolgt. Durch das Experimentum crucis der Erblehre, nämlich durch die Zwillingforschung, wird dieses Ergebnis ebenfalls bestätigt. CAMERER und SCHLEICHER, Mitarbeiter von WEITZ, fanden bei 51 eineiigen Zwillingen mit Hinblick auf das Auftreten von Scharlach eine Diskordanz von 37,3%, bei zweieiigen Zwillingen eine solche von 55,6%. Bei letzteren ist die Diskordanz demnach um 50% höher.

Wir haben die Ausführungen von HOBSON, der neuerdings in dem gleichen Lande, in dem der Scharlach zum ersten Male als Krankheit *sui generis* beschrieben wurde, seine Streichung aus der Liste definierter Krankheitsbilder verlangt, an die Spitze unserer Studie gesetzt, obwohl wir sie nicht teilen. Wir hatten damit die Absicht, die „Proteusnatur“ der Erkrankung hervorzuheben, die schon

¹ „Der Scharlach hat seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts stark abgenommen. . . . Das Absinken scheint in Europa von Westen nach Osten fortzuschreiten“ (KISSKALT). (Siehe dazu Tabelle 16, S. 75.)

SYDENHAM kurz nach seiner ersten Veröffentlichung kennen lernte. Inwiefern sich nun diese Eigenschaft des Scharlachs bezüglich der Veränderung des uns in Mittel- und Westeuropa vertrauten Krankheitsbildes geltend macht, soll im folgenden eingehend gezeigt werden.

II. Die Symptomenbilder des Scharlachs.

1. Gibt es noch das „zweite Kranksein“ im Sinne von POSPISCHILL?

Zunächst möchten wir die Frage behandeln, ob die Unterteilung des Scharlachs in ein erstes und zweites Kranksein in dem Sinne, wie die Krankheit vor 25 Jahren von POSPISCHILL und WEISS beschrieben wurde, noch berechtigt ist.

Der Wiener Scharlach im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts war dadurch gekennzeichnet, daß nach einem typischen Intervall und meist nach völligem Abklingen der ersten „eigentlichen“ Krankheitserscheinungen — *kaum früher als nach 14 Tagen* — von neuem „charakteristische Störungen des Befindens“ sich zeigten, die oft in einem Bilde einen ganzen Komplex von Symptomen umspannten. Der Genius epidemicus dieser Zeit zeigte sich in dem „Überwuchern und Hervortreten“ dieses Krankheitsabschnittes gegenüber dem häufig nur in ganz leichter Form verlaufenden Initialstadium. So etwa drückten sich sinngemäß die beiden Autoren zur Kennzeichnung des „zweiten Krankseins“ aus. „Es dürfte uns *schwerlich gelingen, aus dem großen Vorrat unserer Krankengeschichten* sobald eine herauszufinden, in der sich nicht das zweite Kranksein in irgend einer Weise typisch, wenn auch in geringer Ausbildung *markiert*¹.“ Ferner: „In den leichten Fällen (zu Beginn) ist das zweite Kranksein die Regel, sein Fehlen die Ausnahme.“ Diese wenigen Zitate mögen hier für viele stehen, die immer wieder in den verschiedensten Variationen den gleichen Gedanken ausspinnen. In einer bildhaften und schwungvollen Rhetorik wird nun diese Auffassung begründet. *Die gefürchtete Scharlachnephritis bildet den Eckpfeiler in diesem Gebäude.* Während die Nephritis in ihrer westlichen Einflußsphäre in der Gegenwart zwischen 1—4% der Scharlachkranken befällt und meistens in nur sehr leichter Form auftritt — unter unserem eigenen Material hatten wir unter 1000 = 35 Fälle, davon nur ganz vereinzelt schwerere Verlaufsformen, dabei sind nur wenige Tage dauernde Albuminurien mit ein paar Zylindern im Harn mit einbegriffen —, waren 10—20% Nephritiden bei Scharlach, zur Zeit POSPISCHILLs, noch die Regel. „Einmal während der Wiener Scharlachperiode wurden $\frac{1}{4}$ der Kinder = 25% von Nierenerkrankung befallen“, nach wenigen Wochen schon war der Stand niedriger. Er nennt als Durchschnitt 10,23%. — Die beständigsten Erscheinungen des zweiten Krankseins waren nach POSPISCHILL Fieber, Lymphadenitis, Rachenerscheinungen, Nephritis und Scharlachherz (charakteristische Irregularität des Pulses, leiser und dumpfer I. Ton, vor allem ein perikarditisähnliches Reibegeräusch). Die oft sehr schwere Nephritis steht also im Mittelpunkt des Geschehens oder, wie POSPISCHILL sich in seiner bildhaften Sprache ausdrückt, die übrigen Komplikationen bilden die „prächtige Toilette der Scharlachnephritis“. Aber auch er kannte zuweilen ganz leichte Formen. Die Nephritis „gibt nur ihre Visitenkarte ab und verschwindet gutmütig lächelnd wieder“. Obwohl POSPISCHILL die verschiedensten Variationen der Verlaufsform des Scharlachs selbst beschrieb — „Der Scharlach liebt es,

¹ Von uns ausgezeichnet.

uns stets mit neuen sensationellen Effekten zu überraschen“ — und von „Akrobatenkunststücken“ und „Purzelbäumen“ der Krankheit sprach, ließ er sich von dem „Genius epidemicus dieser Zeit“ so bestimmen, daß er die damalige Form gleichsam zum Dogma erhob. Wir müssen hier wörtlich zitieren: „Angesichts der Häufigkeit, mit welcher das *zweite Kranksein* an unseren Patienten von uns gesichtet werden konnte, müssen wir uns allen Ernstes die Frage vorlegen, ob sein Erscheinen in allen seinen Formen nicht am Ende doch mehr als nur eine sehr charakteristische, gern angenommene Verlaufseigenart, ob es nicht etwa einen *integrierenden Bestandteil der Krankheit*, die *notwendige physiologische Konsequenz* bedeute und ob nicht überhaupt in jedem Scharlachkranken dieselben Vorgänge, die sonst meist zum zweiten Kranksein, oft darunter zur Nephritis führen, sich abspielen, auch dann, wenn es uns nicht gelänge, auch nur das Geringste von ihnen wahrzunehmen. Dann gehört *zu jedem Scharlachbeginn* auch *ein zweiter Teil* und *jeder* von diesen beiden wäre *ohne den anderen gleich undenkbar*¹“. Es ist das unbestreitbare Verdienst von POSPISCHILL und WEISS, daß sie das toxische Syndrom des Initialstadiums und die septischen Komplikationen zu einem geschlossenen, einheitlichen Krankheitsbild zusammenschweißten. Sie haben in hohem Maße befruchtend und klärend gewirkt, indem sie auf die eigentümliche Art der Verlaufsform in ihrem wechselvollen Spiel überzeugend hinwiesen. Vielleicht findet wirklich *in den meisten Fällen* von Scharlach unterschwellig ein sich länger hinziehender Kampf zwischen Erreger und befallenem Organismus statt, nur daß wir im allgemeinen die feinen Ausschläge nicht registrieren können.

FANCONI sieht den Ausdruck dieser Vorgänge im Wechselspiel zwischen Eosinophilie und Leukocytose. Seiner Meinung nach ist die Leukocytenkurve ein viel feineres Barometer als die Temperaturkurve. Er sagt, die Neutrophilenkurve bliebe hoch, wenn der Körper mit der Abwehrreaktion nicht fertig würde. Eine zweite Neutrophilenkurve — die erste liegt am Anfang — würde am 8.—10. Tag auftreten, nach FANCONI der Ausdruck des zweiten Krankseins. Er beschreibt noch eine zweite, dritte und mehr Neutrophilenzacken.

Sicher sehen wir recht oft auch heute noch nach einem mehr oder minder großen Intervall erneut die Krankheit als „*zweites Kranksein*“ aufflackern, doch *in dem gegenwärtigen Erscheinungstyp* der Krankheit ist dies eben doch *nicht mehr als* „*eine sehr charakteristische, gern angenommene Verlaufseigenart, auf keinen Fall aber* „*ein integrierender Bestandteil der Krankheit*“. — Vor allem aber ist die Terminsetzung von POSPISCHILL für sein „*zweites Kranksein*“ auf den 15.—22. Tag, wie sie von vielen Autoren übernommen wurde, wie überhaupt jede zeitliche Voraussage für das Eintreten der Komplikationen beim Scharlach gewagt. Wenn POSPISCHILL von einem „*starren Festhalten der Komplikationen an fixen Terminen*“ als besonders kennzeichnend für den Scharlach spricht, eben das „*zweite Kranksein*“, so ist diese Behauptung, vielleicht mit einer Ausnahme, nicht haltbar. Wie wir noch sehen werden, tritt tatsächlich gerade die Nephritis, wenn sie sich zeigt, auch heute noch in der großen Mehrzahl der Fälle in der 3. Krankheitswoche auf und ist auch dann meistens mit einer Angina oder Lymphadenitis vergesellschaftet. Trotzdem aber haben ihre „*Vasallen*“ sich inzwischen weitgehend selbständig gemacht, wenn auch bei jedem von ihnen in gewissen Grenzen ein Zeitpunkt festzustellen ist, wo er sich

¹ Von uns ausgezeichnet.

besonders gern in Szene setzt. Aber nichts bietet die Gewähr dafür, daß sich dies in der Scharlach-, „Epidemie“ von morgen nicht wieder ändern kann. Schon POSPISCHILL mußte als „frühesten Termin“ den 7. Tag angeben und zeigte damit einen gewissen Spielraum an. Das Scharlach-Rheumatoid ließ sich in sein Schema nicht einfügen, er meinte es gehöre mehr zum ersten Kranksein und habe keine richtige Beziehung zum zweiten Kranksein, es fiel also zu seiner Zeit in das „freie Intervall“.

Es wurden recht bald andere, *häufigste Termine für den Beginn des „zweiten Krankseins“* genannt, da anscheinend die Rechnung nicht immer so glatt aufging. Wir nannten schon FANCONI etwa am 10. Tag (der 20. Tag gelte schon für das dritte Kranksein); POSPISCHILL 15. (— 22. Tag), *frühestens 7. Krankheitstag*; MORGENSTERN 20. Tag (drittes Kranksein 30.—40. Tag) usw. TEISSIER schreibt, die Komplikationen können jederzeit auftreten, doch *besonders häufig zu Anfang*, weniger in der Periode nach dem Exanthem, dann wieder zwischen dem 18. bis 25. Tag. GOODALLS Komplikationen finden wir zu jedem Zeitpunkt der Krankheit, doch *einige mehr zu Beginn, andere mehr später*. „Es ist zweckmäßig, sie in *zwei Gruppen* einzuteilen, doch wohlverstanden kann *keine scharfe Grenzlinie* gezogen werden.“ SCHOTTMUELLER rechnet die Lymphadenitis des 3. und 4. Krankheitstages bereits zur 2. Krankheitsperiode, d. h. die 2. Periode von dem Tage an, wo zuerst Komplikationen auftreten. Dies möge genügen. Wir erkennen, daß von einer Einheitlichkeit der Meinungen sehr wenig zu spüren ist.

Soweit wir das Schrifttum überblicken, hat sich zuerst vor allem v. BORMANN gegen die Periodizität ausgesprochen. Er sagte, daß seine Erfahrungen während der Tallinn-Revaler Scharlach-, „Epidemie“ „sich nicht in die Periodenlehre einzwängen lassen“. — In einer Kurve von 302 Komplikationen bei 267 Patienten ergab sich bei ihm ein 2. Gipfel am 18. Tag (nach einem ersten am 7. Tag), der für den Scharlach II sprechen könnte, doch zeigte sich bei der Auflösung dieser heterogenen Kurve in ihrer wichtigsten Komplikationskomponenten eine ausgesprochene Eingipfligkeit der einzelnen Kurven mit ihrem höchsten Punkt zu verschiedenen Zeiten. Sein Material wurde unten mitaufgeführt und verwendet.

2. Das zeitliche Auftreten der wichtigsten Scharlachkomplikationen.

Um in diese so widerspruchsvollen Angaben über den Eintrittstermin der Scharlachkomplikationen vielleicht etwas Klarheit zu bringen und zugleich an Hand von größerem Zahlenmaterial v. BORMANNs Feststellungen nachzuprüfen, haben wir, soweit einzelne Autoren irgendwelche Angaben über den Zeitpunkt bestimmter Komplikationen machten, diese Unterlagen in Verbindung mit eigenen Beobachtungen für den bestimmten Zweck verarbeitet. Wir konnten dabei unbedenklich auch die der Serumtherapie unterworfenen Fälle mit verwerten, da *im zeitlichen Geschehen* durch die Serumtherapie *keine wesentlichen Verschiebungen* zu erkennen waren. Die absoluten Zahlen sind bei dieser Betrachtung nur von geringerer Bedeutung, es kommt uns hier allein auf das Verhältnis der Zahlen der einzelnen Wochen zueinander an. Unter die Nephritiden reihten wir auch die Albuminurien ein, soweit sie vom Autor gesondert von der Nephritis aufgeführt wurden. Zu den Rheumatoiden der 4. Woche haben wir die der 5. Woche hinzugerechnet, da nochmal etwas häufiger zu dieser Zeit Spätrheumatoide auftreten. (Siehe dazu auch unsere späteren Betrachtungen.)

Tabelle 4. Zeitliche Verteilung der vier wichtigsten Scharlachkomplikationen.

	Lymphadenitis				Otitis media				Nephritis				Rheumatoid			
	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4./5.
	Woche				Woche				Woche				Woche			
GABRIEL ¹ , Wien 1927—1928 und 1929—1930	47	122	133	56	33	47	42	36	2	19	27	17	26	21	9	3
LANGER, Brünn 1923—1924	46	74	46	37	17	23	26	16	4	11	38	16	16	11	3	4
ROSANOW u. a., Moskau 1928	41	65	79	38	27	84	62	46	—	3	23	18				
v. BORMANN, Reval 1926 bis 1928	37	42	22	12	18	12	10	6	14	13	33	7				
MANES ² , Hamburg 1928 bis 1935	75	133	113	95	72	36	17	26	2	1	12	11	74	29	11	8
Insgesamt	246	436	393	238	167	202	157	130	22	47	133	69	116	61	23	15

Was lehrt uns die obige Tabelle? Wenn wir die Ergebnisse kurz betrachten, so tun wir dies mit dem Vorbehalt, daß an einem noch weit größeren, nach einheitlichen Gesichtspunkten gewonnenen, unbehandelten Material eine Nachprüfung zu erfolgen hat. Die Angaben v. BORMANNs werden bestätigt. Jede Komplikation hat einen Gipfel (wir verweisen zugleich auf die nachfolgende graphische Erfassung dieser Zahlen, auf die wir gleich noch eingehen werden) und einen mehr oder minder begrenzten Zeitraum, während dessen die Komplikation gehäuft auftritt. „Zufällig“ stimmen unsere Höhepunkte mit den Befunden von BORMANN überein. Die auffällige Übereinstimmung der Ergebnisse bei der Nephritis trotz des verhältnismäßig kleinen Materials der einzelnen Autoren spricht gegen den Zufall. Unsere eigenen Nephritiszahlen für die 3. und 4. Woche sind praktisch gleich. Hier zeigt sich die Verschiebung, da $\frac{1}{3}$ der sogenannten „4. Woche“ eigentlich der 3. angehört. Ebenfalls bei den Rheumatoiden ergibt sich eine gleiche Tendenz. Wir möchten jedoch bemerken, daß hierbei unter den Serumfällen ein gewisser Prozentsatz von Rheumatoiden als Folge der Serumkrankheit mit erfaßt ist, den wir, was später noch ausgeführt werden soll, von den Scharlachrheumatoiden nicht zu sondern vermögen. Die Lymphadenitiden konzentrieren sich bei drei Autoren mehr auf die 2. Woche, bei zweien mehr auf die dritte, während wir bei der Otitis media bei den verschiedenen Bearbeitern den Gipfelpunkt in den drei ersten Wochen finden.

Die kurvenmäßige Erfassung der einzelnen Ergebnisse zeigt uns recht eindringlich die *Unabhängigkeit der einzelnen Komplikationen in ihrem zeitlichen Auftreten beim Scharlach*. Der Kulminationspunkt der *Gesamtkurve* (ausgezogene Linie), deren Ordinate auf der rechten Seite eingetragen ist, liegt in der 2. Krankheitswoche und wird bestimmt von den Gipfelpunkten der Otitis media und Lymphadenitis, die wir in derselben Woche antreffen. Die Verlaufsrichtung der zusammengefaßten Kurve, d. h. die zeitliche Verteilung der 4 Komplikationen,

¹ Die Arbeit stammt aus der Klinik von POSPISCHILL, dessen Assistent GABRIEL war.

² 2. Woche = 8.—13. Tag; 3. Woche = 14.—19. Tag; 4. Woche = 20.—25. Tag. Dadurch tritt in des Verfassers Zahlen eine kleine Verschiebung nach rechts ein, eine Tendenz, die sich nur in ungünstigem Sinne für unsere folgende Argumentation auswirkt. Die Zahlen für die Lymphadenitis der ersten 10 Tage sind erst nachträglich auf Grund der Hälfte unserer Krankengeschichten proportional umgerechnet worden, sind also nur Annäherungswerte.

entspricht etwa der der Lymphadenitis, ihr Abfall in der 4. Woche ist jedoch besonders steil, der Fußpunkt dementsprechend tief. Die Kurve der Lymphadenitis steigt von der 1. zur 2. Woche steil an, der Abfall zur 3. Woche ist nicht sehr stark, wir finden sie demnach in der 3. Woche noch sehr häufig. Die Otitis media ist ziemlich gleichmäßig auf die 4 Wochen verteilt, demgemäß auch kein steiler Gipfel zu finden. Auch in der 4. Woche ist sie noch häufig. Sie fällt nur allmählich von der 2. zur 4. Woche ab. Eindeutig dagegen ist der steile Anstieg der Nephritiskurve bis zur 3. Woche, sie allein zeigt von der 2. zur 3. Woche überhaupt eine ansteigende Richtung. Sie wird in der 2. Woche von der Kurve der Rheumatoide gekreuzt, die von der 1. Woche, anfangs etwas steiler, nach unten zu abläuft. ZISCHINSKY fand bei seinen Untersuchungen an 19 154 Scharlachfällen, die sich auf die Zeit von 1902—1929 erstrecken, 509 Fälle von Rheumatoid, deren Mehrzahl zwischen den 5.—12. Tag fällt. ZISCHINSKY will nun in den letzten Jahren das Erscheinen von späten Rheumatoiden erkennen, die vor allem in der 4.—6. Woche auftreten und schwerer und schmerzhafter sein sollen als die Frühreumatoide. Als Schüler von POSPISCHILL setzt er eine Grenzmarke, und zwar den 12. Tag, zwischen Früh- und Späterscheinungen. Wir müssen auch diese unseres Erachtens willkürliche Einteilung ablehnen, können auch keine Stellung dazu nehmen, wie groß wirklich, vom klinischen Standpunkt aus betrachtet, der Unterschied zwischen diesen beiden Formen ist. Bestätigen jedoch wollen wir, daß wir in unserem eigenen spärlichen Material plötzlich vom 35. bis 40. Tag noch einmal 5 Fälle sehen, während es vom 29.—34. Tag nur zwei Rheumatoide sind. Wir haben es nur in diesem Zusammenhang erwähnt, es kann jedoch genau so gut ein Zufall sein. Ebenso hat LANGER 1 Fall in der 4. Woche, 3 Fälle in der 5. Woche. Bevor wir das Fazit aus der Betrachtung unserer Kurven und Tabelle ziehen, sollen der Vollständigkeit halber noch die Angaben einiger anderer Autoren über das zeitliche Auftreten von Komplikationen genannt werden, soweit sie es nicht durch Zahlen belegt haben, oder wir dieselben nicht auswerten konnten:

Rheumatoid:

- HOTTINGER-SCHLOSSMANN, meist schon in der 1. Krankheitswoche.
- JOE, Edinburgh, 1905—1921, 4.—9. Tag 62%, 6.—7. Tag 28%.
- SCHOTTMÜLLER, 1. Gipfel 2. Hälfte der 1. Woche, 2. Gipfel Ende der 2. Woche.
- FALKENHEIM, 9.—10. Tag.
- HELMHOLZ, Mayo-Klinik, Rochester, nach etwa 10 Tagen.

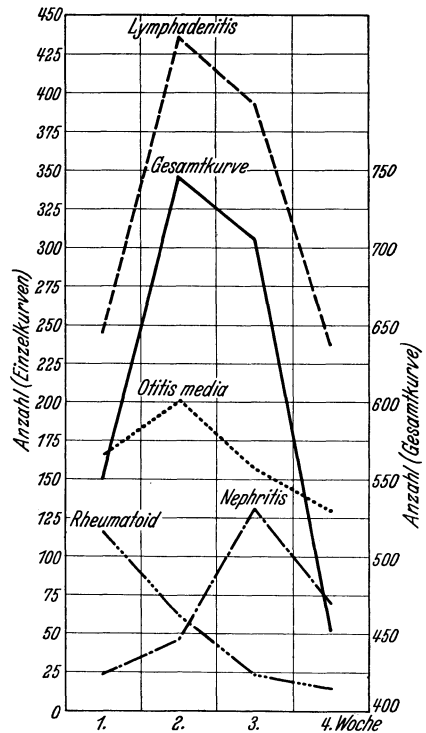


Abb. 2. Die zeitliche Verteilung der wichtigsten Scharlachkomplikationen auf die 4 ersten Krankheitswochen.

HENOCH, um 1880, bisweilen 1. Woche, meist in der 2. Woche.

POSPISCHILL, Anfang der 2. Woche (!).

TEISSIER, besonders 8.—10. Tag.

v. SZONTHAG, vor 1902 (!), von 15 Fällen 13 nicht vor der 4. Woche, sämtlich mit *Nephritis kompliziert*.

Nephritis: Durchweg wird als frühester Termin Ende der 2. und vorwiegend im Laufe der 3. Woche angegeben.

Otitis media:

ABRAMS und FRIEDMANN, USA., meist 1. Woche — 35%.

GARDINER, England, 1920/22, die meisten 1. Woche — 29,3%.

LAIB, Ungarn, meist am Ende der 1. oder 3. Woche.

NAGER, Schweiz, 1907, in der 1. Woche — 53%.

E. URBANTSCHITSCH, Österreich, 1913/18, bis 6. Tag — 24,4%.

HOLMGREN, Schweden, 1901/10, 10.—15. Tag — 21%.

MARSIGLI, Italien, am häufigsten in der 2. Woche.

WILLIAMS, USA., die meisten 2. Woche — 24,4%.

BARWICH, Österreich, 1927/32, ziemlich gleichmäßig 1.—4. Krankheitswoche, etwas Überwiegen der 3. Woche — 19,2%.

BERGH, Schweden, etwa 50% vor, 50% nach dem 19. Krankheitstag.

Bei der *Lymphadenitis* finden wir Angaben von der 2.—4. Woche. Wir sehen, daß beim Rheumatoid die meisten Zeitangaben Ende der 1. und 2. Woche lauten, und zwar vor allem Anfang der 2. Woche; das würde mit unseren Erfahrungen übereinstimmen. Bei der *Otitis media* wird 5mal die 1. Woche — 3mal die 2. Woche — 2mal die 3. Woche genannt. Wir bemerken hier das Schwanken vor allem zwischen der 1. und 2. Woche, wie es sich auch in unserer Zahlentabelle widerspiegelt.

Als Schlußstein unserer Beweisführung setzen wir folgende Zusammenstellung: *Folgende Prozentsätze* — bei nicht mit Serum behandelten Patienten — an unkomplizierten Fällen, d. h. solchen, bei denen keine Komplikation festzustellen war, werden genannt:

Tabelle 5.

GABRIEL, Österreich	35%	DEICHER, Deutschland	46%
MANES, Deutschland	39%	LANGER, Tschechoslowakei	53%
SAUER und SCHMITZ, Deutschland	40%	CUSHING, Canada	55%
v. BORMANN, Estland	42%	SCOTT, England	durchschnittlich 60%
GORDON, USA.	44%	WELFORD, USA.	68%

Das ergibt, wenn wir grob summarisch¹ vorgehen, einen runden Durchschnitt von 50% aller Scharlachfälle ohne nachweisliche Komplikationen!

In der obigen zeitlichen Verteilungstabelle der Komplikationen sind insgesamt 2455 Komplikationen zusammengefaßt. Lassen wir selbst die Rheumatoide heraus, die auch POSPISCHILL nicht mit seinem Begriff des „zweiten Kranksein“ in Verbindung brachte, so ergibt sich der merkwürdige Zufall, daß haargenau

1120 Komplikationen in der 1. und 2. Woche

1120 Komplikationen in der 3. und 4. Woche

¹ Wir sind uns bewußt, daß man an sich Prozentsätze nicht summieren kann, doch für diesen Zweck spielen einige Prozente mehr oder weniger keine Rolle.

aufgetreten sind, also 50 : 50%. Um nun ein konkretes Beispiel zu wählen: Angenommen, wir hätten 100 Scharlachfälle, davon würden also nach unserer Berechnung 50 unkomplizierte ausscheiden. Von den 50 übrigbleibenden, komplizierten Fällen würden, wenn wir sie der Einfachheit halber als einfach kompliziert betrachten, nur 25, d. h. also 25% der Scharlachfälle theoretisch zu dem von POSPISCHILL angegebenen Termin kompliziert sein können. Selbst wenn wir diese 25% voll für die Zeit vom 15.—22. Krankheitstag einsetzen, muß die *Frage* gestellt werden, *ob in der Gegenwart die Aufstellung des Begriffes „zweites Kranksein“ noch zu rechtfertigen ist, zumal mit dieser Bezeichnung — und zwar in der Mehrzahl der Fälle — die Vorstellung eines längeren, symptomlosen, fieber- und komplikationsfreien Intervalls verknüpft ist.* Die Frage, ob die in der 1. und Anfang der 2. Woche, also im sogenannten Initialstadium auftretenden Komplikationen — vor allem die Lymphadenitis oder das Rheumatoid — die gleiche Ursache und Bedeutung haben wie im späteren Stadium der Krankheit (nach einem fieberlosen Intervall), kann endgültig nicht entschieden werden, solange die Scharlachätiologie noch ungeklärt ist. Auch unter den Anhängern der Streptokokkenätiologie werden die Komplikationen nicht im gleichen Sinne gedeutet. SCHOTTMUELLER rechnet, wie bereits oben bemerkt, die Drüenschwellung des 3. und 4. Krankheitstages schon zur Periode des zweiten Krankseins und sieht in Übereinstimmung mit seiner Sepsislehre hier die Infektionspforte für die späteren septischen Erscheinungen. v. BORMANN hält die initiale Schwellung der regionären Lymphdrüsen (bei unserem eigenen Material war sie in 70% der Fälle klinisch nachweisbar) für septisch, für „unzertrennlich von den Nachkrankheiten“. Sie sind seiner Ansicht nach „der Anfang, das prodromale Stadium der Komplikationen und der Ausgangspunkt der septischen Invasion“, obwohl man in Analogie zur Diphtherie die Drüenschwellungen der ersten Woche, die nicht zur Einschmelzung führen, gerade so gut als toxisch und damit als verschieden von den nach einem mehrwöchentlichen Intervall im „2. Stadium des Scharlachs“ auftretenden Lymphadenitiden betrachten könnte.

Wir haben also gesehen, daß *man im großen Krankheitsgeschehen, besonders zeitlich und quantitativ betrachtet, von einem scharf von einander geschiedenen ersten und zweiten Kranksein wie zur Zeit von POSPISCHILL nicht mehr sprechen kann.* Jedoch müssen wir anerkennen, daß, vom einzelnen Krankheitsbild ausgehend, *in der Zweiteilung ein richtiger Kern* steckt. Denn tatsächlich besteht ein qualitativer Unterschied zwischen dem in den klassischen Fällen vorwiegend toxischen Initialstadium und den anschließenden, vor allem septischen Folgeerscheinungen. Auch das regelmäßige späte Auftreten der Nephritis, die im ersten Akt der Krankheit fehlt, weist darauf hin, daß in manchen Fällen nach einer gewissen Zeit ein neues Moment im Krankheitsgeschehen auftritt.

3. Das Scharlachrezidiv.

Anschließend an die *Frage* des zweiten Krankseins soll nun die *des Scharlachrezidivs* behandelt werden. Wir verstehen darunter die meist zwischen der 3.—5. Woche erfolgende Wiederholung aller oder fast aller Kardinalsymptome des Initialstadiums.

Einzelnen Autoren, die sich mit dieser Frage speziell beschäftigen, fiel die in dem letzten Jahrzehnt von Jahr zu Jahr zunehmende Häufigkeit der Rezidive

auf, darunter vor allem LICHTENSTEIN, BURTON und BALMAIN, SCHOLLES, ANDERSON.

LICHTENSTEIN, Stockholm, der den Begriff so eng faßte, daß er Rezidive ohne Exanthem, nur mit Angina, Fieber, Erbrechen nicht mitzählte, nennt folgende Prozentsätze: 1925: 3,9% — 1926: 7,2% — 1927: 7,1% — 1928: 7,5% — 1929: 10,0%.

ANDERSON und LEONARD, Leeds, geben an: 1931: 3,6% — 1932: 4,0% — 1933: 4,3%.

Die genannten Untersucher gelangen alle zu der Überzeugung, daß die *Milde der gegenwärtigen Epidemie keine ausreichende Abwehrreaktion in dem befallenen Organismus* hervorruft und damit eine *zu langsame und nur unvollständige Immunisierung* erfolgt. ANDERSON, der feststellte, daß ein größerer Teil der Patienten noch in der 3. und 4. Woche DICK-positiv blieb, unternahm folgenden instruktiven Versuch zur Prophylaxe gegen Rezidive: Alle DICK-positiven Patienten bekamen nach Abfall der Temperatur in 4tägigen Abständen Injektionen von steigend 500, 2000, 5000, 20 000 Hauteinheitsdosen des DICK-Toxins. Diese Behandlung war beendet gegen Ende der 3. Woche, wenn die Patienten aufstehen durften und besonders der Gefahr der Reinfektion ausgesetzt waren. Die Injektionen wurden gut und ohne irgendwelche Nebenwirkungen vertragen. Von Oktober 1933 bis April 1934 erhielten in einem Pavillon, in dem nur Kinder unter 5 Jahren Aufnahme fanden, von 339 aufgenommenen Patienten 222 diese Toxininjektionen. Nach November (im November selbst 2 Fälle), als die Wirkung dieser prophylaktischen Maßnahme sich zeigen mußte, gab es in diesem Pavillon überhaupt nur noch 1 Rezidivfall, der wegen einer pseudonegativen DICK-Reaktion kein Toxin bekommen hatte (!), d. h. 0,3%, gegenüber 1933: 4,3%!

Einen anderen Weg beschriftet LICHTENSTEIN, der uns zugleich der Beantwortung der Streitfrage näher bringen soll, ob die Rezidive eine Neuinfektion von außen sind oder eine neue Entwicklungsphase der noch nicht zugrundegegangenen Scharlacherreger (endogene Reinfektion). Von Oktober 1929 ab isolierte LICHTENSTEIN eine gewisse Zahl von Fällen, einzeln oder zu zweit mit gesonderter Pflege und legte für jeden isolierten Fall einen frischen Fall gleichen Alters, der zur selben Zeit erkrankt war, zu Kontrollzwecken auf die allgemeine Scharlachstation. Er erhielt so von 1929/31 je 200 diagnostisch sichergestellte

Fälle. Dieses Experiment ergab im Hinblick auf die Rezidive nebenstehendes interessantes Ergebnis.

Tabelle 6.

	Zahl der Fälle	Zahl der Rezidive	In Prozent der Fälle
A (individuell gepflegt) .	190	10	5,3
B (gemeinsam gepflegt) .	190	22	11,6

Der Prozentsatz von B entspricht der Häufigkeit der Rezidive im Krankenhaus

überhaupt. Nähere Prüfung der A-Fälle ergab nun, daß sämtliche Rezidive solche Patienten betrafen, die mit einem anderen Patienten das Zimmer teilten, also *kein Rezidiv bei vollständig isolierten Patienten*.

Daraus geht unseres Erachtens eindeutig hervor, daß die sogenannten *Scharlachrezidive in der Hauptsache eine exogene Superinfektion* darstellen und nicht im eigentlichen Sinne Rezidive, d. h. Rückfälle oder neue Ausbrüche der Krankheit nach ihrem Erlöschen. Es bleibe dahingestellt, wieweit auch der Modus der endogenen Reinfektion vorkommt. Noch einige andere Tatsachen

wurden bei diesem Versuch festgestellt, die wir doch nebenbei erwähnen wollen. Schon die Temperaturkurve zeigte bei den A-Fällen einen ruhigeren Verlauf mit weniger Fieberzacken. Dementsprechend waren auch die Komplikationen von je 170 zu Anfang unkomplizierten Fällen bei den auf der allgemeinen Abteilung gepflegten B-Fällen mehr als dreimal häufiger als bei den isolierten Patienten. Die Frequenz der positiven Abstriche auf hämolytische Streptokokken war bei der Aufnahme und Entlassung in beiden Gruppen etwa gleich.

Bei der Entlassung gab es also immer noch über 50% positive Abstriche!

Wenn dann LICHTENSTEIN weiterhin fand, daß die A-Gruppe bei 195 exponierten Kindern 5 Heimkehrfälle (return cases) verursachte, die B-Gruppe bei 172 exponierten Kindern 12, so kann die mehr als doppelte Zahl der Heimkehrfälle bei der B-Gruppe nicht nur den positiven Streptokokkenbefunden zur Last gelegt werden. Vielleicht ist dieser Unterschied so zu erklären, daß die A-Fälle lediglich ihre sehr abgeschwächten

	Aufnahme Str. +	Entlassung Str. +
A-Fälle . . .	173	103
B-Fälle . . .	171	107

eigenen Keime nach Hause bringen, während die zur Entlassung kommenden B-Fälle stark virulente, von neu in den Saal aufgenommenen Patienten stammende Keime mit hinausschleppen und so als Bacillenträger infektionstüchtiger sind. Die Feststellung von HEGLER, daß bei der heute in Hamburg herrschenden, durchweg leichten Scharlachepidemie Heimkehrfälle sehr viel häufiger beobachtet werden, als dies „an gleicher Stelle vor dem Krieg bei einer sehr schweren Epidemie“ der Fall war (auf 431 Scharlachfälle seines Krankenhauses aus dem Jahre 1934 entfielen 60 Heimkehrfälle), kann als Stütze dieser Hypothese herangezogen werden. Denn es ist anzunehmen, daß bei einer schwereren „Epidemie“ mit sehr virulenten Keimen auch die Abwehrreaktion des Scharlachkranken stärker angefacht wird und so quantitativ mehr „neu hinzukommende“ Keime von den Antitoxinen der „alten“ Patienten abgebunden werden, wohingegen bei der unzureichenden Abwehrreaktion in leichten „Epidemien“ der Kranke mit mehr und verhältnismäßig virulenteren Keimen heimkehrt, zudem diesen weniger und nicht genügend unterschwellig durchimmunisierte Individuen gegenüberstehen.

Zum Schluß dieses Abschnittes noch eine Zusammenfassung der Rezidivhäufigkeit nach einzelnen Autoren:

Tabelle 7.

	Scharlachfälle	Rezidivfälle	In Prozent der Scharlachfälle
HERRE, Deutschland 1917—1932	4271	31	0,73
LICHTENSTEIN, Schweden 1873—1929	31852	377	1,1
DROEGEMUELLER-HASE, Deutschland 1924—1934	3507	42	1,4
POSPISCHILL und WEISS, Österreich vor 1911 .	2605	46	1,76
GABRIEL und ZISCHINSKY, Österreich 1902—1929	17125	331	1,9
GABRIEL, Österreich 1927—1928 und 1929—1930	1222	34	2,8
ANDERSON und LEONARD, England 1933 . . .	1743	(75) ¹	4,3
BURTON und BALMAIN, England 1927	432	18	4,6

¹ Die in vorstehender und allen folgenden Tabellen eingeklammerten Zahlen sind errechnet auf Grund der von den Verfassern angegebenen absoluten Zahl der Scharlachfälle und der jeweiligen Prozentzahl, decken sich also ganz, oder wenigstens fast ganz mit den tatsächlichen Werten.

ESCHERICH und SCHICK fanden unter 1789 Fällen nur 4 „echte“ Rezidive mit positivem Auslöschphänomen. Wir nennen diese Angabe der Vollständigkeit halber, haben sie aber nicht der Tabelle angefügt, da die Zahl unwahrscheinlich klingt und wohl auf besonders gearteten Kriterien für die Bezeichnung „echt“ beruht. Wir sehen aus der obigen Zusammenstellung, daß der Prozentsatz zwischen 0,73% und 4,6% schwankt. In Einklang mit den obigen Ausführungen zeigen die beiden englischen Autoren die höchsten Prozentsätze¹. GABRIEL sah einen geringeren Prozentsatz von Rezidiven bei den mit Scharlachstreptokokkenserum behandelten Fällen gegenüber den ungespritzten Patienten (1,7 : 3,2), was jedoch bei den kleinen Zahlen (7 gegenüber 13) nicht viel besagen will. Nebenbei sei noch hinzugefügt, daß derselbe Autor zusammen mit ZISCHINSKY 1929 unter 2,043 Fällen in 56 = 2,74% der Fälle zum zweiten Male Scharlach anamnestisch festgestellt hat, davon nachweislich sicher 22 Fälle = 1,1%, die erneut im Krankenhaus aufgenommen wurden, in weiteren 5 Fällen nur mit Wahrscheinlichkeit. ANDERSON erhob anamnestisch 1933 von den Zugängen in Leeds 3,5% mit schon früherem Scharlach.

Wie häufig kommen nun die wichtigsten Komplikationen vor und was für sonstige Eigentümlichkeiten derselben, in bezug auf Alters-, Geschlechtsverteilung u. a. m., lassen sich feststellen?

4. Die Lymphadenitis bei Scharlach.

Bei der häufigsten Komplikation, der *Lymphadenitis* sind die Feststellungen außerordentlich variierend und subjektiv. Jeder Bearbeiter beginnt von einem anderen Zeitpunkt an zu zählen. Der eine rechnet nur schwerere, der zweite nur eitrige usw. Wir haben, auch wenn die verschiedenen Autoren nach der Schwere der Scharlachfälle bei den Komplikationen irgendwelche Unterteilungen vornahmen, in jedem Fall alle „Grade“ zusammengezählt und die Zahl der festgestellten Lymphadenitiden nur bei unbehandelten Fällen auf die Zahl der Fälle bezogen. Wir setzen die Angaben nach steigenden Prozentsätzen geordnet in einer Liste hierher, möchten uns jedoch eines weiteren Kommentars dazu enthalten. Besondere Bemerkungen einzelner Bearbeiter sind in Klammern hinzugefügt.

Tabelle 8. Lymphadenitiden in Prozent der Fälle.

HUNT, USA. [nur schwere (?)	1,3	SCHOTTMUELLER, Deutschland (von den	
TOOMEY und DOLCH, USA.	6,0	ersten Tagen ab)	34,0
LUCCHESI und BOWMAN, USA.	11,0	PRINZING, Deutschland	34,6
CUSHING, Canada	15,0	SAUER und SCHMITZ, Deutschland (nur	
SCOTT, England	16—20	von leichten Scharlachfällen be-	
WELFORD, USA. (nach 1. Woche)	20,0	rechnet).	36,0
CRAIG, England [späte (?) Fälle]	23,0	GOETTSCHKE, Deutschland	38,6
ROSANOW u. a., Rußland	26,0	HAUF, Deutschland	42,7
GORDON, USA. (nur schwere)	28,0	MANES, Deutschland (vom 11. Tage ab)	43,0
GABRIEL, Österreich	29,5	KIZEW, Rußland.	50,0
ROSS, USA. (nur schwere)	29,8	WINKEL, Deutschland (leichte und	
LANGER, Tschechoslowakei (nur stär-		mittelschwere)	53,0
kere)	30,0	ROSS, USA. [(!) Lymphadenitiden	
BARASCH, Deutschland (erst „im wei-		jeder Art]	89,4
teren Verlauf“)	33,4		

¹ ANDERSON bemerkt, die Epidemie wäre so milde gewesen, daß die Letalität nur selten 1% überstieg.

In der Häufigkeit des Befallenseins der Geschlechter fanden wir erwartungsgemäß keinen Unterschied, dagegen, wie auch bei anderen Komplikationen im Kindesalter;

bei Kindern bis einschließlich 15. Jahr 47%
bei Erwachsenen vom 16. Jahre ab. . 25%

5. Die Scharlachangina.

Über die oft rezidivierende *Angina* konnten wir kein irgendwie brauchbares Material in dem durchgesehenen Schrifttum ermitteln. Sie wird hier und da im Zusammenhang mit den Rezidiven erwähnt. In den eigenen Krankenblättern stellten wir bei den unbehandelten Fällen 70mal Angina fest, doch wollen wir diese Zahl nur mit Vorsicht hierher setzen, da die Angina nicht immer klar von Rezidivfällen geschieden ist. Irgendwelche sonstigen Schlüsse lassen sich daraus nicht ziehen.

6. Das Scharlachrheumatoid.

Während alle anderen Komplikationen von den meisten Autoren als septische Erscheinungen den Streptokokken zugeschrieben werden — freilich nicht immer den Scharlachstreptokokken, so sollen nach HUTNEL und MARTIN französische Forscher, darunter NOBECOURT, nachgewiesen haben, daß die „Komplikationsstreptokokken“ keine Charakteristika der „Scharlachstreptokokken“ zeigten, sondern nur „Str. pyogènes banaux“ seien (!), — nimmt das *Rheumatoid*, die „Synovitis scarlatinosa“ oder in den angelsächsischen Ländern meist als „arthritis“ bezeichnet, eine gewisse Sonderstellung ein. Es ist in der Regel eine harmlose, flüchtige Erscheinung. Normalerweise ist der Spuk in weniger als einer Woche verfliegen, nachdem mit Vorliebe die kleinen Gelenke der Hand oder des Fußes befallen worden sind. Eitrige Ergüsse in die Gelenke sind selten, gewöhnlich wird das Punktat steril befunden. Die Häufigkeit des Auftretens gerade im Beginn der Krankheit läßt an eine Verwandtschaft zu dem vorwiegend toxischen Initialstadium denken. Vielleicht ergibt sich bei weiterer Beobachtung der „Spätrheumatoide“, auf die ZISCHINSKY hinwies, daß diese prozentual einen mehr septischen Charakter (Streptokokken positive Punktatbefunde) tragen, womit die angeblich schwerere Verlaufsform in Einklang zu bringen wäre. Wir erwähnten schon die Ähnlichkeit, die zwischen Scharlach- und Serumrheumatoid besteht, eine Tatsache, die von den Anhängern der anaphylaktischen Theorie des Scharlachs zusammen mit der Eosinophilie als Hauptargument für ihre Beweisführung verwendet wird.

Wie häufig finden wir nun die Rheumatoide? — Wir haben die Angaben, die bis 1920 reichen, in einer gesonderten Tabelle zusammengefaßt, um feststellen zu können, ob und wie weit wir, zeitlich gesehen, Unterschiede finden. Wir benutzten nur solche Unterlagen, bei denen zum mindesten die absolute Zahl der Scharlachfälle und der Prozentsatz angegeben war, so daß wir mit ziemlicher Genauigkeit die absolute Zahl (in Klammern gesetzt), errechnen konnten.

Diese Tabelle liefert den eindringlichen Beweis, daß man überhaupt, und besonders beim Scharlach, nur Gesetzmäßigkeiten aufzudecken vermag, wenn man die vielen Zufälligkeiten von Ort und Zeit überwindet. Sie lehrt, welche Gefahren die Schlußfolgerung von der kleinen Zahl auf das Ganze in sich birgt

Tabelle 9. Häufigkeit der Rheumatoide beim Scharlach.

	Zahl der Scharlachfälle	Zahl der Rheumatoide	In Prozent der Scharlachfälle
<i>Bis 1920:</i>			
ZISCHINSKY, Österreich 1902—1919	11341	292	2,6
PULIAREWITSCH, Schweiz 1901—1905	430	16	3,7
HODGES, England, vor 1894	3026	117	3,8
JOE, England 1905—1921	24012	(903)	3,8
BARASCH, Deutschland 1903—1913	1438	86	6,0
ROSS, USA. 1912—1923	2595	271	10,5
HUNTER, England 1904—1907	648	(135)	20,8
	43490	1820	<i>Durchschnitt</i> 4,18
<i>Von 1920 ab:</i>			
LUCCHESI und BOWMAN, USA.	2332	38	1,6
TOOMEY und DOLCH, USA.	1718	28	1,7
BANKS, England.	285	(5)	1,7
PULIAREWITSCH, Schweiz 1923—1927	401	7	1,8
KIZEW, Rußland.	346	13	3,7
ZISCHINSKY, Österreich 1920—1929	7813	315	4,0
GABRIEL, Österreich	397	17	4,3
CRAIG, England	500	22	4,4
SCHOTTMUELLER, Deutschland.	264	12	4,5
GOETTSCHKE, Deutschland	176	12	6,8
HUNT, USA.	1421	(101)	7,1
GORDON, USA.	367	(29)	8,0
MANES, Deutschland	500	42	8,4
GIMMEL, Deutschland	172	21	12,0
KISSLING, Deutschland.	57	13	23,0
	16749	675	<i>Durchschnitt</i> 4,03
Gesamtsumme	60239	2495	<i>Gesamtdurchschnitt</i> 4,14

und daß besonders davor zu warnen ist, Prozentsätze allein anzugeben, ohne daß bekannt ist, auf welche absoluten Zahlen sie sich beziehen. Sie gehen zu schnell als feststehende Maßstäbe in die Lehrmeinung ein und erzeugen falsche Vorstellungen.

Betrachten wir nun die Zahlen, so sehen wir im ersten Teil der Tabelle eine Variation von 2,6—20,8 der Prozentsätze und im zweiten Teil von 1,6—23,0. „Die Wahrheit liegt in der Mitte“, die jedoch nur zu finden ist, wenn man „das Gesetz der großen Zahl“ beachtet. Wir erkennen, daß in dieser großen Zahl alle Schwankungen einen Ausgleich finden und alle subjektiven und objektiven Variationen darin untertauchen. Obwohl die zweite Hälfte der Tabelle sich aus mehr und kleineren Zahlen zusammensetzt, so erhalten wir beide Male einen fast identischen Durchschnittsprozentsatz. Wenn wir nun auf Grund von über 60 000 Scharlachfällen fanden, daß *auf 100 Scharlachfälle etwa 4 Fälle mit Rheumatoid* entfallen, so kann diese Zahl so lange als objektiver Maßstab gelten, als sie nicht an einem ebenso großen oder besser noch weit größeren Zahlenmaterial eine Korrektur erfährt. Alle abweichenden Werte, die an kleineren Unterlagen ermittelt werden, sind Schwankungen um diesen Mittelwert. So würden demnach, *falls nicht* noch *subjektive Faktoren* der *Bewertung und Beobachtung* der Fälle das *Ergebnis beeinflussen*, beispielsweise die Befunde von LUCCHESI und

BOWMAN, Philadelphia, den Schluß erlauben, daß bei ihrem Material von 1,6%, gemessen an unserer Norm, verhältnismäßig wenig Rheumatoide beobachtet wurden, während wir diese bei unseren eigenen Scharlachfällen doppelt so häufig fanden, als es dem Durchschnitt entspricht.

Über die *Altersverteilung der Rheumatoide*, die natürlich nur bezogen auf die Altersverteilung der zugehörigen Scharlachfälle überhaupt betrachtet werden kann, finden sich nur spärliche Angaben im Schrifttum. SCHLOSSMANN im Handbuch von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN sagt, nach seinen Erfahrungen kommen sie ab 14 Jahren etwa doppelt so häufig vor. GIMMEL hatte unter 60 Kindern 3 Fälle, unter 102 Erwachsenen 18 Fälle, also etwa die dreifache Häufigkeit bei Erwachsenen. JOE fand die meisten Fälle zwischen 5—15 Jahren, wo auch die meisten Scharlachfälle überhaupt vorkommen, ferner nochmals einen hohen ♀ Gipfel zwischen 20—30 Jahren, dagegen bei 777 Kindern *unter 2 Jahren keinen Fall von Rheumatoid*. In unserem eigenen Material sahen wir

auf 427 Scharlachfälle von 0—15 Jahren 22 Rheumatoide = 5%
 „ 73 „ „ 16 Jahren ab 20 „ = 27%,

d. h. rund die fünffache Zahl bei Erwachsenen¹. Hier sind noch weitere Beobachtungen an größerem Material notwendig, nur soviel können wir aus diesen Angaben schließen, daß *bei Erwachsenen Rheumatoide viel häufiger* sind.

7. Das Geschlechtsverhältnis beim Scharlach.

Ehe wir auf die *Geschlechtsbeteiligung bei dem Rheumatoid* eingehen, müssen wir noch eine kurze Betrachtung über die *Verteilung der Geschlechter beim Scharlach* überhaupt einschalten.

Der Anteil der Geschlechter am Krankheitsgeschehen kommt am klarsten durch die Angabe des sogenannten *Geschlechtsverhältnisses* (sex-ratio) zum Ausdruck, womit bezeichnet wird, wieviel männliche Kranke auf 100 weibliche entfallen. (Das arithmetische Zeichen dafür ist γ^K , und den „Reinwert“ $\underline{\gamma^K}$, die relative Morbidität, erhält man, wenn man den gefundenen „Rohwert“ bei stärkerer Verschiedenheit der beiden Geschlechter in der betreffenden Bevölkerungs- oder Altersgruppe, aus der die Kranken stammen, entsprechend interpoliert. Bleibt die gefundene Zahl unter 100, so überwiegt das weibliche Geschlecht, liegt sie über 100, so herrscht das männliche Geschlecht vor). PFAUNDLER spricht von Androtropie oder Gynäkotropie, je nachdem ♂ oder ♀ stärker vertreten sind. Wie liegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht beim Scharlach? Tabelle 10 gibt einige von uns zusammengestellte Zahlen, die sich ausschließlich auf das Kindesalter beziehen.

BONELL, aus der PFAUNDLER-Klinik in München, hat sich eingehend mit der Frage des Geschlechtsverhältnisses bei Kinderkrankheiten befaßt. Er gewinnt seine Ergebnisse aus verschiedenen Quellen und stützt sich dabei vor allem auf Zahlenunterlagen, die von SCHIFF (norwegische Statistik 1913—1919), PRINZING im Handbuch der medizinischen Statistik (vereintes Material von

¹ Rechnen wir unter allem Vorbehalt unsere Serumfälle hinzu, so ergibt sich:

auf 729 Scharlachfälle von 0—15 Jahren 46 Rheumatoide = 6%
 „ 271 „ „ von 16 Jahren ab 80 „ = 29%,

d. h. also auch bei unseren gesamten Fällen etwa die fünffache Zahl von Rheumatoiden bei Erwachsenen.

Basel 1875—1919, Wien 1887—1899 und Berlin 1905—1914), ferner PELLER (Wien 1895—1914) angegeben werden.

Tabelle 10. Kinder allein.

	♂	♀
HOTTINGER-SCHLOSSMANN . .	546	582
SAUER und SCHMITZ	552	604
LANGER	350	436
MANES	377	373
GIMMEL	769	775

Insgesamt | 2594 | 2770
 $\gamma^K = 93,6 \pm 2,6^*$

sind „Reinwerte“. — Er erhält für das Kindesalter von 0—15 Jahren einen Wert $\gamma^K = 93,3$ (vereintes Material, PRINZING), der praktisch unserem Ergebnis an viel kleineren Zahlen entspricht.

Das kleine Material unserer eigenen Krankengeschichten hatte keinen Unterschied in der Verteilung der Geschlechter im Kindesalter ergeben, eine erneute Warnung vor Fehlschlüssen. Dies gilt auch mit bezug auf das erste Quinquennium, in dem wir 129 ♂ und 131 ♀ zählten. KISSKALT meinte, daß eine Androtropie „bei Scharlach übrigens nur in sehr geringem Grade vorkommt“, eine Angabe, die durch unser eigenes Ergebnis anscheinend eine Bestätigung erhält. Tatsächlich fand jedoch POPE bei mehr Patienten, von 0—5 Jahren 990 Knaben und 940 Mädchen, d. h. ein γ^K -Wert von 105,3, der zwischen den Ergebnissen von BONELL, nämlich 106,1 (vereintes Material, PRINZING) und $104,7 \pm 1,0$ (nach Zahlen von PELLER) liegt. Für das 1. Lebensjahr erhielt BONELL sogar γ^K -Werte von 119,5 bzw. 119. Wir sehen also beim Scharlach, ebenso wie bei der Diphtherie, ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes in den ersten Lebensjahren. Bereits im 2. Lebensjahrfünft tritt nach BONELL γ^K

= 86,1 bzw. 93,9 der Umschlag ein. Unsere Tabelle 11 zeigt eine Zusammenstellung, die sich uur auf Erwachsene bezieht.

Tabelle 11. Erwachsene allein.

	♂	♀
HOTTINGER-SCHLOSSMANN . .	302	473
TEISSIER (26—40 Jahre) . .	158	297
GIMMEL (20 Jahre und mehr)	45	79
MANES (16 Jahre und mehr)	106	169
POPE (20 Jahre und mehr) .	140	213

Insgesamt | 751 | 1231
 $\gamma^K = 61 \pm 2,8$

= 86,1 bzw. 93,9 der Umschlag ein. Unsere Tabelle 11 zeigt eine Zusammenstellung, die sich uur auf Erwachsene bezieht.

BONELL errechnet an dem vereinten Material von PRINZING für das Alter über 15 Jahre einen γ^K -Wert von 80,9. Der Unterschied zu unserem Ergebnis erscheint uns sehr hoch, doch mag er teilweise dadurch bedingt sein, daß BONELLs Zahlen „Reinwerte“ darstellen und ein etwas stärkeres Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in der zugrunde liegenden Bevölkerung vorliegen kann, und ferner könnte unter Umständen eine stärkere Beteiligung der Jahrgänge von 15—20 Jahren das Endergebnis beeinflussen. — Nach den Unterlagen von PELLER (Wien 1895—1914) ergibt sich nämlich für das 4. Quinquennium von 15/20 Jahren bei BONELL noch ein γ^K -Wert von 94,3 (!), erst dann setzt sich die Gynäkotropie stark durch:

	$\frac{\gamma^K}{}$
20—25 Jahre	69,7
25—30 „	63,7.

* Soweit wir im folgenden den mittleren Fehler mitangeben, wurde er errechnet nach der von PFAUNDLER genannten Formel: $\sqrt{\pm 100 \frac{nM}{W^3}}$. Dabei ist n = Gesamtzahl, M = ♂ Individuen, W = ♀ Individuen.

Für Scharlachfälle insgesamt erhalten wir nach einer Zusammenstellung, die neben Zahlen von ROTHPELZ und von POPE unser eigenes Material berücksichtigt, bei insgesamt etwa 20 000 Scharlachfällen einen γ^K -Wert von $87,2 \pm 1,2$ und auf Grund der Zahlen von TURNER an Londoner Statistiken (1887 bis 1920), die etwa 785 000 Fälle umfaßt, einen γ^K -Wert von $89,3 \pm 0,2$.

Fassen wir die gefundenen γ^K -Werte noch einmal zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Wir erkennen also ein Überwiegen des männlichen Geschlechts in dem ersten Quinquennium. Bereits im zweiten Lebensjahrfünft schlägt diese Androtropie in eine Gynäkotropie um, die sich dann in den Jahren der Geschlechtsreife des Weibes sehr stark geltend

macht. In unserem eigenen Ergebnis kommt diese Tendenz noch mehr zum Ausdruck¹. Man hat diese Tatsache damit zu erklären versucht, daß die Frau in intimere Berührung mit den Kindern kommt und auch bei der Pflege scharlachkranker Kinder viel stärker exponiert ist. Uns scheint jedoch dieses Argument nicht überzeugend, da man dem entgegenhalten kann, daß die Frau dann ja auch Gelegenheit hat, sich viel öfter unterschwellig zu immunisieren und infolgedessen der Antikörpertiter in ihrem Blute erhöht sein muß. Die Beobachtungen von BONELL — der ebenso wie auch PELLER bezweifelt, daß rein expositionell-exogene Faktoren zur Erklärung der Gynäkotropie im geschlechtsreifen Alter ausreichen — scheinen dies zu bestätigen. Ihm fiel auf, daß die Pflegeschwestern (Nonnen) auf der Diphtherie- und Scharlachabteilung der Münchener Klinik von Infekten verschont blieben, während die männlichen Ärzte fast alle früher oder später erkrankten, selbst wenn sie in ihrer Jugend schon einmal Diphtherie oder Scharlach überstanden hatten.

8. Der sog. Menstruations-scharlach.

Ferner bringt man den Geschlechtszyklus der Frau damit in Verbindung und spricht von „Menstruations-Scharlach“ als Abart des sog. „Wundscharlachs“. Man hat beobachtet, daß bei einem höheren Prozentsatz der Frauen, die im geschlechtsreifen Alter den Scharlach durchmachen, der Scharlachbeginn mit der Menstruation zusammenfällt. DIENST und NETER zählten bei 219 ♀ — 55 mit Scharlachexanthem zur Zeit der Menses = 25%, wiesen jedoch unter Zugrundelegung der Zufallsrechnung nach, daß die Zahl noch innerhalb des Zufallsbereiches liegt. Die Verfasser meinen, daß der Scharlach insofern umgekehrt den Menstruationszyklus beeinflusst, als bei sonst regelmäßiger Periode bei Scharlachbeginn die Regel vorzeitig einsetzt, eine Tatsache, die aber auch bei

¹ Die *Diphtherie* zeigt diese Erscheinung in noch stärkerer Weise als der Scharlach. BONELL führt an:

	γ^K
von 20—25 Jahren.	39,8
„ 25—30 „	38,5.

Tabelle 12.

Jahre	Eigene Ergebnisse	Nach BONELL
0— 1	105,3 (nach POPE)	119,5 (119 ± 4,8)
1— 5		106,1
		104,7 ± 1,0
5—10		86,1
		93,9 ± 0,8
unter 15	93,6 ± 2,6	93,3
15—20		94,3 ± 2,7
20—25		69,7 ± 4,4
25—30		63,7 ± 4,7
über 15	61,0 ± 2,8	80,9

anderen fieberhaften Erkrankungen beobachtet wird. Immerhin fanden auch wir unter 100 geschlechtsreifen Frauen in den Krankengeschichten in 34 Fällen, das wäre $\frac{1}{3}$ der Fälle, die Menstruation zu Beginn des Scharlachs. Wir glauben also doch — auch wenn wir auf diese Zahlen kein Gewicht legen —, daß diese Frage einer weiteren Nachprüfung wert ist. Hier liegen vielleicht doch, wie DIENST meint, hormonale Beziehungen vor, es wäre sonst nur schwer zu erklären, warum gerade die *erwachsene* Frau soviel stärker für den Scharlach empfänglich ist als der Mann.

9. Das Geschlechtsverhältnis beim Rheumatoid.

Es zeigt sich nun, daß neben der Bevorzugung des Erwachsenenalters das Rheumatoid sich viel mehr dem weiblichen Geschlecht zuneigt. JOE stellte fest, daß bei 24 012 Fällen das *Verhältnis der Geschlechter*: ♂ 45,8% : ♀ 54,2% betrug, während sich das *Rheumatoid* verhielt wie ♂ 2,71% : ♀ 4,65%; 3,21% hätte dem wirklichen Anteil des weiblichen Geschlechts entsprochen¹. Bei unseren Unterlagen entfielen insgesamt auf 242 ♂ Fälle 6 Fälle mit Rheumatoid, auf 278 ♀ Fälle 36 Rheumatoide. Noch krasser wird der Kontrast bei den Erwachsenen allein, nämlich auf 19 ♂ 1 Fall mit Rheumatoid, auf 54 ♀ Erwachsene 19 Fälle. In Verbindung mit den Feststellungen von JOE sehen wir also, daß die *erwachsene Frau eine noch größere „Affinität“ zum Scharlach-rheumatoid als zum Scharlach selbst besitzt*².

10. Die Scharlachnephritis.

Welche Angaben finden wir in Hand- und Lehrbüchern über die prozentuale *Häufigkeit der Scharlachnephritis*? Wir wollen einige dieser Zahlen nennen:

KLEINSCHMIDT	5—20%	HELMHOLZ, USA.	10%
ESCHERICH-SCHICK	6—10%	OSLER, England.	10—20%
POSPISCHILL-WEISS	10%	ROMBERG.	14%.
HEUBNER.	10%		

Ein Teil dieser Beobachtungen stammt aus dem Ende des vorigen oder dem Beginn dieses Jahrhunderts. Und was zeigt unsere Tabelle? Wir haben auch die Albuminurien, soweit sie gesondert aufgeführt wurden, mit eingesetzt und wieder nur unbehandelte Fälle herangezogen. Die oben genannten Prozentsätze müssen unbedingt den Eindruck hinterlassen, daß im Durchschnitt die Nephritis etwa 10% der Scharlachfälle kompliziert. Zu unserer Überraschung stellen wir jedoch fest, daß der Durchschnittsprozentsatz nicht einmal 5% erreicht. Wir unterteilten das bearbeitete Material wieder in zwei Zeitperioden und fanden, wie auch bei Tabelle 9 der Rheumatoide, nur eine ganz geringe Abweichung der Mittelwerte. Die Prozentsätze schwanken in dem ersten Zeitraum zwischen 2,2—16,1%, in der zweiten Periode der neueren Zeit von 0,6—22,0%. Die *Konstanz im großen Durchschnitt ist besonders hervorzuheben, weil im einzelnen bei den Autoren nicht immer dasselbe unter einer Nephritis verstanden wird*. So muß z. B. SCHOTTMUELLER einen recht strengen Maßstab angelegt haben, sonst wäre der Unterschied in den Prozentsätzen gegenüber unseren eigenen Befunden

¹ Es wäre interessant gewesen, wenn JOE seine Untersuchungen außerdem getrennt, nur bei Erwachsenen, vorgenommen hätte.

² BONELL beobachtete an einwandfrei diagnostizierten Fällen von *rheumatischen Infektionen* im Kindesalter im gleichen Sinne unter 400 Patienten 223 Mädchen, d. h. $\gamma^K = 79,4 \pm 8,0$.

Tabelle 13. Häufigkeit der Nephritis beim Scharlach.

	Zahl der Scharlachfälle	Zahl der Nephritisfälle	In Prozent der Scharlachfälle
<i>Vor 1920 (oder der größere Teil vor 1920):</i>			
CAMPBELL, Kanada 1906—1926	10265	231	2,2
HERDERSCHÉE, Holland 1914—1923	6926	173	2,5
HUNTER, England 1904—1907	648	(17)	2,7
MOOG, Deutschland 1911—1919	2654	166	6,2
SCHLOSSMANN, Deutschland	2416	170	7,0
PULIAREWITSCH, Schweiz 1901—1905	430	40	9,3
ROSS, USA. 1912—1917	1305	151	11,6
FEDINSKI, Rußland vor 1910	802	106	13,2
BARASCH, Deutschland 1903—1913	1438	232	16,1
	26884	1286	<i>Durchschnitt</i> 4,78
<i>Nach 1920:</i>			
LICHTENSTEIN, Schweden	350	2	0,6
SCHOTTMUELLER, Deutschland	264	2	0,8
LUCCHESI und BOWMAN, USA.	2332	29	1,2
BLY, USA.	1133	(18)	1,6
TOOMEY und DOLCH, USA.	1718	45	2,6
GOETTSCHÉ, Deutschland	176	5	2,8
WINKEL, Deutschland	137	4	2,9
SCHLOSSMANN, Deutschland seit 1918	540	16	3,0
ROSANOW, Rußland	698	22	3,2
ALTMANN, Deutschland	3438	113	3,3
SCOTT, England	240	9	3,8
HUNT, USA.	1421	(56)	3,9
SAUER und SCHMITZ, Deutschland	504	21	4,2
MANES, Deutschland	500	22	4,4
PULIAREWITSCH, Schweiz	401	21	5,2
ROSS, USA.	1290	74	5,7
GABRIEL, Österreich	397	25	6,3
LANGER, Tschechoslowakei	403	88	11,6
HIRSCHBERG u. a., Rußland	845	167	19,8
KIZEW, Rußland	346	73	21,1
BORMANN, Estland	236	52	22,0
	17369	864	<i>Durchschnitt</i> 4,97
Insgesamt	44253	2150	<i>Gesamtdurchschnitt</i> 4,86

schwer zu erklären. Wir haben die Krankenblätter der anschließenden Jahre unter sicher nicht schwereren epidemiologischen Bedingungen bearbeitet, und zwar aus dem Krankenbestand des gleichen Krankenhauses und fanden 4,4% im Gegensatz zu 0,8 bei SCHOTTMUELLER. Wir sehen erwartungsgemäß wieder einige Autoren aus den östlichen und südöstlichen Ländern am Ende der Liste als Ausdruck der besonderen Schwere der „Epidemie“. Wir stellen also fest, daß heute im großen Durchschnitt *knapp 5 Nephritiden auf 100 Scharlachfälle* entfallen und ersehen daraus, daß, in der Gegenwart wenigstens, von der Vormachtstellung der Nephritis, wie sie von POSPISCHILL beschrieben wurde, nicht mehr die Rede sein kann. Die Häufigkeit der *Nephritis in Deutschland* dürfte *heute* im ganzen betrachtet *noch unter 4%* liegen, da in der Durchschnittszahl die hohen Werte aus dem Osten mit zur Berechnung kamen.

Von der Nephritis werden *Kinder mehr als Erwachsene* befallen, 21 unserer Fälle fielen auf die Altersstufe 0—15 Jahre, nur 1 Fall ins Erwachsenenalter. Während aber bei der Otitis media, wie wir unten noch sehen werden, besonders die jüngsten Lebensjahre betroffen werden, *befällt anscheinend die Nephritis mehr das Schulalter*. So sahen wir bei 260 Scharlachfällen von 0—5 Jahren 7 Fälle mit Nephritis (2,7%), dagegen bei 335 Patienten im Alter von 6—10 Jahren 19 (5,7%) mit Nephritis. Und HIRSCHBERG u. a. geben, trotz schwerer „Epidemie“, an:

	Nephritis- fälle	
362 Scharlachfälle bis 5 Jahre . . .	57 = 15,8%	
427 „ „ 5—12 „ . . .	97 = 22,7%	

Auch HERDERSCHEE wies auf das verschiedene Verhalten der Nephritis gegenüber der Otitis hin. Es wären noch weitere Beobachtungen notwendig, ebenso über die Verteilung der Geschlechter. HIRSCHBERG bemerkte bei seinen Fällen 25% ♂ und 15% ♀, doch ist eine solche alleinstehende Angabe nicht zu verwerten.

Wie für den Scharlach selbst, wollen wir auch für die *Scharlachnephritis* noch die *Frage* kurz beleuchten, *ob Erbfaktoren* bei ihrem Entstehen *eine Rolle spielen*. Vor allem TUCH, SPIELER, MATHIES und BODE versuchten diesem Problem so näher zu kommen, daß sie bei gehäuften familiären Scharlachfällen die Häufigkeit des Auftretens der Nephritis ermittelten. Wir haben auf Grund der Angaben von SPIELER — der selbst kleineres Material von TUCH, WAGNER und JOHANNESSEN mit heranzieht —, MATHIES und BODE nachstehende Zahlen errechnet und sie tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 14. Familiendisposition bei Scharlachnephritis.

Zahl der beobachteten Familien	An Scharlach erkrankte Familienmitglieder	Durchschnittlich pro Familie erkrankt	Von diesen Fällen	
			mit Nephritis kompliziert	nicht mit Nephritis kompliziert
365	843	2,3	0	843 = 100%
319	767	2,4	489 = 64%	278 = 36%
<i>von diesen einige Fälle mit stärkerer familiärer Häufung gegenübergestellt (3 und mehr Fälle)</i>				
31	125	4,0	0	125 = 100%
26	94	3,6	79 = 84%	15 = 16%

Die über die Erwartung hinausgehende *Häufung von Nephritiden in manchen Familien, während andere wieder davon ganz verschont bleiben* — dies wird in dem zweiten Teil der obigen Tabelle besonders deutlich, wo wir einige Familien mit stark gehäuften Scharlachaufreten mit und ohne Nephritis gegenübergestellt haben — *läßt ohne Zweifel auf familiäre Disposition und somit auf erbliche Einflüsse schließen*. Außerdem aber sehen wir, daß, wenn wir die gesamten 1610 „familiären“ Scharlachfälle zugrunde legen, 489 = 30,5% *Nephritiden* vorgekommen sind. *Dieser Prozentsatz geht, wie oben gezeigt wurde, weit über die durchschnittliche Häufigkeit der Scharlachnephritis, selbst in den Zeiten schwerster „Epidemien“ hinaus*¹.

¹ Das Material stammt aus den Jahren 1895—1912, aus einer Zeit also (s. Abb. 3, S. 75), in der der Scharlach in unseren Breiten schon einen zusehends mildereren Charakter angenommen hatte.

WEITZ hat die nach dem verschiedenen häufigen Auftreten der Nephritis als Komplikation gegliederten Zahlen der gleichen Autoren einzeln mit der Wahrscheinlichkeitsrechnung nachgeprüft und in seiner Aufstellung in Klammern die Zahlen, die der Erwartungshäufigkeit auf Grund der Zufallsrechnung entsprechen, hinzugefügt. Dabei werden unsere eigenen Befunde bestätigt, da sich ergab, daß die Anzahl der Fälle, in denen alle Geschwisterschaften erkrankten bzw. gesund blieben, stets größer ist, als es dem Zufall entspricht¹.

DE RUDDER ermittelte an Hand eigener Unterlagen von 78 Familien mit 174 an Scharlach erkrankten Familienmitgliedern eine um 10,5% über die Erwartungshäufigkeit hinausgehende Übereinstimmung bei Geschwisterpaaren hinsichtlich der Erkrankung und Nichterkrankung und schließt daraus ebenfalls auf idiotypische Einflüsse. PALLME KOENIG forschte bei 3 Gruppen² von je 24 Fällen durch Fragebogen nach dem Vorkommen von Nephritis in der Aszendenz. Nur in der Gruppe mit bloßer Nephritis war in zwei Fällen bei je einem Elter eine Nephritis vorgekommen. Unseres Erachtens ist das Material für eine derartige Ermittlungsform viel zu gering, um daraus irgendwelche Schlüsse ziehen zu können.

Auszug aus einer Tabelle von WEITZ.
(x = Scharlach; ▲ = Scharlach + Nephritis).

	SPIELER	MATHIES	BODE
xx	42 (38)	114 (104)	123 (105)
xxx	5 (4)	24 (19)	26 (18)
▲▲	9 (4)	15 (5)	62 (44)
▲▲▲	1 (0)	3 (0)	6 (2)

11. Abscesse, Furunkel usw. beim Scharlach.

Ehe wir nun zur letzten und heute wohl wichtigsten Komplikation übergehen, nämlich der Otitis media und damit in Verbindung der Mastoiditis, möchten wir noch auf zwei Dinge aufmerksam machen, die uns auffielen. Auf die seltenen Komplikationen des Scharlachs, wie beispielsweise die Hepatitis, Peri-, Myo-, Endokarditis, Meningitis, Gastritis u. a. m., sei hier nicht eingegangen.

Während Tonsillar- und Lymphdrüsenabscesse bei Fällen mit stärkerem septischen Einschlag nicht gar so selten sind, sahen wir in unseren Krankenblättern immer wieder die Anmerkung eines *Furunkels*, *Hordeolums* oder eines *Panaritiums*. Wir achteten auf diese Erscheinungen und fanden immerhin neben 32 Fällen mit sonstigen Abscessen 37 Scharlachpatienten unter 1000, die die eben genannten 3 Manifestationen aufwiesen. Wir erhielten die Bestätigung, daß auch von anderen Autoren diese Art septischer Komplikationen schon beobachtet wurden. So führen an:

PULIAREWITSCH unter 831 Fällen 24 mit *Furunkel* und Abscessen
 BURTON „ 670 „ 28 *Paronychien*
 TOOMEY-DOLCH „ 331 der überhaupt komplizierten Fälle 40 *Furunkel* und Abscesse.

12. Die Rhinitis purulenta beim Scharlach.

Die zweite Beobachtung ist die, daß in einzelnen Epidemien die *Rhinitis* als Komplikation des Scharlachs eine größere Bedeutung erlangt. Es handelt

¹ Wir sind für diese private Mitteilung Herrn Prof. W. WEITZ zum Dank verpflichtet. Die Angaben entstammen einem inzwischen im Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, erschienenen Werke: „Die Vererbung innerer Krankheiten“.

² Gruppe a: Scharlach ohne Nephritis, Gruppe b: Nephritis allein, Gruppe c: Scharlach mit Nephritis.

sich dabei, wie von den Bearbeitern betont wird, nicht um einen landläufigen, flüchtigen „Schnupfen“, sondern um gewöhnlich recht hartnäckige, purulente Rhinitiden. So werden folgende Prozentsätze genannt:

aus neuerer Zeit . .	{	TEISSLER, Frankreich	2,4%
		WELFORD, USA.	8,3%
		BURTON u. M., England	8,7%
		GORDON, USA.	9,1%
		CRAIG, England	13,6%
zu Jahrhundertanfang		HUNTER, England	12,0%.

Insgesamt kamen von den angeführten Autoren 4203 Scharlachfälle mit 344 Fällen von Rhinitis zur Beobachtung. Es ist denkbar, daß die Rhinitis, wie auch die *Sinusitis*, die oft mit einer solchen Rhinitis in Verbindung steht, häufiger vorkommt, als man im allgemeinen annimmt.

Damit sind wir schon auf ein Gebiet gelangt, das den Otiater in gleichem Maße angeht. So ist auch zu dem sehr umfangreichen Zahlen- und Tatsachenmaterial, das uns über die *Otitis media beim Scharlach* vorliegt, ein beträchtlicher Teil von otiatrischer Seite beige-steuert worden.

3. Die Scharlachotitis.

Wir wollen auch hier von der reinen Theorie absehen; erwähnt sei nur, daß man sich über den Infektionsweg bei der *Otitis media* noch nicht einig ist. Es stehen sich vorwiegend zwei Richtungen gegenüber. Eine, zu der u. a. auch WITTMACK zählt, glaubt, daß die Mehrzahl der sekundären Otitiden durch Aszendierung vom Nasenrachenraum aus nach Nasen- und Rachenaffektionen durch die Tube entsteht¹, während die andere Richtung den hämatogenen Weg als die hauptsächliche Ausbreitungsform ansieht. Andere Autoren sehen ein Kompromiß darin, daß die „Früh“-Formen der Scharlachotitis auf hämatogenem, die „Spät“-Formen durch Aszendierung entstehen. Umgekehrt will URBANTSCHITSCH die „Früh“-Form als Entzündung per continuitatem, die „Spät“-Form hämatogen entstanden wissen. Wir betonten schon früher, daß eine solche Trennung in „früh“ und „spät“ nur sehr willkürlich sein kann. Es spricht für WITTMACKS Auffassung, daß, wie wir noch unten sehen werden, ganz bevorzugt die ersten Lebensjahre von der *Otitis* befallen werden, und daß die Anatomie der Tube beim Kleinkind — Länge beim Säugling 20 mm, beim Erwachsenen 36 mm, ferner fast gerade und weiter beim Säugling, beim Erwachsenen mäßig gewunden — eine Infektion per continuitatem begünstigt. Andererseits jedoch sah Ross, Chicago, bei 46 Fällen mit purulenter, ulcerierender Tonsillitis, die man vor allem als Ausgangsherd der *Otitis* betrachtet, nur 11 Fälle, etwa 24%, mit *Otitis* kombiniert, 35 Fälle, etwa 76%, waren frei von *Otitis*; d. h. nur etwa jeder 4. Fall von eitriger Tonsillitis war mit *Otitis* kombiniert. Da etwa jeder 8. Fall von Scharlach bei Ross mit einer *Otitis* kompliziert war und ungefähr jeder 30. Fall eine solche Tonsillitis aufwies, ist die Relation zwischen Tonsillitis und *Otitis* nicht größer als der Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten war.

Jahreszeitlich betrachtet, bezogen auf die Zahl der im gleichen Monat aufgenommenen Scharlachfälle überhaupt, tritt die *Otitis* als Scharlachkomplikation in den ersten Monaten des Jahres häufiger auf als in den Sommermonaten. Die

¹ WITTMACK sagt, daß die Verschleppung des Erregers auf dem Blutwege seines Erachtens bislang nicht nachgewiesen wurde.

Monate mit den beiden höchsten Prozentsätzen, denjenigen mit den niedrigsten gegenübergestellt, werden von drei Autoren genannt:

HOLMGREN	<i>Januar</i> 26,3%	<i>Mai</i> 25,9%	<i>Juli</i> 15,2%	<i>August</i> 14,4%
URBANTSCHITSCH . . .	<i>Februar</i> 5,7%	<i>März</i> 8,7%	<i>August</i> 3,6%	<i>September</i> 3,5%
ABRAMS u. M.	<i>Januar/Februar</i> 25,2%	<i>März/April</i> 25,0%	<i>Juli/August</i> 7,1%	<i>September/Oktober</i> 7,7%

Wir können also demnach sagen, daß die *Scharlachotitis* die *Monate Januar bis März besonders bevorzugt*, während sie vom *Juli bis September viel weniger häufig* erscheint.

Nun zur Frage der *Häufigkeit der Otitis* beim Scharlach.

„Es ist bemerkenswert“, sagt Ross, „daß mit der Entwicklung der neueren Medizin kein nennenswerter Rückgang der Otitiden zu erkennen ist.“ Unter diesem Gesichtspunkt wollen wir Tabelle 15 betrachten. Wir sehen, daß von

Tabelle 15. Häufigkeit der Otitis media (vorwiegend purulent) bei Scharlach.

	Zahl der Scharlachfälle	Zahl der Otitisfälle	In Prozent der Scharlachfälle
<i>Vor 1905 (oder der größere Teil vor 1905).</i>			
PULJAREWITSCH, Schweiz 1901—1905.	430	16	3,7
NAGER, Schweiz 1903—1908	750	49	6,5
OCZESALSKI (nach HOLMGREN), Schweiz 1902 bis 1906.	1301	88	6,8
HUNTER, England 1904—1907.	648	(68)	10,6
MARCH L'ADOUR (nach ROSS), Frankreich 1903	339	36	10,7
CRAIGER (nach HOLMGREN), England 1891	1008	130	12,9
YEARSLEY, England 1898—1899.	773	120	15,5
CARLSSON (nach HOLMGREN), Schweden 1888—1891	2177	455	20,9
	7426	962	Durchschnitt 12,95
ferner:			
YEARSLEY, England vor 1906	17829	2355	13,2
BIEDERT (nach ROSS), USA. vor 1906	25882	3833	14,8
	51137	7150	Durchschnitt 13,98
<i>1905—1920.</i>			
URBANTSCHITSCH, Österreich	5728	268	4,7
MOOG, Deutschland.	2654	188	7,1
HERDERSCHEE, Holland.	6926	500	7,2
BORDEN (nach ROSS), USA.	746	65	8,7
SALOMONSEN, Schweden.	(4447)	432	9,7
BIEDERT-FINLEY (nach ROSS), USA.	4397	439	10,0
ALDERTON (nach ROSS), USA.	1621	178	11,0
BARASCH, Deutschland	1438	199	13,8
ROSS, USA.	2595	370	14,3
MCCRAE (nach ROSS), USA.	850	125	14,7
ROHR, Deutschland.	1657	245	14,8
HOLMGREN, Schweden	6560	1140	17,4
HEIBERG (nach HOLMGREN), Dänemark	1000	180	18,0
	40619	4329	Durchschnitt 10,66

Tabelle 15 (Fortsetzung).

	Zahl der Scharlachfälle	Zahl der Otitisfälle	In Prozent der Scharlachfälle
<i>ab 1920.</i>			
PULIAREWITSCH, Schweiz	401	39	4,7
IMRIE, England	1322	83	6,3
HARRIES und GILHEPSY, England	3684	280	7,6
BLY, USA.	1133	(90)	8,0
GARDINER, England	3728	300	8,0
BABCOCK, USA.	2260	185	8,2
SCHOTTMUELLER, Deutschland	264	22	8,3
TOOMEY und DOLCH, USA.	1658	148	9,0
GOETTSCHKE, Deutschland	176	17	9,6
IUCCHESI und BOWMAN, USA.	2332	229	9,8
WILLIAMS, USA.	14733	1535	10,4
BERGH, Schweden	2319	244	10,5
GOWEN, USA.	10086	1063	10,5
CRAIG, England	500	55	11,0
GABRIEL, Österreich	607	70	11,5
HUNT, USA.	1421	(165)	11,6
LEFFLER, USA.	473	58	12,3
ABRAMS und FRIEDMAN, USA.	4215	514	12,4
LANGER, Tschechoslowakei	757	98	13,0
MARSIGLI, Italien.	1347	(175)	13,0
BARWICH, Österreich	2000	(267)	13,3
STACHAN, Kanada	3197	437	13,7
BORMANN, Estland	236	34	14,4
GOLDINBERG, Polen	1033	181	17,5
ROSANOW u. a., Rußland	698	148	21,2
KIZEW, Rußland	346	96	28,0
RATNER und NATANSON, Rußland	913	264	28,9
	61839	6797	Durchschnitt 10,99
Insgesamt	153595	18276	Gesamtdurchschnitt 11,9

fast 50 verschiedenen Autoren über 150 000 Scharlachfälle mit über 18 000 Otitiden erfaßt worden sind. Wir haben in weitgehendem Maße in dieser Zusammenstellung alle subjektiven Beobachtungs- und Bewertungsunterschiede dadurch ausschalten können, daß wir, soweit es angängig war, nur purulente, d. h. perforierte Otitisfälle ausgewertet haben, da über ein laufendes Ohr wohl kaum Meinungsverschiedenheiten entstehen können. Soweit die Autoren sowohl eitrigere wie auch katarrhalische Otitiden gesondert angaben, ließen wir die letzteren fort. Da wir bei unseren eigenen Fällen diese Trennung nicht vorgenommen hatten, führten wir sie in der Tabelle nicht an. Der größte Teil der Autoren, besonders aus den angelsächsischen Ländern mit den größten Erhebungen, hat nur die Otitis purulenta zum Gegenstand ihrer Untersuchung gemacht¹. Wie ersichtlich ist, besaßen wir genügend Unterlagen aus älterer

¹ Eine Arbeit von LAIB, Ungarn, aus den Jahren 1914—1929, die 25260 Scharlachfälle mit 4418 Otitiden umfaßt, was einem Prozentsatz von 17,4% entspräche, ließen wir heraus. Wir konnten sie nicht im Original nachprüfen, wissen auch nicht, ob nur purulente Fälle berücksichtigt wurden. Der Prozentsatz erscheint uns für die große Zahl der Fälle recht hoch. Der Gesamtdurchschnitt würde durch die Zahlen von LAIB um etwa 0,8% erhöht werden.

Zeit, um eine Dreiteilung vornehmen zu können und so die schwere Epidemie aus den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts wenigstens teilweise zu erfassen. Aus der Zeit vor 1905 liegen u. a. zwei größere Zusammenstellungen vor, eine aus England, die andere aus USA. Wir haben sie gesondert aufgeführt und erst dann mit den Zahlen der anderen acht Autoren aus dieser Zeit verrechnet. Wir erkennen einen Ausschlag der Prozentsätze von 3,7—20,9. Die Schwere der Epidemie zu jener Zeit kommt darin zum Ausdruck, daß CARLSSON mit dem höchsten Wert eine *Letalität von 22,3%* für seine Epidemie angegeben hat. Dagegen hatte die *Schweiz eine Letalität von nur 2%*. Drei Schweizer Autoren stehen an der Spitze!

Diese örtlichen und gleichzeitig auch die zeitlichen epidemiologischen Verschiedenheiten im Ablauf des Scharlachs seit dem letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts bis in die neuere Zeit seien kurz an Hand von Zahlen beleuchtet, die wir einer Arbeit von SEISER entnahmen. Wir errechneten die Durchschnittsmortalitätszahl für jeweils ein Jahrfünft und stellten vergleichend eine schweizer, drei nordische und eine rumänische Stadt zusammen.

Die Mortalitätszahlen zeigen um das Jahr 1880 etwa eine gleich schwere Epidemie in den verschiedenen Ländern. Während sich in der Schweiz dann im nächsten Jahrfünft bereits eine starke Milderung zu erkennen gibt — wodurch die Einordnung der drei schweizer Autoren im ersten Teil der Tabelle 15 ihre Erklärung findet — ist in den anderen Ländern noch kein Umschwung bemerkbar. Dann aber werden die Scharlach-„Epidemien“ von Jahrfünft zu Jahrfünft immer milder. Die Krankheit verläuft schon gegen Ende des vorigen Jahrhunderts in der Schweiz besonders leicht. Der Ausgleich zwischen den nordischen Ländern und der Schweiz vollzieht sich in neuerer Zeit ganz, dagegen bleibt die „Epidemie“ in Rumänien, als einem Repräsentanten der östlichen Länder, im Vergleich zu den anderen Regionen immer noch verhältnismäßig schwer, wenn sie auch hier zusehends leichter geworden ist.

Das kleine graphische Schaubild läßt erkennen, wie in Deutschland nach der schweren Epidemie um 1880 ein starker Abfall erfolgt. Von 1880—1905

Tabelle 16. Scharlachmortalität auf 10000 Einwohner (errechnet nach Zahlen von SEISER).

Stadt	Einwohnerzahl um 1930 etwa	1880 bis 1884	1885 bis 1889	1890 bis 1894	1895 bis 1899	1900 bis 1904	1920 bis 1924
Basel	150000	4,5	1,8	0,3	0,08	0,3	0,06
Oslo (Kristiania)	260000	4,2	6,9	3,3	1,0	0,6	0,06
Göteborg	236000	5,3	5,2	3,9	2,4	1,8	0,06
Stockholm	475000	(9,9) ¹	6,2	8,8	1,7	0,9	0,2
Bukarest	875000	6,8	6,6	4,4	4,0	4,1	2,3

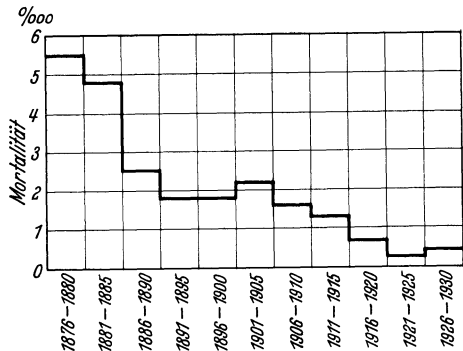


Abb. 3. Scharlachmortalität in deutschen Gemeinden von 15 000 und mehr Einwohnern. (Nach SEISER.)

Das kleine graphische Schaubild läßt erkennen, wie in Deutschland nach der schweren Epidemie um 1880 ein starker Abfall erfolgt. Von 1880—1905

¹ Die Zahl von 23,5 für das Jahr 1880 liegt weit über dem Durchschnitt der anderen Jahre und überhöht so die Durchschnittszahl für dieses Jahrfünft; ohne dieses Jahr ist sie 6,5.

sehen wir einen mittelschweren Verlauf, der dann stufenweise bis 1925 eine immer leichtere Form annimmt.

BIEDERTS hoher Prozentsatz an Otitiden bei über 25000 Scharlachfällen für die USA. zeigt, daß zu jener Zeit der Scharlach die Neue Welt nicht sanfter angefaßt hat. Wie Tabelle 15 ergibt, betrug damals der Durchschnitt etwa 14% und für Europa allein etwas über 13%. Die Zahlen aus diesem Jahrhundert lassen dann in ihren zwei Zeitabschnitten vor und nach 1920 im Durchschnitt keinen wesentlichen Unterschied mehr erkennen. Die beiden letzten nordischen Autoren, HOLMGREN und HEIBERG, lassen in ihren Zahlen — sie stammen aus dem Beginn des Jahrhunderts — noch die Ausläufer des schweren Verlaufes ablesen, wie wir dies soeben von CARLSSON erwähnten. Die Schwankungsbreite in der neueren Zeit geht von 4,7%—28,9%. Es ist wieder kein Zufall, daß wir Vertreter der östlichen Staaten am Schluß der Tabelle antreffen. Da die Otitis, wie wir schon hervorhoben, das ganz jugendliche Alter befällt, muß sich wegen der hohen Anfälligkeit des Kleinkindes eine schwere Epidemie auch in der Tabelle deutlich durchsetzen. Die Länder Estland, Polen und dreimal Rußland nehmen das Ende der Tabelle ein. BERGH, als Vertreter des Nordens, steht mit 10,5% in der Nähe des Durchschnitts, ein Zeichen, daß die „Epidemie“ sich auch dort gewandelt hat. Als Gesamtdurchschnitt für die ganze Zeit erhalten wir 11,9%, das wären knapp 12 Fälle auf 100. Um aber den „Genius epidemicus“ der heutigen Zeit, von der Seite der Otitis her gesehen, zu erkennen, dürfen wir nur den Durchschnittswert von 1905 ab unterstellen. Es ergibt sich bei 102 458 Scharlachfällen und 11 126 Otitiden ein Mittelwert von 10,86%. Korrigieren wir nun diese Zahl, um den wahren Ausdruck des Scharlachs in der westlichen Einflußsphäre zu erfassen, und ziehen wir die Zahlen der östlichen Länder und die Statistiken von HOLMGREN und HEIBERG aus den oben angeführten Gründen ab, dann erhalten wir bei 91 672 Scharlachfällen 9083 Fälle mit Otitis = 9,83%. Im Westen also, wozu mit Ausnahme der östlichen und südöstlichen europäischen Zone alle europäischen Länder, Nordamerika und auch Australien zählen, erhalten wir einen *Mittelwert von knapp 10 Otitisfällen auf 100 Scharlachfälle*, und im Sinne der früheren Tabellen für die anderen Komplikationen insgesamt betrachtet: *knapp 11 Otitiden auf 100 Scharlachfälle*.

Um nun auf die Bemerkung von ROSS zurückzukommen, so bedeutet zwar die Differenz zwischen den 14% Otitiden des vorigen Jahrhunderts und den 10% bzw. 11% von heute einen bemerkenswerten Rückschritt, doch müssen wir zugeben, daß wir diese Abnahme leider nicht der modernen Therapie verdanken, sondern nur der leichteren „Epidemie“. Wir haben nun auch für die Otitis media purulenta einen Maßstab ermittelt, an dem wir, solange der „Epidemie“-Charakter sich nicht wandelt, örtliche und zeitliche Unterschiede im Sinne einer größeren oder geringeren Häufigkeit der Otitis erfassen können.

Auch für die Otitis liegen die Angaben in den Nachschlagewerken, soweit sie aus früherer Zeit stammen, zu hoch. Es wird angegeben:

ESCHERICH-SCHICK	15—25%
MAYER	23%
HEUBNER	27,4%
HENOCH	bis 50% in einzelnen Epidemien.

Neuere Angaben kommen jedoch im Gegensatz zur Nephritis auf das richtige Maß:

HOTTINGER-SCHLOSSMANN	10,7%,	GOODALL, England	11%.
---------------------------------	--------	----------------------------	------

Die nachfolgende Tabelle zeigt uns die *Altersverteilung* nach Angaben verschiedener Autoren. Da es dabei nur allein auf das Verhältnis der einzelnen Altersgruppen ankommt, konnten wir unsere eigenen Werte mit einsetzen.

Tabelle 17. Verteilung der Scharlachotitis auf drei Altersgruppen der Kindheit.

	0—5 Jahre			6—10 Jahre			11—14 (15 oder 16) Jahre		
	Scharlachfälle	Otitisfälle	%	Scharlachfälle	Otitisfälle	%	Scharlachfälle	Otitisfälle	%
HARRIES und Mitarbeiter									
England	758	117	15,4	1686	132	7,8	703	24	
GOLDINBERG, Polen . .	916	282	30,8	231	18	8,0	55	3	
HOLMGREN, Schweden . .	3334	1259	37,7	3719	621	16,7	1336	90	
ABRAMS und Mitarbeiter, USA	1583	357	22,6	1459	165	11,3	690	44	
HECHT, Österreich . . .	115	49	42,6	110	32	29,1	48	10	
GABRIEL, Österreich . .	199	45	22,6	419	40	9,5	178	10	
ROSANOW u. a., Rußland	826	202	24,5	427	65	15,2	41	0	
MANES, Deutschland . .	260	80	31,0	335	66	19,7	155	17	
Insgesamt.	7991	2391	30,0	8386	1139	13,6	3206	198	6,0

Die Tabelle ergibt eindeutig, sowohl bei den einzelnen Bearbeitern wie auch in der Zusammenzählung, das starke Überwiegen der Altersstufe von 0—5 Jahren. Fast jeder dritte Fall in dieser Gruppe ist mit Otitis kompliziert.

In der dritten Altersstufe sehen wir nur noch $\frac{1}{5}$ des Prozentsatzes der Kleinkinder, und die Erwachsenenwerte sind dementsprechend nur noch ganz gering.

In welchem Lebensjahr finden sich nun die meisten Otitiden, und wie verteilen sie sich auf die ersten 10 Lebensjahre im Vergleich zu den Scharlachfällen? Wir haben in der Abb. 4 die Zahlen von HOLMGREN mit denen von ABRAMS und FRIEDMAN, die beide eine Aufteilung der Scharlach- und Otitisfälle

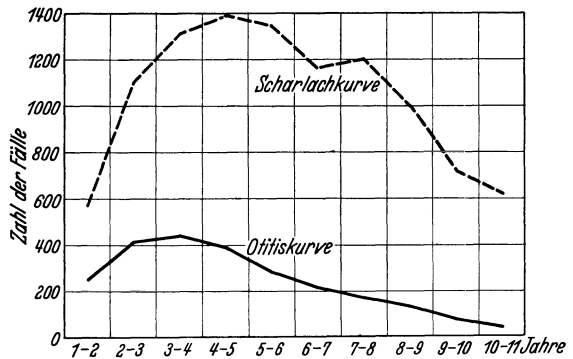


Abb. 4. Altersverteilung des Scharlachs und der Scharlachotitis auf das 2.-11. Lebensjahr.

nach einzelnen Jahren vorgenommen haben, zusammen verarbeitet¹. Wir können so die beiden Kurven miteinander vergleichen:

Die *Otitiskurve* allein betrachtet hat demnach ihren *Gipfel* im 4. Lebensjahr und fällt dann allmählich bis auf bereits sehr kleine Werte im 11. Lebensjahr ab. Der *Altersgipfel für die Scharlachfälle* liegt in unserem Fall im 5. Lebensjahr, eine zweite *Zacke* sehen wir im 8. Lebensjahr. Wir bemerkten bereits früher, daß hier größere Variationen vorkommen, je nachdem, welcher der in Betracht

¹ Das 1. Lebensjahr ließen wir aus, da zu wenig Fälle als Unterlage zur Verfügung standen.

kommenden Faktoren überwiegt. Demnach können wir den Gipfel in jedem Alter etwa zwischen 4—9 Jahren finden. Setzen wir die beiden Kurven in Beziehung zueinander, so erkennen wir, daß wir *im 2. Lebensjahr prozentual die meisten Otitisfälle beim Scharlach finden*. Die genauen Prozentsätze der den Kurven zugrunde liegenden Zahlen sind (s. Tabelle 18).

Tabelle 18. Prozentuale Häufigkeit der Scharlachotitis beim Kinde.

Im	2. Lebensjahr	44,4%	Fälle mit Otitis kompliziert
„	3.	37,0%	„ „ „ „
„	4.	33,9%	„ „ „ „
„	5.	27,8%	„ „ „ „
„	6.	20,6%	„ „ „ „
„	7.	18,0%	„ „ „ „
„	8.	13,9%	„ „ „ „
„	9.	12,4%	„ „ „ „
„	10.	10,7%	„ „ „ „
„	11.	6,4%	„ „ „ „

Die genauen Prozentsätze der den Kurven zugrunde liegenden Zahlen sind (s. Tabelle 18).

Noch deutlicher also als bei der Zusammenfassung in Altersgruppen und den Durchschnittsprozentsätzen von je 5 Jahren sehen wir, wie schnell von Jahr zu Jahr der Prozentsatz der Otitiden absinkt.

Zur Frage der *Beteiligung der Geschlechter bei der Scharlachotitis* liegen folgende Angaben vor (s. Tabelle 19).

URBANTSCHITSCH nennt von 268 Otitisfällen 141 ♂ = 52,6% ; 127 ♀ = 47,4%.

Der letztgenannte Autor erwähnt jedoch nicht die dazu gehörigen Gesamtfälle von Scharlach, so daß man aus der Angabe allein keine Folgerungen ziehen darf.

Tabelle 19.

	Scharlachfälle		Otitisfälle	
	♂	♀	♂	♀
RATNER und Mitarbeiter, Rußland	454	459	140	124
GOLDINBERG, Polen	699	765	177	137
ABRAMS und Mitarbeiter, USA.	2067	2148	305	269
MANES, Deutschland	377	373	81	82
	3597	3745	703	612
In Prozent	49	51	$\gamma^K = 114,9 \pm 6,3$	

Während wir bei unserem kleinen Material keinen Unterschied fanden, sahen alle anderen Autoren ein *deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei den Otitisfällen*; es ergäbe jedoch ein falsches Bild, wollten wir die „Reinwerte“ dadurch errechnen, daß wir die Otitis-

fälle auf die angegebenen Scharlachfälle beziehen. Wir sahen oben, daß der größte Teil der Otitiden auf das erste Lebensjahrfünft entfällt. Wir würden also nur zu einem richtigen Ergebnis kommen, wenn wir die Otitisfälle mit der jeweiligen Altersstufe in Beziehung setzen könnten (dafür fehlen uns die notwendigen Unterlagen). Dann aber wäre das Überwiegen des männlichen Geschlechtes teilweise dadurch zu erklären, daß wir im ersten Quinquennium beim Scharlach selbst ja ebenfalls eine Androtropie fanden, jedoch nicht so ausgeprägt wie hier bei der Scharlachotitis.

HECHT fand, daß bei *allen* Otitiden kindlicher Infektionskrankheiten das ♂ Geschlecht vorherrscht. Zur Frage der *Seitenverteilung bei der Otitis* äußern sich 9 Autoren. Ihre Angaben über *doppelseitige Fälle* schwanken zwischen 27%—46,6%, sieben von ihnen nennen Prozentsätze *zwischen 30%—40%*. Die Aufteilung in links und rechts nehmen folgende Bearbeiter vor (s. Tabelle 20).

Wir registrieren hier nur ein Überwiegen der rechten Seite. Ob dies nur ein Zufall ist, oder ob schon andere Feststellungen dieser Art in bezug auf Otitiden überhaupt gemacht worden sind, ist uns nicht bekannt.

Die Frage, ob, ebenso wie für die Nephritis, auch für die Otitis media als Komplikation des Scharlachs genotypische Faktoren von Bedeutung sind, muß wohl ebenfalls bejaht werden, wenn auch hier eine Nachprüfung der bisherigen Befunde an Hand umfang-

Tabelle 20. Die Seitenverteilung bei der Otitis.

	rechts	links
BERGH, Schweden	(79)	(67)
GOLDINBERG, Polen	99	93
URBANTSCHITSCH, Österreich.	92	104
HECHT, Österreich	23	19
ABRAMS und Mitarbeiter, USA.	210	153
	503 = 53,6%	436 = 46,4%

reicheren Materials wünschenswert wäre. Wie bei der Scharlachnephritis fragte MATHIES auch nach der familiären Disposition zur Otitis media. Unter 135 Familien, bei denen 312 Glieder an Scharlach erkrankt waren, fand er keinen Fall von Otitis, dagegen bei weiteren 80 Familien mit 207 Krankheitsfällen in etwa der Hälfte der Fälle eine komplizierende Otitis, in der anderen keine Otitis. Unter Familien mit stärkerer Scharlachhäufung waren 9 Familien mit 43 Scharlachfällen, in denen keine einzige Otitis vorkam, dagegen in weiteren 4 Familien mit 17 Scharlachfällen 12 Otitiden. Unter den 101 Otitiden, die er überhaupt beobachtete, entfielen 38 = 37,6% der Otitiden auf 17 Familien = 21,2% der Familien, 63 Einzelfälle von Otitis = 62,4% auf die anderen 63 Familien = 78,9%. DE RUDDER sah bei seinen Geschwisterfällen eine um 16,21% über die nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung zu erwartende Zahl hinausgehende Übereinstimmung von Erkrankung bzw. Nichterkrankung an Otitis media bei Scharlach und schließt daraus auf erbliche Beeinflussung. SCHAEFER erhielt durch Umfrage nach Ohrkomplikationen bei Geschwistern und Eltern von Scharlachkranken mit bzw. ohne Ohrkomplikation kein Ergebnis, das auf familiäre Häufung hindeuten könnte.

Von 107 Scharlachkranken ohne Otitis media entstammen 37 = 34,6% aus belasteten Familien
 „ 109 „ „ mit „ „ „ 40 = 36,7% „ „ „

Sie kommt auf Grund ihres Ergebnisses zu dem Schluß, daß eine erbliche Disposition nicht bestehen dürfte. Die Methode der Materialgewinnung durch Fragebogen enthält unserer Meinung nach zu viele Unsicherheitsfaktoren, als daß die Zahlen von SCHAEFER für die Beweisführung genügen würden. Für nicht stichhaltig halten wir ihren Einwand gegenüber DE RUDDER, daß für die Erkrankung ebensogut die Pathogenität der Erreger verantwortlich sein kann wie eine familiäre Disposition; denn man kann sich nur schwer vorstellen, weshalb ein Erreger gerade eine besondere Affinität zu den Ohren haben sollte, ein anderer aber überwahrscheinlich häufig nicht die Ohren befällt. In diesem Zusammenhang sei noch hinzugefügt, daß für die chronische Otitis media ein starker erblicher Einfluß besonders durch die Arbeiten von ALBRECHT, SCHWARZ, SPIRA, UNDRITZ, RICHTER u. a. nachgewiesen wurde. ALBRECHT bringt einen Familienstammbaum, wo Urgroßvater, Großmutter, Vater und 7 von 8 Urenkeln eine chronische bzw. rezidivierende Otitis media hatten; in einer anderen Familie fand sich bei 15 Gliedern von 3 Generationen eine manifeste Otitis. Es wird ein teilweiser dominanter Erbgang angenommen. WITTMACK konnte durch

umfangreiche Arbeiten zeigen, daß, je besser der Warzenfortsatz im Säuglingsalter pneumatisiert wird, um so widerstandsfähiger das Ohr im späteren Alter gegen Infekte ist. ALBRECHT und SCHWARZ vor allem wiesen nun nach, daß nicht nur äußere Faktoren, wie Otitiden im Säuglingsalter oder Ernährungsschäden, für eine bessere oder schlechtere Pneumatisation verantwortlich zu machen sind, sondern daß diese Schäden im Säuglingsalter wieder ihrerseits von der angeborenen Tüchtigkeit der Schleimhaut abhängig sind. Diese Faktoren

müssen dann unseres Erachtens auch für die Otitis media beim Scharlach Gültigkeit haben¹.

Tabelle 21.

	Otitisfälle	Mastoiditisfälle	In Prozent der Otitisfälle
GARDINER	300	21	7,0
WILLIAMS	1535	167	10,9
LUCCHESI und BOWMAN	229	26	11,4
ROHR	245	41	16,7
BERGH	244	46	19,0
BARWICH	300	57	19,0
GOWEN	1063	210	20,0
STACHAN	437	90	20,6
ABRAMS und FRIEDMAN	514	106	20,6
Insgesamt	4867	764	Durchschnitt 15,7

14. Die Scharlachmastoiditis.

In engster Beziehung zur Otitis media steht die *Mastoiditis*. Auch sie bevorzugt das früheste Kindesalter und das männliche Geschlecht. Wie häufig gesellt sie sich als weitere Komplikation der Scharlachotitis hinzu? Es werden an Zahlen genannt (s. Tabelle 21).

Die *Schwankungsbreite* der Angaben geht von 7%—20,6%. Nach diesen Zahlen sind im Durchschnitt 15,7% der Otitisfälle mit *Mastoiditis* kompliziert.

III. Bilanz der Serumtherapie.

Damit haben wir die Besprechung der Komplikationen des Scharlachs beendet und wollen nun als Abschluß unserer Arbeit eine *kurze Bilanz der Serumtherapie* ziehen. Dabei interessiert uns vor allem ihre Wirkung auf die Komplikationen. Es ist in aller Herren Länder unendlich viel Mühe aufgewandt worden, besonders nach den Arbeiten von DICK und DICK, um die Grenzen der Serumtherapie zu bestimmen. So konnte LICHTENSTEIN 1931 schreiben: „Berichte über die Behandlung mit dem Scharlach-Streptokokkenserum überstürzten sich von allen Teilen der Welt. Die Literatur über diesen Gegenstand ist so umfangreich geworden, daß es unmöglich ist, mehr als einen Bruchteil davon zu erwähnen.“ Wir haben versucht, den wesentlichen Teil dieses Schrifttums einzusehen, angefangen mit den ersten Versuchen von WEISSBECKER, HUBER und BLUMENTHAL, über MOSER zu Beginn dieses Jahrhunderts, der zuerst das Pferdeserum in die Therapie einführte, bis zu DICK und DICK und ihren Nachprüfern. Unsere Untersuchungen schließen auch die Rekonvaleszentenserumtherapie und Erwachsenenserumtherapie ein, deren Wirkungsmechanismus wahrscheinlich der gleiche ist wie beim Pferdeserum. Ein Teil der Statistiken, die wir weiter oben im Zusammenhang mit den Komplikationen brachten,

¹ SCHWARZ fand auf dem Röntgenbild bei 61 eineiigen Zwillingen in zwei Drittel der Fälle, bei 35 zweieiigen Zwillingen nur in einem Drittel der Fälle eine kongruente Pneumatisation aller vier Ohren. Unter eineiigen Zwillingen beobachtete er vorwiegend gleiche Trommelfellbilder bei ungeschädigten Ohren. Bei geringer oder ganz fehlender Pneumatisation konnten die Residuen früherer Infektionen, wie Vernarbungen, Perforation, Verkalkung, nicht selten an identischen Stellen des Trommelfells nachgewiesen werden.

stammen aus solchen Arbeiten über die Serumtherapie, da die einzelnen Bearbeiter nur durch Kontrolluntersuchungen den Wert oder Unwert des Serums nachprüfen konnten.

Welches sind nun die Ergebnisse der vielen Bemühungen im Hinblick auf die Wirkung des Serums? Letzten Endes erhalten wir trotz vieler „wenn“ und „aber“ immer wieder die Bestätigung: *Die direkte Wirkung des Serums richtet sich einzig und allein nur gegen die toxische Komponente des Scharlachs*; folglich sollen also nur die toxischen Fälle mit Serum gespritzt werden. Im Prinzip stimmt dieser Schluß, er wird jedoch, wie wir gleich noch sehen werden, in der Praxis im Sinne einer Ausweitung der Indikationsstellung modifiziert. Selbstverständlich muß vor allen Dingen jeder Fall von ausgesprochen toxischem Scharlach der Serumtherapie so schnell wie möglich unterworfen werden, die Unterlassung käme einem Kunstfehler gleich. Umgekehrt hat die Erfahrung gezeigt, daß man beim ausgeprägt septisch-anginösen Scharlach vom Serum überhaupt keine Wirkung erwarten kann. Aber zwischen diesen beiden Extremen liegt die breite Skala des normalen, klassischen, bald leichter, bald schwerer verlaufenden Scharlachs. Wir wiesen bereits in anderem Zusammenhang darauf hin, daß v. BORMANN von Mischformen zwischen toxischem und septischem Scharlach spricht. Es ist gar nicht von der Hand zu weisen, daß *ein Scharlach von Anfang an sowohl einen schwer toxischen als auch einen septischen Charakter aufweisen kann und wegen seiner toxischen Komponente mit Serum behandelt werden muß*. Denn es ist nie behauptet worden und auch gar nicht anzunehmen, daß sich der toxische und septische Scharlach gegenseitig ausschließen. Die uns aus den östlichen Ländern vorliegenden Zahlen und Urteile haben dies bestätigt. Fast durchweg sind die Autoren aus Rußland, Polen, Serbien usw. dem Serum gegenüber viel positiver eingestellt. Das gleiche gilt von der aktiven Schutzimpfung.

Manche Bearbeiter haben ihre Fälle auf Grund des Allgemeindrucks zu Beginn der Krankheit in Verbindung mit der Temperatur, Kreislauf usw. in Gruppen unterteilt. Die gewöhnlichste Einteilung war: schwer, mittelschwer, leicht. Dabei zeigte sich immer wieder, daß in der Gruppe der schweren Fälle die behandelten Patienten weniger Komplikationen bekamen als die nicht der Serumtherapie unterworfenen. Wie ist das zu erklären? Hat das Serum doch die Komplikationen beeinflußt, hat es also nicht nur eine antitoxische Wirkung? Wir möchten das verneinen, denn wir sahen andererseits, was auch v. BORMANN betont, daß in den leichteren Fällen unter der Serumwirkung die Komplikationen teilweise eher noch zugenommen hatten. Wir müssen schon annehmen, daß in den Fällen mit stark toxischem Einschlag durch die rechtzeitige Serumgabe die Widerstandskraft des Organismus gegenüber der bakteriell-septischen Invasion dadurch erhöht wird, daß ihm der Kampf mit den Toxinen erleichtert und er so eher einmal mit den Komplikationen fertig wird. Hier ist allerdings noch ein Einwand von WOLFF-EISNER einzuschalten, der zugleich an die Kernfrage der Ätiologie rührt: Er sagt, es ist „schwer verständlich, warum nach Bildung der Antitoxine die Streptokokken noch ein so großes Invasionsvermögen besitzen, da in der Immunitätsforschung bisher stets der Satz galt, daß ein seiner Toxine beraubter Bacillus von den Schutzkräften des Körpers überwältigt wird.“ Um unsere obigen Ausführungen zu Ende zu führen, wird es also praktisch darauf hinauslaufen, daß, *je schwerer eine Epidemie ist, um so häufiger*

eine Verwendung des Serums in Frage kommt. Eine Norm kann selbstverständlich nicht angegeben werden. Es muß immer im Ermessen des einzelnen Klinikers liegen, wie weit er die Grenzen stecken will. Es sind dabei auch die negativen Erscheinungen der Serumtherapie, auf die wir gleich noch kurz eingehen werden, voll in die Waagschale zu werfen.

Besteht nun bei den einzelnen Bearbeitern Einmütigkeit in der Beurteilung der Serumwirkung? Wir lassen dabei die vielen kleinen Untersuchungen aus der Betrachtung heraus, die zu Beginn der neuen „Serumära“ an unzureichendem Material zur Bejahung oder Ablehnung des Serums kamen. *In bezug auf die toxische Komponente sind die Urteile über das Serum praktisch einstimmig positiv.* Mit den Worten von DEGWITZ können wir die Urteile so zusammenfassen: „Die Erfolge der Serumtherapie sind verblüffend und absolut überzeugend.

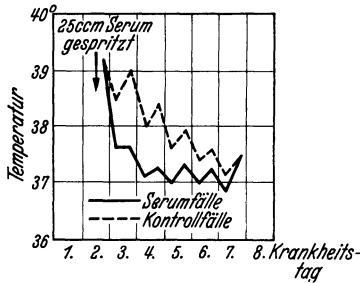


Abb. 5. Durchschnittstemperaturkurven von 167 toxischen Serumfällen und 34 unbehandelten Kontrollfällen. (Nach v. BORMANN.)

Zur rechten Zeit, in den ersten zwei Krankheitstagen bei toxischen Fällen angewandt, hebt das Serum die Vergiftung des Zentralnervensystems und der Vasomotoren auf, die Kranken entfiebert lytisch oder kritisch und sind zunächst gerettet.“ Dazu sind noch einige Bemerkungen zu machen. Während wir beim Scharlach sonst nur in Ausnahmefällen eine kritische Entfieberung, in der Regel aber einen lytischen Abfall der Temperatur sehen, zeigen besonders die stark toxischen Fälle mit hyperpyretischen Temperaturen in dem größten Teil der Fälle einen sehr starken kritischen Temperatursturz, der oft 2—3° beträgt. Diese

Erscheinung wird deutlich, wenn wir die Abbildung 5 betrachten, die von v. BORMANN stammt. Sie zeigt die Durchschnittskurve von 167 ausgesprochen toxischen Fällen. Wir erkennen den starken Abfall vom Abend des 2. zum Morgen des 3. Tages, und schon am 4. Tage ist die Norm erreicht. Dagegen sehen wir die Kurve der Kontrollfälle, wie sie, klar geschieden von der scharf abgesunkenen toxischen Serumkurve, langsam, lytisch erst am 7. Tage sich 37° nähert. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Kurven ein ganz anderes Gesicht. Wir haben je 120 Krankenblätter von etwa gleicher Alterszusammensetzung der Patienten, wie sie uns unter die Hände kamen, aus unserem Material herausgeholt, allerdings war — um eine richtige Vergleichsmöglichkeit zu haben — Voraussetzung, daß die Injektion bzw. bei den unbehandelten Fällen die Aufnahme am 2. oder 3. Krankheitstage erfolgt war. Wir haben, um zu sehen, ob auch in den späteren Tagen noch eine Serumwirkung auf die Temperatur zu erkennen ist, bei jedem Fall eine Morgen- und Abendtemperatur während 24 Krankheitstagen täglich abgelesen und die Durchschnittstemperatur errechnet. Vergleichen wir für die ersten 7 Krankheitstage unsere Kurven mit denen von BORMANN, so sehen wir, daß von einer klaren Trennung der beiden Kurven in unserem Falle nicht gesprochen werden kann. Wir erkennen in den ersten beiden Tagen einen stärkeren Abfall in zwei Etappen. Von einem ausgesprochen kritischen Absturz ist nichts zu entdecken; die Morgentemperaturen erreichen bei der Serumkurve sogar erst am 13. Tag die Norm. Trotzdem bleibt die Wirkung des Serums bis zum Schluß der Kurve gegenüber der Kontrollkurve unverkennbar. Wir sehen im ganzen die Kurve ruhiger ablaufen, die abendlichen Gipfelpunkte liegen

fast durchweg unter denen der Kontrollkurve. Die Ausschläge sind geringer. Wir errechneten als *durchschnittliche Schwankung zwischen Morgen- und Abendtemperatur bei der Serumkurve $0,46^{\circ}$, bei der Kurve der unbehandelten Fälle $0,64^{\circ}$* . Würden wir für die täglichen Morgen- und Abendtemperaturen die Schwankungsbreite ermitteln, so fänden wir, daß sie bei der Kontrollkurve größer ist. Es tritt also doch, im ganzen gesehen, eine nicht unerhebliche Beruhigung der Temperatur ein. Wir bemerken ferner noch die leicht erhöhten Ausschläge der Kontrollkurve vom 19.—22. Tag, die Zeit, in die auch der Lieblingstermin der Nephritis fällt.

Der Unterschied unserer Serumkurve zu der von BORMANN mag dadurch mitbedingt sein, daß ein Teil der Fälle erst am 3. Krankheitstage gespritzt wurde. Der Hauptgrund ist jedoch der, daß sich, der Serumwirkung entgegen, der Einfluß

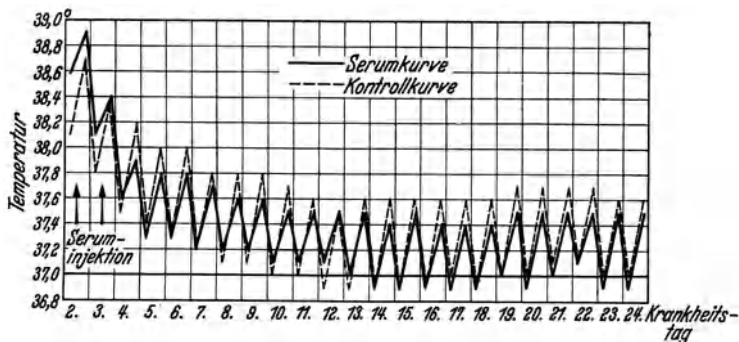


Abb. 6. Durchschnittstemperaturkurven von je 120 *gewöhnlichen* Serumfällen und 120 unbehandelten Kontrollfällen.

der septischen Komponente der darin enthaltenen komplizierten Fälle durchsetzt. Die Überhöhung der Serumkurve am Anfang ist nicht dadurch verursacht, daß etwa die Serumfälle durchschnittlich schwerer wären, sondern durch die auf Grund sorgfältiger Beobachtungen bestätigte Tatsache, daß nach der Seruminjektion in den ersten Stunden sehr oft als Serumwirkung dem folgenden Absturz eine mehr oder minder ausgeprägte Temperaturzacke vorausgeht, die wohl in einem Teil der Fälle miterfaßt wurde. Es sei noch einmal betont, daß die Serumwirkung von der rechtzeitigen Injektion abhängt. Nach dem 3. Tag ist nur noch eine geringe oder gar keine Wirkung mehr vorhanden.

In einer neueren Arbeit *wendet sich GERLACH gegen eine Veröffentlichung v. LEYDENS aus dem Anfang dieses Jahrhunderts*¹. Durch Beobachtung der Temperaturkurven zeigte v. LEYDEN eine günstige Wirkung von Rekonvaleszenzserum bei Scharlach. Dagegen nimmt GERLACH Stellung und weist an zahlreichen Temperaturkurven nach, daß alle möglichen Formen des Fieberverlaufes auch bei nicht mit Serum behandelten Fällen von Scharlach vorkommen. Er zeigt neben lytischen Kurven solche mit Remissionen und auch Kurven mit kritischem Temperaturabfall und bemerkt dazu:

„Man beachte, daß in der Poltawaschen Epidemie eine solche Krise so häufig auftrat, daß ich für jeden Tag der ersten Woche ein Beispiel auffinden konnte. . . Aus den angeführten Fieberkurven ergibt sich also, daß die Form derselben an sich unbrauchbar ist, um als Beweis für eine Heilwirkung eines Serums zu dienen.“

Unseres Erachtens geht der größte Teil dieser Arbeit an dem Kernpunkt des Problems vorbei. Es wird niemand abstreiten wollen, daß man unter mehr als

¹ v. LEYDEN: Dtsch. Arch. klin. Med. 73 (1902).

1100 Fällen auch Beispiele für kritischen Temperaturabfall finden wird. Das ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß bei unbehandelten Fällen die Temperatur nur in Ausnahmefällen kritisch abfällt, während dies, wie wir sahen, bei der Serumtherapie sehr häufig und bei dem toxischen Scharlach die Regel ist.

Was nun die Komplikationen anlangt, so fanden wir, wenn wir alle Fälle geschlossen betrachteten, keine überzeugenden Unterschiede. Es wäre ein unfruchtbares Unterfangen, hier noch einmal Zahlen aneinanderzureihen, um zum Schluß bei der Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Autoren vielleicht ein ganz kleines Plus zugunsten des Serums herauszurechnen, während wir im Einzelnen die größten Variationen finden. Wir haben einen Versuch in dieser Form bei der Otitis media unternommen und dabei zugunsten des Serums 1,5% weniger Otitiden errechnet. Wenn wir jedoch etwa das Rheumatoid diesem Befunde entgegenhalten würden, so würde das Gewicht schnell wieder nach der anderen Seite verschoben werden. Bei unserem eigenen Material fanden wir alle Komplikationen zusammengerechnet

bei den Serumfällen 519 Komplikationen
 bei den Kontrollen 514 Komplikationen.

Hier ist also von einem Serumeinfluß nichts zu merken. Während ein Teil der Autoren noch annimmt, daß das Serum auf die Verhütung der Komplikationen einen gewissen Einfluß hat, sind sich, bis auf eine *einzig* Ausnahme, alle einig, daß höchstens eine gewisse Verminderung eintritt oder aber die Dauer und Schwere gemildert wird, während man die Beeinflussung bereits bestehender Komplikationen durchweg verneint. BANKS, England, hat mit seinem Mitarbeiter MAKENZIE, den — man muß schon sagen — heroischen Versuch unternommen — da es sich doch vorwiegend um Kinder handelt — in einer außerordentlich milden „Epidemie“ von 1928—1932 nicht weniger als 1204 Fälle intravenös (!) mit Scharlach-Streptokokken-Pferdeserum zu spritzen. Er berichtet, daß sich durch diese Methode ein völliger Wandel auf der Scharlachstation vollzogen habe. Komplikationen, Desquamationen, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Rezidive usw. gingen auf ein unglaublich niedriges Niveau (incredible low level) zurück. Die intravenöse Seruminjektion stoppt den akuten Prozeß und verhindert die Komplikationen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nahm von 46 Tagen auf 16,6 Tage ab. 2—3 Wochen später wurden die so früh entlassenen Fälle nochmals untersucht. Er berichtet über nur 50 Komplikationen = 5,2% bei 1204 Fällen, ferner nochmals 3,3%, durch die Nachuntersuchung ermittelt, zusammen = 8,5% gegenüber 33% Komplikationen bei 285 unbehandelten Fällen aus dem Jahre 1927.

Es ist begreiflich, daß BANKS bei diesen phänomenalen Erfolgen nur noch sehr milde Fälle, abgesehen von sonstigen Kontraindikationen, nicht behandeln will und er die intravenöse Serumgabe als Methode der Wahl bezeichnet. Doch sind die Erfolge zu bestechend, um nicht sofort Zweifel auftauchen zu lassen. Abgesehen davon, daß eine solche Kontrolle der bereits so früh entlassenen Patienten niemals ein wahres Bild über die noch außerhalb eingetretenen Komplikationen geben kann, stehen diesen angeblichen Vorteilen schwere und ernste Nachteile gegenüber. Diese mögen auch der Grund sein, weshalb BANKS, soweit wir das Schrifttum in England überblicken, keine Nachahmer gefunden hat, sondern im Gegenteil heftig angegriffen wurde. Mit Recht wird einmal geltend gemacht, daß es an sich schon eine Qual sein muß, bei jungen Kindern in solchen

Massenexperimenten intravenöse Injektionen vorzunehmen. Außerdem aber mußte BANKS einen Todesfall verbuchen, den er sich selbst nur als einen anaphylaktischen Tod erklären konnte. Ferner erlebte er in 33% seiner Fälle etwa $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion eine mehr oder weniger schwere Serumreaktion, oft mit starkem Schüttelfrost verbunden. Das genügt wohl, um die „Vorteile“ der intravenösen Therapie wieder aufzuheben und bei dem intramuskulären Vorgehen, wenn wir die Ergebnisse als richtig unterstellen, lieber einige Komplikationen mehr mit in Kauf zu nehmen. Die intravenöse Injektion von Pferdeserum bei Scharlach ist unter den nötigen Kautelen nur in Ausnahmefällen angezeigt, wenn wegen Lebensgefahr rasch gehandelt werden muß und kein Rekonvaleszenten Serum im Augenblick zur Stelle ist.

Damit gelangen wir am Ende unserer Betrachtungen zu der Frage der Serumkrankheit (Serumexanthem) und des damit verbundenen Serumrheumatoids. Den unter Umständen kleinen positiven Ergebnissen des Serums bei den Komplikationen stehen diese Erscheinungen auf der Debetseite gegenüber. Wir müssen eine etwas schwerere Serumreaktion, die ja zuweilen recht unangenehme Sensationen mit sich bringt, genau so gut als Komplikation einsetzen, wenn wir Erfolg und Mißerfolg abzuschätzen haben, wie, sagen wir, eine nicht zu schwere Lymphadenitis. Der große Vorteil des Scharlach-Rekonvaleszenten Serums liegt darin, daß es keine Serumreaktionen macht. Es steht aber immer nur in begrenzten Mengen zur Verfügung, so daß man bei größeren „Epidemien“ bis heute doch immer in der Hauptsache auf das Pferdeserum angewiesen ist. Man hat versucht, durch die Entfernung der Eiweißstoffe, die keine Antikörperträger sind, und durch Injektionen von Calciumpräparaten die Nachteile der Serumbehandlung abzuschwächen. Die Erfolge dieser Maßnahme werden verschieden beurteilt, haben aber in vielen Fällen nicht den Erwartungen entsprochen. Es werden für das Serumexanthem Prozentzahlen zwischen 15—60% genannt, wobei alle Arten von Sera in den verschiedensten Mengen und Konzentrationen zur Anwendung kamen. Wir selbst stellten bei unseren 500 Fällen in 141 Fällen = 28% ein Serumexanthem fest; die gleiche Zahl nennt SCHOTT-MUELLER. Hinzu kommen noch die Serumrheumatoide. Wie wir schon früher erwähnten, sind sie von den Scharlachrheumatoiden nicht zu trennen. Wir sahen 84 Rheumatoide = 16,8% bei unseren Serumfällen, dagegen nur 42 = 8,4% bei den unbehandelten Patienten. Die Differenz müssen wir wohl zum größten Teil dem Serum zur Last legen. Das Rheumatoid tritt innerhalb der Fehlergrenze bei den mit Serumexanthem komplizierten Fällen nicht häufiger auf als bei den gesamten Serumfällen. Das weist darauf hin, daß das Rheumatoid als Äquivalent für das Serumexanthem oder andere Serumreaktionen eintreten kann.

Wir kommen zu dem Schluß, daß sich in dem Symptomenkomplex des Scharlachs ein Wandel vollzogen hat und manche seiner Einzelprobleme heute in einem anderen Lichte erscheinen. Ein größerer Teil der Fragen ist so eng mit der Ätiologie verknüpft, daß sie erst mit der restlosen Klärung des Erregerproblems gelöst werden können. Wir erkannten, daß der Scharlach seinen Namen „Proteus unter den Infektionskrankheiten“ auch heute noch mit Recht verdient, und daß wir bei der Beschreibung des Krankheitsverlaufes nur mit allem Vorbehalt von Gesetzmäßigkeiten reden dürfen, da wir nie wissen, welche Überraschungen uns der Scharlach morgen bescheren wird.

III. Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels.

Von

JOACHIM BRUGSCH - Berlin.

Inhalt.

	Seite
Literatur	86
Gewinnung der Porphyrine	96
1. Qualitative Porphyringewinnung	96
2. Quantitative Porphyringewinnung	98
Die Erkennung, Trennung und Bestimmung der Einzelporphyrine	100
Die biologische Verbreitung der Porphyrine.	101
Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Blut- und Gewebszerfall.	109
Das Verhalten des Porphyrinstoffwechsels bei Lebererkrankungen.	113
Der Porphyrinstoffwechsel bei Herzkreislaufstörungen	119
Die Bedeutung der Nierenfunktion für den Porphyrinstoffwechsel.	119
Der Porphyrinstoffwechsel bei Magen-Darmkrankheiten	120
Die Wirkung der Schlafmittel auf den Porphyrinstoffwechsel	121
Die Wirkung des Bleis auf den Porphyrinstoffwechsel	122
Zusammenfassung	124

Literatur.

1. ASHER, L.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. 24. Mitt. Von G. EBNÖTHER. Biochem. Z. **72**, 416 (1916).
2. BACHRACH, E. et DHÉRÉ: Sur la fluorescence d'une diatomée marine et sur le spectre de fluorescence de ses pigments chlorophylliens. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 385 (1931).
3. BINGOLD, K.: Hämolyse, Blutfarbstoffumbau, Blutfarbstoffzerstörung und Blutfarbstoffschutz. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 192 (1930).
4. — Zur Frage nach dem Schicksal des Hämoglobins im Organismus. Klin. Wschr. **1934 II**, 1451.
5. BOAS, J.: Die Porphyrine und ihre Bedeutung in der Verdauungspathologie. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 126.
6. — Die Porphyrine und ihre Bedeutung für die Verdauungspathologie. Arch. Verdgs-krkh. **53**, 87.
7. BONNANI, A.: L'ematoporphyrinuria e l'intossicazione per mentonossima e sulfonale. Arch. internat. Pharmacol. **28**, 67 (1930).
8. BORST, M. u. H. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrie. Monographie. Leipzig: S. Hirzel 1929.
9. — Untersuchungen über kongenitale Porphyrie. Verh. dtsh. path. Ges. **1928**, 353.
10. BOÛTARIC, A.: Une nouvelle méthode de l'investigation clinique basée sur la fluorescence. Presse méd. **1935**, No 41, 1.
11. BRUGSCH, JOACHIM: Die klinische Bedeutung der Porphyrine. Erg. Med. **20**, 423 (1935).
12. — Die Bedeutung des qualitativen Porphyrinnachweises im Blutserum. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1803.
13. — Zum qualitativen Porphyrinnachweis im Harn (Porphyrinschnellprobe). Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1546.

14. BRUGSCH, JOACHIM: Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen. 1.—3. Mitt. Z. exper. Med. **95**, 471, 482, 493 (1935).
15. — Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen. 4. u. 5. Mitt. Z. exper. Med. **98**, 49, 57 (1936).
16. BRUGSCH, THEODOR u. RETZLAFF: Blutzerfall, Galle und Urobilin. Z. exper. Path. u. Ther. **11** (1912).
17. — — Blutzerfall, Galle und Urobilin. Verh. dtsch. 28. Kongr. inn. Med. **1911**.
18. — u. YOSHIMOTO: Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. Z. exper. Path. u. Ther. **8** (1911).
19. CARRIÉ, C.: Die Ursache der Porphyrinfloureszenz in der Mundhöhle und auf der Haut. Dermat. Zbl. **70**, 189 (1934).
20. — Die Bedeutung der Porphyrine für die Bleiintoxikation. Med. Welt **10**, 109 (1936).
21. — Experimentelle Untersuchungen zum Hydroa vacciniforme und zur Porphyrinurie. Arch. f. Dermat. **163**, 523 (1931).
22. — u. L. HEROLD: Die Porphyrinausscheidung in der normalen Schwangerschaft und ihre Beziehung zum Blutfarbstoffwechsel. Arch. Gynäk. **158**, 54 (1934).
23. DANCKWORTT, P. W.: Lumineszenzanalyse im filtrierten ultravioletten Licht. Monographie. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1934.
24. DERRIEN, E.: Biol. Ges. Straßburg, 26. Juli 1935.
25. C. r. Soc. Biol. Paris **91**, 634 (1924).
26. — u. TURCHINI: J. biol. Ges. Straßburg, 26. Juli 1924.
27. — — Bull. Soc. Chim. biol. Paris **8**, 218 (1924).
28. DHÉRÉ, CH. et BÄUMELER: Recherches sur la „Rufescine“, pigment de la coquille et de l'*Haliotis rufescens*. Arch. internat. Physiol. **32**, H. 1, 55 (1930).
29. — Procédé d'examen des spectres de fluorescence applicable en microchimie. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1129 (1933).
30. — et A. RAFFY: Recherches sur la spectrochimie de fluorescence des pigments chlorophylliens. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **17**, 1385 (1935).
31. — Sur quelques Propriétés de la Bonelline. C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 1254 (1932).
32. — Remarques critiques et pratiques sur l'observation des fluorescences rouges en Biologie et en Biochimie. C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 864 (1931).
33. — et M. FONTAINE: Sur la Fluorescence de la Bonelline. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 864 (1930).
34. — — Sur les spectres de fluorescence des phycochromoprotides étudiés en solution et dans une alge vivante. C. r. Acad. Sci. Paris **192**, 1131 (1931).
35. — L'Etude spectroscopique et spectrographique des fluoresc. biologiques. Ann. de Physiol. **8** (1932).
36. — S. GLÜCKSMANN et L. RAPETTI: Sur les applications de la spectroscopie et de la spectrographie en fluorescence en microbiologie. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1250 (1933).
37. — et L. RAPETTI: Les fluorescences bactériennes. Bull. Acad. Méd. **114**, 96 (1935).
38. — Spectre, de fluorescence de la coquille de l'oeuf de poule. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1595 (1933).
39. — Etude spectrochimique d'un dérivé de la bilirubine possédant une fluorescence rouge. Arch. internat. Pharmacodynamic **38**, 134 (1930).
40. — Sur la porphyrine tégumentaire du lumbricus terrestris. C. r. Acad. Sci. Paris **195**, 1436 (1932).
41. — Sur le spectre de fluorescence de la protochlorophylle. C. r. Acad. Sci. Paris **192**, 2496 (1931).
42. — Sur la fluorescence de la phylloerythrine. C. r. Acad. Sci. Paris **195**, 336 (1932).
43. — Sur les spectres de fluorescence de la deutéroporphyrine et de la pyroporphyrine. C. r. Acad. Sci. Paris **202**, 442 (1936).
44. DUESBERG, R.: Über die biologischen Beziehungen des Hämoglobins zu Bilirubin und Hämatin, bei normalen und pathologischen Zuständen des Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, 305 (1934).
45. — Toxische Porphyrie. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1821.
46. — Über die Anämien. 1. u. 2. Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **162**, 249, 280 (1931).
47. DÖHNE, E.: Untersuchung am Knochensystem junger Tiere nach Injektion von verschiedenen fluoreszierenden und nicht fluoreszierenden Farbstoffen. Vorl. Mitt. Verh. dtsch. 45. Kongr. inn. Med. **1933**, 86. Endg. Mitt. Doktordiss.

48. EICHLER, P.: Zur Kenntnis der akuten genuinen Hämatorporphyrie. *Z. Neur.* **141**, 363 (1932).
49. FIKENTSCHER, R.: Untersuchungen des Porphyringehaltes des menschlichen Fruchtwassers. *Arch. Gynäk.* **154**, 129 (1933).
50. — Untersuchungen über den Porphyrinstoffwechsel in der Schwangerschaft. *Z. Geburtsh.* **111**, 164 (1935).
51. — H. FINK u. E. EMMINGER: Untersuchungen am Knochen wachsender Säugetiere nach Injektion verschiedenartiger Porphyrine. *Virchows Arch.* **287**, 764 (1933).
52. — Quantitative Porphyrinbestimmung durch Lumineszenzintensitätsmessung mit dem Stufenphotometer. *Biochem. Z.* **249**, 257 (1932).
53. — u. K. FRANKE: Klinische Porphyrinuntersuchungen, ihre quantitative und qualitative Methodik. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 285.
54. — Koproporphyrin im tertiären Krokodilkot. *Zool. Anz.* **103**, 289 (1933).
55. FINK, H.: *Naturwiss.* **22**, 292 (1934).
56. — u. W. HOERBURGER: Über die Ochronose der Schlachttiere. *Hoppe-Seylers Z.* **202**, 8 (1931).
57. FISCHER, H.: Über das Urinporphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **95**, 34 (1915).
58. — Über Hämine und Porphyrine. *Verh. dtsh. 45. Kongr. inn. Med.* **1933**, 7.
59. — Zur Kenntnis des Phylloerythrins. *Hoppe-Seylers Z.* **97**, 92 (1915).
60. — Neue Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrinen. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN*, Abt. 1. Chemische Methoden, Teil 11, H. 2.
61. — Hämin, Bilirubin und Porphyrine. *Verh. Ges. dtsh. Naturforsch.* **1931**, 1026.
62. — Über Porphyrine und ihre Synthesen. *Ber. dtsh. chem. Ges.* **60**, 2611 (1927).
63. — u. DUESBERG: Über Porphyrine bei klinischer und experimenteller Porphyrie. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **166**, 95 (1932).
64. — u. H. FINK: Über Koproporphyrinsynthesen und ihre Beeinflussung. III. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **150**, 243 (1925).
65. — u. HENDSCHEL: Gewinnung von Chlorophyllderivaten aus Elefanten- und Menschenexkrementen. *Hoppe-Seylers Z.* **216**, 57 (1933).
66. — — Über Phyllobombycin und Probophorbide. *Hoppe-Seylers Z.* **206**, 255 (1932).
67. — — Über den biologischen Abbau der Chlorophylle. *Hoppe-Seylers Z.* **198**, 33 (1931).
68. — u. R. HESS: Vorkommen von Phylloerythrin in Rindergallensteinen. *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 133 (1930).
69. — u. H. HILMER: Zur Kenntnis des Phylloerythrins. II. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **143**, 1 (1925).
70. — — Über Koproporphyrin-Synthese und ihre Beeinflussung. *Hoppe-Seylers Z.* **153**, 167 (1926).
71. — — LINDNER u. PÜTZER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. *Hoppe-Seylers Z.* **150**, 45 (1925).
72. — u. HILGER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. 8. Mitt. *Hoppe-Seylers Z.* **138**, 49.
73. — u. KÖGL: Über Ooporphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **138**, 262.
74. — u. F. LINDNER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVI. Mitt. Über KÄMMERERS Porphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **145**, 202 (1925).
75. — — Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffes. X. Mitt. Überführung von Gallenfarbstoff und Bilirubinsäure in Mesoporphyrin, Bd. 161, S. 1. 1926.
76. — — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XXI. Mitt. Über Deuterohämin und Deuteroporphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **161**, 17 (1926).
77. — u. H. J. RIEDL: Überführung von Chlorophyll-Pyrroporphyrin, Mesoporphyrin aus Hämin. *Liebigs Ann.* **486**, 178 (1931).
78. — u. O. SCHAUMANN: Über das Porphyrin der Eisenia Foetida. *Hoppe-Seylers Z.* **128**, 162 (1923).
79. — u. SCHNELLER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. III. Über exogene Porphyrinbildung und Ausscheidung. *Hoppe-Seylers Z.* **130**, 302 (1923).
80. — u. W. STEDEL: Über die Konstitution des Bilirubins. *Hoppe-Seylers Z.* **214**, 153.
81. — u. ZERWECK: Über den Harnfarbstoff bei normalen und pathologischen Verhältnissen und seine lichtschützende Wirkung. *Hoppe-Seylers Z.* **137**, 176 (1924).
82. FRAENKEL, E.: Experimentelles über die Hämatorporphyrie. *Virchows Arch.* **248**, 125.

83. FRANKE, K. u. R. FIKENTSCHER: Die Bedeutung der quantitativen Porphyrinbestimmung mit der Lumineszenzmessung für die Prüfung der Leberfunktion und für Ernährungsfragen. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 171.
84. — u. ST. LITZNER: Frühzeitige Erkennung bleigefährdeter und bleigeschädigter Arbeiter mit Hilfe quantitativer Urin-Porphyrinbestimmungen. *Z. klin. Med.* **129**, 115.
85. FROBOESE, V.: Über die quantitative Bestimmung des Porphyrins im Harn. *Arb. Reichsgesdh.amt* **57**, 658 (1926).
86. GAFFRON, H.: Über Photooxydationen mittels fluoreszierender Farbstoffe. *Biochem. Z.* **179**, 157 (1926).
87. GARROD, A. E.: On the occurrence and detection of haematoporphyrin in the urine. *J. of Physiol.* **13**, 598 (1922).
88. — *Lancet* **1900**, 1323.
89. GELMAN, J.: Zur Frage der klinischen Bedeutung der Kopro- und Uroporphyrin. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 532.
90. GERMUTH, F. G.: Occurrence of Haematoporphyrin in urine following administration of Trional. *Amer. J. Pharmacy* **99**, 685 (1927).
91. GINZBERG, R. u. L. HEILMEYER: *Arch. f. Psychiatr.* **97**, 719 (1932).
92. GODINHO, A. P.: Über das Auftreten eines roten Farbstoffes nach Einnahme von reinem Chlorophyll. *Biochem. Zbl.* **155**, 80.
93. GOECKERMANN, W. H., A. E. OSTERBURG and CHARLES SHEARD: Ekzema solare in a case of haematoporphyrinuria. *Arch. of Dermat.* **20**, 501 (1929).
94. GROTEPASS, W.: Zur Kenntnis des im Harn auftretenden Porphyrins bei Bleivergiftung. *Hoppe-Seylers Z.* **205**, 193.
95. GÜNTHER, H.: Die Hämatoporphyrinurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **105**, 89 (1912).
96. — Über die akute Hämatoporphyrinurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **134**, 257.
97. — Über den Muskelfarbstoff. *Virchows Arch.* **230**, 146 (1921).
98. HAUROWITZ, F.: Konstitution und biologische Eigenschaften des Blutfarbstoffes und seiner Derivate. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 321.
99. — Der Abbau des Blutfarbstoffes im Verdauungstrakt des gesunden Menschen. *Arch. Verdgskrkh.* **50**, 33 (1931).
100. HAUSMANN, W.: Hydroa aestivale. *Klin. Wschr.* **1930 II**.
101. — Grundzüge der Lichtbiologie und Lichtpathologie. VIII. Sonderband zur Strahlentherapie. Monographie. Berlin: Urban-Verlag 1923.
102. — u. F. M. KUEN: Über photobiologische Sensibilisation im Ultraviolett durch Verbindungen aus der Acridin- und Chinolinreihe. *Biochem. Z.* **279**, 387 (1935).
103. — — Über die sensibilisierende Wirkung synthetischer Porphyrine. *Biochem. Z.* **265**, 105 (1933).
104. — Die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins. *Biochem. Z.* **30**, 276 (1911).
105. — u. O. KRUMPEL: Über die Absorption der Porphyrine im Ultraviolett. *Biochem. Z.* **186**, 203 (1927).
106. HEILMEYER u. W. OTTO: Die Analyse des Harnfarbstoffes, ein Beitrag zur Klärung der Urochromfrage. *Z. exper. Med.* **74**, 490 (1930).
107. HEROLD, L.: Das Verhalten der Porphyrinausscheidung bei der Hyperemesis gravidarum und ihre Beziehung zur Leberfunktion. *Arch. Gynäk.* **159**, 35.
108. HIJMANS v. BERGH: On porphyrin in the nouth. *Lancet* **1928**, 281.
109. — u. GROTEPASS: Porphyrinämie ohne Porphyrinurie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 586.
110. — u. HIJMAN: Über Porphyrine. *Versl. Akad. Wetensch. Amsterd., Wis- en natuurkd. Afd.* **36**, 1096 (1927).
111. — — Studien über Porphyrin. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 II**, 1492.
112. — — Über Porphyrin. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **15**, 387 (1929).
113. HILL, R. u. D. KEILIN: The porphyrin of component „c“ of cytochrome and its relationship to other porphyrins. *Proc. roy. Soc. Lond.* **107**, 286 (1930).
114. HOAGLAND, R.: Formation of Hematoporphyrin in ox muscle during autolysis. *J. agricult. Res. Dep. agricult.* **7**, 40.
115. HOFSTETTER, M.: Über den Nachweis von Chlorophyllabbauprodukten im Harn. *Biochem. Z.* **155**, 80.
116. HÜHNERFELD, J.: Die Eignung des Hämatoporphyrins als Therapeutikum bei der Depression. *Med. Welt* **1929**, Nr 43.

117. JAHN: Klinische und experimentelle Befunde über Veränderungen des roten Blutbildes bei schweren schizophrenen Zuständen. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. 1936.
118. JOHNSON, V.: Über Porphyrinurie. *Hygiea* (Stockh.) **94**, 797 (1932).
119. JONGH, C. L.: Über Porphyrie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 1098.
120. KALDEWEY, W.: LANDRYsche Paralyse, Porphyrie, Sulfonal. *Z. Neur.* **145**, 165 (1933).
121. KÄMMERER, H.: Über Porphyrinbildung bei Lungengangrän. und putrider Bronchiektasie. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1144.
122. — Biologie und Klinik der Porphyrine. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 45. Kongr. **1933**, 28.
123. — Über die klinische Bedeutung der Porphyrine. *Klin. Wschr.* **9**, 16581 (1930).
124. — u. GÜRSCHING: Vergleichende Untersuchungen über den Porphyringehalt tischfertig hergestellter Nahrungsmittel. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 41. Kongr. **1929**, 486.
125. — Über Porphyrinbildung durch Darmbakterien. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1153.
126. — u. WEISSBECKER: Über die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **111**, 263 (1926).
127. — Über das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung der Darmfäulnis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 257 (1924).
128. KAWAI HASHIME: Studies on the hematorporphyrin hemolysis. *J. of Biochem.* **10**, 325 (1929).
129. KITAHARA, Y.: Über die Ausscheidung von Chlorophyllderivaten im Harn. *Biochem. Z.* **155**, 113.
130. LAGEDER, K.: Klinische Porphyrinuntersuchungen mit einer quantitativen spektroskopischen Methode. *Arch. Verdskrkh.* **56**, 237 (1934).
131. LEERSUM, VAN: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **2**, 1931 (1923).
132. — *J. of Biochem.*, Jan. **1924**.
133. LICHTENSTEIN, A.: Voortgezette Onderzoekingen over Urobiline-Uitscheiding en Bloedafbraak. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **78**, 1522 (1934).
134. MASSA, M.: Sensibilizzazione alla luce e porfirine. *Riforma med.* **1932**, 1669.
135. — La funzionalità epatica nell'intossicazione saturnina. *Clin. med. ital.* **56**, 385 (1925).
136. — Sull'azione patogena della coproporfirina. *Giorn. Clin. med.* **10**, 979 (1927).
137. — Porfirine e calcio nell'intossicazione da piombo. *Giorn. Clin. med.* **14**, 1721 (1933).
138. MAYER, R. M.: Über den fermentativen Charakter der Koproporphyrinsynthese. *Hoppe-Seylers Z.* **178**, 99 (1928).
139. MASON and FARNHAM: On acute Hämatoporphyrinuria. *Arch. int. Med.* **47**, 667 (1931).
140. MELKERSSON, E.: Sur la pathogénie de la porphyrie aigue spontanée. *Acta med. scand.* (Stockh.) **66**, 227 (1927).
141. MEYER-GOTTLIEB: Die experimentelle Pharmakologie, 8. Aufl. Monographie. Berlin: Urban-Verlag.
142. MICHELI, F. u. G. DOMINICI: Über zwei Fälle von familiärer Porphyrie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 154 (1931).
143. MIESCHER: Das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung. *Strahlenther.* **35**, 403 (1930).
144. MULDER u. VAN GOLDOEVER: *J. prakt. Chem.* **32**, 186.
145. MUNN, MAC: Further observations on myohämatin and the histohämatin. *J. of Physiol.* **13**, 51 (1887).
146. NENCKI u. ZALESKI: Untersuchungen über den Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers Z.* **30**, 387.
147. NEUBAUER, O.: Hämatoporphyrin und Sulfonalvergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **43**, 456 (1900).
148. NOTHAAS, R.: Die Ableitung von Harnfarbstoff aus dem Hämoglobin. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1438.
149. OTTO, W. u. L. HEILMEYER: Der Einfluß von Phenylhydrazingaben und Aderlässen auf den Blutfarbstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Harnfarbstoffausscheidung. *Z. exper. Med.* **77**, 144 (1931).
150. PAPENDIECK, A.: Über das Porphyrin aus menschlichen Faeces. *Hoppe-Seylers Z.* **128**, 169 (1923).
151. PERUTZ, A.: Über Hydroa aestivale und vacciforme. *Arch. f. Dermat.* **124**, 531 (1917).
152. REITLINGER, K. und PH. KLEE: Zur biologischen Wirkung der Porphyrine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **127**, 277 (1928).

153. ROSENOW, G.: Über Hirnstichleukozytose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 51. Kongr. **1929**, 486.
154. SALKOWSKI: Vorkommen und Nachweis von Hämatoporphyrin im Harn. Hoppe-Seylers Z. **14**, 286.
155. SCHREUS, H. TH. u. C. CARRIÉ: Über den Zusammenhang der Symptome der Bleivergiftung mit der Porphyrinausscheidung auf Grund von Untersuchungen bei Bleikranken. Z. klin. Med. **125**, 330 (1933).
156. — — Über die Einwirkung von Leber auf Kopro- und Uroporphyrin. Strahlenther. **40**, 340 (1931).
157. — u. H. POULLAIN: Abhängigkeit der Porphyrinausscheidung im Harn des bleivergifteten Kaninchens vom Säure-Basenhaushalt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **177**, 543 (1935).
158. — u. C. CARRIÉ: Zur Physiologie und Pathophysiologie der Porphyrinausscheidung. Klin. Wschr. **1933 I**, 745.
159. — — Beitrag zur Methodik des Porphyrinnachweises im Harn. Klin. Wschr. **1931 II**, 1017.
160. — Porphyrinforschung. Klin. Wschr. **1934 I**, 334.
161. — u. C. CARRIÉ: Über die Bildung des Gallenfarbstoffes. Med. Welt **9**, 1135.
162. SCHUMM, O.: Über das Vorkommen von Kopratin und den Blutnachweis in den Faeces. Hoppe-Seylers Z. **151**, 126.
163. — Bildung, Vorkommen und Merkmale des Hämatins. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 8, S. 365.
164. — Nachweis und Bestimmung von Porphyrin im Blutserum und Organen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, Abt. I, Teil 8, S. 351.
165. — Nachweis und Bestimmung der natürlichen Porphyrine in serösen Flüssigkeiten, Organen und Knochen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, Abt. IV, Teil 4, S. 1439.
166. — Vorkommen, Eigenschaften und Bestimmung des natürlichen Hämatins und anderer natürlicher Eisenporphyratine. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von ABDERHALDEN, Abt. IV, Teil 4, S. 1463.
167. — Über Porphyrinbildung aus Fleisch. I. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **133**, 308 (1924).
168. — Zur Kenntnis der Saproporphyrine. Ein neues Saproporphyrin. Hoppe-Seylers Z. **169**, 52 (1927).
169. — Kopratoporphyrin als häufiges Produkt der Fäulnis von Fleisch und blutreichen Organen. Hoppe-Seylers Z. **169**, 3 (1927).
170. — Die Auffindung und Identifizierung der natürlichen Porphyrine auf spektrochemischem Wege. Hoppe-Seylers Z. **164**, 58 (1927).
171. — u. E. MERTENS: Über Vorkommen und Nachweis von Kopratin und Kopratoporphyrin. Hoppe-Seylers Z. **156**, 61 (1926).
172. — Über Zytochrom, das bei seiner Spaltung entstehende Porphyratin und das zugehörige Porphyrin. Hoppe-Seylers Z. **152**, 147 (1925).
173. — Über die natürlichen Porphyrine. Hoppe-Seylers Z. **126**, 169 (1923).
174. SEGGER, K. A.: Fluoreszenzmikroskopische Knochenmarkuntersuchungen. Fol. haemat. (Lpz.) **54**, 374 (1936).
175. — Untersuchungen bei Blutregeneration. Klin. Wschr. **1936 I**, 574.
176. SEICHI, N.: Über die Ausscheidung von Porphyrinen durch den Urin nach Einnahme von extrahiertem und nicht extrahiertem Chlorophyll. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 431.
177. SMETANA, H.: Studies upon the physiological action of hematoporphyrin. J. of exper. Med. **47**, 593 (1928).
178. SNAPPER, J.: Über die Notwendigkeit, die spektroskopische Methode für den Nachweis von Blut in den Faeces zu benutzen. Arch. Verdgskrkh. **25**, 230 (1923).
179. STARKENSTEIN, ROST u. POHL: Toxikologie. Monographie. Berlin: Urban-Verlag 1929.
180. STOCKVIS: Zur Genese der Hämatoporphyrinurie. Z. klin. Med. **28**, 1 (1895).
181. THIEL, W.: Quantitative Porphyrinmessungen bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei Leberfällen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933**, 81.
182. — Berichtigung. Klin. Wschr. **1934 I**, 700.
183. THOMAS, J. et J. BIGWOOD: Etude des porphyrines qui apparaissent dans le chlorome et dans la leucémie myeloïde. C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 381 (1935).

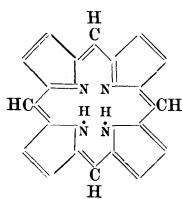
184. VANOTTI, A.: Klinik und Pathogenese der Porphyrien. *Erg. inn. Med.* **49**, 337 (1935).
185. — Zwei seltene Fälle von Porphyrie. *Z. exper. Med.* **97**, 337 (1935).
186. — u. E. NEUHAUS: Quantitative Messungsmethoden der Porphyrine. *Z. exper. Med.* **97**, 398 (1935).
187. VIGLIANI, E.: Ricerche spettrofotometriche sulle porfirine. Contributo allo Studio dei metodi della loro determinazione quantitative. *Riv. mensil. diagn. e techn. labor.* **5**, 1 (1934).
188. — Desaggio quantitativo dello porfirine. *Minerva med.* **1933**, 1.
189. — ed E. ANGELORI: Ricerche sulla Porfirinemia. *Clin. Med. ital.* **1934**.
190. — — Ricerche sulle porfirine nel plasma. *Giorn. Acad. Med.* **93**, 1 (1935).
191. — — Über das im Plasma Bleikranker vorkommende Porphyrin. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 700.
192. — e P. SASSO: Ricerche sulla porfirinuria nel saturnismo. *Rass. Med. appl. lavoro industr.* **1934**, No 4.
193. WALDENSTRÖM, J.: Untersuchungen über Harnfarbstoffe, hauptsächlich Porphyrine. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 38 (1935).
194. — Bemerkungen zu der Arbeit von E. MERTENS: Über das Uroporphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **239**, 3 (1936).
195. — Same observations on acute Porphyria. *Acta med. scand. (Stockh.)* **83**, 281 (1934).
196. — H. FINK u. W. HOERBURGER: Über ein neues bei der akuten Porphyrie regelmäßig vorkommendes Uroporphyrin. *Hoppe-Seylers Z.* **233**, 1 (1935).
197. WATSON, C. J.: The Isolation of Coproporphyrin I. from the urine in a case of Cinchophen-Cirrhosis. *J. clin. Invest.* **14** (1935). — The isolation of a hitherto undescribed Porphyrin occurring with an increased amount of Coproporphyrin I. in the feces of a case of familial hemolytic Jaundice. *J. clin. Invest.* **14** (1935). Isolation of Coproporphyrin I. from the feces of untreated cases of Pernicious Anemia.
198. — Über Stercobilin und Porphyrine aus Kot. *Hoppe-Seylers Z.* **204**, 57 (1932).
199. WEISS, H.: Zur Kenntnis der Porphyrikrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **149**, 255 (1925).
200. WEISS, M.: Approximative Porphyrinbestimmung im Harn, Stuhl und in der Galle. *Biochem. Z.* **166**, 95 (1932).
201. WHIPPLE, G. H.: The hemoglobin of striated muscle I., III. *Amer. J. Physiol.* **76**, 693; **78**, 675 (1926).
202. WILLSTÄTTER, R.: Die Blattfarbstoffe. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, von ABDERHALDEN, Abt. I, Teil 11, S. 1.*
203. ZALESKI: *Hoppe-Seylers Z.* **37**, 54 (1902).
204. ZEILE u. J. BRUGSCH: Auftrennung von Stuhlporphyringemischen. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 2021.
205. ZEILE, K. u. F. REUTER: Über Cytochrom „C“. *Hoppe-Seylers Z.* **221**, 101 (1933).
206. FIKENTSCHER, R.: Untersuchungen über den Harnporphyrinspiegel bei Schwangerschaftstoxikosen. *Z. Geburtsh.* **111**, 210 (1935).
207. HEILMEYER, L.: Klinische Farbmessungen. I.—III. *Mitt. Z. exper. Med.* **58**, 530; **59**, 283, 573 (1927/28).
208. HIJMANS v. BERGH, GROTEPASS u. REVERS: Beitrag über das Porphyrin in Blut und Galle. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1534.
209. BOAS, J.: Über das Vorkommen von Protoporphyrin im Harn. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 589.
210. SCHREUS, H. TH.: Welches isomere Koproporphyrin wird bei Blutzerfall ausgeschieden. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1717.

Die Klinik und Pathogenese der Porphyrien ist an dieser Stelle von ALFREDO VANOTTI (184) eingehend dargestellt worden. Im Gegensatz zu diesen primären Störungen des Porphyrinstoffwechsels hat die Erforschung der sekundären Störungen — worunter wir alle jene verstehen, die im Verlaufe eigener krankhafter Vorgänge und Zustände beim Menschen auftreten — erst in den letzten Jahren zu klinisch sehr bedeutungsvollen Ergebnissen geführt. Es erklärt sich dies vorwiegend daraus, daß der Nachweis derart geringer Porphyrinmengen,

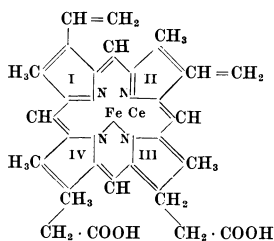
vor allem im Harn, wie sie hierbei in Frage kommen, früher mit großen technischen Schwierigkeiten verknüpft war. Trotzdem konnte H. GÜNTHER schon 1912 bei Aufstellung des Krankheitsbegriffes der (Hämato-) Porphyrinen aus dem damaligen Schrifttum beweisen, daß auch die vom Porphyriekranken in großen Mengen ausgeschiedenen Porphyrine nicht als Neubildung gesunderweise körperfremder Pigmente aufzufassen seien, sondern, daß es sich lediglich um eine abnorme Vermehrung von auch bei anderen Krankheiten feststellbaren Substanzen handele, die GARROD (87) schon 1892 im Harn Gesunder und Kranker entdeckt hatte. Da Porphyrin chemisch erstmalig von MULDER und GOLDOEVER 1844 (144) aus Hämatin bei Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure erhalten wurde, lag es anfangs nahe, sämtliche aufgefundenen Porphyrine als „Hämatoporphyrin“ zu bezeichnen, zumal die Ähnlichkeit der spektroskopischen Absorptionsbanden diesen Eindruck verstärken mußte. Im Gegensatz zum älteren Schrifttum verstehen wir heute nach H. FISCHER unter Hämatoporphyrin lediglich jenes, das nach NENCKI (146) aus Hämatin durch Einwirken eines mit Bromwasserstoff gesättigten Eisessigs entsteht; es kommt in der Natur jedoch kaum vor und besitzt parenteral eingespritzt, große Giftwirkung auf jeden Organismus durch seine starke photosensibilisierende Eigenschaft. Dagegen kennen wir heute dank der Forschungen KÜSTERS, PILOTYS, SCHUMMS und vor allem H. FISCHERS, dem es gelang, die Chemie der Porphyrine und Hämine bis zur vollständigen Synthese aufzuklären, eine große Anzahl von Porphyrinen, die auch im menschlichen Körper regelmäßig vorkommen und gebildet werden.

Chemisch stellen sämtliche Porphyrine eine Reihe hochmolekularer organischer Körper dar, die einen festgelegten Kern, das Porphin (Formel 1) besitzen, mit Metallen Komplexsalze bilden und durch nuzierenden Wasserstoff in die Leukoform übergehen. Sie sind durch typische Absorptionsspektren gekennzeichnet und werden durch U.V.-Strahlen zu tieferer Lumineszenz erregt, die charakteristische Emissionsspektren hervorruft [DHÉRE (28—43)]. Durch Anfügen von bestimmten chemischen Gruppen an den Porphinkern entstehen die Einzelporphyrine, die durch Eintreten von Fe in den Porphinkern in die entsprechende Häminform übergehen. Andererseits wird durch Eisenverlust aus jedem Hämin das zugehörige Porphyrin. Bei Zerlegung des menschlichen Hämoglobins erhält man Hämin (Formel 2) als Träger des Oxydationsvermögens neben der Eiweißkomponente des Globins. Bei gelinder Reduktion des Hämins geht dieses unter Eisenabspaltung in die Porphyrinform über: es entsteht das Protoporphyrin (Formel 3) $C_{34}H_{34}O_4N_4$. Das ihm entsprechende Hämin, in das

Formel 1.

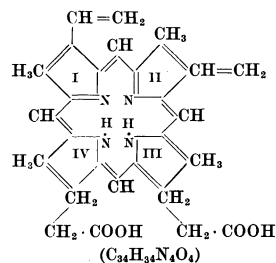
Porphyrin
(H. FISCHER)

Formel 2.



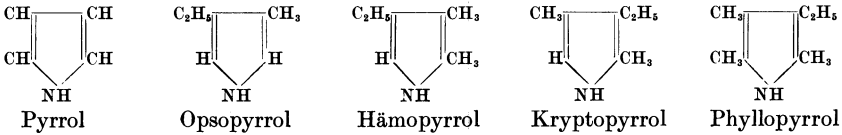
Hämin

Formel 3.

Protoporphyrin
($C_{34}H_{34}N_4O_4$)

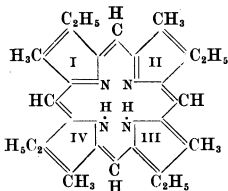
es unter Eiseneinfügung in das Protoporphyrin zurückverwandelt werden kann, wird deswegen auch als Protohämin bezeichnet und ist das natürliche Hämin des Blutfarbstoffes. Während dieses einer mehr adsorptiven Sauerstoffbindung fähig ist, und derart in Stoffwechsel leicht O_2 abgeben kann, ist das sogenannte klinische „Hämatin“ ein oxydiertes Hämin, eigentlich Protoxyhämin zu benennen und wegen seiner festen O_2 -Bindung für den physiologischen O_2 -Transport im Körper wertlos. Der Porphinkern (s. o.), den auch das Protoporphyrin enthält, ist wiederum aus vier Pyrrolen, besser Pyrollabkömmlingen zusammengesetzt, die durch vier Methingruppen miteinander verbunden sind (Formel 4—8).

Formel 4—8.



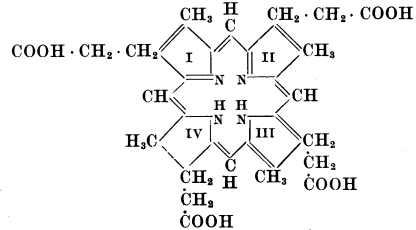
Das Protoporphyrin entsteht aus dem Porphin lediglich durch Anlagerung von zwei Vinyl- und zwei Propionsäuregruppen. Tritt je ein Molekül Wasser in die ungesättigten Vinylgruppen des Protoporphyrins ein, geht es in das unphysiologische Hämatoporphyrin über. Zur Bildung von Protoporphyrin kommt es bei Fäulnis von Blut und Fleisch, sowohl bakteriell [SCHUMM (166—173)], etwa durch Einwirken von Stuhlbakterien [KÄMMERER (127)], wie auch autolytischkeimfrei [HOAGLAND (114)]. Bei längerer Fäulnis wird daneben Auftreten von Deuteroporphyrin festgestellt, wobei die Vinylgruppen des Protoporphyrins lediglich durch „H“-Gruppen ersetzt sind. Anscheinend kommt in menschlichen Stühlen auch Mesoporphyrin-Tetramethyl-diäthyl-dipropionsäureporphin zur Ausscheidung, außerdem Koproporphyrin. Im Harn sind vor allem Koproporphyrin und Uroporphyrin nachweisbar. Beide sind vorzugsweise im Körper selbst gebildete Porphyrine, von denen Koproporphyrin normalerweise vor allem als Gallenporphyrin in den Darm gelangt und nur zum geringsten Teil im Harn erscheint, während Uroporphyrin dank seiner idealen Harnfähigkeit nur durch die Nieren ausgeschieden wird. Chemisch leiten sich beide von Ätioporphyrin ab ($C_{30}H_{34}N_4$) (Formel 9), dem wohl einfachst gebauten Porphyrin, welches wir

Formel 9.



Ätioporphyrin

Formel 10.



Koproporphyrin

kennen. Es ist lediglich ein Porphin, in das je vier Methyl- und Äthylgruppen eingesetzt sind. Seine Darstellung gelang H. FISCHER durch Einwirkung von Brom auf Kryptopyrrol, wobei ein gebromtes Dipyrrylmethen entstand, das beim Kochen mit Ameisensäure unter Zusammentritt von zwei Methenen in

Ätioporphyrin übergang. Ätioporphyrin wird zu Uroporphyrin durch Austausch der vier Äthylgruppen mit vier Malon- oder Bernsteinsäureresten, während Koproporphyrin (Formel 10) statt der vier Äthylgruppen ebensoviel Propion-

1. Lösung in 25% HCl. Spektrentafel nach SCHUMM.

Hauptstreifen	Proto-porphyrin	Kopro-porphyrin	Deutero-porphyrin	Uro-porphyrin	Meso-porphyrin
I	602,7	593,6	591,0	597,1	592,8
III	557,2	550,2	548,0	554,1	549,7
VI	410,8	405,8	404,0	410,7	404,7

2. Lösung in n/10 Kalilauge.

Hauptstreifen	Protoporphyrin	Kopro-porphyrin	Deuteroporphyrin	Uro-porphyrin	Meso-porphyrin
I	642,0	617,5	618,0	611,3	a 629,0 b 617,0
II	591,0	565,5	567,5	559,3	a 584,0 b 574,5
III	540,0	538,3	535,5	538,4	a 548,0 b 526,5
IV	Auf der Grenze von Grün zu Blau ein violettwärts nicht deutlich abgegrenzter Schatten	503,3	Starker Str. auf der Grenze Grün/Blau	501,8	506,5

3. Lösung in schwach essigsäurehaltigem Äther.

Hauptstreifen	Proto-porphyrin	Koproporphyrin	Deutero-porphyrin	Meso-porphyrin
I	632,5	623,6	621,3	623,0
II	575,4	568,4	566,2	568,0
III	536,6	Max. b 526,3 Mitte = 528,7	523,8	528,5
IV	502,2	495,0	492,5	495,0

4. Lösungen in Chloroform.

Hauptstreifen	Proto-porphyrin	Meso-porphyrin
I	630,6	621,0
II	575,3	565,9
III	540,7	532,8
IV	506,9	498,2

säurereste enthält. Uroporphyrin besitzt daher acht COOH-Gruppen, Koproporphyrin dagegen nur deren vier.

Da jedem Porphyrin ein zugehöriges Hämin entspricht, in das es durch Eiseneinfügung übergeht, war es anfangs naheliegend, eine Entstehung sämtlicher biologisch wichtiger Porphyrine aus Häminen oder Chlorophyllen anzunehmen, zumal es H. FISCHER (76) gelang, Chlorophyll „a“ und „b“, die sich von den Häminen durch den Besitz des Mg. Atomes, statt des Eisens im Kern, grundlegend unterscheiden, chemisch zu artgleichem Ätioporphyrin abzubauen. Andererseits läßt schon die einfache Betrachtung der Ätioporphyrinformel die theoretische Möglichkeit frei, das Einsetzen der vier Methyl- und Äthylgruppen in das Porphinskelet auf zueinander verschiedene Weise vorzunehmen. Da dies auf vierfach verschiedene Weise möglich ist, sind vier Isomere des Ätioporphyrins denkbar, die insgesamt von H. FISCHER dargestellt wurden. Sie unterscheiden sich voneinander vor allem in der Esterform nach Schmelzpunkt, Krystallform, Fluorescenzintensität bei verschiedenem p_H deutlich. Porphyrine

sind in der Natur vor allem als Pigmente weit verbreitet. In den Federn der Turakusvögel ist Turacin, ein Cu-Salz des Uroporphyrins enthalten, in den Eierschalen im Freien brütender Vögel das Ooporphyrin, ein Protoporphyrin, als Farbtupfen, in Perlmuscheln ein eigenes Konchoporphyrin mit fünf COOH-Gruppen. Selbst aus Hefe konnte Koproporphyrin gewonnen werden, und es ist sogar durch Züchtung auf geeigneten Nährböden möglich, sie in einen Zustand vermehrter Porphyrinbildung zu bringen, den H. FISCHER als der Porphyrie des Menschen ähnelnd bezeichnet. Bei Vergleichung solcher aus natürlichem Material gewonnenen Porphyrine mit künstlich hergestellten, ist immer nur die I. oder die III. Isomere des Ätioporphyrins festgestellt worden. Hämine, Myo-Histohämatine, Chlorophylle leiten sich ebenso wie Zytochrom ausnahmslos von der III. Isomere des Ätioporphyrins ab, wobei auch im Pflanzenreich die Hämine und Hämochromogene, neben den Porphyrinen, besonders zur Zeit des Keimens und Sprossens eine große Bedeutung besitzen. Im bekanntesten Fall einer „Porphyria congenita“, dem Falle „Petry“ gelang es H. FISCHER, aus dem Harn des Kranken stets nur Uroporphyrin der I. Isomere zu gewinnen, während das Hämin seines Blutes auf die normale III. Isomere des Ätioporphyrins zurückgeführt werden konnte. Eine Umwandlung der III. Isomere in die I. ist im Körper ohne tiefgreifende Veränderung des Porphyrinmoleküls nicht vorstellbar. Da es bis heute nicht möglich gewesen ist, ein der I. Isomere des Ätioporphyrins zugehöriges Hämin I in der Natur aufzufinden, vertrat H. FISCHER die Anschauung, daß biologisch ein Dualismus der „Porphyrine“, aber nicht der „Hämine“ nachzuweisen sei. Ähnlich dualistisch enthält die Hefezelle Koproporphyrin I neben Hämin III; das gleiche gilt von den Turakus-Vögeln, deren Blut ebenfalls Hämin der III. Isomere, deren Schwanzfedern Uroporphyrin I als Kupfersalz enthalten und ergänzen. Selbst der Annahme, daß die Porphyrine der III. Isomere dem normalen Blutfarbstoffabbau entstammen, steht die Ansicht H. FISCHERs (80) entgegen, daß die Umwandlung des Hämins zu Bilirubin direkt unter Eisenaustritt aus dem Porphyrinkern mit Ringöffnung des Moleküls an der Methingruppe erfolge. Andererseits ist H. FISCHER (75) auch die Überführung von Bilirubin, Mesobilirubin, Bilirubinsäure in Mesoporphyrin gelungen.

Gewinnung der Porphyrine.

Zur Porphyringewinnung stehen uns drei Wege offen: a) Gewinnung durch Fällen der Porphyrine, b) Gewinnung durch Lösen in Lösungsmitteln, c) Gewinnung durch Adsorption an Adsorbentien bzw. Kombination dieser Verfahren.

1. Qualitative Porphyringewinnung.

Im Harn. Erstmalig wurde von GARROD (87) auf folgende Art Porphyrin gewonnen:

Die Porphyrine werden durch ausfallende Erdalkaliphosphate bei alkalischer Reaktion mitgerissen und dann in salzsaurem Alkohol gelöst. Auf 100 ccm Harn werden 20 ccm einer 10%igen NaOH oder KOH benötigt. Der ausgefallene Niederschlag wird gewaschen und mit HCl-Alkohol behandelt, wobei die Porphyrine in Lösung gehen. Im HCl-Alkohol erfolgt der eigentliche Porphyrinnachweis lumineszenzanalytisch oder spektroskopisch. Das Verfahren ist verlustreich, daher höchstens für qualitative Untersuchungen brauchbar.

Andere Fällungsmethoden mit Zinkacetat, Bleiacetat sind ebenso unzuweckmäßig. Am geeignetsten für qualitative Gewinnung eisessig-ätherlöslicher Porphyrine ist die Schnellporphyrinprobe [J. BRUGSCH (13)]. Sie beruht auf der Gewinnung der Porphyrine durch Extraktion mit Eisessig-Äther, dem sie durch 5% HCl wieder entzogen werden. Sie wird deutlich positiv schon bei leichten Vermehrungen der ätherlöslichen Porphyrine im Gefolge der sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels, während normalerweise gewöhnlich höchstens Spuren derart nachweisbar sind. In ein Diazoröhrchen wird bis zum S-Strich unbedingt frischer Untersuchungsharn eingefüllt (oder in ein großes Reagensglas 10 ccm des gleichen Harnes), dazu mindestens 2 ccm Eisessig und 20 ccm Äther. Diazoröhrchen bzw. Reagensglas werden gut mit einem Stopfen verschlossen und tüchtig durchgeschüttelt, wobei man das Porphyrin mit einigen anderen Harnfarbstoffen in den Eisessig-Äther hinauftreibt. Dann wird möglichst vollständig der Äther in ein zweites Reagensglas vorsichtig dekantiert, wobei kein Harn mitübergehen darf, da sonst Grünfluoreszenz auftritt! Anschließend werden zum Eisessig-Äther in das zweite Reagensglas genau 5 ccm 5%igen HCl hinzugefügt und wiederum tüchtig durchgeschüttelt, wobei das Porphyrin in die Salzsäure übergeht. Die unter dem Äther sich absetzende Salzsäureschicht leuchtet je nach Porphyringehalt schwach oder stärker im Ultraviolettlicht (Höhensonne) auf; notwendig ist außerdem ein Filter¹ vor der Ultraviolettlichtquelle (23), auch das Vorspannen einer Küvette mit eben durchsichtiger selbstbereiteter CuSO_4 -Lösung ist zu empfehlen. Wegen der sehr schwachen Lichtintensitäten muß die eigentliche Porphyrinuntersuchung im verdunkelten Raume geschehen, auch bedarf das Auge einer gewissen Anpassung wie beim Röntgenen.

Der Gewinnung des eisessigätherunlöslichen Uroporphyrins aus Harn stehen erhebliche technische Schwierigkeiten entgegen, so daß die folgenden Verfahren lediglich bei Anwesenheit größerer Porphyrinmengen, vor allem also bei Porphyrinen klinisch brauchbar sind. Da Uroporphyrin in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich ist, stellte es H. FISCHER (57) erstmalig nach folgender Art dar: Der zu untersuchende Harn wird angesäuert (für 8 Liter filtrierten Harnes waren 100 ccm Eisessig nötig, bei zersetztem Harn das Doppelte). Der sich langsam absetzende Niederschlag enthält das unlösliche Uroporphyrin. Ein anderer Weg ist die Veresterung mit Methylalkohol, da der Uro-Methylester chloroformlöslich ist. SCHREUS und CARRIÉ (158) geben zum Harn Methyl- oder Äthylalkohol und leiten HCl-Gas hindurch. Nach einigen Stunden ist die Veresterung vollzogen, der Uroester kann nunmehr im Schütteltrichter mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Diese Methode ist nur bei großen Uroporphyrinmengen (Porphyrinen) anwendbar. Neuerdings ist von WALDENSTRÖM (193) die chromatographische Analyse zur Gewinnung von Porphyrin mittelst Adsorption und nachfolgender Elution in besonders konstruiertem Scheidetrichter empfohlen worden. Als Adsorbens eignet sich am besten Aluminium hydroxydatum puriss. MERCK, das sich auch schon früher H. FISCHER (60) zur Uroporphyringewinnung dieser Art bewährte.

Zum qualitativen Porphyrinnachweis im Blutserum genügt die Prüfung des hämolysefreien Serums unter der Quarzlampe auf Rotfluoreszenz. Um irreführende Nebenfluoreszenzen zu vermeiden, ist es notwendig, ein Woodsches

¹ Geeignete Filter für Höhensonnen werden von den Hanauer Werken geliefert. Am bequemsten sind die Hanauer-Analysen-Quarzlampen.

Filter vorzuspannen [J. BRUGSCH (12)]. Der Porphyrinnachweis gelingt (außer bei cutanen Porphyrien, dagegen anscheinend kaum bei akuten) stets bei Übertritt von Gallenporphyrin ins Blut als Zeichen einer schweren Gallenausscheidungsstörung der Leberzelle. Vor allem also bei hepatogenem Ikterus. Die Stärke der Rotstrahlung scheint etwa der direkten Bilirubinreaktion im Blutserum parallel zu gehen und ist wie diese normalerweise nicht nachweisbar, aber ebensowenig bei anderen sekundären Vermehrungen der Porphyrine ohne Störung der Gallenporphyrinausscheidung. Nur bei toxischer Porphyrie mit Bleischumpfniere konnte VIGLIANI (190, 191) Protoporphyrin aus Serum gewinnen, während es sich bei dem infolge Gallenausscheidungsstörung ins Blut gedrängten Porphyrin um Koproporphyrin handelt [HIJ. v. BERGH (1909)].

2. Quantitative Porphyringewinnung.

a) Aus Harn [nach FISCHER-SAILLET (60)]. Besonders zu beachten ist, daß der Untersuchungsharn beim Sammeln der Tagesmenge vor Licht geschützt wird, am besten durch Aufbewahrung in dunklen Gläsern und daß er nicht bakteriell verunreinigt oder zersetzt ist. Gegen bakterielle Einwirkung ist Toluolzusatz anzuraten. Von der dieserart gesammelten Harntagesmenge werden je 100 ccm mit einem Gemisch von 20 ccm Eisessig und 250 ccm Äther im Scheidetrichter etwa 45 Minuten ausgeschüttelt. Nach Absetzen des Harnes wird dieser abgelassen und mit 100 ccm Äther nochmals die Ausschüttelung wiederholt. Die beiden Ätherauszüge werden vereinigt und mit Aqua dest. so lange säurefrei gewaschen, bis blaues Lackmuspapier nicht mehr durch das Waschwasser gerötet wird. Jetzt wird der Äther mit je 5 ccm 5%iger HCl je 10—15 Minuten öfters ausgeschüttelt, bis die unten abgelassene Salzsäure keine Rotfluoreszenz im ultravioletten Licht mehr zeigt. Ist Reinigung der gesammelten HCl-Auszüge nötig, so können entweder nach Neutralisation der HCl mit Natriumacetat die Porphyrine erneut in Äther getrieben und diesem mit 5% HCl entzogen werden, oder [FIKENTSCHER und FRANKE (53)] durch Ausschütteln des Porphyrinauszuges mit Essig-Äther gereinigt werden. Zur Bestimmung selbst bedarf es vorläufig noch einer Vergleichsstandartlösung, am besten einer Koproporphyrinlösung, da im Harn fast nur Koproporphyrin ausgeschieden wird. Die quantitative Bestimmung selbst kann spektrocolorimetrisch [SCHREUS (158)] oder nach der Intensität der Rotfluoreszenz fluorometrisch [HIJMANS v. BERGH (109)] oder [FIKENTSCHER (52)] stufenphotometrisch vorgenommen werden. Bei Vergleich der Lumineszenzintensitäten zweier Lösungen ist zu beachten, daß beiderseits gleiche Lösungsmittel, gleiches p_H , gleiche Schichtdicken usw. vorhanden sind und mit möglichst verdünnten Lösungen gearbeitet wird, da nur dann das BEERSche Gesetz gültig ist (10, 52). Normalwerte: 40—50 γ (0,04 bis 0,05 mg) bei porphyrinärmer Kost, bis 80 γ (0,08 mg) bei porphyrinreicher Kost. Amylalkohol statt Eisessig-Äther zur quantitativen Porphyringewinnung nach WEISS (200) ist zu verlustreich.

b) Quantitative Stuhlporphyrinbestimmung [nach FISCHER-J. BRUGSCH (14, 15)]. Vom Tagesstuhl werden nach Ermittlung der Gesamtmenge 10 g mit 10 ccm Eisessig versetzt, im Mörser gut verrieben und durchmischt. Es wird dann langsam Äther zugegeben und die ätherlöslichen Porphyrine mit einigen anderen Stuhlfarbstoffen ausgezogen, bis der letzte Auszug farblos erscheint. Nun wird der Reststuhl mit den vereinigten Eisessig-Ätherauszügen 2 Stunden auf der

Schüttelmaschine geschüttelt, durch ein gewöhnliches Faltenfilter filtriert und nochmals mit Äther nachgespült. Hernach wird das Äther-Eisessig-Filtrat im kleinen Scheidetrichter säurefrei gewaschen, wobei wegen Gefahr der Emulsionsbildung nicht unnötig geschüttelt werden darf. Entstandene Emulsionen dürfen nicht entfernt werden, da sie viel Porphyrin enthalten können! Bei Lackmusneutralität wird mit 5%igem HCl ausgeschüttelt, bis im letzten Auszug keine Porphyrinfluorescenz mehr nachweisbar ist. Da jedoch, bei stärkerem Vorhandensein von Protoporphyrinen im Stuhl (positive Benzidinprobe! macht dies wahrscheinlich), ein Teil davon unter Umständen nicht derart erfaßt wird, ist es notwendig, in solchem Fall an die Extraktion mit 5% HCl eine solche mit 25% HCl anzuschließen. Wenngleich durch eine solche Ausschüttelung mit 25% HCl vor allem Chlorophyllabbauprodukte Sterkophorbide [J. BRUGSCH (15)] erhalten werden, gelingt es doch leicht, sowohl spektroskopisch wie durch anschließende Neutralisation mit Natriumacetat und Überführung in Äther die Protoporphyrinfraktion von den Chlorophyllabbauporphyrinen zu trennen, da bei nachfolgendem erschöpfendem Ausschütteln mit 5% HCl unter Kontrolle der Rotfluorescenz, Protoporphyrin in die Salzsäure übergeht, während die Chlorophyllabkömmlinge erst durch höhere HCl-Konzentrationen erfaßt werden. Die vereinigten 5% HCl-Auszüge werden im übrigen, wie beim Harnporphyrin, zur Reinigung nach Natriumacetat-Neutralisation in Äther übergeführt und erneut wieder in 5% HCl aufgenommen. Der Porphyrin-gehalt wird im Vergleich mit einer Koprop.-Standardmenge bestimmt und die Tagesausscheidung als Koprofluorescenz berechnet. — Normalwerte: 0,2—0,4 mg bei porphyrinärmer Kost, meist nicht über 1 mg bei mäßig porphyrinreicher Kost.

e) Blutporphyrin, quantitative Blutporphyrinbestimmung [HIJMANS VAN DEN BERGH und GROTEPASS (109)]. 30—40 ccm Blut werden direkt aus der Vene in ein Zentrifugenglas gefüllt, in das man vorher eine gute Messerspitze Natriumoxalat zur Verhütung der Gerinnung gegeben hat, dabei wird dauernd gerührt, um Gerinnung zu verhindern. Von diesem Blut wird der Hämoglobingehalt bestimmt und die genaue Blutmenge festgestellt; darnach werden die R. Blk. zentrifugiert, das überstehende Serum abgesaugt, physiologische NaCl-Lösung zugesetzt, zentrifugiert, abgesaugt und dies noch etwa 1—2mal wiederholt. Nach Herstellung eines Gemisches von 3 Teilen Essig-Äther (Äthylacetat) und 1 Teil Eisessig (z. B. 75 ccm Essig-Äther und 25 ccm Eisessig) werden die gewaschenen R. Blk. in einer Reibschale sorgfältig unter langsamem Zugießen des obigen Gemisches allmählich zu einem homogenen Brei zerrieben. Dieser Brei wird nun 2 Stunden auf der Schüttelmaschine durchgeschüttelt, hernach durch ein gewöhnliches Filter gegossen und mit 100 ccm eines wie oben hergestellten Eisessig-Essig-Äther-Gemisches nachgespült. Die dunkelbraune Lösung wird in kleinem Scheidetrichter mehrmals mit destilliertem Wasser ausgewaschen und die mäßig neutrale Lösung mit kleinen Mengen 5%igem HCl bis zur negativen Fluorescenz des Auszuges ausgeschüttelt. Die erhaltenen Porphyrinmengen sind äußerst klein. Berechnung nach HIJMANS VAN DEN BERGH: Es = Einheit = $\frac{1}{10} \gamma$ in 10 ccm Blut vom Hämoglobingehalt = 100% (SAHLI).

d) Quantitative Serumporphyrinbestimmung [HIJMANS VAN DEN BERGH (107)]. Im Serum lassen sich ätherlösliche Porphyrine — abgesehen von echten Porphyrinen — nur bei Leberstörungen nachweisen. Die qualitative Bestimmung beruht auf der Extraktion dieser Porphyrine mittelst der Eisessigäthermethode.

Die Erkennung, Trennung und Bestimmung der Einzelporphyrine.

Zur Erkennung der Porphyrine dienen: 1. Chemische Methoden. Bei Erhalten von Krystallen ist der Weg der in Chemie übliche. Schmelzpunktbestimmung, Feststellung der Krystallstruktur, Analyse, Bestimmung des Schmelzpunktes beim Zusammenschmelzen mit bekannten Porphyrinen u. a. lassen eine genaue Festlegung, auch der Isomere zu. Leider sind die klinisch erhaltenen Porphyrinmengen meist für solche Untersuchungen viel zu gering.

2. Zur allgemeinen Erkennung, wie auch zur näheren Bestimmung der Porphyrine dienen die spektroskopischen Untersuchungen. Wir haben zu unterscheiden zwischen Absorptions- und Emissionsspektren (Fluoreszenzspektren). Die Absorptionsspektren für Kopro-Meso-Uro-Proto-Deuteroporphyrin (siehe Tafel 1), den wichtigsten biologischen Porphyrinen sind einander sehr ähnlich, aber für Porphyrine durchaus kennzeichnend: Mineralsauer zeigen sie gewöhnlich drei Absorptionsstreifen, alkalisch unter Farbabschwächung zumeist 4—5 Streifen. Zur Bestimmung von Einzelporphyrinen gibt SCHUMM (164, 165, 170) folgende spektrochemische Reaktionen an: a) Bromspektalprobe; b) Probe mit 98% Schwefelsäure, schwach essigsäurem Äther, 25% Salzsäure; c) Verteilungsprobe mit Salzsäure und Chloroform; d) Überführung in den Methylester; e) Überführung in die Eisenkomplexverbindung (Porphyratine) und ihre Prüfung in Pyridin unter Zusatz von wenig Hydrazinhydrat. Eine Bestimmung der Einzelporphyrine aus Gemischen kann aber selbst dieserart unmöglich werden. Lediglich Protoporphyrin ist an der Verschiebung der Bande rotwärts leicht zu erkennen. Von großer Bedeutung für die Erkennung der Porphyrine ist ihre Eigenschaft, im U.V.-Licht tiefrot aufzuleuchten. Diese intensive Fluoreszenz steht in engem Zusammenhang mit der Fähigkeit aller Porphyrine, als photodynamische Sensibilisatoren zu wirken. Jedoch ist diese Rotfluoreszenz nicht beweisend für Anwesenheit von Porphyrinen. Ebenfalls eine tiefrote Strahlung im U.V.-Licht besitzen die Chlorophylle „a“ und „b“, sowie ihre chemischen Abkömmlinge, die ja einen ähnlichen Porphyrinbau zeigen und sich über das Ätioporphyrin III in Hämin-Porphyrine chemisch überführen ließen [H. FISCHER und RIEDEL (77)]. Dagegen sind die Emissions- oder Fluoreszenzspektren durchaus eindeutig für Porphyrine kennzeichnend. Ihre Banden sind von DHÉRÉ (28—43) und Mitarbeitern genau ermittelt worden und dienen ebenfalls zur Bestimmung der Einzelporphyrine. Bei der weiten Verbreitung der Chlorophylle und ihrer Abkömmlinge neben den Porphyrinen in der Natur und ihrer großen Bedeutung als Pigmente und photochemisch-biologische Katalysatoren, bedarf der Nachweis einer Rotfluoreszenz in biologischem Material an sich der näheren spektroskopischen Überprüfung, möglichst auch der chemischen Untersuchung. Aus diesem Grunde könnten die Befunde der Rotfluoreszenz, wie sie auf oben beschriebene Weise erhalten werden, an sich auch in der menschlichen Physiologie und Pathologie nicht ohne weiteres auf die kleine Zahl bekannter Porphyrine bezogen werden. Trotzdem hat die Erfahrung bisher gelehrt, daß man mit der angegebenen Arbeitsweise beim Menschen aus Harn fast nur Koproporphyrin erhält, während sich aus Stuhlauszügen mit 5% HCl neben Koproporphyrin Proto-, Deutero- wohl auch Mesoporphyrin gewinnen läßt. Abbauprodukte des Chlorophylls, Phorbid, Phylloerythrine, Chlorine und andere werden erst durch weit höhere Salzsäurekonzentrationen erfaßt. Der Sterkophorbidnachweis ist im Harn normalerweise

höchstens in fraglichen Spuren möglich, während er im Stuhl bei Verabreichung chlorophyllreicher Nahrung leicht gelingt.

Zur Erkennung der Einzelporphyrine ist nach HEILMEYER die Feststellung der Absorptionskurve möglich. FINK (56) benutzt zur Identifizierung der Einzelporphyrine ihre Eigenschaft, bei jeweils verschiedenen p_H in quantitativ verschiedener Stärke zu fluorescieren und erhält derart für jedes Einzelporphyrin kennzeichnende p_H -Fluoreszenzkurven.

Die Trennung der Einzelporphyrine aus Gemischen. Zur Gewinnung der Einzelporphyrine aus Gemischen bedient man sich zweckmäßig ihrer verschiedenen Löslichkeit in Lösungsmitteln. Da Uroporphyrin in Eisessig-Äther, Amylalkohol und anderen nicht löslich ist, läßt es sich von den ätherlöslichen Porphyrinen leicht abtrennen, dagegen scheint das bei akuter Porphyrie von WALDENSTRÖM (194) erhaltene Uroporphyrin III, im Gegensatz zum Uroporphyrin I, in stark essigsauerm Äthylacetat ($P_H = 3,2$) löslich zu sein. Eine Trennung des Gemisches ätherlöslicher Porphyrine, wie man es bei der Stuhlextraktion gewinnt, geschieht am besten nach der Chloroformlöslichkeit. Da Koproporphyrin in alkoholfreiem Chloroform unlöslich ist, im Gegensatz zu Proto-Deutero- und Mesoporphyrin, hat schon WATSON (198) eine Trennung derart versucht, daß er bei 0,2% HCl aktueller Reaktion das Stuhlporphyringemisch wiederholt ausschüttelte, wobei chloroformlösliche Porphyrine in Lösung gingen. Aus dem Chloroform konnte er dann mit 10% NaOH Deuteroporphyrin als Natronsalz ausfällen. Obwohl sich Koproporphyrin auch bei neutraler Reaktion aus reinen Lösungen auf Grund der Unlöslichkeit in Chloroform abtrennen läßt, ist doch zu fürchten, daß etwa bei Stuhlporphyrinen mitgerissene Verunreinigungen zusammen mit dem ausfallenden Koproporphyrin an sich chloroformlösliche Porphyrine adsorbieren und derart eine Chloroformunlöslichkeit vorgetäuscht wird (204). Es ist daher rätlich, bei schwach HCl-saurer Reaktion zu arbeiten. Nach Entfernung des Koproporphyrins geschieht die weitere Auftrennung am besten nach der Salzsäurezahl (202). Es gehen jedesmal zu zwei Dritteln über: Koproporphyrin bei 0,1% HCl. Deuteroporphyrin bei 0,4% HCl, Mesoporphyrin bei 1,0—1,5% HCl, Protoporphyrin bei 3% HCl.

Die biologische Verbreitung der Porphyrine.

Durch Untersuchungen vor allem DERRIENS, DHÉRÉS, H. FISCHERS, SCHUMMS u. a. ist die weite Verbreitung der Porphyrine klargelegt worden, wobei ihre biologische Bedeutung als Photokatalysatoren durch HAUSMANN (100—105) eingehend untersucht wurde. Nach GAFFRON (86) sind Porphyrine unter Lichteinwirkung imstande, O_2 etwa auf Serumproteine zu übertragen und diese zu oxydieren. Es gelang ihm, im Reagensglas diese Fähigkeit der Oxydationskatalyse der Porphyrine zu beweisen. Dies macht uns ihre Bedeutung vor allem für Pflanze und einfachst gebaute Lebewesen leichter deutbar. In Pflanzen sind teilweise Porphyrine nachweisbar, die sich lediglich von Chlorophyllen ableiten, andererseits aber auch von Häminen und Cytochromen. Letzteres als allgemein in der Natur verbreitetes Atmungsferment stellt einen häminähnlichen chemischen Körper dar, an dessen Vinylgruppen eine besondere Eiweißkette mit fester chromogenartiger Bindung sitzt (205). Hämine, Cytochrome und Chlorophylle leiten sich vom Ätioporphyrin III ab und sind daher miteinander nahe

verwandt. Im Pflanzenreich treten wohl im Zusammenhang mit besonderen Energieleistungen Hämine auf; so sitzt bei der Gerste das Hämin vor allem in der Wurzel und der Sproßhülse, auch hier wird das Auftreten von Porphyrin leichter erklärbar, wenn sie der III. Isomere angehören. Während der Wachstumszeit der Gerste wird Protoporphyrin im Sproß beobachtet, gelegentlich Koproporphyrin. Porphyrinbildung in Gräsern stellten H. FISCHER (70, 71) und HILMER fest. Andererseits gelang es diesen beiden, Hefezellen auf häminfreien Nährböden zur Koproporphyrinsynthese zu veranlassen; das hierbei gebildete Porphyrin gehört der I. Isomere an. H. FISCHER (64, 70) nahm deshalb an, daß durch geeignete Nährböden in der Hefe der Zustand einer Art „Porphyrie“ erzeugt werden könne, wobei ähnlich der menschlichen Porphyrie neben einem aus Hämin herleitbaren Protoporphyrin III auch ohne Eisenmangel ein Koproporphyrin I fermentativ [MAYER (138)] entstünde, für das ein Hämin I nicht auffindbar war, weswegen er es als atavistische Bildung erwog. Auch Bakterien haben wichtige Zusammenhänge mit dem Auftreten von Porphyrinen in der Natur. Einmal sind sie imstande, aus Häminen Porphyrin zu bilden. Als erster gelang es H. KÄMMERER (125, 127) aus Blut durch Stuhlsynergismenzusatz Protoporphyrinbildung zu erhalten (KÄMMERERs Porphyrin), gleichfalls bakterieller Genese ist auch das bei Fäulnis entstehende Porphyrin, sowie das im Zahnbelag des Menschen nachweisbare (19, 108). Aber auch in lebenden Bakterien konnte DHÉRE (37) vor allem Koproporphyrinfluoreszenzspektren beobachten, vor allem in Tuberkulose und Diphtheriebacillen. Abgesehen von reinen Chlorophyllspektren, die DHÉRE in Algen feststellte, sind Porphyrine wiederholt in der Haut des Regenwurmes (*Lumbricus terrestris*) (40, 78) nachgewiesen, wo sie wohl photodynamische Wirkung entfalten. Von höher differenzierten Tieren wurde besonders reichliche Porphyrinbildung und Ablagerung bei Vögeln festgestellt. Hier findet es sich vor allem in den Eierschalen der im Freien brütenden Vögel als Ooporphyrin, 1883 erstmalig von KRUKENBERG beschrieben. Es ist mit Protoporphyrin III identisch (H. FISCHER). Ein großer Porphyrinpigmentgehalt wurde in den Epithelien der Eileiter der Henne von DERRIEN und TURCHINI (26, 27) gefunden, wenn das Eierlegen unterbrochen wurde. Das als Federfarbstoff bei den Turakusvögeln vorkommende Cu-Uroporphyrin gehört dagegen, ebenso wie das Koproporphyrin der Hefe der I. Isomere an, und es gelang bisher in keinem Fall ein Hämin I aufzufinden, auf das diese Porphyrin I-Befunde hätten bezogen werden können. Es ist deshalb bis heute die seinerzeit von H. FISCHER sowie BORST und KÖNIGSDÖRFFER (89) aufgestellte Hypothese, daß in der Natur wohl ein Dualismus der Porphyrine aber nicht der Hämine nachweisbar sei, durchaus gültig geblieben.

Vor allem lassen sich Porphyrine in der Wachstumszeit der Lebewesen nachweisen, beim Menschen vorzugsweise im Embryonalstadium. Schon DERRIEN (2, 24—27) hatte bei jungen, wachsenden Ratten und Katzen Rotfluoreszenz der Schädelknochen beobachtet. Nach BORST und KÖNIGSDÖRFFER (9) zeigt das ganze Skelet einschließlich der Zähne von jungen Mäusen, Hasen und Meer-schweinchen deutliche Porphyrinfluoreszenz. Ebenso enthalten embryonale menschliche Knochen im Gegensatz zu den Knochen Erwachsener, schon vom 4. Monat ab Porphyrine als diffuse Durchtränkung der verkalkten Knochen-grundsubstanz, während die knochenbildenden Häute höchstens Spuren davon enthalten, anscheinend handelte es sich um Uroporphyrin. Die Odontoplasten

sollen nach BORST (9) kaum als Porphyrinbildner in Frage kommen. Dagegen gelang es FRÄNKEL (82), FIKENTSCHEK und FINK (51), EMMINGER, H. FISCHER, DÖHNE (47) u. a., Versuchstieren parenteral eingespritztes Uroporphyrin an den Metaphysenzonen (Porphyriefänger) zur Ablagerung zu bringen, dagegen kaum Kopro- und Deuteroporphyrin. VAN LEERSUMS (131, 132) Versuche, dem es gelang, bei rachitischen Ratten im Wachstum lediglich durch Porphyrineinspritzung Heilung der Rachitis zu bewirken, würden eine katalytische Tätigkeit der Porphyrine für Kalkansatz und Wachstumsförderung im Knochen sprechen. Allerdings konnte DÖHNE (47) auch andere Farbstoffe wie Rhodamin, Carmin, Trypanblau, H. FISCHER Alizarin an den gleichen Stellen im wachsenden Knochen durch Einspritzung zur Ablagerung bringen, ohne daß eine Abhängigkeit der Ablagerung der Farbstoffe etwa von der Anzahl ihrer COOH-Gruppen feststellbar war. Jedenfalls haben Porphyrine die Neigung, sich an Calcium auch im lebenden Organismus zu binden und sind somit für den Kalkstoffwechsel sicher von Bedeutung. Störung des Kalkstoffwechsels wurde auch beim Porphyriker beobachtet und MASSA (137) hat aus Gründen dieser Art die Calciumbehandlung der Porphyrien angeregt.

Die Bildungsstätten der embryonalen Porphyrintrias von Proto-Kopro- und Uroporphyrin [BORST und KÖNIGSDÖRFFER (9)] ist bisher noch nicht geklärt. Als erster entdeckte STOKVIS (180) seinerzeit den hohen Porphyringehalt des Meconiums der nach ihm wiederholt nachgewiesen wurde. Diese großen Koproporphyrinmengen mit einem relativen Porphyringehalt bis zu mehreren Milligrammprozenten [J. BRUGSCH (15)] gehören der I. Isomere an [WALDENSTRÖM (194)]. Da nach FRÄNKEL (82), BORST (9) die Placenta für Porphyrine undurchgängig ist, müssen sie vom wachsenden Organismus selbst gebildet worden sein. FIKENTSCHEK (50) konnte bei einem jungen Ei, ungefähr in der 6.—7. Woche der Gravidität, Primärfluoreszenz des Fruchtwassers durch die Eihüllen hindurch nachweisen, während bei tauben Eiern kein Porphyringehalt zu ermitteln war. Auch in späteren Schwangerschaftsmonaten enthält Fruchtwasser wechselnde Mengen Koproporphyrins [FIKENTSCHEK (49)]. Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie fanden BORST und KÖNIGSDÖRFFER (9) in den embryonalen Blutbildungsstätten, der Leber, der Niere, aber auch im strömenden Blut mehr oder minder rot fluoreszierende Erythroplasten mit deutlichen Fluoreszenzspektren, die meist auf Protoporphyrin hinwiesen, aber auch solche mit Uro- oder Koproporphyrin ähnlichen. Da embryonales Hämin jedoch der III. Isomere angehört, andererseits als Ort der Häminsynthese die Erythroplasten angesehen werden, hielten sie es für wahrscheinlich, daß Protoporphyrin embryonal als Aufbaustoff bei der Blutfarbstoffsynthese gebildet würde, und wir müssen vorläufig auch annehmen, daß nicht allein Protoporphyrin III, sondern ebenso Porphyrine I in Erythroplasten entstehen. Allerdings ist anzunehmen, daß sowohl Aufbau wie Bedeutung der Porphyrine I als Organporphyrine eine vom Hämin III-Stoffwechsel völlig gesonderte und selbständige sei. Physiologisch erscheint es zudem nicht gut vorstellbar, daß embryonal-endogen Stoffe in solchem Umfang gebildet würden, die biologisch als wertlos und lediglich als chemischer Atavismus aufzufassen seien, zumal auch in einfachst gebauten Lebewesen bisher kein Hämin I nachweisbar war. Eher könnte vielleicht gerade für Zellwachstum und Differenzierung, vor allem als Stoffwechsel-Oxydationskatalysator den Porphyrinen Bedeutung zukommen. Diese geschilderte starke endogene Porphyrinbildung,

die sowohl an dem Auftreten von Porphyrinen im Serum [BORST (9), FIKENTSCHER (50)], als auch dem relativ hohen Porphyringehalt embryonaler roter Blutkörperchen nachweisbar wird, wobei das Koproporphyrin im Fruchtwasser wohl embryonal ausgeschieden wird, ändert sich nach Abschluß der intrauterinen Entwicklung insofern grundlegend, als im Organismus des Neugeborenen sich die Verhältnisse im Porphyrinstoffwechsel ziemlich schnell denen des Erwachsenen angleichen. Eine ähnliche Umstellung läßt sich ja auch für den Hämoglobinstoffwechsel beobachten, wobei das fetal und vermehrt gebildete laugenresistentere Hämoglobin durch das laugenempfindlichere des extrauterinen Stoffwechsels ersetzt wird [HAUROWITZ (98)]. Bei dem besonders schnellen Verlauf dieser physiologischen Pigmentersetzung, dem sogenannten Icterus neonatorum, findet sich eine besonders ausgeprägte Porphyrinurie. Aber auch ohne Auftreten von Gelbsucht konnten sowohl HEROLD (107) wie FIKENTSCHER (50) beim Neugeborenen außerordentlich hohe Werte des ätherlöslichen Porphyrinanteils im Harn des Neugeborenen bemerken.

Der normale menschliche Porphyrinstoffwechsel. Seitdem GARROD (87) auch bei Stoffwechselgesunden erstmalig Porphyrin im Harn nachweisen konnte, ist durch eine große Zahl von Untersuchern festgestellt worden, daß eine kleine Porphyrinmenge physiologisch täglich gebildet und ausgeschieden wird, ferner aber auch, daß diese Porphyrine nicht einheitlicher Natur sind. Neben die Anschauung, daß Porphyrine als Hämoporphyrine [SCHREUS und CARRIÉ (158)] aus dem Blutfarbstoff durch Enteisung in der Leber entstünden, wurde schon von H. GÜNTHER (95, 96) der Magen-Darmkanal als eine der Porphyrinbildungsquellen erwogen. Untersuchungen H. FISCHERS (60, 61, 71, 72, 74), HAUROWITZ' (99), PAPENDIECKS (150), SCHUMMS (167—173) ergaben schon physiologisch im menschlichen Stuhl das Auftreten verschiedener Porphyrine, deren Gesamtmenge die des Harnporphyrins weit übertraf. Da H. KÄMMERER (127) durch Verimpfung von Stuhlbakterien auf Blutbouillon bei alkalischer Reaktion erstmalig Porphyrinbildung erreichte, nach HOAGLAND (114) eine solche selbst bei steriler Autolyse aus Blut entstehen kann, lag die Frage nahe, ob nicht überhaupt die geringen Harnporphyrinmengen der Nahrung entstammten [KÄMMERER (123)]. Es kommt hinzu, daß auch bei völligem Fehlen von Fleisch, Blut und Gemüse eine völlig porphyrinfreie Nahrung nicht denkbar ist. KÄMMERER (124) und GÜRSCHING, ebenso HIJMANS v. BERGH (110—112) stellten in fast allen tischfertigen Nahrungsmitteln, Kartoffeln, Mehlen, Milch und Brot, besonders nach längerer Fäulnis, Rotfluorescenz als Zeichen der Porphyrin-anwesenheit fest. Als Porphyrinbildner kommen auch hier vor allem Cytochrome und Hämine in Frage. Das durch Eisenverlust aus Hämin entstehende *Protoporphyrin* [KÄMMERER-P., Hämaterinsäure SCHUMMS (74)], ist jedoch nicht allein enteral nachweisbar, sondern auch in den roten Blutkörperchen. BORST und KÖNIGSDÖRFFER (9) nehmen an, daß es hier als eine Art Transportporphyrin das Hämoglobin verdränge. Ob dieses Protoporphyrin der Erythrocyten der Nahrung entstammt oder, wahrscheinlicher, endogen in Spuren im Hämstoffwechsel gebildet wird, ist nicht sicher zu entscheiden. Nach experimentellen Untersuchungen HIJMANS v. BERGHs (208) soll die Leber fähig sein, enteral resorbiertes Protoporphyrin, das durch seine Fähigkeit, stark für Licht zu sensibilisieren, recht giftig ist, in weniger giftiges Koproporphyrin umzuwandeln und somit zu entgiften. Nach BOAS (6, 209) soll im Harn zuweilen Protoporphyrin

vorkommen. Im Blutserum (190, 191) ist es lediglich von VIGLIANI einmalig bei Bleischumpfniere gefunden worden, im übrigen läßt sich im Serum bei Leberstörungen bisher nur Koproporphyrin sicher feststellen. Im Stuhl tritt Protoporphyrin besonders reichlich bei Darreichung häminreicher Nahrung, Blut, Fleisch, Organe usw. auf. Jedoch ist auch bei völlig vegetabilischer Ernährung, selbst bei Mehlspeisen, das Entstehen von Protoporphyrin aus Cytochromen, Häminen, selbst aus Darmbakterien nicht ganz auszuschließen, so daß der Befund von Protoporphyrin bei länger dargereicher vegetabilischer Kost eine okkulte Blutung nicht völlig beweist, wenn auch wahrscheinlich macht. Eigenartigerweise scheint die Protoporphyrinbildung aus Blut durch Darmbakterien von der Gewöhnung der Stuhlsynergismen, Hämin abzubauen, abhängig zu sein, so daß diese Bakterien erst einige Tage nach Beginn etwa einer Magenblutung die stärkste Fähigkeit zum Abbau des Blutfarbstoffes entwickeln. BOAS (5, 6) verwendet zur Sicherung des Protoporphyrinnachweises außer der spektroskopischen Kontrolle noch die Überführung in die Form des Eisensalzes [nach ZALESKI (203)]. *Deuteroporphyrin* (76) wird neben Protoporphyrin und Deuterohämin in benzidin-positiven Stühlen beobachtet. Nach BOAS (5, 6) soll es für okkulte Blutung beweisender sein als der Protoporphyrinbefund. Nachweis: spektroskopisch, nach Löslichkeit in Chloroform und HCl-Konzentration (HCl-Zahl) als Eisensalz.

Ein weiteres chloroformlösliches Saproprophyrin „D“, das spektroskopisch dem Koproporphyrin ähnelt, aber durch seine Chloroformlöslichkeit von diesen geschieden wird, gibt [SCHUMM (168)] keine Spektralprobe. Die HCl-Zahl beträgt 0,4. Spektroskopisch: 25% HCl; Hauptstreifen I: 591,5; III 548,5. Während die chloroformlöslichen Porphyrine im Stuhl des Menschen anscheinend vor allem der Nahrung entstammen, und bei häminarmer Kost normalerweise völlig fehlen, bleibt *Koproporphyrin* ständig nachweisbar.

Dieses *Koproporphyrin* konnte nicht allgemein auf eine Entstehung vom Ätioporphyrin III zurückgeführt werden. Da es nun auch bei häminarmer Ernährung, im Gegensatz zu den chloroformlöslichen Sterkoporphyrinen in großer Menge ausgeschieden wird, lag es von vornherein nahe, es als endogen gebildetes Porphyrin anzusprechen. Als seine Hauptausscheidungsstätte hat die Leberzelle zu gelten, während die Nieren nur ein recht geringer Bruchteil der mit der Galle ausgeschiedenen Mengen passiert. Der Hauptteil der in der Galle nachweisbaren Porphyrine besteht daher aus Koproporphyrin. Die Größe der Gallenporphyrinausscheidung konnten wir bis etwa 0,4 mg innerhalb 24 Stunden berechnen. Die Koproporphyrinkristallisationen ergaben beim Menschen im Stuhl [Watson, Gelbsucht, hämolytischer Ikterus, Perniciosa (197)] das Vorliegen von Koproporphyrin I, wenngleich in krankhaften Fällen. Andererseits hat jedoch FINK (55) auch aus normalem menschlichem Harn Koproporphyrin I kristallin dargestellt. Da eine solch große Porphyrinmenge der I. Isomere unmöglich aus der Nahrung stammen kann, haben wir, erst recht im Hinblick auf die Porphyrinentstehung bei Porphyrien mit einer erheblichen endogenen Porphyrinbildung zu rechnen. Daß natürlich auch in der Nahrung des Menschen Koproporphyrin I in Spuren enthalten sein mag, bedarf weiter keiner Erwähnung. Eigenartigerweise ist das Vorkommen eines vom Hämin ableitbaren Koproporphyrin III bisher lediglich im Harn bei Bleivergiftung des Menschen von GROTEPASS (94), neuerdings auch bei Blutzerfall nach Salvarsan

von SCHREUS (210) experimentell beim Kaninchen von DUESBERG (46) nachgewiesen worden. Dagegen ist das Vorkommen von Koproporphyrin III beim Gesunden noch nicht gesichert, was vielleicht mit seiner schlechten Krystallisierbarkeit zusammenhängt. Wir haben daher auch für den Porphyrinstoffwechsel des Gesunden, sowie für seine sekundären Störungen, vorläufig mit dem Dualismus der beiden Porphyrinisomeren zu rechnen.

Der Nachweis des gewöhnlich nur in Spuren beim Gesunden vorkommenden *Uroporphyrins* gestaltet sich (s. S. 97) aus methodischen Gründen am schwierigsten. Da es ideal harnfähig ist, konnte es bisher nur im Harn aufgefunden werden. Gerade seinem Auftreten kommt bei den Porphyrien besondere Bedeutung zu. Auf Grund einer größeren Zahl von Uroporphyrinkrystallisationen bei akuten Porphyrien hat neuerdings WALDENSTRÖM (193, 194) die cutane Porphyrie im Falle PETRY als eine Störung der Porphyrinbildung der I. Isomere aufgefaßt, während er gegensätzlich die Fälle der akuten Porphyrie als eine massenhafte Bildung von Porphyrin III ansah. Ein ähnlicher Befund von Porphyrin III ist neuerdings auch von MERTENS bei akuter Porphyrie erhoben worden, während ein von uns beobachteter Fall von akuter Porphyrie (H. FISCHER) Uroporphyrin I ausschied.

Der Chlorophyllabbau beim Menschen, der theoretisch ebenfalls zum Auftreten von Porphyrinen der III. Isomeren führt, bringt enteral nach Untersuchungen H. FISCHERS jedoch Abbauprodukte hervor, die von den gewöhnlichen völlig verschieden sind. Aus menschlichem Vegetarierstuhl erhielten H. FISCHER und HENDSCHEL (65—69) Probophorbid, aus Kaninchenkot Chlorin, aus Schafskot sogenanntes Phylloerythrin und Probophorbide. Nach H. FISCHER geht der Abbau der Chlorophylle bei höheren Tieren und beim Menschen derart vor sich, daß nach Abspaltung des Mg-Kernes Phytol und Methoxyl, dann eine COOH-Gruppe abgespalten wird. Als Abbauporphyrine der Chlorophylle sind auch Phyllo-Pyrro-Rhodoporphyrine anzusehen. Der Befund von Phylloerythrin in Rindergallensteinen [H. FISCHER und R. HESS (68)] machte schon wahrscheinlich, daß auch im Chlorophyllstoffwechsel die Abbauporphyrine mit der Galle den Körper verlassen. Eigene Untersuchungen am Gallenfistelkranken ergaben nun, daß unter spinatreicher Kost solche Chlorophyllabkömmlinge mit der Galle ausgeschieden werden, daß also auch im Chlorophyllstoffwechsel der Leber eine große Bedeutung zukommt. Alle bisher bekannten Chlorophyllabbausubstanzen erleiden jedoch im menschlichen Körper keine solche Umwandlung, die einen Übergang von Chlorophyllen in physiologisch-endogene Porphyrine wahrscheinlich macht, obwohl diese Möglichkeit theoretisch durchaus besteht.

Quantitative Porphyrinbestimmungen können spektrocolorimetrisch [SCHREUS und CARRIÉ (158), HEROLD, LAGEDER (130), FROBOESE (85) u. a.], oder mittelst der Luminiscenzintensitätsmessung [HIJMANS v. BERGH und GROTEPASS (109), J. BRUGSCH (14, 15), FIKENTSCHEK und FRANKE (52, 53), VIGLIANI (188), VANOTTI (186) u. a.] vorgenommen werden. Meist handelt es sich um Harnporphyrinbestimmungen. Gerade zur Erfassung der gesamten Porphyrinausscheidung, worunter wir die Porphyrinausscheidung durch Harn und Stuhl verstehen, genügt die quantitative Bestimmung der Harnporphyrine nicht, sondern bedarf der ergänzenden Feststellung der Sterkoporphyrinausscheidung auf längere Zeit, um über die tatsächliche Ausscheidung urteilen zu können. Die im Harn

bei gesunden Menschen nachweisbaren Porphyrinmengen werden, ohne Berücksichtigung der Nahrung, wie folgt angegeben:

1. SCHREUS und CARRIÉ (158) spektrocolorimetrisch: 5—100 γ .
2. HIJMANS VAN BERGH (109) fluorometrisch = 10 γ (bis 100 γ ?).
3. FIKENTSCHER und FRANKE (53) fluorometrisch-stufenphotometrisch bis 30 γ .
4. THIEL (181, 182) colorimetrisch zwischen 0—100 γ etwa 55 γ (korrigiert).
5. VIGLIANI (188) fluorometrisch-stufenphotometrisch 15—30 γ nicht über 50—60 γ .

Die Beobachtung der starken Abhängigkeit der Harnporphyrinausscheidung von der Porphyrinzufuhr in der Nahrung machte jedoch die Untersuchung der Harn- und Stuhlporphyrinausscheidung bei porphyrinärmer Kost notwendig, um derart die endogen gebildeten, unabhängig von der Nahrung den Körper verlassenden Porphyrinmengen bestimmen zu können. Nach eigenen Untersuchungen beträgt die dieserart feststellbare endogene Porphyrinausscheidung beim Gesunden nicht mehr als 40—50 γ = 0,04—0,05 mg Koproporphyrin im Harn, etwa 0,15—0,4 mg Porphyrin (Koproporphyrinfluoreszenz) im Stuhl.

Nach FRANKE und FIKENTSCHER (89) besteht eine individuelle Abhängigkeit der Porphyrinbildung von Pigmentreichtum des Untersuchten. Auch stärkere Muskeltätigkeit scheint Porphyrinvermehrung zu bedingen. Zweifellos ist eine große Abhängigkeit der Porphyrinausscheidung durch Stuhl und Harn vor allem von der Nahrung nachzuweisen. Bei Genuß porphyrinhaltiger und porphyrinbildender Nahrungsmittel verstärkt sich schon beim Gesunden die Porphyrinurie ganz deutlich. Eine enterale Porphyrinresorption machten schon H. FISCHER mit HILMER (70) als ihre Ursache wahrscheinlich, indem sie durch perorale Eingabe von 1 mg Koproporphyrin schon deutliche Harnporphyrinvermehrung erzielten, wir selbst konnten dies außer bei Kopro- auch bei Deuteroporphyringabe beobachten. Die durch exogene Porphyrine hervorgerufene Zunahme der Harnporphyrinausscheidung läßt sich jedoch beim Gesunden nicht über eine gewisse Grenze steigern, die bei nicht zu porphyrinreicher Kost etwa 80 γ = 0,08 mg beträgt, während die Stuhlporphyrinmengen gewöhnlich 1 mg nicht weit übersteigen. *Der Gesamt-Porphyrinstoffwechsel des Gesunden besteht demnach aus einem endogen gebildeten Anteil, der als endogene Porphyrinausscheidung bei porphyrinärmer Kost ermittelt wird und einem durch exogene Porphyrine bedingten, der rechnerisch als die Differenz zwischen Gesamtporphyrin- und endogener Porphyrinausscheidung von der Art und Menge der mit der Nahrung zugeführten Porphyrinbildner abhängig ist.* Es ist daher vorstellbar, daß bei Verabreichung hämin- und porphyrinreicher Kost enteral resorbierte Porphyrine unter Übertritt aus dem Portalblut in den großen Kreislauf gelangen, während ihr Hauptteil mit der Galle ausgeschieden wird und schließlich durch die Nieren den Körper wieder zu verlassen. Ähnliche Steigerungen im Sinne alimentärer Urobilinurie sind uns ja gut bekannt (133). Eigenartigerweise ist es bisher noch nicht gelungen, ein Koproporphyrin III im Harn des Gesunden als Ausdruck des Übertrittes exogener Porphyrine in den großen Kreislauf und ihrer Entfernung durch die Nieren aufzufinden. Diese Porphyrine müssen ja als alimentäre größtenteils Häminabkömmlinge sein und eine Umwandlung der III. Porphyrin-isomere in die I. ist nach H. FISCHER nicht vorstellbar. Von verstärkendem Einfluß auf die Porphyrinurie ist [FRANKE und FIKENTSCHER (83)] ferner eine speckreiche Nahrung, dagegen sind Chlorophylldarreichungen auch nach eigenen

Untersuchungen ohne jeden Einfluß auf die Ausscheidung der gewöhnlichen, mit 5% HCl extrahierbaren Porphyrine. Unter Spinatdarreichung etwa lassen sich aus dem Stuhl lediglich große Mengen von Chlorophyllabbauprodukten gewinnen und Sterkophorbide sogar gut fluorometrisch-vergleichend quantitativ bestimmen, während im Harn neben der Bildung roter Farbstoffe (92, 129, 115, 176) höchstens Spuren rotfluoreszierender Chlorophyllabbauprodukte nachweisbar sind. Eine erhebliche Bedeutung für die Entfernung von Porphyrinen durch die Nieren scheint der Säure-Basenhaushalt zu besitzen. So beobachteten SCHREUS und POUILLAIN (157) bei bleivergifteten Kaninchen unter saurer Haferernährung eine erheblich stärkere Porphyrinausscheidung als bei alkalischer Grünfütterkost.

Der endogene Anteil der Porphyrinausfuhr durch Stuhl und Harn wird unabhängig von der Nahrungszufuhr auch bei sehr eingeschränkter Nahrungsaufnahme, selbst im Hunger aufrechterhalten. Allerdings ist der Organismus in solchem Falle anscheinend in der Lage, den Porphyrinverlust etwas zu verkleinern, so daß die dann feststellbaren Porphyrinmengen zwar etwas geringer werden, aber zumindestens im Stuhl gut nachweisbar bleiben. Eine Änderung dieses Verhaltens ist erst dann zu erwarten, wenn etwa final hämin-porphyrinreiche Körperbestandteile eingeschmolzen werden. In solchem Falle können die Porphyrinwerte sogar abnorm hohe Werte erreichen.

Die physiologische Bedeutung der beim gesunden Erwachsenen auffindbaren Porphyrine ist bisher noch recht wenig geklärt. Da auch hier ein dem Uro- oder Koproporphyrin I entsprechendes Hämin I nicht auffindbar war, kommt lediglich der Aufbau aus niederen Bausteinen, Pyrrolen, vorläufig in Frage. BORST und KÖNIGSDÖRFFER (8, 9) sehen die Erythroplasten als Porphyrinbildner an, in gleichem Sinne auch für das Protoporphyrin als Aufbauprodukt des Hämins, während besonders SCHREUS beim Erwachsenen die Leber als Bildungsstätte der Hämoporphyrine (155) bezeichnet. Aber auch hiermit ist über die physiologische Bedeutung dieser Porphyrine nichts ausgesagt, die Knochenbildung und Verkalkung spielt beim Erwachsenen gewöhnlich nur eine sehr geringe Rolle, dagegen wissen wir durch die Klinik der cutanen Formen der Porphyrie, welch starke Wirkung diese Stoffe als Photooxydationskatalysatoren ausüben können. BORST und KÖNIGSDÖRFFER (9) erörterten deswegen schon, ob nicht gerade Protoporphyrin neben Oxyhämin und Cytochrom die physiologische Rolle eines Atmungskatalysators einnimmt, und in den Organen ein O_2 -Oxydationspotential von Gewebshämin zum Porphyrin bestünde. Vor allem bei ihrer photodynamischen Wirksamkeit (128, 177) könnten hier selbst für den gesunden Organismus Beziehungen zur Lichtempfindlichkeit der Haut bestehen. Schon PERUTZ (151), später auch CARRIÉ (21) konnten am Kaninchen zeigen, daß bei verstärkter Porphyrinurie durch Sulfonal gleichzeitig eine deutliche Zunahme der Lichtempfindlichkeit auftrat. Ähnliches beobachteten SCHREUS und CARRIÉ auch bei der Bleivergiftung.

Da nach HAUSMANN (100) Pigmente einen guten Schutz gegen Photosensibilisierung in der Haut bilden, wäre die größere Porphyrinausscheidung stärker pigmentierter Menschen als unpigmentierter physiologisch gut verständlich. Einen Zusammenhang zwischen verschiedenen allergischen und verwandten Zuständen der Haut, wie Urticaria, Ekzem und Neurodermitis und einer gesteigerten enteralen Porphyrinresorption erwog schon KÄMMERER (122). Auch

für die Entstehung der *Hydroa vaccini*forme wird ja oftmals Porphyrin ursächlich angeschuldigt, und GOECKERMANN, OSTERBURG und SHEARD (93) nehmen sogar an, daß Porphyrine sowohl das *Eczema solare*, wie das *Hydroa* auszulösen imstande sind. Aber gerade beim *Hydroa* ist oftmals der Porphyrinnachweis nicht möglich gewesen, und es kommt bei dieser Erkrankung zum Ausdruck, wie sehr andere Faktoren, mangelnde Lichtgewöhnung, Avitaminose, unbekannt, selbst exogene Sensibilisatoren, verminderte Ausbildung lichtabsorbierender Eiweißkörper, vor allem Cystins [MIESCHER (143)] in der Haut ursächlich zu bedenken sind. Immerhin dürften ganz allgemein zwischen Pigmentbindung und Porphyrinstoffwechsel recht enge Beziehungen bestehen, man erinnere sich auch des bei *Porphyria congenita* beobachteten braunen Eiweißpigmentes, das schon von H. FISCHER (81) als Schutzpigment gegen die photodynamische Wirkung aufgefaßt wurde. Für die Entstehung der Porphyrinurie bei Pellagra wird von MASSA Leberschädigung durch Vitaminmangel als verantwortlich (134) angesehen.

Durch Hämatorporphyrinjektionen hervorgerufene Sensibilisierungen für Licht unter dem Bilde der mehr oder minder schwer verlaufenden Lichtkrankheit (101, 120) haben bei den sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels kein Gegenstück. Erwähnt seien die Versuche K. REITLINGERs und KLEEs (152), die experimentell die Darmwirkung der Porphyrine untersuchten. Vor allem Hämato-Kopro- und Protoporphyrin hatten auf den Darm eine erregende Wirkung, wobei Koproporphyrin selbst in einer Verdünnung von 1 : 25 000 den bewegungslosen Darm noch mitunter zu rhythmischer Bewegung brachte. Es wäre daher eine physiologische Wirkung der enteralen Porphyrine auf die Darmmotorik und Peristaltik nicht ausgeschlossen, ob allerdings die bei Porphyrie auftretenden Spasmen als die Folge der Bildung und Resorption von Porphyrinen anzusehen sind, sei dahingestellt.

Physiologische Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei der Frau sind Menstruation und Schwangerschaft. Schon bei akuten Porphyrien fallen Anfang der Krankheitserscheinungen und Menstruationsbeginn nicht selten zusammen [WEISS (199)]. Auch beim Gesunden läßt sich kurz vor Eintritt und während der Blutungen eine Steigerung der Porphyrinurie beobachten, die sich wohl teils durch die während dieser Zeit stattfindenden Veränderungen im Blute, teils aber auch durch vegetativ-hormonale Beeinflussung des Porphyrinstoffwechsels erklärt. Untersuchungen der Porphyrinausscheidung während der Schwangerschaft einer großen Zahl von Schwangeren bei eingestellter Kost ergaben nach FIKENTSCHER (50), daß besonders während des ersten und letzten Drittels der Gravidität eine Häufung erhöhter Porphyrinurie sich einstellt, die klinisch wohl mit der besonders starken Stoffwechsel-Leberbelastung während dieser Monate (*Hyperemesis*, *Eklampsie* u. a.) erklärt werden kann. CARRIÉ und HEROLD (22) allerdings fanden gegen Ende der Gestationszeit trotz erhöhten Erythrocytenzerfalls eine Porphyrinverminderung im Harn, wobei sie annehmen, daß zu dieser Zeit das nicht nachweisbare Porphyrin auf den Foet übergeht.

Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Blut und Gewebszerfall.

Wenn nach Ansicht H. FISCHERs (80) der normale Weg der Bilirubinbildung nicht über das Protoporphyrin als Zwischenstufe führt, so ist damit noch immer die Möglichkeit gegeben, daß auch für den gesunden Organismus andere Wege

des Häminabbaues und somit auch der Porphyrinentstehung offen stehen. Dies muß erst recht für einen qualitativ und quantitativ gestörten, krankhaften Hämoglobinstoffwechsel gelten. Lediglich der Nachweis, daß die ausgeschiedenen Porphyrine als endogen entstandene der I. Isomere angehören, würde ein Entstehen aus dem Hämin III des Blutfarbstoffes vorläufig unerklärlich machen. In diesem Sinne machen die Befunde von WATSON (197) von Koproporphyrin I im Stuhl von Perniciosakranken und solchen mit hämolytischem Ikterus, für diesen Teil der Porphyrine Häminogenese chemisch unvorstellbar. Andererseits ist bei Bleivergiftung im Harn und neuerdings von SCHREUS bei Salvarsanblutzerfall durch Fluoreszenzkurve das Auftreten von Koproporphyrin III nachgewiesen worden, so daß wir damit rechnen dürfen, daß in den Ausscheidungen von Kranken bei Blut- und Gewebszerfall außer der I. auch die III. Isomere auftritt.

Während man früher auf Grund der Versuche von TH. BRUGSCH (16—18), der den Übergang subcutan injizierten Hämatins in Gallenfarbstoff quantitativ verfolgen konnte, letzthin von DUESBERG (44) mit Hämoglobin gleichsinnig wiederholt, die Bilirubinbildung als Maß des Blutzerfalles ansah, haben gerade diese Berechnungen des Blutumsatzes aus den ausgeschiedenen Urobilinnengen wegen ihrer außerordentlich hohen Werte zur Kritik Anlaß gegeben. Derart wurde etwa der tägliche Blutzerfall bei BIERMER-Anämie auf 30—40% des Gesamtblutes berechnet (ASBY). Schon aus diesen Gründen sind deshalb die Hämine der Muskulatur und Gewebe zur Berechnung mitherangezogen worden, wobei allein die Berücksichtigung des Myoglobins eine Vermehrung des abbaufähigen Häminoglobins um 10—20% ergibt [WHIPPLE (201), HEILMEYER (207)]. Aber auch andere Wege des Häminabbaus sind denkbar. Das Hämatin (Protoxyhämin) SCHUMMS (163, 166) wird bei perniziöser Anämie, Gasbrandsepsis, Tubar gravidität, Malaria, CO- und Bleivergiftung, bei akuter, gelber Leberatrophie und auch bei kongenitaler Porphyrie im Blut nachweisbar. In Fällen also, wo eine vermehrte Porphyrinbildung besteht oder wenigstens wahrscheinlich ist. Injektion von Hämatin [DUESBERG (44)] ergaben experimentell weder Abbau zu Bilirubin, noch zu Porphyrin. Ebensowenig ist über den weiteren Abbau des bei chemischen Vergiftungen (Nitrite, Chromate usw.) entstehenden Methämoglobins oder des Sulfhämoglobins bekannt, abgesehen davon, daß sie in großen Mengen unverändert durch die Nieren ausgeschieden werden. In einem Fall von Methämoglobinurie konnten wir weder eine Erhöhung der Porphyrin- noch der Bilirubinbildung beobachten, während VIGLIANI (189) Protoporphyrin nachwies. BINGOLD (3, 4) verlegt den Abbau menschlichen Blutes in die Nieren, in denen das Hämoglobin, nach Entfernung der Katalase peroxydartig abgebaut werden soll; HEILMEYER (106) hat darauf hingewiesen, daß der ammoniumsulfatfällbare Teil der Harnfarbstoffe bei allen Erkrankungen mit gesteigertem Blutzerfall, auch experimentellen Hämolysen vermehrt sei, umgekehrt bei Aderlaßanämien eine deutliche Verminderung dieser Farbstoffe eintrete (149). Dieser ammoniumsulfatfällbare Teil der Harnfarbstoffe besteht nach HEILMEYER aus etwa 0—1% Urobilin, 0—15% Uroerythrin und 50—74% Urochrom B. Einen dem Urochrom „B“ ähnlichen chemischen Körper stellte NOTHAAS (148) durch H₂O₂-Abbau aus Hämoglobin dar und nannte ihn Hämurochrom. Abgesehen von der Annahme BORSTs und KÖNIGSDÖRFFERs (8), daß Protoporphyrin im Häminaufbau entsteht, ist auch das Auftreten kleiner Abbauporphyrin-

mengen im normalen Häminabbau vorstellbar. In Weiterführung von Versuchen ASHERS (1) ließen SCHREUS und CARRIÉ Blutfarbstoff durch Leberbrei (20, 160, 161, 158, 156) abbauen und zeigten, daß bei saurer Reaktion vornehmlich Protoporphyrin, bei alkalischer mehr Gallenfarbstoff gebildet würde, dies soll durch ein Ferment, die Hämasase, geschehen. Experimentell beobachteten sie nach Hämininjektion beim Kaninchen Koproporphyrinvermehrung im Harn. Neben dieser Art der Porphyrinentstehung wäre allerdings auch vorstellbar, daß der Häminabbau zu Porphyrin III stets dann als Nebenweg beschritten wird, wenn chemische Veränderungen am Häminmolekül die einfache Ringöffnung zum Bilirubin verhindern, wobei natürlich auch physikalische Zustandsänderungen (p_H , Kolloide usw.) Bedeutung gewinnen. Es ist aber bei der Mannigfaltigkeit des Porphyrinstoffwechsels nicht möglich, jede Porphyrinurie bei Anämien mit erhöhtem Blutbilirubinspiegel ohne weiteres auf Häminzerfall zu Porphyrin III zurückzuführen.

Die bei Anämien im Gefolge von Magen-Darmblutungen auch bei porphyrin- armer Kost, also endogen krankhaft vermehrte Porphyrinausscheidung durch Stuhl und Harn, ist sicher enteral und häminogen zu erklären. Das enteral vor allem durch bakteriellen Synergismus gebildete Proto- oder Deuteroporphyrin gelangt nach seiner Resorption in die Leber, wo sich bei guter Leberzellfunktion Um-Abbau und Ausscheidung als Gallenporphyrin vollzieht. Man trifft, wie unsere quantitativen Untersuchungen ergaben, bei solchen Blutungen außerordentliche große Porphyrinmengen vor allem im Stuhl an. Sie bestehen im Stuhl aus Protoporphyrin und dem [BOAS (5, 6)] für okkulte Blutungen, besonders kennzeichnende Deutero-, Pseudokopro- und auch etwas Koproporphyrin. Während die Sterkoporphyrinmengen mehrere Milligramm bei porphyrin- armer Kost betragen können, sind auch die Harnporphyrinwerte derart kennzeichnend erhöht, daß man schon aus einer stark positiven Schnellporphyrinprobe (13) den Verdacht auf Magen-Darmblutung klinisch schnell stützen kann. Die Größe der Harnporphyrinausscheidung hängt außer der Menge der enteral entstandenen und resorbierten Porphyrine vor allem von der Tätigkeit der Leberzelle ab; wird die Ausscheidung der Porphyrine in die Galle durch Behinderung des Gallenabflusses oder der Gallensekretion erschwert, treten nunmehr große Porphyrinmengen in den großen Kreislauf über und gelangen als Harnporphyrine zur Ausscheidung. Außergewöhnlich starke Porphyrinurie konnten wir während des Auftretens einer Magenblutung bei einem Bleikranken wahrnehmen. Es liegt nahe, zu vermuten, daß infolge Blei- einwirkung die Leberzelle resorbierte Hämine und Porphyrine nicht mehr in der normalen Weise ab- und umbauen kann, wobei SCHREUS (155) zeigen konnte, daß Zusatz von Blei zu Hämoglobin die Bilirubinbildung durch Leberbrei zugunsten der Protoporphyrinentstehung verhindert.

Während für die bei Magen-Darmblutung gebildeten Porphyrine, soweit sie enterale sind, eine Herkunft aus dem Blutfarbstoff ohne weiteres angenommen werden darf, ist dies für die hämolytischen Ikterusformen schwieriger. Es ist bei der nahen Verwandtschaft zwischen Hämin und Porphyrin naheliegend, den Befund des vermehrten Harnporphyrins beim Icterus neonatorum in direkten Zusammenhang mit dem physiologisch vermehrten Hämoglobinabbau des Neugeborenen zu bringen [FIKENTSCHER (50), SCHREUS und CARRIÉ (158)]. Da aber WALDENSTRÖM (194) das Koproporphyrin des Meconiums als I. Isomere

angibt, embryonales Hämin aber der III. Isomere angehört, ist es fast nahelegend, einen Teil des im Harn Neugeborener ausgeschiedenen Porphyrins als ebenfalls der I. Isomere zugehörig anzunehmen, für diesen Teil des Harnporphyrins wäre allerdings eine Hämingenese chemisch schwer annehmbar. Gleichermassen gelang es auch beim hämolytischen Ikterus des Erwachsenen noch nicht, ein Porphyrin III nachzuweisen, sondern WATSON stellte aus dem Stuhl solcher Kranker lediglich die I. Isomere des Kotporphyrins dar. So sehr man klinisch daher auch geneigt wäre, die bei endogenem Blutabbau entstehenden Porphyrine auf eine Hämingenese zurückzuführen, so wenig ist dieser Beweis bisher chemisch gelungen. Aber auch dann, wenn es gelingt, den Abbau zu Porphyrinen chemisch beim hämolytischen Ikterus nachzuweisen, ist doch die Porphyrinbildung bei diesem mengenmäßig keinesfalls eine derartige, daß es möglich wäre, den Abbau zu Porphyrin III als den normalen Weg des Blutabbaus anzusprechen.

Untersucht man bei Kranken mit perniziöser Anämie im typischen floriden Stadium vor Beginn der Leberbehandlung die Porphyrinausscheidung durch Harn und Stuhl bei porphyrinärmer Kost, so findet man die endogene Porphyrinausfuhr deutlich erhöht, wobei die Stuhlporphyrinwerte oft auffallend höher liegen als die des Harns. Belastet man einen Perniciosakranken mit porphyrinreicher Kost (Blut, Fleisch, Organe), pflegt oft vor allem die Sterkoporphyrinbildung sehr stark zuzunehmen. Bei der bekannten, krankhaften Darmflora der Perniciosakranken, die zur Dünndarmbesiedlung mit Bakterien führt, liegt es nahe, eine starke enterale Porphyrinbildung durch Darmbakteriensynergismus für den exogenen Anteil der Gesamtporphyrinausscheidung anzunehmen. Mit der Besserung des Blutbildes und der Bildung normaler roter Blutkörperchen sinken zusammen mit den Urobilin- auch die Harnporphyrinwerte auf die normalen ab [THIEL (181)]. Allerdings kann bei Zufuhr porphyrinreicher Kost unter der Leberbehandlung die exogene enterale Bildung diese Stoffe, wohl infolge der veränderten Darmflora, noch eine sehr große sein. Dagegen gehen die endogenen Sterkoporphyrine, gleichsinnig dem Harnporphyrin unter Leberbehandlung, ebenfalls auf normale Mengen zurück.

Die Herkunft dieses endogen gebildeten Porphyrins aus zerfallendem Hämoglobin ist schon so lange erwogen worden, als überhaupt das Auftreten krankhaft vermehrten Porphyrins bei Perniciososa bekannt ist [H. FISCHER und HILMER (69)]. Als Stütze dieser Anschauung ist der starke Porphyrinreichtum des Knochenmarks bei dieser Erkrankung angesehen worden, während besonders DUESBERG (46) annahm, daß es im Aufbau entstünde, wobei es durch eine dysregeneratorische Funktionsstörung des Häminaufbaus im Knochenmark Perniciosakranker auftreten sollte. Für einen engen Zusammenhang zwischen endogenem Porphyrin- und Häminstoffwechsel spricht klinisch auch der Befund einer abnorm niederen Porphyrinausscheidung bei aplastischer Anämie. Dagegen erlaubt der starke Eisengehalt von Knochenmark, Leber, Milz von Perniciosaleichen noch keinen sicheren Schluß, ob die Bildung von Porphyrin III durch das Mißlingen der Fe-Einfügung in das Protoporphyrin bei der Zusammenfügung von Pyrrolen im Häminaufbau oder sekundär durch Fe-Verlust aus dem Hämin erfolgt. Der Befund von Koproporphyrin I im Kot von Perniciosakranken (WATSON) macht allerdings für diesen kristallisierten Porphyrinanteil Entstehung aus Hämin unmöglich, und er wäre allerdings nur durch vermehrte Bildung als Aufbau-porphyrin unter Auftreten embryonaler Verhältnisse im Knochenmark erklärbar

[BORST-KÖNIGSDÖRFFER (9)], da seine Häminabkunft nach unseren chemischen Vorstellungen nicht denkbar ist.

Zur Frage, ob Porphyrine III im Auf- oder Abbau des Hämins entstehen, dienten vor allem Untersuchungen der Porphyrinausscheidungen bei Blutungsanämien mit Verlust der Blutabbaustoffe vom Typ der Aderlaßanämie, bei denen eine schnelle Neubildung roter Blutkörperchen einen schnellen Aufbau des normalen Blutfarbstoffs erforderlich macht. Bei Aderlaßanämie wurde schon von THIEL (181), VIGLIANI (188) festgestellt, daß im Harn keine Vermehrung dieser Stoffe nachweisbar sei. Wir selbst fanden, daß auch im Stuhl, ebenso wie im Harn keine stärkere Porphyrinausfuhr sichtbar wird. Dies spricht klinisch dagegen, daß der normale Blutaufbau zum freien Auftreten größerer Porphyrinmengen führt; denn falls im intermediären Häminaufbau größere Mengen Protoporphyrins frei gebildet würden, mußte man gerade bei sekundären Blutungsanämien mit völligem Verlust der Blutabbaustoffe eine Vermehrung der Porphyrine erwarten, zumal der nur langsam erfolgende Ersatz des Hämoglobins in den an sich viel schneller regenerierten Erythrocyten die Ursache der Entstehung des niedrigen Färbeindex ist und durch Eisengaben so gut therapeutisch beeinflußt wird. Vermehrung von „Fluorescyten“ bei gut regenerierenden Anämien beschrieb SEGGE (174, 175).

Dagegen ist die endogene Porphyrinausscheidung durch Stuhl und Harn bei sekundären Anämien mit Blut- oder Gewebszerfall deutlich erhöht. Es bestehen also zwischen diesen beiden Anämieformen deutliche Gegensätze auch im Porphyrinstoffwechsel. Man erhält etwa bei Kranken, die an zerfallenden und metastasierenden oder blutenden Geschwülsten leiden, oft sehr hohe Werte in Stuhl und Harn, wobei das Auftreten von Protoporphyrin selbst in Chloromen durch THOMAS (183) beobachtet wurde. Beim Zerfall von Muskulatur wäre um so mehr an eine Porphyrinentstehung zu denken, als wir ja durch HOAGLAND (114) wissen, daß aus Fleisch selbst bei steriler Autolyse Protoporphyrin entstehen kann. Während bei langsamem Abbau der Muskulatur unter dem Bilde der „Dystrophia musculorum Erb“ keine Erhöhung der endogenen Porphyrinbildung feststellbar war, ist dies bei Muskelgewebszerfall im Gefolge von arteriosklerotisch-diabetischer Gangränbildung durchaus der Fall. Aber auch sie ist quantitativ nicht so bedeutend, daß es möglich wäre, den Abbau des Myoglobins oder des Cytochroms als den normalen oder vorzugsweisen Weg der Porphyrinentstehung zu bezeichnen.

Das Verhalten des Porphyrinstoffwechsels bei Lebererkrankungen.

Schon H. GÜNTHER (95) machte bei Aufstellung des Krankheitsbildes der „Porphyrien“ auf die Eigenart der hohen Porphyrinausscheidung vieler Leberkranker aufmerksam, eine Leberfunktionsstörung als Ursache der Porphyrien vor allem mit abdominal-nervösem Erscheinungsbild wird immer wieder betont WALDENSTRÖM (195), VANOTTI (184). BOAS (6), THIEL (181), VIGLIANI (188) u. a. konnten ähnliche Porphyrinurien bei Erkrankung der Leber in wechselnder Stärke beobachten, ohne daß es jedoch mit Sicherheit gelang, eine befriedigende Erklärung dieser Ausscheidungsschwankungen zu geben, doch hielt schon BOAS (6) das Auftreten von Porphyrinen im Harn derart für ein feines Zeichen von Leberschädigung. Im Verlaufe vieler von uns quantitativ durchgeführter

Prüfungen der menschlichen Porphyrinausscheidung ergab sich, daß diese vor allem durch die Galle erfolgt. Der Leberzelle kommt daher für die Entfernung der Porphyrine aus dem Körper die größte Bedeutung zu. Diese in der Galle nachweisbaren Porphyrinmengen wechseln je nach Konzentration und Gallenmenge recht stark, der relative Gallenporphyringehalt betrug zwischen 11,5 γ und 114 γ -%; in der Tagesgesamtmenge entsprachen sie öfters nicht ganz der endogenen Porphyrinausscheidung durch Harn und Stuhl, doch ließ sich infolge „T“-Rohrdrainage nicht die absolute Tagesgallenmenge erhalten, wir sind daher berechtigt anzunehmen, daß die tägliche Gallenporphyrinausfuhr mindestens die endogene Sterkoporphyrinmenge erreicht. Die im Stuhl des Gesunden bei porphyrinarmer Kost aufgefundenen Porphyrine müssen daher, abzüglich der kleinen, doch noch der Nahrung oder den Darmbakterien entstammenden Menge aus der Galle und damit der Leberzelle sich herleiten. Schon durch H. FISCHER (60) war bekannt, daß der Stuhl des Vegetariers stets Koproporphyrin enthält, ebenso konnte das in der Galle auftretende Porphyrin als Koproporphyrin spektroskopisch und gemäß seiner Chloroformunlöslichkeit nach erkannt werden. Bei Eintreten einer Behinderung der physiologischen Exkretion der Leberzellen kommt es daher zu einem Übertritt des Gallenporphyrins, zusammen mit anderen Gallensubstanzen ins Blut und Blutserum, wo es nunmehr leicht mittelst der Rotfluoreszenz nachgewiesen werden kann. Der Nachweis des von HIJMANS v. BERGH (109) als Koproporphyrin bestimmten Gallenporphyrins im Blutserum ist daher für eine Ausscheidungsstörung der Leberzelle ebenso beweisend, wie etwa der direkte Bilirubinnachweis. Lediglich bei cutaner Porphyrie [SCHUMM (164), Uroporphyrin], sowie bei Bleischrumpfniere [VIGLIANI (191), Protoporphyrin] scheint, abgesehen von embryonalen Zuständen, Porphyrin im Serum nachweisbar zu werden. Da die Nierenschwelle für Porphyrine [FIKENTSCHE (50)] sehr niedrig liegt, wird Koproporphyrin zusammen mit anderen harnfähigen Gallenstoffen, vor allem Bilirubin, schnell im Harn ausgeschieden. Daß die bei Gallengangsverschluß im Harn nachweisbaren Porphyrinmengen in der Tat nichts weiter darstellen als die Gallenporphyrine, welche bei Verlegung dieses physiologischen Weges der Körper gezwungen ist, durch die Nieren zu entfernen, konnten wir in folgender Art sicherstellen. Da wir die endogene Gallenausscheidung für Porphyrine etwa ebensogroß fanden, wie die endogen im Stuhl befindliche, mußten bei völligem Verschlußikterus, ohne besondere Leberschädigung, mit negativer Urobilinogenprobe im Harn, unter porphyrinarmer Kost die Sterkoporphyrinwerte abnorm niedrig werden, die Harnporphyrinmengen aber etwa der Gesamtporphyrinausscheidung des Gesunden bei gleicher Kost entsprechen. Es gelingt dies, bei längere Zeit hindurch gegebener porphyrinarmer Kost und völligem Gallenverschlußikterus, nachzuweisen. Bei solchen Kranken konnten wir beobachten, wie die Stuhlporphyrinmengen immer kleiner werden, während die Harnporphyrinmengen nicht unter die endogene Porphyrinausscheidung des Gesunden durch Stuhl und Harn zusammen, absinken.

Gibt man andererseits einem Leberkranken mit Verschlußikterus eine porphyrinreiche Ernährung (250 g Leber), läßt sich eine große Steigerung sowohl der Harn- wie auch der Stuhlporphyrinausscheidung nachweisen. Dies bedeutet einmal, daß die bei Gallengangsverschluß im Stuhl auftretenden Porphyrine der Nahrung entstammen müssen, als deren Ursache vor allem

bakterielle Porphyrinentstehung durch Fäulnis im Darm zu denken ist, wobei nach KÄMMERER (127) das Fehlen der Galle einer solchen Porphyrinbildung förderlich wirkt; dagegen dürfte die im Harn sich einstellende starke Erhöhung der Porphyrine noch über die endogenen Werte in Stuhl und Harn beim Gesunden hinaus, durch eine Resorption von Porphyrinen aus dem Darm zu erklären sein. Nach HIJMANS v. BERGH wäre anzunehmen, daß die Leber die Fähigkeit besitzt, das toxische Protoporphyrin in Koproporphyrin umzuwandeln und letzteres in die Galle auszuschleiden. Hierdurch würde auch verständlich, daß auch beim Ikterus vor allem Koproporphyrin im Harn auftritt, aber sicher nur ganz gering Protoporphyrin. Aus Harn von Leberkranken krystallin gewonnenes Koproporphyrin wurde bisher von WATSON, sowie von ZEILE mit Verfasser als der I. Isomere zugehörig gefunden, kann also nur der endogenen Bildung entstammen. Die III. Porphyrinisomere als Ausdruck für die Umwandlung resorbierter Porphyrine ist bisher bei Gelbsucht noch nicht im Harn nachweisbar gewesen.

Die durch Gallengangverschluss erfolgende Rückstauung der Galle ins Blut führt natürlich auch zu einer Durchtränkung der Gewebe außer mit Gallenfarbstoffen auch mit Porphyrinen. Ob und welche patho-physiologische Wirkung diese Porphyrinanhäufung auf Lichtempfindlichkeit, Blutgerinnung, Hautstoffwechsel ausübt, ist nicht geklärt. Choledochusverschluss bei normaler Funktion der porphyrinbildenden und verarbeitenden Systeme, Knochenmark, Leberzelle, R.E.S., evtl. Magen-Darmkanal, führt bei länger dargereicher porphyrin-armer Kost daher lediglich zu einer Verschiebung der endogenen Porphyrinausscheidung von der Galle in den Harn. Bei Aufstellung eines Quotienten $\frac{\text{Harn-}}{\text{Stuhl-}}$ Porphyrin, der normalerweise bis zu $\frac{1}{5} - \frac{1}{10}$ etwa betragen kann, steigt als Maß der verschlechterten Gallenporphyrin-, zugunsten der Harnausscheidung bis auf weit über 1 liegende Werte an. Weitere klinische Untersuchungen über die klinische Bedeutung der quantitativen Porphyrinbestimmungen ergaben, daß bei guter Funktion der porphyrinbildenden und verarbeitenden Organe im Harn die beim Gesunden durch Galle und Nieren ausgeschiedenen Porphyrinmengen nicht überschritten werden, solange die porphyrinarme Kost beibehalten wird. Aber selbst bei Einhaltung dieser Kost können besondere Umstände eintreten, die zu einer weiteren Steigerung der endogenen Porphyrinurie beim hepatogenen Ikterus führen; dies geschieht vor allem schon durch Auftreten von Fieber bei hepatogenem Ikterus. Wir werden später zeigen, auf welche Art diese Vermehrung der endogenen Porphyrinbildung im Fieber bewirkt wird. Von großem Einfluß auf die Harnporphyrinmenge bei derart Erkrankten sind ferner Blutungen im Magen-Darm- und Pfortadergebiet. Im Gegensatz zur hohen Fieberporphyrinurie werden dann jedoch auch große Stuhlporphyrinmengen trotz porphyrin-armer Kost nachweisbar, und gleichzeitig die Blutproben im Stuhl positiv.

Da wohl unzweifelhaft der Leberzelle eine große Bedeutung für Bildung, Verarbeitung, Ausscheidung und Zerstörung [SCHREUS und CARRIÉ (156)] endogener wie enteral resorbierter Porphyrine zukommt, zudem Lebergewebe selbst große Mengen Porphyrin zu enthalten pflegt, kommt es bei größeren Schädigungen des Lebergewebes, vor allem bei der akuten gelben Leberatrophie, aber auch in besonders schweren Fällen von diffuser Leberentzündung (Ikterus

gravis toxischer Leberschädigung, Alkohollebern) zu außergewöhnlich schweren Porphyrinurien, selbst bei porphyrinärmer Kost. In einem Fall einer akuten gelben Leberatrophie betrug der relative Porphyringehalt des Harnes 130 γ -% Koproporphyrin. Leichter verlaufende Leberentzündungen (Ikterus simplex) wirken sich auf das Harnporphyrin vor allem nach der Stärke der Abflußstörung der Galle in die Gallenwege aus.

Von THIEL (187), BOAS (6) wurde bei Lebercarcinom als kennzeichnend starke Porphyrinurie, mit, aber auch ohne Ikterus angegeben. Wir konnten feststellen, daß diese großen Harnporphyrinmengen durch eine große Zahl von Ursachen ausgelöst werden, deshalb stark wechseln und nicht einmal stets vorhanden sind. Außer dem zeitweiligen Verschuß von Gallengängen durch die Geschwulst sind vor allem Blutungen mit enteraler Porphyrinentstehung, Fieber und Zerfall von Leber- oder Geschwulstgewebe bedeutsam.

Schließlich läßt sich auch bei Restzuständen von parenchymatösen Lebererkrankungen, weniger bei cirrhotischen als Zeichen einer Leberschädigung oftmals noch krankhafte Porphyrinurie nachweisen, die, wenn sie „endogen“, d. h. bei porphyrinärmer Kost, mit einer Verminderung der chologischen Sterkoporphyrine einhergeht, als eine Ausscheidungsstörung der Leberzelle für Porphyrine aufzufassen ist. Andererseits läßt sich eine krankhafte Porphyrinvermehrung im Harn nicht selten erst dann erst auslösen, wenn man eine porphyrinreiche Belastungskost (etwa 250 g Leber oder Blut) verabfolgt. Es ist deshalb notwendig, bei jedem Befund eines erhöhten Harnporphyrinwertes erst eine genaue Untersuchung des endogenen und exogenen Umsatzes durch Harn und Stuhl, evtl. Blut vorzunehmen, ehe er als Zeichen einer Leberschädigung angesprochen werden kann, obwohl das Vorliegen weiterer klinischer Leberfunktionsstörungen, etwa bei Hyperemesis gravidarum (107, 206), Eklampsie dies wahrscheinlich macht.

Ganz allgemein kann nicht jede Porphyrinurie Zeichen einer Leberschädigung, sondern auch lediglich ein Zeichen vermehrter endogener Porphyrinbildung sein, etwa bei vermehrtem Blutzerfall und als Ausdruck vermehrter Resorption enteraler Porphyrine. In beiden Fällen ist die Leberinsuffizienz lediglich eine sekundäre und symptomatische, ohne daß man von einer echten Leberschädigung sprechen kann. Dagegen liegt eine hepatocelluläre Leberstörung mit Sicherheit vor, wenn es gelingt, nachzuweisen, daß die Leberzelle selbst endogene Porphyrine nicht mehr mit der Galle auszuschcheiden imstande ist. Tritt eine krankhafte Porphyrinurie erst unter der Belastungskost, ohne oder mit Vermehrung der Stuhlporphyrine, auf, ist besonders im ersten Fall eine ernstere Leberzellstoffwechsellinsuffizienz mit Störung der Verwertung oder Gallenausscheidung exogener Porphyrine anzunehmen.

Zur Frage einer zentralnervösen Regulation des Porphyrinstoffwechsels. Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels im Fieber und bei Geisteskranken.

Als H. GÜNTHER (96) das Symptomenbild der akuten Porphyrie eingehend beschrieb, machte er schon auf die nervösen und seelischen Störungen bei derart Erkrankten als wichtiges Kennzeichen aufmerksam. Vor allem in schweren Fällen werden motorische, sensible, sensorische und vegetative Innervations-

störungen beobachtet; diese können recht schnell wieder verschwinden, zum Beispiel initiale Amaurose [WALDENSTRÖM (195), eigene Beobachtung u. a.], bei Entwicklung ausgedehnter Muskelatrophien und Paresen aber unter dem Bilde der Bulbärparalyse rasch zum Tode führen. Schwer geschädigt können auch die psychischen Funktionen (139, 142) sein: Hysterien, Delirien, Halluzinationen, schizophreneartige Zustände kommen vor. Eigenartigerweise sind die Hirnsektionsbefunde bei derart Verstorbenen bisher recht gering. EICHLER (48) beschrieb Pigmentablagerung vorwiegend an der Adventitia der Hirngefäße, außerdem vakuolig-wabige Degeneration von Ganglienzellen. Ödem- und Hyperämiebefunde des Gehirns, der Pia und des Halsmarks sind nichts Seltenes; die Liquorbefunde ergeben außer leichter Zellvermehrung meist nichts Auffallendes. Autoptisch an den befallenen Nerven nachweisbare Veränderungen werden als Degeneration der Nervenfasern mit Wanderzellinfiltraten [MASON (139)], sowie Zerfall der Myelinscheiden beschrieben. Entsprechend dem klinischen Verlauf und den autoptischen Befunden ist daher schon bei den Porphyrinen eine Beteiligung des Zentralnervensystems am Krankheitsgeschehen anzunehmen. Eine andere Frage ist aber die, welcherart die Beziehungen zwischen Porphyrin und Zentralnervensystem sind. Wir wissen aus der Klinik der Porphyrinen, daß mit der Verminderung der Harnporphyrine sich auch die Störungen von seiten des zentralen und vegetativen Nervensystemes zu bessern pflegen und mit dem Porphyrinbefund im Harn irgendwie verknüpft sind. Andererseits hat uns die wenngleich unphysiologische Hämatoporphyrintherapie bei Depressionen gezeigt (116, 122), daß Porphyrine eine Wirkung auf das zentral-vegetative Nervensystem ausüben können. Ob dies durch direkten Übertritt von Porphyrinen oder indirekt durch Einwirkung sekundärer Stoffwechselprodukte (Leber) geschieht, ist völlig unsicher.

Auf einen Zusammenhang zwischen Porphyrinstoffwechsel und zentral-vegetativem Nervensystem im Sinne einer Regulation scheinen uns vor allem die Untersuchungen des Fieberstoffwechsels hinzudeuten. Bei Auftreten von Temperaturerhöhungen etwa im Verlauf von Pyrifereinjektionen, Malaria, Pneumonien, ist fast augenblicklich eine erhebliche Zunahme der Porphyrinausfuhr zu beobachten; sie geht fast ebenso schnell zurück wie sie ausgelöst wurde und wird begleitet von anderen Symptomen eines gestörten Häm-in-Urobilin-Stoffwechsels, vor allem einer erheblichen Ausscheidung Aldehyd-Reaktion gebender Verbindungen. SCHREUS und CARRIÉ bezogen diese Porphyrinurie auf vermehrten Blutzerfall, wobei sie auf die gleichzeitige Verminderung der Resistenz der roten Blutkörperchen während des Fieberanfalls und nachfolgende Abnahme der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes sich stützten. Um eine Leberausscheidungsstörung für Porphyrine als Ursache für ihr starkes Auftreten im Harn auszuschließen, untersuchten wir die Porphyrinbildung im Fieber bei porphyrin armer Kost. Die endogene Porphyrinausfuhr im Fieber ist durch Harn und Stuhl stark erhöht, wobei gerade die Schnelligkeit, mit der die Porphyrinurie auftritt und verschwindet, für die Beeinflussung der porphyrinbildenden Systeme durch zentral-vegetative Regulation spricht, ob diese mehr am Knochenmark oder an der Leberzelle bzw. dem R.E.S. angreift, ist fraglich, das Angreifen zentraler Fieberregulation als vegetative Fieberwirkung an der Leberzelle ist uns jedoch gut bekannt. Bei Annahme, daß wir es hier mit einer zentral-nervösen Fieberwirkung zu tun haben, die gleichzeitig mit der

Erregung des Fieberzentrums im Tuber cinereum sekundär ausgelöst wird, ist es leicht zu verstehen, daß diese Porphyrinbildungen im Fieber so stoßartig verlaufen und keine toxischen Restporphyrinurie hinterlassen. In diesem Sinne ist es bemerkenswert, daß die Anfälle der latenten Porphyriker häufig durch Fieber, Menstruation und ähnliches ausgelöst werden, wobei man geneigt ist, selbst das Auftreten der abdominalen Krisen als eine symptomatische Störung der zentral-vegetativen Innervation aufzufassen; so wäre es vorstellbar, daß bei Ausbruch der akuten Porphyrie eine Art „*Circulus vitiosus*“ vorliegt. In der Art etwa, daß eine exogene Störung: Fieber, Menstruation, Gravidität, selbst starke Aufregung bei Porphyriedisposition zu einer zentral-vegetativen Funktionsstörung führt, in deren Folge die Porphyrinbildung im Übermaß erfolgt. Diese endogen entstandenen Porphyrine aber wirken ihrerseits, teils direkt, teils indirekt auf das Zentralnervensystem und seine vegetativen Zentren ein, wobei als Folge schwere zentral-vegetative Leistungsstörungen ausgelöst werden, die das Erscheinungsbild der akuten Porphyrie, je nach der individuellen Empfindlichkeit der Ganglienzellen bedingen und mit einer symptomatischen Störung der Bildung genetisch nahestehender Pigmente, verknüpft sein können, welche als Pseudoneurobilinogen im Porphyrikerharn auftreten.

Im Sinne derartiger Vorstellungen würde es auch verständlich, daß es nach Abklingen einer akuten Porphyrie bei einer Porphyrikerin im Anschluß an ein Erysipel, welche von einem Vater stammte, der eigenartigerweise während der Konzeptionszeit an schwerer Bleikrankheit litt, und die während des Auftretens von Fieber jedesmalig Dunkelfärbung des Harnes bemerkte, nach Abklingen der akuten Porphyrie keine Porphyrinerhöhung im Harn mehr nachweisbar war. Im gleichen Sinne wären auch die von VANOTTI (184, 185) geschilderten thyreotoxischen Symptome der Porphyriekranken als periphere Auswirkungen der vegetativ-zentralen Funktionsstörungen des Zwischenhirns am Erfolgsorgan der Schilddrüse aufzufassen. Die Untersuchung von Thyreotoxikosen (basedowifizierten Strumen) ergab uns nämlich keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen stärker erhöhter endogener Porphyrinbildung bei Hyperthyreosen. Von uns an einer größeren Zahl von Geisteskranken vorgenommene Porphyrinbestimmungen im Harn zeigen bei Paralytikern im Endstadium, kaum im Beginn, vor allem aber bei abmagernden erregten Schizophrenen oft deutlich krankhafte Porphyrinurie. Dagegen ließ sich bei Katatonien, endogenen und anderen Formen der Depression, sowie bei Manien keine Abweichung vom Verhalten des Gesunden nachweisen. Eine auffallende Empfindlichkeit des Porphyrinstoffwechsels gegen Schlafmittel besteht bei solchen Geisteskranken, die schon an sich eine erhöhte Porphyrinausscheidung im Harn haben. Selbst wenn man die Entstehung der Porphyrine auf Häminzerfall bei Abbau von Körpersubstanz, auf Muskulatur zurückführen mag, wobei es sich natürlich um Porphyrin III handeln müßte, ist es auch beim Schizophrenen naheliegend, eine zentrale Auslösung der Porphyrinurie anzunehmen. Beeinflussung der Blutbildung durch zentrale Regulation sind uns zudem gut bekannt. ROSENOW (153) erhielt zentrale Leukocytose durch Stichverletzung des Corpus striatum, des Thalamus und Hypothalamus. Über Retikulocytenschwankung nach Encephalographie berichtete GINZBERG (91). JAHN (117) stellte bei schweren Schizophrenien Veränderungen des roten Blutbildes mit vereinzelt Normoblasten, Retikulo-

cyten-Anstieg, Vermehrung des Hb-Gehaltes und der Zahl der roten Blutkörperchen fest, die experimentellem Histaminshock vergleichbar waren. Die Möglichkeit einer zentralen Regulation des Porphyrin-Pigment-Stoffwechsels ist daher durchaus gegeben.

Der Porphyrinstoffwechsel bei Herz-Kreislaufstörungen.

Es ist bekannt, daß jede Verschlechterung der Blutzirkulation infolge Herz-Kreislaufschwäche zu einem Absinken der Harnmenge im Verhältnis zur Abnahme der Nierensauerstoffversorgung führt, die sich gleichzeitig an dem Ansteigen des spezifischen Harngewichtes verdeutlicht. Zur Erkennung des Maßes einer Kreislaufstörung hat sich auch die Bestimmung des HEILMEYERSCHEN Farbwertes im Harn bewährt, durch den die Zunahme der ammoniumsulfatfällbaren Harnfarbstoffe (207) stufenphotometrisch gemessen wird. Da diese Farbstoffe auch bei Leberstörungen, außer bei Blutzerfall, vermehrt im Harn auftreten, wird gleichzeitig auch die bei Leberstauung sich zwangsläufig bildende Leberausscheidungsstörung am Farbwert gut ablesbar. Auch die Bestimmung der Harnporphyrine als Harnfarbstoff müßte an sich ein gutes Mittel darstellen, die Stärke einer Kreislaufstörung klinisch zahlenmäßig auszudrücken. THIEL erzielt, allerdings mit colorimetrischer Arbeitsweise, deutlich erhöhte Harnporphyrinwerte, je nach Schwere einer Herz-Kreislaufinsuffizienz, die nicht nur relativ, sondern gleicherweise in der Tagesgesamtmenge den normalen Durchschnitt deutlich überstiegen, und schloß daraus auf Leberschädigung. Mit der Fluoreszenzmethode konnten auch wir nach dem Grad der Oligurie eine deutliche Verstärkung der Harnporphyrinkonzentration beobachten, wenngleich die Tagesgesamtausscheidung vor allem bei porphyrinärmer Kost oftmals nicht krankhaft vermehrt war, unter allen komplizierenden Erkrankungen, Pneumonie, Embolie u. a. jedoch stark anstieg. Tritt eine Ausscheidungsstörung der Leberzelle für Porphyrine durch Blutstauung und schlechte Arterialisierung ein, läßt sich dagegen — zugleich mit dem Anstieg des Bilirubinspiegels — auch das Auftreten von Koproporphyrin im Serum durch die Lumineszenzanalyse feststellen. Damit muß natürlich auch die im Stuhl nachweisbare Gallenporphyrinmenge sich vermindern. Jedoch sind die Stuhlporphyrinwerte bei Kreislaufstörungen erheblicheren Grades im allgemeinen auffallend hoch, da sie aber bei länger durchgeführter porphyrinärmer Kost gut, wenn auch sehr verlangsamt auf Normalwerte zurückgehen, halten wir es für wahrscheinlich, daß es sich hierbei zum größten Teil um vermehrte exogene Porphyrinentstehung im Darm aus schlecht resorbierten Porphyrinbildnern der Nahrung handelt, wobei eine verschlechterte Lebertätigkeit in bezug auf Um- und Abbau der resorbierten Hämine und Porphyrine mit verzögerter Ausscheidung in die Galle vor allem bei schwerem Darniederliegen der Leberdurchblutung hinzukäme.

Die Bedeutung der Nierenfunktion für den Porphyrinstoffwechsel.

Obwohl die Niere nur den kleinsten Teil der insgesamt im Körper auftretenden Porphyrine zur Ausscheidung bringt, ist zweifellos die Tatsache des niederen Blutporphyrinspiegels aufs engste mit einer normalen Nierentätigkeit verknüpft, so daß jede Vermehrung der Blutporphyrine sofort eine vermehrte Harnporphyrinbildung (Fieber) hervorruft. Die Nierenschwelle für Porphyrine muß

daher sehr niedrig liegen. Es ist naheliegend, eine Einwirkung der Nierentätigkeit auch auf das intravasale Porphyrinmolekül zu erwägen, vor allem käme hier Carboxylierung in Frage, also die Bildung von Uroporphyrin, oder auch die Umwandlung von Proto- in Koproporphyrin, zumal wenn wir nach SCHREUS (157) annehmen, daß eine saure Harnreaktion diese Porphyrinausscheidung vermehrt. Der Befund von Protoporphyrin im Serum bei Bleischumpfniere macht es außerdem wahrscheinlich, daß bei Versagen der Nierentätigkeit ein Ansteigen des Blutporphyrins stattfindet, wobei allerdings die Ausscheidung in die Galle gewöhnlich als Hauptweg stärkere Erhöhung des Blutporphyrins verhindern dürfte. Die Unmöglichkeit, bei Infektionen der harnableitenden Wege quantitative Porphyrinuntersuchungen anzustellen, ist lediglich dadurch bedingt, daß bakterielle Verunreinigungen im Harn (Coli!) den Porphyrinnachweis unmöglich machen.

Von *Lungenerkrankungen* besteht besonders bei Pneumonien auffallend große Porphyrinausscheidung in Stuhl und Harn bei porphyrinärmer Kost. Abgesehen von der symptomatischen Fieberwirkung ist man geneigt, einen Zusammenhang zwischen dem Zerfall der Erythrocyten in den Alveolen und nachfolgenden Häminabbau zu erwägen, ähnliches wäre auch bei Lungentuberkulose denkbar, bei der schon SCHUMM hohen Harnporphyrinbefund des Phthisikers bemerkte (173). Dagegen wäre bei Auftreten von Porphyrinen im Gefolge von Lungengangrän und putrider Bronchiektasienbildung mit einer synergistischen Porphyrinbildung zu rechnen, zumal H. KÄMMERER (121) nachwies, daß dem Auswurf derart Erkrankter entstammende Bakteriensynergismen Hämoglobin zu Porphyrin abbauen können.

Der Porphyrinstoffwechsel bei Magen-Darmkrankheiten.

Wir haben bereits verschiedentlich besprochen, welche Bedeutung dem Magen-Darmkanal nicht allein für die enterale Bildung exogener Porphyrine aus der Nahrung und ihrer Resorption, sondern ebenso für die Ausscheidung exogener und endogener Porphyrine zukommt, vorausgesetzt, daß der Gallenabfluß in den Darm nicht gestört ist. Auch auf die Erkennung von Darmblutung durch Nachweis quantitativ starker Protoporphyrinbildung, sowie des Auftretens weiterer chloroformlöslicher Porphyrine trotz hämoglobinfreier Kost als Zeichen häminogen-enteraler Porphyrinentstehung sind wir eingegangen. Wir haben weiter dargelegt, daß diese Porphyrinbildung im Darm vor allem durch bakterielle Tätigkeit erfolgt und derart außerhalb der Körpers sowohl bei Bebrütung von Blut mit Stuhlbakteriengemischen, als durch Fäulnis, und selbst mit bakterienfreier Autolyse nachgeahmt werden kann.

Bei Stagnation des Darminhaltes schon bei länger dauernder Stuhlverhaltung vor allem bei Darmlähmung kommt es enteral zu starker Fäulnisporphyrinbildung durch Darmbakterien. In dieser Art ist das Auftreten starker Porphyrinurie beim Ileus als Resorption von Darmfäulnisporphyrin ähnlich der Indikanurie zu werten. Ob die exogenen Porphyrine im Darm eine physiologische Wirkung auf die Motilität auszuüben imstande sind, etwa im Sinne der Versuche REITLINGERS und KLEES, die durch Porphyrine sogar rhythmische Kontraktionen erzielten, sei dahingestellt.

Die Wirkung der Schlafmittel auf den Porphyrinstoffwechsel.

Bekanntlich wird eine große Anzahl von Schlafmitteln der Porphyrieauslösung (45) beschuldigt, dies gilt vor allem für das Sulfonal. Sulfonalporphyrie wurde erstmalig von STOKVIS 1889 (180) beschrieben. Es gelang schon STOKVIS (180) im Kaninchenversuch Porphyrinvermehrung durch Sulfonalverabreichung hervorzurufen, dies wurde (7) von anderen nicht immer, zuletzt von DUESBERG (46, 63) bestätigt, der ein Porphyrin I aus Stuhl kristallin darstellt. Untersuchungen der Schlafmittelwirkung auf den menschlichen Porphyrinstoffwechsel sind von GERMUTH (90) vorgenommen worden, der mittelst der Porphyrinfällungsmethode und lediglich qualitativ Sulfonal und Trional untersuchte. Er kam zu dem Ergebnis, daß beide Mittel imstande sind, Porphyrinvermehrung im Harn hervorzurufen, wobei er eine stärkere Wirkung des Trionals auf die größere Zahl der Äthylgruppen gegenüber dem Sulfonal bezieht. Wir selbst untersuchten eine größere Zahl von Schlafmitteln bei psychiatrischen Patienten unter der üblichen Dosierung. Ganz allgemein zeigte sich, daß eine Anzahl von solchen Schlafmitteln als Porphyrinagoga zu bezeichnen sind, die Aldehyde oder Alkoholgruppen enthalten. Es sind dies Amylenhydrat, Paraldehyd, Chloralhydrat, Sulfonal und Trional. Vor allem Chloralhydrat und Trional besitzen eine sehr starke Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel, wobei eine individuelle Empfindlichkeit in der Art bemerkbar wird, daß vor allem abgemagerte und erregte Kranke sich empfindlicher verhalten als ruhige, in gutem Stoffwechselgleichgewicht befindliche mit genügendem Fettpolster. Abgesehen von der chemischen Konstitution hängt die Menge der ausgeschiedenen Porphyrine von der verabreichten Dosis ab. Die Schlafmittel der Barbitursäurereihe dagegen zeigten, in den üblichen Dosen verabfolgt, auch dann keine besondere Wirkung auf die Porphyrinbildung, wenn sie Äthylgruppen aufwiesen, etwa im Luminal. Teilweise konnten wir solche Schlafmittel über Wochen geben, ohne schädliche Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel beobachten zu können, doch dürfte dies nur für normale Dosen gelten, bei Verabreichung abnorm großer Schlafmittelmengen der Barbitursäuregruppe scheinen wohl doch, wenngleich nur leichte Vermehrungen der Porphyrine sich einzustellen. Das Verhalten der Barbitursäuren ist also ein den vorher aufgezählten recht gegensätzliches. Wir hatten den Eindruck, daß sich auch Scopolamin ähnlich den Barbitursäuren verhält.

Welches sind aber die Ursachen dieser verschiedenen Wirkung der Schlafmittel auf den Porphyrinstoffwechsel? Abgesehen von der individuellen Konstitution jedes Schlafmittels ist von großer Bedeutung die Schnelligkeit, mit der es im Körper abgebaut und ausgeschieden wird. Dies erklärt die lange Dauer der Porphyrinurie, die selbst nach Absetzen der Mittel weiter besteht und sich erst langsam verliert, bei Darreichung von Sulfonal, Trional, Chloralhydrat etwa, als kumulative. Aber, da dies erst recht eine Eigenschaft der Barbitursäuren ist, kann sie nicht die eigentliche Ursache sein. Da eine Vermehrung der Sterkoporphyrine endogen etwa bei Chloralhydratgabe aufzutreten scheint, muß eine primäre Einwirkung auf die porphyrinbildenden Organe angenommen werden. Schon DUESBERG glaubte, die vermehrte Porphyrinentstehung durch Sulfonal als einen dysregeneratorischen Häminaufbau im Knochenmark in Erythroplasten ansehen zu müssen. Eine erheblich toxische

Parenchymwirkung auf die Organe besitzt vor allem das Chloralhydrat, wobei eine Schädigung des Lebergewebes durchaus bekannt ist. Die Lipidlöslichkeit aller dieser Mittel würde auch eine direkte Zellalteration verständlich machen, während Barbitursäuren vor allem eine cerebrale Wirkung ausüben. Ob ein Antagonismus zwischen Barbitursäuren, Scopolamin, als sogenannte hypothalamische Schlafmittel und Alkohol, Chloralhydrat, Sulfonal, Trional, Paraldehyd, Amylenhydrat als corticale Schlafmittel andererseits auch zu zentral antagonistischer Beeinflussung führt, sei dahingestellt.

Wenn wir aber eine solch ausgeprägte individuelle Disposition selbst für die Entstehung sekundärer Porphyrinurien durch Schlafmittel feststellen, ist man geneigt, anzunehmen, daß bei latenter Porphyrie eine Auslösung des akuten Prozesses durch Schlafmittel der beschriebenen Art stattfinden kann [KALDEWEY (120)]. Selbst wenn die Gefahr, eine akute Porphyrie derart auszulösen bei der Seltenheit der beobachteten Fälle an sich nicht groß erscheint, ist zu bedenken, daß die Zahl der Porphyriekranken in der letzten Zeit erheblich gestiegen ist, wobei die bessere Kenntnis dieses Leidens sicher die Diagnostik förderte, daß aber selbst eine stärkere Vermehrung der Harnporphyrine weit über das Normale hinaus zweifellos als Zeichen einer erheblichen Störung des Porphyrinstoffwechsels bei empfindlichen Organismen anzusprechen ist, die durch Veränderung der Medikation besser vermieden wird. EICHLERS (48) Ansicht, daß zwischen konstitutionell nervöser Empfindlichkeit mancher Kranker und Störungen des Porphyrinstoffwechsels Zusammenhänge bestehen, würde vielleicht manche abnorme Schlafmittelreaktion verständlicher machen. Zudem ist es ja durchaus wahrscheinlich, daß zwischen dem krankhaften Verhalten des zentralen und vegetativen Nervensystems beim Porphyriker und dem des konstitutionell Nervösen, mit abnormer Empfindlichkeit des Porphyrinstoffwechsels physiologische Übergänge bestehen könnten, wobei natürlich die Frage der gegenseitigen Beeinflussung von Porphyrinen und Nervensystem weitgehend geklärt werden muß. Es erscheint daher geboten, bei Gaben porphyrinogener Schlafmittel besonders über längere Zeit hinaus das Verhalten des Porphyrinstoffwechsels und das Auftreten krankhafter Porphyrinurien sorgfältig zu beachten.

Die Wirkung des Bleis auf den Porphyrinstoffwechsel.

Obwohl von VANNOTTI schon die Klinik der Bleiporphyrie an dieser Stelle abgehandelt worden ist, möchten wir noch kurz einige Bemerkungen über die Einwirkung des Bleis auf den normalen Porphyrinstoffwechsel anfügen. Da es durch Zufuhr von Blei sowohl beim Tier wie beim Menschen in jedem Fall gelingt, eine Porphyrinurie hervorzurufen, muß bei Feststellung eines vermerkten Porphyringehaltes des Harns ebenso wie des Stuhls unter Ausschluß anderer Porphyrinvermehrung auslösender Ursachen bei Bleiverdächtigen Porphyrinurie als wichtiges klinisches Symptom des vermehrten Bleigehaltes im Organismus betrachtet werden. Dabei ist die Feststellung des Harnporphyrins etwa mittelst der Porphyrinschnellprobe schon qualitativ sehr geeignet als Untersuchungsmethode bei größeren Reihenuntersuchungen Verwendung zu finden, da sie weit schneller ausführbar ist als selbst die Zählung der basophil getüpfelten Erythrocyten, andererseits ist das Feststellen einer Bleispeicherung und somit der Bleiträger von außerordentlichem Wert, um dem Entstehen der eigentlichen

Bleikrankheit vorzubeugen. Zur eigentlichen klinischen Sicherung der „Blei“-diagnose kann die Erkennung der Koproporphyrinurie natürlich nicht genügen, sondern sie erfordert eine eingehende klinische Feststellung des Bleigehaltes der Ausscheidungen, des Blutes, sowie eine Feststellung etwaiger bereits vorhandener Schäden (Bleisaum, Bleineuritis, Bleikolik usw.). Es besteht jedenfalls bei jedem Bleiträger mit Koproporphyrinurie die Gefahr, daß durch weitere Bleizufuhr oder exogene schädliche Einflüsse aus dem Bleiträger ein Bleikranker wird. Ob für die Bildung dieser Porphyrine vorwiegend das Knochenmark in Frage kommt, oder auch die Leber, ist nicht in einem oder anderen Sinne zu entscheiden. Die Befunde porphyrinhaltiger Erythroplasten im Knochenmark, die spezifische Bleiablagerung dortselbst, sprechen für ersteres. Während DUESBERG (46) die Entstehung als eine dysregeneratorische im Häminaufbau auffaßt, wird von VIGLIANI (192) Abbau des Hämins zu Koproporphyrin angenommen; daß bei Bleivergiftung die III. Porphyrinisomere im Harn ausgeschieden wird, ist von DUESBERG (46), sowie GROTEPASS (94) bewiesen worden. Das Vorliegen von Abbauvorgängen des Blutfarbstoffes bei Bleivergiftung kommt schon klinisch in der Abnahme der Erythrocytenzahl und des Bluthämoglobingehalts zum Ausdruck, die gleichzeitig mit Retikulocytenvermehrung einhergeht, wobei von VIGLIANI Protoporphyringehalt des Blutserums in einem Fall von Bleischrumpfniere feststellte. Es ist daher naheliegend, anzunehmen, daß infolge Bleieinwirkung der Abbau des Hämins zu Bilirubin unmöglich wird, so daß es zur Protoporphyrinentstehung kommt. Inwieweit aber auch eine durch Blei veränderte Leberfunktion zum Auftreten von Porphyrin führt, erörtern vor allem SCHREUS und CARRIÉ (20, 161), die experimentell durch Zusatz von Blei zu Leberbrei die von Bilirubin aus Hämoglobin zugunsten des Protoporphyrins verhindern konnten. Ebenso läßt sich im Tierversuch die Ablagerung von Blei in der Leber bleivergifteter Tiere nachweisen [MASSA (135)] und klinisch ist das Auftreten toxischer Hepatitis bei Bleivergiftung kein seltener Befund. Als letztes sei noch erwähnt, daß auch dem Magen-Darmkanal für das Auftreten von Porphyrinen eine Bedeutung zukommen kann, vor allem bei Auftreten von enteralen Blutungen ist eine enterale Porphyrinbildung zu erwarten [s. BRUGSCH (11)].

Klinisch ist vor allem von GELMAN (89) und SCHREUS (161), MASSA (136) auf die Ähnlichkeit des Kolikanfalles mit den Krisen der abdominalen Porphyrie hingewiesen worden, wobei SCHREUS diese als porphyrinopathisches Symptom anspricht. Wir möchten hier VANOTTIS Ausführungen nur soweit ergänzen, als wir auf die starke Vaguswirkung hinweisen möchten, die in solchem Anfall zum Ausdruck kommt, ganz abgesehen davon, daß man schon seit langem eine direkte Bleiwirkung auf die glatte Muskulatur angenommen hatte. Für die Vaguswirkung allerdings wäre eine zentrale Auslösung der Kolik nicht unmöglich. Ob hier allerdings eine zentrale direkte oder indirekte Porphyrinwirkung vorliegt, oder ebenfalls eine Bleifolge, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Gegen die Annahme einer direkten porphyrinopathischen Kolikentstehung durch enterale Porphyrine spricht die von FRANKE und LITZNER (84) festgestellte Tatsache, daß Bleikranke ohne Änderung der Porphyrinausscheidung aus dem Zustand heftiger Darmspasmen wieder zu normaler Darmtätigkeit gelangen können. Steigerung der Lichtempfindlichkeit als porphyrinbedingtes Symptom bei Bleivergiftung wurde von SCHREUS und CARRIÉ, sowie ROTH wahrgenommen.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend läßt sich aus den Untersuchungen der sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels, ohne Berücksichtigung der Isomeren feststellen, daß sich für das Auftreten einer krankhaften Porphyrinurie beim Menschen vier Formen unterscheiden lassen, die durch Feststellung der Harn-Stuhl-Gallenporphyrinausfuhr, unter Berücksichtigung der Blut- und Blutserumporphyrine eine recht genaue ätiologische Klärung gestatten. Wir unterscheiden:

1. Porphyrinurie bei enteraler Porphyrinvermehrung. Entstehung der Porphyrine im Darm bei abnormen Fäulnisvorgängen, durch bakteriellen Synergismus, etwa beim Ileus, vor allem exogen aus porphyrinogener Kost, enteral endogen bei Magen-Darmblutung.

2. Porphyrinurie bei rein endogen vermehrter Porphyrinbildung der diesen Stoff bildenden Systeme. a) Störung des Blutfarbstoffwechsels, b) zentrale Regulationswirkung, c) toxisch, d) Zerfall porphyrinhaltigen Gewebes u. a. Die Vermehrung betrifft Harn-, Stuhl-, Blutporphyrine gleichsinnig. Im Serum ist kein Porphyrin nachweisbar. Die erhöhten Porphyrinwerte sind auch bei porphyrinärmer Kost nachweisbar.

3. Porphyrinurie als Zeichen einer Ausscheidungsstörung der Leberzelle für Porphyrine. Nachweisbar durch das Absinken der Stuhlporphyrinausscheidung unter porphyrinärmer Kost, bei vermehrtem Harnporphyrin. Übertritt der Gallenporphyrine ins Blut und ins Blutserum. Bei vollständiger Verlegung der Gallenporphyrinexkretion durch die Leberzelle quantitativer Nachweis der Gallenporphyrine im Harn. Steigerung der Harn- und Stuhlporphyrine bei peroraler Zufuhr von Porphyrinbildnern.

4. Porphyrinurie als Verwertungs-, Um-, Abbau- und Ausscheidungsstörung exogener Porphyrine und Porphyrinogene (Hämine).

Sie tritt nur unter porphyrinreicher Kost auf, besonders bei nicht vermehrter Sterkoporphyrinbildung, für eine Störung der Leberzelle (bzw. des R.E.S.?) im Sinne einer Unfähigkeit, resorbierte Porphyrine genügend abzubauen, auszuscheiden oder zu verwerten, sprechend.

IV. Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen.

Von
W. RAAB-Wien.

Mit 36 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		125
Einleitung		138
1. Entwicklungsgeschichtliche Beziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn		139
2. Hypophysär-diencephale Sekretionswege und „Neurokrinie“ (Morphologie)		140
3. Diencephal-hypophysäre Nervenverbindungen (Morphologie)		143
4. Diencephale Innervation der Hypophyse (funktionelle Anhaltspunkte)		145
5. Experimenteller Nachweis des Vorhandenseins und Angreifens von hypophysären Wirkstoffen im Diencephalon mit Hilfe folgender Kriterien:		146
a) Uterus-, Darm- und Gallenblasenwirkung		146
b) Diuresehemmende Wirkung		147
c) Vasopressorische Wirkung		149
d) Pigmentwirkung		150
e) Gonadotrope Wirkung		150
f) Thyreotrope Wirkung		151
g) Wirkung auf die Nebennieren		152
h) Wirkungen auf den Kohlehydratstoffwechsel		153
i) Wirkungen auf den Eiweißstoffwechsel		153
j) Wirkungen auf den Fettstoffwechsel		154
k) Chemische Wärmeregulation		156
6. Die hypophysär-diencephalen Wechselbeziehungen und Störungen beim Menschen hinsichtlich:		158
a) Wasserhaushalt		158
b) Gefäßtonus		160
c) Genitaltrophik und -funktion, Uterustonius		163
d) Schilddrüsenfunktion		167
e) Nebennierenfunktion		170
f) Kohlehydratstoffwechsel		171
g) Fettstoffwechsel		173
h) Wärmeregulation		181
7. Zusammenfassung		182

Literatur.

- ABEL: Bull. Hopkins Hosp. **35**, 305 (1924). Zit. bei GAUPP u. SCHARREER.
ABEL and GELLING: A preliminary study of the action of the infundibular portion of the pituitary gland. J. of Pharmacol. **22**, 317 (1924).
ADLERSBERG: Über das Verhalten des Gallenblasenentleerungsreflexes bei Erkrankungen des Hirnstammes. Wien. Arch. inn. Med. **18**, 1 (1929).

- ADLERSBERG u. FRIEDMANN: (1) Über Beziehungen zwischen Hirnstamm und Wasserhaushalt. *Z. Neur.* **142**, 519 (1932).
- — (2) Über Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen des Mittel-Zwischenhirnes. *Z. exper. Med.* **93**, 316 (1934).
- u. NOOTHOOVEN VAN GOOR: Beeinflussung der Choleresse und Cholekinese durch Hypophysenhinterlappenextrakte (Wirkung von Narcoticis auf dieselbe). *Arch. f. exper. Path.* **134**, 88 (1928).
- AHLSTRÖM: Das Vorkommen basophiler Zellinfiltrationen in der Neurohypophyse bei hypertensischen Zuständen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1456.
- ANDREIS: Contributo allo studio istologico delle manifestazioni di senescenza dell'ipofisi umana. *Arch. Anat. e Istol. pat.* **6**, 44 (1935).
- ANSELMINO, HEROLD u. HOFFMANN: Über die pankreatrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1245.
- u. HOFFMANN: (1) Das Fettstoffwechsellhormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2380.
- — (2) Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **129**, 24 (1935); **129**, 733 (1936).
- — u. HEROLD: Über das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 209.
- ASCHNER: (1) Demonstration von Hunden nach Exstirpation der Hypophyse. *Münch. med. Wschr.* **1909 II**, 2668.
- (2): Über das „Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn“, seine Beziehung zur inneren Sekretion (Hypophyse, Zirbeldrüse) und zum Diabetes insipidus. *Berl. klin. Wschr.* **1916 II**, 772.
- (3) Über die Funktion der Hypophyse. *Arch. ges. Physiol.* **1**, 146 (1912).
- ASCOLI e LEGNANI: L'hypophyse est-elle un organe indispensable à la vie? *Arch. ital. de Biol. (Pisa)* **59**, 235 (1914).
- ATWELL: Functional relations of the hypophysis and the brain. *Endocrinology* **16**, 242 (1932).
- and MARINUS: A comparison of the activity of the extracts of the pars tuberalis etc. *Amer. J. Physiol.* **47**, 76 (1918).
- BAADER: Kohlenoxydbasedow. *Arch. Gewerbepath.* **7**, 227 (1936).
- BAILEY and BREMER: Experimental diabetes insipidus and genital atrophy. *Endocrinology* **5**, 761 (1921).
- BASIR and REDDY: Structure and significance of the hypophysio-portal system. *Indian J. med. Res.* **22**, 21 (1934).
- BAUER, J.: (1) Diskussionsbemerkung zum Vortrag R. SCHMIDT über Dystrophia adiposogenitalis mit Diabetes insipidus. *Wien. klin. Wschr.* **1913 I**, 85.
- (2) Innere Sekretion. Berlin-Wien: Julius Springer 1927.
- (3) Über Fettansatz. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1977.
- BAUER, R.: Zur Pathologie und Differentialdiagnose von „Diabetes insipidus“ und primärer Polydipsie. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 201 (1925).
- BECK: The LAURENCE-BIEDL-syndrome. Reports of two cases in one family. Results of treatment. *Endocrinology* **13**, 375 (1929).
- BENEDICT and HOMANS: The metabolism of the hypophysectomized dog. *J. med. Res.* **25**, 3, 409 (1912).
- BENETTI and ORLANDI: Zit. bei KYLIN (4).
- BERBLINGER: Zur Kenntnis der CUSHINGSchen Krankheit. *Med. Klin.* **1936 II**, 889.
- BERGMANN, v.: (1) Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932.
- (2) Zit. bei KYLIN (4).
- BERLIN: Zur Frage der zentralen Regulation des Fettstoffwechsels. *Z. exper. Med.* **87**, 151 (1933).
- BERNHARDT (1): New concepts concerning the pathogenesis of obesity and the problems of basal metabolism. *Endocrinology* **14**, 209 (1930).
- (2) Zum Problem der Fettleibigkeit. *Erg. inn. Med.* **36**, 1 (1929).
- BERNSTEIN u. FALTA: Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrinum infundibulare und Pituitrinum glandulare auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Verh. dtsch. Kongr. inn. Med.* **29**, 536 (1912).
- BERTOLANI: Syndrome adiposo-ipofisaria consecutive ad encefalite epidemica. *Riv. sper. Freniatr.* **1921**, H. 3/4, 45.

- BIEDL: (1) Physiologie und Pathologie der Hypophyse. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1922.
- (2) Innere Sekretion. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1916.
- BIX: Über cerebral bedingte Acetonurie. Wien. klin. Wschr. **1930 I**, 778.
- BLAU and HANCHER: The uterine contracting power of the spinal fluid after the administration of extracts from the sex glands and other organs. Amer. J. Physiol. **77**, 8 (1926).
- BLOUNT: The implantation of additional hypophyseal rudiments in urodele embryos. Proc. nat. Acad. Sci. USA. **16**, 218 (1930).
- BODART: Über einen Fall von cerebraler Magersucht. Z. klin. Med. **126**, 499 (1934).
- BOGAERT, VAN: (1) Hypothalamus und zentralnervöse Blutdruckregulation. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1061.
- (2) Hypothalamus et réactions cardio-vasculaires d'origine centrale. Arch. internat. Pharmacodynamie **53**, 137 (1936).
- BOHN: Die Bedeutung vasoaktiver Stoffe im Blute für den Hochdruck. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1932**, 112.
- BONHÖFER: Über Fälle von idiopathischem und sekundärem Hydrocephalus mit Adipositas. Arch. f. Psychiatr. **1912**.
- BORCHARDT: Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei Akromegalie. Z. klin. Med. **66**, 332 (1908).
- BORRUSO: (1) Einwirkung von Hypophysenextrakten auf Blutfett und Blutketonkörper Fettsüchtiger. Klin. Wschr. **1935 II**, 1746.
- (2) Blutfettreaktionen bei endogener Magersucht. Klin. Wschr. **1935 I**, 783.
- e RUGGERI: L'azione del „Lipoitrin“ sui corpi chetonici del sangue circolante nella magrezza endogena. Policlinico **43**, 1 (1936).
- BÖTTGER: Pigmenthormon und antidiuretisches Prinzip der Hypophyse. Klin. Wschr. **1936 I**, 73.
- BOUCKAERT: Au sujet de l'action stimulante vasomotrice centrale des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 242 (1934).
- BRAIER: Echanges azotés et glycémie des chiens hypophysoprives à jeun. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 1195 (1931).
- BRAUN-MENÉNDEZ: Influencia del diencéfalo y de la hipófisis sobre la presión arterial. Buenos Aires: Tall. Gráf. Gasperini y Cía. 1934.
- BRITTON: The nervous control of insulin secretion. Amer. J. Physiol. **74**, 291 (1925).
- BRUGSCH, DRESEL u. LEWY: Zur Stoffwechselfneurologie der Medulla oblongata. Experimenteller Beitrag zur Regulation des Zuckerstoffwechsels in der Oblongata. Z. exper. Med. **25**, 262 (1921).
- BÜCHLER: Hypophyse und Zwischenhirn. Z. Neur. **80**, 1923 (1923).
- BÜCHNER: Zur Pathogenese der Hochdruckapoplexie. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 369.
- BUTENANDT: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Sexualhormone. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 897, 934.
- BYROM BRAMWELL: On intracranial tumours. Mai 1888. Zit. bei CUSHING (1).
- CAJAL, Y: Histologie du système nerveux. Paris 1911.
- CAMPBELL and BLUMGART: The treatment of diabetes insipidus with pituitary posterior lobe extract applied intranasally. Amer. J. med. Sci. **176**, 769 (1928).
- CAMUS et ROUSSY: (1) Polyurie expérimentale par lésion de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire. C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 628 (1913).
- (2) Localisation anatomique à la base du cerveau des lésions qui provoquent la polyurie chez le chien. C. r. Soc. Biol. Paris **76**, 877 (1914).
- CANNON: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York und London: Appleton & Cie. 1929.
- and BACQ: Sympathin. Amer. J. Physiol. **96**, 392 (1931).
- CARLSON and MARTIN: The supposed presence of the secretion of the hypophysis in the cerebrospinal fluid. Amer. J. Physiol. **29**, 64 (1911).
- CARNOT et DUMONT: Syndrome hypophysio-génital d'origine syphilitique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **34**, 430 (1912).
- CASELLI: Studi anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della glandula pituitaria. Reggio, Emilia 1900.
- CASTEX: La hipertension arterial. Buenos Aires: Andreetta 1929.

- CAULAERT, VAN, ARON et STAHL: Sur la présence de l'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde dans le sang et le liquide céphalo-rachidien et sur la répartition dans ces milieux et dans l'urine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 607 (1931).
- CEDRANGOLO: Azione del sistema nervoso sul metabolismo dei lipidi di riserva. *Arch. di Sci. biol.* **21**, 570 (1935).
- CHVOSTEK: (1) *Morbus Basedow und die Hyperthyreosen*. Berlin: Julius Springer 1917.
— (2) Zit. bei BODART.
- CITRON u. LESCHKE: Über den Einfluß der Ausschaltung des Zwischenhirnes auf das infektiöse und nichtinfektiöse Fieber. *Z. exper. Path.* **14**, 379 (1913).
- COLLIN: (1) Sur les relations fonctionelles entre la glande pituitaire et les centres tubériens. *Ann. Méd.* **18**, 428 (1925).
— (2) *La neurocromie hypophysaire*. Paris: G. Doin et Cie. 1928.
- COLLIP: Zit. bei HOUSSAY (3).
— and ANDERSON: Serum inhibitory to the thyrotropic hormone. *Lancet* **1934 I**, 76.
— SELYE u. THOMSON: Beitrag zur Kenntnis der Physiologie des Gehirnanhanges. *Virchows Arch.* **290**, 23 (1933).
- COLOMBI e PORTA: (1) *Boll. Soc. sper.* **7**, 1103 (1932). Zit. bei DELEONARDI.
— (2) Sulla presenza e sul significato degli inereti ipofisari nel liquido cefalorachidiano umano. *Arch. di Fisiol.* **33**, 274 (1934).
- CRILE: Zit. bei KESSEL.
- CROLL: Nerve fibres in the pituitary of a rabbit. *J. of Physiol.* **66**, 316 (1928).
- CROWE, CUSHING and HOMANS: Experimental hypophysectomy. *Bull. Hopkins Hosp.* **21**, 127 (1910).
- CUSHING: (1) The Lister Memorial Lecture on Neurohypophysial mechanisms from a clinical standpoint. *Lancet* **1930 II**, 119, 175.
— (2) The hypophysis cerebri. Clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism. *J. amer. med. Assoc.* **53**, 249 (1909).
— (3) Zit. bei BIEDL (2).
— (4) *The pituitary body and its disorders*. Philadelphia u. London: Lippincott 1912.
— (5) The basophile adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations („pituitary basophilism“). *Bull. Hopkins Hosp.* **50**, 137 (1932).
— (6) Hyperactivation of the neurohypophysis as the pathological basis of eclampsia and other hypertensive states. *Amer. J. Path.* **10**, 145 (1934).
— (7) Zit. bei KESSEL.
— (8) Further notes on pituitary basophilism. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 281 (1932).
— (9) „Dyspituitarism“: Twenty years later. With special consideration of the pituitary adenomas. *Arch. int. Med.* **51**, 487 (1933).
— (10) Posterior pituitary activity from an anatomical standpoint. *Amer. J. Path.* **9**, 539 (1933).
— and DAVIDOFF: Studies in acromegaly. (IV. The basal metabolism.) *Arch. int. Med.* **39**, 673 (1927).
— and GOETSCH: Concerning the secretion of the infundibular lobe of the pituitary body and its presence in the cerebrospinal fluid. *Amer. J. Physiol.* **27**, 1, 61 (1910).
- DATTNER: Zur Symptomatologie und Therapie des basophilen Adenoms der Hypophyse. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1434.
- DAVIS: The relation of the hypophysis, hypothalamus and the autonomic nervous system to carbohydrate metabolism. *Ann. Surg.* **100**, 654 (1934).
- DAVISON and SELBY: Hypothermia in cases of hypothalamic lesions. *Arch. of Neur.* **33**, 570 (1935).
- DEL CASTILLO u. LASCANO GONZÁLEZ: Zit. bei HOUSSAY (3).
- DELEONARDI: Nachweis der oxytocischen, blutdrucksteigernden und diuresehemmenden Komponenten des Hypophysenhinterlappens im Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 135 (1936).
- DENZLER: Über eine eigenartige Form der Dystrophia adiposogenitalis. *Jb. Kinderheilk.* **107**, 35 (1925).
- DEUSCH: Cerebrale Fettsucht. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **87**, 117 (1925).
- DIVRY: *J. belg. Neur.* **34**, 649 (1934). Zit. bei GAUPP u. SCHARRE.
- DIXON: Pituitary secretion. *J. of Physiol.* **57**, 129 (1923).

- DIXON and HALIBURTON: The cerebrospinal fluid. Secretion of the fluid. *J. of Physiol.* **47**, 215 (1913).
- and MARSHALL: The influence of the ovary on pituitary secretion; a probable factor in parturition. *J. of Physiol.* **59**, 276 (1924).
- DÖBLIN u. FLEISCHMANN: Über die nervöse Regulierung der Körpertemperatur, insbesondere über die Rolle der Nebenniere. *Z. klin. Med.* **78**, 275 (1913).
- DOMANIG: Beitrag zur Pathologie der Hypophysentumoren. *Wien. klin. Wschr.* **1925 II**, 762.
- EDINGER: Die Ausführwege der Hypophyse. *Arch. mikrosk. Anat.* **78**, 496 (1911).
- EHRHARDT: Liquor- und Hypophysenvorderlappenreaktion. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 2330.
- EITEL, KREBS u. LOESER: Die Wirkung der thyreotropen Substanz des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüse in vitro. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 615.
- u. LOESER: Schilddrüsentätigkeit und Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1748.
- ELSCHNIG: Oberlidreaktion als Herdsymptom. *Med. Klin.* **1924 I**, 73.
- ENDERLEN u. BOHNENKAMP: Über die Denervierung von Herzen und ihre Folgen (nach Experimenten an Hunden). *Dtsch. Z. Chir.* **200**, 129 (1927).
- ENGELBACH u. TIERNEY: Zit. bei J. BAUER (2), S. 324.
- EPPINGER: Kropfkongferenz. Bern 1927.
- ERDHEIM: (1) Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III **1904**, 113.
— (2) Nanosomia pituitaria. *Beitr. path. Anat.* **62**, 302 (1916).
- ESPINASSE: *J. of Anat.* **68**, 11 (1933). Zit. bei GAUPP u. SCHARRER.
- EVANS: Present position of our knowledge of anterior pituitary function. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 452 (1933).
- FALTA u. HÖGLER: Über Inkretresistenz. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1895.
- FELLINGER: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Verhalten und die Bedeutung des thyreotropen Hormons im Blute. *Wiener Arch. inn. Med.* (im Druck).
- FENZ: Sitzg Ges. inn. Med. Wien, 12. März 1936.
- u. ZELL: Blockierung der cholesterinsenkenden Wirkung von Thyroxin und thyreotropem Hormon durch Zwischenhirnmarkose. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1133.
- FISCHER, B.: (1) Hypophysis und Adipositas hypogenitalis. *Frankf. Z. Path.* **11**, 145 (1912).
— (2) Zur Hypophysenfrage. *Virchows Arch.* **210**, 455 (1912).
— (3) Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden 1910.
- FISHER, INGRAM and RANSON: Relation of hypothalamic-hypophyseal system to diabetes insipidus. *Arch. of Neur.* **34**, 124 (1935).
- FLORENTIN: Zit. bei ROUSSY u. MOSINGER (3).
- FLURY u. ZANGGER: Lehrbuch der Toxikologie. Berlin: Julius Springer 1928.
- FRANK, E.: Zit. bei J. BAUER (2).
- FRANKL-HOCHWART: 16. internat. med. Kongr. Budapest 1909.
- FREUND u. GRAFE: (1) Über die Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem. *Arch. ges. Physiol.* **168**, 1 (1917).
— (2) Gleicher Titel. *II. Mitt. Arch. f. exper. Path.* **93**, 285 (1922).
- FRÜND: Klinische und röntgenologische Befunde bei Hypoplasie der Hypophysis cerebri. *Bruns' Beitr.* **141**, 543 (1927).
- GAUPP: Diabetes insipidus und Zwischenhirn. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 1012.
— u. SCHARRER: Die Zwischenhirnsekretion bei Mensch und Tier. *Z. Neur.* **53**, 327 (1935).
- GERKE: Ein Fall von Grippepneumonie mit Encephalitis und centraler Acetonurie. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1541.
- GEYER: Das psychische Trauma in der Pathogenese der BASEDOWSchen Krankheit. *Z. klin. Med.* **124**, 168 (1933).
- GÖBEL: „Hypophysäre Kachexie“ beim Kleinkind ohne Zwergwuchs bei intakter Hypophyse. *Z. Kinderheilk.* **53**, 575 (1932).
- GOERING: Über den Einfluß des Nervensystems auf das Fettgewebe. *Z. Konstit.lehre* **8**, 312 (1922).
- GOTTDENKER: Über einen Antagonismus zwischen thyreotropem Hormon und dem wirksamen Prinzip des Hypophysenhinterlappens. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1014.
- GOTTLIEB: Die Pathologie der Dystrophia adiposogenitalis. *Erg. Path.* **II 29**, 575 (1921).
- GREGOR: Über die Unschädlichkeit der Verfütterung großer Mengen von Thyreoidea an Kinder. *Msch. Kinderheilk.* **1**, 318 (1902).

- GREMELS: Über die Wirkung einiger Diuretica am STARLINGSchen Herz-Lungen-Nierenpräparat. Arch. f. exper. Path. **130**, 61 (1928).
- GREVING: (1) Beitrag zur Innervation der Hypophyse. Klin. Wschr. **1925 II**, 2181.
— (2) Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Seine Morphologie, Phylogenese und klinische Bedeutung. Klin. Wschr. **1928 I**, 734.
- GRÜNTHAL, MULHOLLAND u. STRIECK: Untersuchungen über den Einfluß des Zwischenhirns auf den respiratorischen Stoffwechsel. Arch. f. exper. Path. **145**, 35 (1929).
- GUIZZETTI: (1) Die Erkrankungen des Zwischenhirnes. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Erg.-Bd. 8, S. 523. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
— (2) Ricerche anatomiche sull'ipofisi e sul sistema ipofisario-diencefalico in casi di adipsità non appartenenti al tipo di FRÖHLICH. Arch. di Sci. med. **57**, 325 (1933); **58**, 1 (1934).
- HANN, v.: Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. Frankf. Z. Path. **21**, 337 (1918).
- HASHIMOTO: Über die Beziehungen der Hypophyse zur Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. **101**, 218 (1924).
- HAUSBERGER: (1) Über die Innervation der Fettorgane. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 231 (1934).
— (2) Über die nervöse Regulation des Fettstoffwechsels. Klin. Wschr. **1935 I**, 77.
- HECHST: Über das Verhalten der hypothalamischen vegetativen Zentren bei der progressiven Paralyse. Arch. f. Psychol. **91**, 319 (1930).
- HEJDA: Hormonální regulace metabolismu tuků. Čas. lék. česk. **1932**, 35.
- HELLER u. KUSUNOKI: Die zentrale Blutdruckwirkung des neurohypophysären Kreislaufhormones (Vasopressin). Arch. f. exper. Path. **173**, 301 (1933).
- HERRING: The histological appearances of the mammalian pituitary body. Quart. J. exper. Physiol. **1908**, 121.
- HESS: Das physiologische Zusammenspiel von Kreislauf und Atmung. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1935**, 9.
- HETÉNYI: Untersuchungen über die Entstehung der Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 134 (1936).
- HIRSCH u. DEMEL: Über Implantation von tierischer und menschlicher Hypophyse bei Diabetes insipidus. Wien. med. Wschr. **1936 I**, 523.
- HITZENBERGER u. RICHTER-QUITTNER: Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der vasculären Hypertonie. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 189 (1921).
- HOFF, KÖCK-MOLNAR u. URBAN: Das Vorkommen von Inkreten im Suboccipital-Liquor. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 584.
— u. WERMER: (1) Untersuchungen über den Mechanismus der Diuresehemmung durch Pituitrin beim Menschen. Arch. f. exper. Path. **125**, 140 (1927).
— (2) Gleicher Titel. Arch. f. exper. Path. **119**, 153 (1926).
— (3) Über die psychische Beeinflussung der Tätigkeit des Hypophysenhinterlappens. Arch. f. exper. Path. **133**, 97 (1928).
- HÖGLER: Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. Z. exper. Med. **84**, 14, 29, 50, 62 (1932).
— u. ZELL: (1) Beiträge zur zentralen Blutzuckerregulation. Z. exper. Med. **86**, 173, 185 (1933).
— (2) Hypophysenhinterlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Wien. Arch. inn. Med. **27**, 141 (1935).
- HOHLWEG u. JUNKMANN: Zit. bei BUTENANDT.
- HÖNLINGER u. STRICKER: Ein Plattenepithelcystopapillom des Processus lingualis des Hypophysenvorderlappens bei einem Fall von hypophysärer Kachexie. Frankf. Z. Path. **29**, 492 (1923).
- HOUSSAY: (1) Zit. bei TRENDELENBURG (2).
— (2) La Acción Fisiológica de los Extractos Hipofisarios. Buenos Aires: Flaiban 1922.
— (3) Las funciones del lobulo anterior de la hipofisis. Rosario: Tall. Gráf. Pomponio 1935.
— (4) Hypophyse und Stoffe der Eiweißkörper und Kohlehydrate. Klin. Wschr. **1932 II**, 1529.
— BIASOTTI et SAMMARTINO: Modifications fonctionelles de l'hypophyse après les lésions infundibulo-tubériennes chez le crapaud. C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 725 (1935).

- HOUSSAY et GIUSTI: Les fonctions de l'hypophyse et de la région infundibulo-tubérienne chez le crapaud (*Bufo arenarum*). C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1105 (1930).
- y LELOR: Acción diabética antero-hipofisaria independiente de las suprarrenales. Rev. Soc. argent. Biol. **11**, 464 (1935).
- y MOLINELLI: Centres adrénalinosécréteurs hypothalamiques. Rev. Soc. argent. Biol. **1925**, 1435.
- u. SAMMARTINO: Zit. bei HOUSSAY (3).
- HOYLE: Pituitary secretion in high blood pressure. Quart. J. of Med. **2**, 549 (1933).
- HÜLSE: (1) Experimentelle Untersuchungen zur Genese des essentiellen Hochdruckes. Arch. f. exper. Path. **140**, 282 (1929).
- (2) Zit. bei KYLIN (5).
- IBAÑEZ: Zur Frage der Tuber-Schädigung bei Adipositas. Arb. neur. Inst. Wien. **35**, 49 (1933).
- ISENSCHMID: Physiologie der Wärmeregulation. BETHES Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17/III.
- u. SCHNITZLER: Beitrag zur Lokalisation des der Wärmeregulation vorstehenden Zentralapparates im Zwischenhirn. Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1914).
- ISSEKUTZ, v.: Über den Angriffspunkt des Thyroxins. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1325.
- JACOBSON: A study of the haemodynamic reaction of the cerebrospinal fluid and hypophysal extracts. Bull. Hopkins Hosp. **31**, 185 (1920).
- JAKOB: Zwei Fälle von SIMMONDSScher Krankheit (hypophysäre Kachexie) mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen im Zentralnervensystem. Virchows Arch. **246**, 151 (1923).
- JAKOBY u. RÖMER: Beitrag zur Erklärung der Wärmestichhyperthermie. Arch. f. exper. Path. **70**, 149 (1912).
- JAKSCH, v.: Über Acetonurie. Berlin 1885.
- JAMIN: Die hypophysäre Plethora. München: J. F. Lehmann 1935.
- JÁNOSSY: Über die Wirkung der intracisternös verabreichten Hypophysenpräparate. Z. klin. Med. **103**, 715 (1926).
- u. HORVÁTH: Nachweis des Hypophysensekretes im Liquor der menschlichen Cisterna cerebellomedullaris. Klin. Wschr. **1925 II**, 2397.
- JANSSEN: (1) Zur antidiuretischen Wirkung von Hypophysenextrakten. Klin. Wschr. **1927 II**, 1826.
- (2) Über die Bahnen der zentralen Wasserregulation und der Hypophysenantidiurese. Klin. Wschr. **1928 II**, 1680.
- JEHLE: Zit. bei FALTA u. HÖGLER.
- JORES: Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdruckes, insbesondere der essentiellen Hypertonie. Klin. Wschr. **1936 I**, 841.
- u. VELDE: Zit. bei JORES: Klin. Wschr. **1933 II**, 1599.
- JOSEPHSON: Zit. bei KYLIN (6).
- JOSEPHY: Eine Hypophysengangscyste mit ungewöhnlichem Verlauf einer Dystrophia adiposogenitalis. Virchows Arch. **254**, 439 (1925).
- KAMM: The active principles of the posterior lobe of the pituitary gland. J. amer. chem. Soc. **50**, 513 (1928).
- KARPLUS u. KREIDL: Ein Sympathicuszentrum im Zwischenhirn. Arch. ges. Physiol. **135**, 401 (1910).
- u. PECZENIK: Über die Beeinflussung der Hypophysentätigkeit durch die Erregung des Hypothalamus. Arch. ges. Physiol. **225**, 654 (1930).
- KARY: Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Diabetes insipidus und der Beziehungen zwischen Tuber cinereum und Hypophyse. Virchows Arch. **252**, 734 (1924).
- KATZENSTEIN: Zwergwuchs als Folge angeborener Syphilis des Hirnanhangs. Virchows Arch. **289**, 222 (1933).
- KEETON and BECHT: The stimulation of the hypophysis in dogs. Amer. J. Physiol. **39**, 109 (1916).
- KESSEL: Morbus CUSHING. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms. Erg. inn. Med. **50**, 620 (1936).
- KIYONO: Die Histopathologie der Hypophyse. Virchows Arch. **259**, 328 (1926).
- KJELLIN u. KYLIN: Der Gehalt an Prolan im Liquor cerebrospinalis, besonders bei essentieller Hypertonie. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 683 (1934).

- KLIEN: Über striopallidäre und bulbäre Symptome bei Basedow (Encephalopathia thyreotoxica?). *M Schr. Psychiatr.* **65**, 138 (1927).
- KONSCHEGG, v.: Zur Frage des Mechanismus des normalen und erhöhten Blutdruckes. *Z. exper. Med.* **81**, 559 (1932).
- KOSTER u. GEESINK: Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. *Arch. ges. Physiol.* **222**, 293 (1929). — *Z. exper. Med.* **65**, 163 (1929).
- KRAUS, E. J.: (1) Die morphologischen Veränderungen der menschlichen Hypophyse nach Zerstörung der Zwischenhirnbasis bzw. des Hypophysenstieles und deren Folgen. *Virchows Arch.* **286**, 656 (1932).
 — (2) Über Prolanausscheidung bei chronischem Hirndruck. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1577.
 — (3) Biologische Auswertung des Kolloids der Rinderhypophyse. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1311.
 — (4) Hypophyse und Diabetes mellitus. *Virchows Arch.* **228**, 68 (1920).
 — (5) Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. *Med. Klin.* **1924 II**, 1290.
 — u. TRAUBE: Über die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse. *Virchows Arch.* **268**, 315 (1928).
- KRAUS, F. v.: Allgemeine und spezielle Pathologie der Person, I. Teil. Leipzig: Georg Thieme 1926.
- KRAYER: Ist die Integrität der sympathischen Schilddrüseninnervation notwendig für die thyreotrope Wirkung des Hypophysenvorderlappens? *Arch. f. exper. Path.* **171**, 473 (1933).
- KREHL u. ISENSCHMID: Über den Einfluß des Gehirnes auf die Wärmeregulation. *Arch. f. exper. Path.* **70** (1912).
- KROTOSKI: Encephalopathische Komplikation der BASEDOWSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1024.
- KULKA: Untersuchungen über den Gehalt des Liquor cerebrospinalis an Hypophysenvorderlappenhormon. *Zbl. Gynäk.* **56**, 2774 (1932).
- KUTSCHERA-AICHBERGEN: (1) Der endemische Kropf. *Ärztl. Rdsh.* **1932**, 13/14. — *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 523.
- KYLIN: (1) Gegenwärtige Ansichten über die Ätiologie der essentiellen Hypertonie. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1330.
 — (2) Über die Sekretion der Hypophyse. *Acta med. scand. (Stockh.)* **85**, 457 (1935).
 — (3) Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 470.
 — (4) Die SIMMONDSSche Krankheit. *Erg. inn. Med.* **49**, 1 (1935).
 — (5) Die Hypertoniekrankheiten. Berlin: Julius Springer 1930.
 — (6) Die SIMMONDSSche Krankheit. *Med. Klin.* **1936 II**, 933.
- KJELLIN u. KRISTENSSON: Blutzuckersteigernde Stoffe im Liquor cerebrospinalis, besonders bei essentieller Hypertonie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 139 (1935).
- LABBÉ et GILBERT DREYFUS: L'élévation du métabolisme basal et les syndromes d'apparence basedowienne chez les parkinsoniens. *Presse méd.* **1933**, 1345.
- LÁNCZOS: Fettstoffwechsel und Wärmeregulation. *Arch. ges. Physiol.* **233**, 787 (1934).
- LANDGRAF: (1) Beziehungen zwischen Schädelbau und sog. hypophysärer Fettsucht. *Verh. dtsch. Kongr. inn. Med.* **42**, 77 (1930).
 — (2) Die Bastardfettsucht vom hypophysären Typ und ihre Behandlung. *Verh. dtsch. Ges. Verdgs.krkh.* **1934**, 119.
- LANG: Zit. bei KYLIN (4).
- LAWRENCE: Discussion on suprarenal and pituitary tumours and their correlation with experimental findings. *Proc. roy. Soc. Med.* **27**, 275 (1933/34).
- LEIMDÖRFER: (1) Über die Wirkung intralumbal eingeführter Hypophysenpräparate auf den Blutdruck. *Arch. f. exper. Path.* **118**, 253 (1926).
 — (2) Sitzg. *Ges. inn. Med. Wien*, 19. März 1936.
- LELOIR: Zit. bei HOUSSAY (3).
- LESCHKE: (1) Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus, seine Beziehungen zur Hypophyse und zum Zwischenhirn. *Z. klin. Med.* **87**, 201 (1919).
 — (2) Zit. bei H. H. MEYER (2).
 — (3) LÜDKE-SCHLAYERS Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Leipzig: A. Barth 1922.
- LEVY: Infundibuläre Veränderungen beim Diabetes insipidus und die Beziehungen zwischen Tuber cinereum und Hypophyse. *Zbl. Neur.* **37**, 398 (1924).

- LHERMITTE et PAGNIEZ: Syndrome infundibulo-tubérien pseudohypophysaire. Presse méd. **1934**, 649.
- LICHTWITZ: (1) Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. Verh. dtsh. Kongr. inn. Med. **42**, 35 (1930).
— (2) BERGMANN-STAEHELIN, Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6/1. Berlin: Julius Springer 1926.
- LIPPROSS: Untersuchungen über den Einfluß von Cortidynogen- und Suprareninchlorid auf die Struktur der Hypophyse, der Keimdrüsen und Nebennieren von Ratten. Endocrinol. **18**, 18 (1936).
- LISSER: Dystrophia adiposogenitalis with atypical retinitis pigmentosa, mental deficiency and polydactylism. Endocrinology **13**, 533 (1929).
- LIVET: Obésité consécutive à l'encéphalite léthargique. Presse méd. **28**, 377 (1921).
- LUCKE: (1) Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. Erg. inn. Med. **46**, 94 (1934).
— (2) Der Kohlehydratstoffwechsel bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens. Z. klin. Med. **122**, 23 (1932).
— HEYDEMANN u. HAHNDEL: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des kontrainsulären Hormones des Hypophysenvorderlappens. Z. exper. Med. **91**, 483 (1933).
- MADDOCK: Zit. bei CUSHING (1).
- MAGISTRIS: Das Stoffwechsellhormon des Hypophysenvorderlappens. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 908.
- MALONE: Über die Kerne des menschlichen Diencephalon. Neur. Zbl. **29**, 290 (1910).
- MARAÑON: (1) Über die hypophysäre Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. **151**, 129 (1926).
— (2) Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. Zbl. inn. Med. **1922**, 10.
- MARBURG: Über das basophile Adenom der Hypophyse, die cerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. Arb. neur. Inst. Univ. Wien. **35**, 143 (1933).
- MARCANO: Der Hypophysenhinterlappen bei der Hypertonie. Klin. Wschr. **1935 II**, 1525.
- MARINE and ROSEN: Exophthalmos in thyroidectomized guinea pigs by thyrotropic substance of anterior pituitary and the mechanism involved. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 901 (1933).
- MARK: Die chemische Wärmeregulation bei der Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 358 (1928).
- MAYER, A.: Über die weheneregende Wirkung des Liquor cerebrospinalis von Gebärenden. Klin. Wschr. **1924 II**, 1805.
- MCLEAN: The route of absorption of the active principles of the posterior hypophysial lobe. Endocrinology **12**, 467 (1928).
- MERZ: Beitrag zur Frage der Entstehung der hypophysären Kachexie. Frankf. Z. Path. **40** (1929).
- MESTREZAT et VAN CAULAERT: Présence de la sécrétion hypophysaire dans le liquide céphalo-rachidien ventriculaire et dans les liquides de ponction haute. C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 523 (1926).
- MEYER, H. H.: (1) Zur Theorie der Schilddrüsenwirkungen. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1531.
— (2) Über Art und Ort der Thyroxinwirkung. Arch. internat. Pharmacodynamie **38**, 1 (1930).
- MEYNERT: STRICKERS Handbuch der Gewebelehre, Bd. 2. 1872.
- MIRSKY: The source of the blood acetone resulting from the administration of the ketogenic principle of the anterior hypophysis. Amer. J. Physiol. **115**, 424 (1936).
- MIURA: (1) Über den Gehalt der Cerebrospinalflüssigkeit an Hypophysenhinterlappensekret. Arch. ges. Physiol. **207**, 76 (1925).
— (2) Versuche über die Wirkung der Hypophysenauszüge auf die Harnsekretion. Arch. f. exper. Path. **107**, 1 (1925).
- MODERN: Encephalopathia thyreotoxica. Klin. Wschr. **1931 II**, 1359.
- MOLITOR u. PICK: (1) Zur Kenntnis der Pituitrinwirkung auf die Diurese. Arch. f. exper. Path. **101**, 198 (1924).
— — (2) Der Einfluß des Großhirnes auf die Pituitrinhemmung. Arch. f. exper. Path. **107**, 180 (1925).
— — (3) Über den zentralen Angriffspunkt der Diuresehemmung durch Hypophysenextrakte. Arch. f. exper. Path. **112**, 113 (1926).

- MORAWITZ: Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167**, 359 (1931).
- MOTZFELDT: Experimental studies on the relation of the pituitary body to renal function. J. of exper. Med. **25**, 153 (1917).
- MÜLLER u. GREVING: Über den Aufbau und die Leistungen des Zwischenhirnes und über seine Erkrankungen. Med. Klin. **1925 I**, 571, 615.
- MURRAY: New English Dictionary of Historical Principles, Bd. 7. Zit. bei CUSHING (1).
- NARBUT: Inaug.-Diss. St. Petersburg 1903. Zit. bei GRAFE: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923.
- NOTHNAGEL: Wien. med. Bl. 1888. Zit. bei RAAB (8).
- NOVELLI: Zit. bei HOUSSAY (3).
- OEHME: Zur Lehre vom Diabetes insipidus. Z. exper. Med. **9**, 251 (1919).
- OEHME, C. u. M. OEHME: Zur Lehre vom Diabetes insipidus. Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 261 (1918).
- OSWALD: Kropfkongferenz. Bern 1933.
- PAPADATO u. SĄPKOWA: Les glandes endocrines intracranienes et les hormones du liquide céphalo-rachidien. Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 204 (1936).
- PAPPENHEIM: Welches Krankheitsbild bietet die hypophysäre Kachexie? Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 148.
- PARDEE: Basophilic hyperplasia of the pituitary in essential hypertension. Amer. J. med. Sci. **190**, 1 (1935).
- PARTOS u. KATZ-KLEIN: Über den Einfluß des Pituitrins auf den Blutzucker. Z. exper. Med. **25**, 98 (1921).
- PAUL: Die krankhafte Funktion der Nebenniere und ihr gestaltlicher Ausdruck. Virchows Arch. **282**, 256 (1931).
- PICK, E. P.: Über Beziehungen der Schilddrüse zum vegetativen Nervensystem. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1532.
- PIGHINI: The anterior pituitary hormone-content of the hypothalamus of dogs. Endocrinology **19**, 293 (1935).
- PINES: Über die Innervation der Hypophysis cerebri. Z. Neur. **100** (1925); **107** (1927).
- POPA and FIELDING: (1) The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. Lancet **1930 II**, 238.
- (2) A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. J. of Anat. **65**, 88 (1930).
- POPPI: Riv. Pat. nerv. **36**, 397 (1930). Zit. bei GAUPP u. SCHARRER.
- PRIESEL: Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. Beitr. path. Anat. **67**, 220 (1920).
- PRÜSENER: Hypophysäre Wachstumshemmung mit Kachexie beim Kind. Z. Konstit.lehre **17**, 215 (1933).
- RAAB: (1) Das hormonal-nervöse Regulationssystem des Fettstoffwechsels. Z. exper. Med. **49**, 179 (1926).
- (2) Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Hypophysenstoffe. Klin. Wschr. **1934 I**, 281.
- (3) Wärmeregulation und Fettstoffwechsel. Z. exper. Med. **53**, 317 (1926).
- (4) Wirkung der blutfettsenkenden Hypophysensubstanz („Lipoitrin“) am Menschen. Z. exper. Med. **89**, 588 (1933).
- (5) Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdruckes. Erg. inn. Med. **46**, 452 (1934).
- (6) Zur Symptomatologie des Morbus CUSHING. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1034.
- (7) Analogien zwischen dem Morbus CUSHING und gewissen Alterserscheinungen. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 112.
- (8) Klinische und röntgenologische Beiträge zur hypophysären und cerebralen Fettsucht und Genitaldystrophie. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 443 (1924).
- (9) Zur röntgenologischen Beurteilung der cerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. Klin. Wschr. **1923 II**, 1984.
- (10) Morbus Basedow nach CO-Vergiftung. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1482.
- (11) Zur Frage der Glykogenfixation durch Insulin. Z. exper. Med. **42**, 723 (1924).
- (12) Beitrag zur Genese zentralnervös bedingter Störungen des Fettstoffwechsels (Fettsucht infolge von Encephalitis des Zwischenhirnes bzw. infolge von Syringomyelie des Halsmarkes.) Klin. Wschr. **1926 II**, 1516.

- RAAB: (13) Cerebrale Fettsucht nach Vaccinationsencephalitis. *Med. Klin.* **1931 II**, 1752.
 — (14) Blutfettstudien zur Pathogenese der Fettsucht (Lipoitrinresistenz). *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1284.
 — (15) Blutfett und Blutfettreaktionen bei Fettsucht (Lipoitrinresistenz). *Z. exper. Med.* **94**, 284 (1934).
 — (16) Zur Frage des Fettstoffwechsels in den peripheren Geweben. *Wien. Arch. inn. Med.* **17**, 439 (1929).
 — (17) Die SIMMONDSSche Krankheit. *Med. Klin.* **1936 II**, 897.
 — (18) Verhalten des Blutfettes bei Fieber und Unterkühlung. *Wien. Arch. inn. Med.* **18**, 387 (1929).
 — (19) Die alimentäre Lipämie des Menschen im Fieber. *Z. exper. Med.* **89**, 616 (1933).
 — (20) Pituitrin-Fettstoffwechselwirkung und vegetatives Nervensystem. *Z. exper. Med.* **62**, 366 (1928).
- RAAB u. FRIEDMANN: Zur Pharmakologie der menschlichen Vasomotorenzentren. (Quantitative Erregbarkeitsprüfung.) *Z. klin. Med.* **129**, 468 (1936).
- RAAB u. KERSCHBAUM: Die blutfettsenkende Hypophysensubstanz „Lipoitrin“. *Z. exper. Med.* **90**, 729 (1933).
- RATNER: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Pyknolepsie (zur Begriffsbestimmung der Diencephalosen). *Mscr. Psychiatr.* **64**, 283 (1927).
- REICHMANN: Über ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei Hypophysenadenom. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **130**, 133 (1919).
- REISS: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.
- REYE: Über hypophysäre Kachexie auf Basis von Lues acquisita mit Ausgang in Heilung. *Med. Klin.* **1920 II**, 1317.
- REYHER: *Ärztl. Rdsch.* **13**, 14 (1932). Zit. bei KUTSCHERA-AICHBERGEN (1).
- RICCALDONI et ISOLA: Maladie congénitale et familiale, caractérisée par une dystrophie adiposogénitale associée à une rétinite pigmentaire et une polydactylie. *Arch. Méd. Enf.* **32**, 27 (1929).
- RICHTER: (1) Experimental diabetes insipidus: its relations to the anterior and posterior lobe of the hypophysis. *Amer. J. Physiol.* **110**, 439 (1934).
 — (2) Cyclical phenomena produced in rats by section of the pituitary stalk and their possible relation to pseudo-pregnancy. *Amer. J. Physiol.* **106**, 80 (1933).
- RIEGER u. TRAUNER: Über einen Fall von BIEDL-BARDETSchem Syndrom und die Erblichkeitsverhältnisse dieses Zustandes. *Z. Augenheilk.* **68**, 235 (1929).
- RIESE: Basedow und Stammganglien. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2479.
- RIETTI: Variaciones de la cetonuria por inyección de extracto alcalino de lóbulo anterior de hipófisis. *Rev. Soc. argent. Biol.* **10**, 136 (1934).
- RIGLER u. SILBERSTERN: Zur Physiologie der Wärmeregulierung: Der Einfluß sympathicus-hemmender Mittel auf die Körpertemperatur. *Arch. f. exper. Path.* **1927**, 121.
- RIOCH: *J. comp. Neur.* **53**, 319 (1931). Zit. bei ATWELL.
- RISAK: (1) Über die cerebrale Genese des Morbus Basedowi. *Z. klin. Med.* **127**, 96 (1934).
 — (2) Über das cerebrale Myxödem. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 133.
- ROGERS: The conditions under which extract of the posterior lobe of the hypophysis causes an increase in body temperature. *Amer. J. Physiol.* **76**, 284 (1926).
- ROTHFELD: Über Dystrophia adiposogenitalis bei Hydrocephalus chronicus und bei Epilepsie. *Jb. Psychiatr.* **34**, 137 (1913).
- ROTHSCHILD, STAUB u. MEZEY: Wirkung eines thyreotropen Hormonpräparates des Hypophysenvorderlappens auf die Diurese der weißen Maus und den Blutdruck der Katze. Antagonismus Vorderlappen—Hinterlappenhormone. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 61 (1935).
- ROUSSY et MOSINGER: (1) Sur la neuronolyse physiologique dans l'hypothalamus des mammifères. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 414 (1935).
 — (2) Sur les réactions neuronales de l'hypothalamus consécutives à l'hyperneurocrinie hypophyso-hypothalamique expérimentale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 797 (1935).
 — (3) Sur le pouvoir hypophyséopexique des neurones végétatifs de l'hypothalamus. Neurocrinie et neuricrinie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 929 (1935).
 — (4) L'hypothalamus chez l'homme et chez le chien. *Revue neur.* **1935 I**, 1.
 — (5) Le subthalamus et les formations subthalamo-mésencéphaliques. *Revue neur.* **1935**, 64, 637.

- RUGGIERI: Die Bedeutung der Hypophyse für die Pathologie der Blutgefäße. Erg. inn. Med. **49**, 262 (1935).
- SAHLI: Kropfumfrage. Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 610.
- SAKOWITSCH: Inaug.-Diss. St. Petersburg 1897. Zit. bei ISENSCHMID.
- SALUS: Umwandlung einer postencephalitischen Fettsucht mit Narkolepsie und Dystrophia adiposogenitalis in Magersucht. Med. Klin. **1934 II**, 1160.
- SARBO: Zit. bei SALUS.
- SATO: Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zum Hypophysenhinterlappen und Tuber cinereum. Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1928).
- SAUERBRUCH: Der Morbus Basedow. Arch. klin. Chir. **167**, 332 (1931).
- SCHARRER: Stammt alles Kolloid im Zwischenhirn aus der Hypophyse? Frankf. Z. Path. **47**, 134 (1934).
- u. GAUPP: Bemerkungen und Versuche zur Frage der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zwischenhirndrüse. Klin. Wschr. **1935 II**, 1651.
- SCHITTENHELM: Über zentrogene Formen des Morbus Basedowi und verwandter Krankheitsbilder. Klin. Wschr. **1935 I**, 401.
- u. EISLER: (1) Thyroxin und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1932 I**, 9.
- (2) Untersuchungen der Wirkung des thyreotropen Hormones auf die Tätigkeit der Schilddrüse. Klin. Wschr. **1932 I**, 1093.
- (3) Über die Verteilung des Jodes im Zentralnervensystem. Z. exper. Med. **86**, 275, 290, 294 (1933).
- SCHULTZ: Veränderungen im Hypophysengebiet bei Hydrocephalus und ihre Folgeerscheinungen. Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Hypophyse und Diencephalon. Virchows Arch. **248**, 180 (1924).
- SCHÜRMEYER: Zit. bei TRENDELENBURG (2).
- SCHWARTZ: Dystrophia adiposogenitalis durch Meningitis serosa. Petersburg. med. Z. **38**, 310 (1913).
- SCRIBA: Die basophilen Zellen des Hypophysenhinterlappens und ihre Beziehungen zum Hochdruck und zur Ekklampsie. Virchows Arch. **297**, 221 (1936).
- SELIGSOHN: Wien. Arch. inn. Med. Im Druck.
- SEREJSKI: BIEDLSche Krankheit. Med. Klin. **1929 II**, 1552.
- SHIMAZONO: Zit. bei SCHITTENHELM.
- SILBERMANN: Über die Pituitrinreaktion bei Rückenmarkserkrankungen. Arch. f. exper. Path. **167**, 573 (1932).
- SIMCHOVICZ: Histologische Veränderungen im Nervensystem bei experimenteller Thyreotoxikose. Z. Neur. **31**, 275 (1916).
- SMITH: (1) Zit. bei HOUSSAY (3).
- (2) Disorders induced by injury to the pituitary and the hypothalamus. J. nerv. Dis. **74**, 56 (1931).
- (3) Zit. bei CUSHING (1).
- SOLARI: Temperatura y reacciones termicas de los perros hipofisoprivos. Rev. Soc. argent. Biol. **7**, 216 (1931).
- Soós: Über die Rolle der Schädelgrundfläche bei der Entstehung der genitalen Atrophie und Fettsucht. Virchows Arch. **284**, 49 (1932).
- SPARK: Relation between basophilic invasion of the neurohypophysis and hypertensive disorders. Arch. of Path. **19**, 473 (1935).
- STARCK: Dystrophia ontogenetica Recklinghausen. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 68 (1928).
- STARLINGER u. RICHTER: Thyreoiditis und Strumitis. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 678.
- STENGEL: Über den Ursprung der Nervenfasern der Neurohypophyse im Zwischenhirn. Arb. neur. Inst. Univ. Wien **28**, 25 (1926).
- STEPPUHN: Über das Stoffwechsellhormon und die insulogene Substanz des Hypophysenvorderlappens. Wien. Arch. inn. Med. **26**, 87 (1934).
- STERN: Epidemische Encephalitis. Berlin: Julius Springer 1928.
- STERNBERG: Über echten Zwergwuchs. Beitr. path. Anat. **67**, 275 (1920).
- STIEFLER: Über hypophysäre Fettsucht als Restzustand eines Falles von Encephalitis lethargica. Mschr. Psychiatr. **50**, 123 (1921).
- STUMPF: Untersuchungen über das Verhalten des Hirnanhanges bei chronischem Hydrocephalus und über den Ursprung der Pigmentgranulationen in der Neurohypophyse. Virchows-Arch. **209**, 339 (1912).

- STURM: (1) Über die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse, Hypophyse und Zwischenhirn. Zbl. inn. Med. **1934**, 897.
- (2) Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Mitt. VII: Einfluß des Zwischenhirns bzw. der Hypophyse auf den Jodstoffwechsel. Z. exper. Med. **93**, 490 (1934).
- SUNDER-PLOSSMANN (1): Die nervöse Abhängigkeit von Schilddrüse und Nebenniere. Dtsch. Z. Chir. **245**, 756 (1935).
- (2): Fortschritte auf dem Gebiete des vegetativen Nervensystems und ihre klinische, insbesondere neurochirurgische Bedeutung. Med. Klin. **1934 I**, 476.
- TANGL u. HAZAY: Über den Angriffspunkt der Hypophysenauszüge. Biochem. Z. **191**, 337 (1927).
- TEEL: Diuresis in dogs from neutralized alkaline extracts of the anterior hypophysis. J. amer. med. Assoc. **93**, 760 (1929).
- THANNHAUSER: Verh. Ges. Verdgskrkh. **1930**, 110.
- THOMPSON and CUSHING: Experimental pituitary basophilism. Proc. roy. Soc. **115**, 88 (1934).
- TRENDELENBURG: (1) Die Sekretion des Hypophysenhinterlappens in die Cerebrospinalflüssigkeit. Klin. Wschr. **1924 I**, 777.
- (2) Pharmakologie und Physiologie des Hypophysenhinterlappens. Erg. Physiol. **25**, 364 (1926).
- (3) Weitere Versuche über den Gehalt des Liquor cerebrospinalis an wirksamen Substanzen des Hypophysenhinterlappens. Arch. f. exper. Path. **114**, 225 (1926).
- (4) Anteil der Hypophyse und des Hypothalamus am experimentellen Diabetes insipidus. Klin. Wschr. **1928 II**, 1679.
- URBAN: Im Druck.
- VANNOTTI: Basedow als Gewerbekrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 610 (1936).
- Voss: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1935 I**, 881.
- WACHSTEIN: Über zwei mit thyreotropem Hormon behandelte Fälle von Myxödem. Klin. Wschr. **1934 II**, 1434.
- WAHLBURG: Asthenia gravis hypophyseogena. Acta med. scand. (Stockh.) **84**. Zit. bei KYLIN (6).
- WASSING: Zur Frage der „Ausführwege der Hypophyse“. Wien. klin. Wschr. **1913 II**, 1270.
- WEIGAND: Zit. bei SALUS.
- WEIL: Zur Frage der Schilddrüsenwirkung des Jodes. Klin. Wschr. **1936 I**, 387.
- WEINBERG: Experimentelle Untersuchungen über die zentrale Regulation der Vasomotoren. Arch. f. exper. Path. **178**, 397 (1935).
- u. MARX: Versuche über die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Regulation des Wasserhaushaltes. Arch. f. exper. Path. **176**, 291 (1934).
- WEISS: Cerebral adiposity with mental deficiency and retinitis pigmentosa: the LAURENCE-BIEDL syndrome. Endocrinology **15**, 435 (1931).
- WERMER: Sitzg Wien. neur.-psychiatr. Ges., 14. Nov. 1933.
- WERTHEIMER: Regulation des Fettstoffwechsels. Die zentrale Regulierung der Fettmobilisierung. Arch. ges. Physiol. **213**, 262 (1926).
- WILLIAMS and HUMPHREY: Observations on tolerance and rate of utilization of glucose in a series of individuals exhibiting various degrees of diabetes mellitus. Arch. int. Med. **23**, 559 (1919).
- WINKLER: Die Störungen des Ketonkörperstoffwechsels bei Encephalitis lethargica. Z. klin. Med. **122**, 466 (1932).
- WÜLLENWEBER: Beitrag zur Frage der „Encephalopathia thyreotoxica“. Klin. Wschr. **1931 I**, 775.
- WUITE: Het syndroom van LAWRENCE-BIEDL. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **26**, 1102 (1932).
- ZEYNEK: Über das Strukturbild der Hypophyse bei der sog. konstitutionellen Fettsucht. Frankf. Z. Path. **44**, 387 (1933).
- ZONDEK: (1) Prolan in dem Hypophysenvorderlappen und im Stiel bei Mensch und Rind. Produktion des Prolans in den basophilen Zellen. Klin. Wschr. **1933 I**, 22.
- (2) Coma basedowicum. Klin. Wschr. **1930 II**, 1999.
- (3) Zit. bei SALUS.
- u. KROHN: Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). Klin. Wschr. **1932 I**, 405, 849; **1932 II**, 1293.

Einleitung.

„Die Verzweigung der Carotiden in Form eines netzartigen Plexus zeigt, daß das Blut vor seinem Eintritt ins Gehirn einen Teil des Flüssigkeitsüberschusses der Hypophyse aufnimmt und einen anderen Teil durch verschiedene Äste zum Herzen zurückleitet.“

Dieser Satz stammt nicht etwa aus der Feder eines modernen Endokrinologen unserer Tage, sondern er findet sich in einer vor 3 Jahrhunderten verfaßten Abhandlung von WILLIS über die Funktionen des „Rete mirabile“ an der Hirnbasis und scheint trotz der Anfechtbarkeit gewisser Einzelheiten dem heutigen Stande unserer in zahllosen Untersuchungsreihen erworbenen Kenntnisse besser zu entsprechen als etwa die von ATWELL im Jahre 1932 geäußerten Anschauungen über eine gegenseitige Beeinflussung von Hypophyse und Gehirn auf dem Umwege über den peripheren Blutkreislauf und das periphere vegetative Nervensystem.

HARVEY CUSHING, dem wir eine große Zahl grundlegender Beobachtungen auf dem Gebiete des uns hier beschäftigenden Fragenkomplexes verdanken, schildert in einer monographischen Darstellung der „neurohypophysial mechanisms“ die historische Entwicklung der Hypophysenlehre und die lang dauernde Vergessenheit, welcher die Theorie von WILLIS mangels experimenteller Bestätigungsmöglichkeiten anheimfallen mußte. Noch im Jahre 1909 erschien in einem englischen wissenschaftlichen Lexikon (MURRAY) eine Definition der Hypophyse als eines „kleinen zweilappigen Körpers von unbekannter Funktion“, und doch waren um diese Zeit schon 23 Jahre seit der Entdeckung des Zusammenhanges zwischen Hypophyse und Akromegalie durch PIERRE MARIE verstrichen. Wenig Beachtung fand auch die im Jahre 1888 von BYROM BRAMWELL veröffentlichte fundamentale Feststellung, daß Tumoren der Hypophyse mit Fettsucht, Diabetes und Diabetes insipidus einhergehen können und daß erst entschieden werden müsse, ob diese Erscheinungen auf eine Schädigung der Hypophyse selbst oder der ihr benachbarten Hirnpartien, besonders des Höhlengraus des III. Ventrikels, zurückzuführen seien. Eine ernsthafte Diskussion über diese letztere Frage entspann sich erst, von der Wiener Schule ausgehend, als FRÖHLICH im Jahre 1901 einen hypophysären und ERDHEIM (1916) einen cerebralen Fall von Fettsucht mit Genitaldystrophie veröffentlicht hatten. Nun setzte ein über 10 Jahre dauernder heftiger Streit der Meinungen ein, in dem bald die Verfechter einer rein hypophysären, bald die einer rein cerebralen Genese jenes Krankheitsbildes die Oberhand zu gewinnen schienen. Den klassischen Hypophysenexstirpationsversuchen, die ASCHNER in Wien 1912 durchgeführt hatte, wurde die Beweiskraft zugunsten einer hypophysären Bedingtheit von Fettsucht, Genitaldystrophie usw. abgesprochen, da sie eine etwaige Mitläsion des benachbarten Tuber cinereum nicht mit voller Sicherheit ausschließen ließen, dies um so mehr, als es 1920 CAMUS und ROUSSY und 1921 BAILEY und BREMER gelang, durch isolierte Schädigung des Bodens des III. Ventrikels alle jene Symptome hervorzurufen, welche bis dahin als Ausfallserscheinungen der Hypophyse gedeutet worden waren. Auch die klinisch-anatomische Untersuchung zahlreicher Fälle von Dystrophia adiposogenitalis vermochte keine endgültige Aufklärung zu bringen, da die unmittelbare Nachbarschaft von Hypophyse und Zwischenhirnbasis immer wieder eine gemeinsame Schädigung beider Organe erkennen oder wenigstens vermuten ließ.

Die ersten objektiven Beobachtungen, welche die heute fast allgemein anerkannte Kompromißlösung, nämlich die Annahme funktioneller Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn, anbahnten, knüpften sich an die Namen HERRING (1908) und CUSHING (1909). Diese Forscher konnten das Einwandern von Sekrettropfen aus der Hypophyse durch das Infundibulum bis ins Gewebe des Tuber cinereum und in den Liquor cerebrospinalis des III. Ventrikels auf histologischem Wege nachweisen. Nachdem später BIEDL (1) in seinem berühmten Referat auf dem Wiesbadener Internistenkongreß (1922) die Hypophyse als eine „Hormondrüse nervöser Zentren“ bezeichnet hatte, folgte eine geradezu stürmische Entwicklung der Hypophysenforschung und eine derart vielseitige Bestätigung der BIEDLSchen Hypothese, daß es an der Zeit sein dürfte, die für das Verständnis der meisten hypophysär-diencephalen Funktionsmechanismen und ihrer Störungen unerläßlichen Erkenntnisse betreffend die morphologischen und funktionellen Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn in einer zusammenfassenden Übersicht darzustellen.

1. Entwicklungsgeschichtliche Beziehungen.

Von den beiden der Größe nach wichtigsten Bestandteilen der Hypophyse, dem *Vorderlappen* und dem *Hinterlappen*, entstammt der *erstere* einer Anzahl von

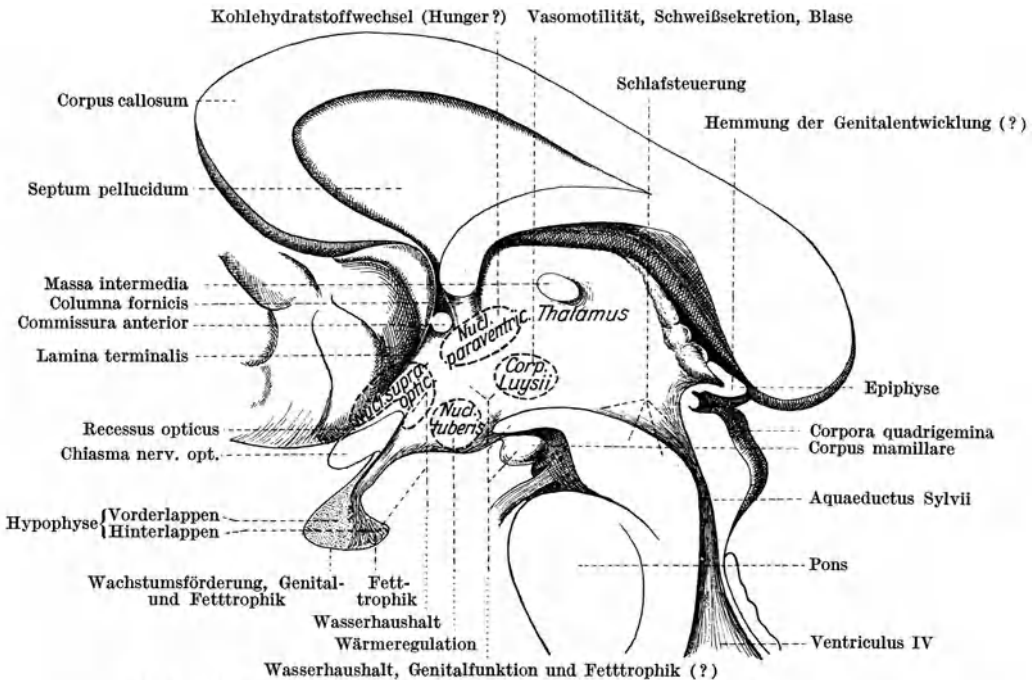


Abb. 1. Schema der Topographie der vegetativen Nervenzentren am Boden des 3. Ventrikels. (Nach L. R. MÜLLER.)

hirnwärts gerichteten Ausbuchtungen der Rachenwand und des Kopfdarmes („Vorraum“ nach WOERDEMAN, RATHKESche Tasche, mittleres Divertikel, SEESELSche Tasche), welchen sich eine entgegengesetzt gerichtete Ausstülpung

des Zwischenhirnbodens immer mehr annähert, um sich endlich in Gestalt der sog. *Neurohypophyse* (Hinterlappen), welche mit dem Zwischenhirnboden durch Stiel und Infundibulartrichter in Verbindung steht, an den Vorderlappen in breiter Fläche anzulegen. — Als von den obengenannten, teils ekto-, teils entodermalen Rachendach- und Kopfdarmausbuchtungen abstammend sind auch jene kleineren epithelialen Anhangsgebilde des drüsigen Vorderlappens zu betrachten, welche den unmittelbaren räumlichen Kontakt mit dem gliösen Gewebe des Hinterlappens und mit dem Infundibularteil des Zwischenhirnbodens herstellen, nämlich die *Pars intermedia*, welche Zellstränge und -haufen ins Innere des Hinterlappens vortreibt und die *Pars tuberalis*, deren Zellschicht zunächst den Hypophysenstiel umhüllend, sich bis auf die *Eminentia sacularis* des *Tuber cinereum* ausbreitet. — Daß diese engen topischen Beziehungen keine rein zufälligen sind, sondern schon im embryonalen Leben eine wichtige funktionelle Bedeutung zu besitzen scheinen, ergibt sich u. a. aus der Beobachtung, daß bei der Kaulquappe die Entwicklung des nervösen Infundibularteiles ausbleibt, wenn die epitheliale Anlage des künftigen Vorderlappens komplett entfernt worden ist, jedoch ungehindert zustande kommt, wenn auch nur ein kleiner Epithelrest zurückgelassen worden war [s. CUSHING (1)]. Andererseits konnte BLOUNT zeigen, daß in Amphibienembryonen transplantierte Vorderlappenzellen sich nur dann weiterentwickeln, wenn das Implantat auch Nervensubstanz enthält. — Nach ATWELL kann sich die embryonale *Pars intermedia* ohne direkten Zusammenhang mit dem Nervengewebe nicht in normaler Weise ausbilden.

2. Hypophysär-diencephale Sekretionswege und „Neurokrinie“ (Morphologie).

HERRING (1908) war der erste, der ein Eindringen von Zellen der *Pars intermedia* in die *Neurohypophyse* und ihre dortselbst stattfindende Umwandlung in hyaline Sekrettröpfchen beschrieb, welche durch die Gliaspalten des Hinterlappens radial gegen den Infundibulumhals hin zusammenströmen, um sich schließlich zum Teil in die Infundibularhöhle zu ergießen. Diese Befunde wurden bald danach von CUSHING und GOETSCH, JACOBSON, BIEDL (2) u. a. bestätigt. CUSHING und GOETSCH konnten überdies zeigen, daß eine mechanische Abklemmung des Hypophysenstieles von Sekretstauungen in der *Pars intermedia* gefolgt ist, was einen weiteren Anhaltspunkt dafür bot, daß tatsächlich zumindest ein Teil der Hypophysensekretion unter Umgehung des Blutweges hirnwärts gerichtet ist.

Der Verlauf und die feinere histologische Beschaffenheit der hypophyseo-diencephalen Sekretbahnen sind wiederholt zum Gegenstand spezieller Untersuchungen gemacht worden. EDINGER hat Pelikantinte in den Vorderlappen injiziert und unter starkem Druck durch die perivasculären Spalten bis in die Hirnsubstanz des *Tuber cinereum* zu treiben vermocht. Nach den histologischen Untersuchungen von COLLIN haben POPA und FIELDING im Hypophysenstiel ein von ihnen als „Hypophysenportalvenen“ bezeichnetes Kanalsystem beschrieben (s. Abb. 3), welches Blut aus allen Hypophysenteilen sammelt und von einer dicken Neurogliaschicht umgeben ist. Knapp unter der Oberfläche des *Recessus infundibuli* verlieren die Kanäle ihre Gliahülle und teilen sich in ein feines Netzwerk auf, welches zu einzelnen Kernen führt. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte

ESPINASSE. Die mit Befunden von COLLIN übereinstimmende Angabe von POPA und FIELDING, daß sich Kolloid sowohl in den Gefäßen als in den perivascularären Räumen, als auch zwischen den Zellen der hypothalamischen Kerne findet, ist von GAUPP und von CUSHING (10) bestätigt worden. BASIR und REDDY konnten strukturelle Unterschiede zwischen jenen Gefäßen, die aus dem Circulus arteriosus Willisii, und solchen, die aus der Hypophyse entspringen, feststellen. Durch langsame Infusion ins Gehirn lebender Tiere ließ sich ein reichliches Eindringen

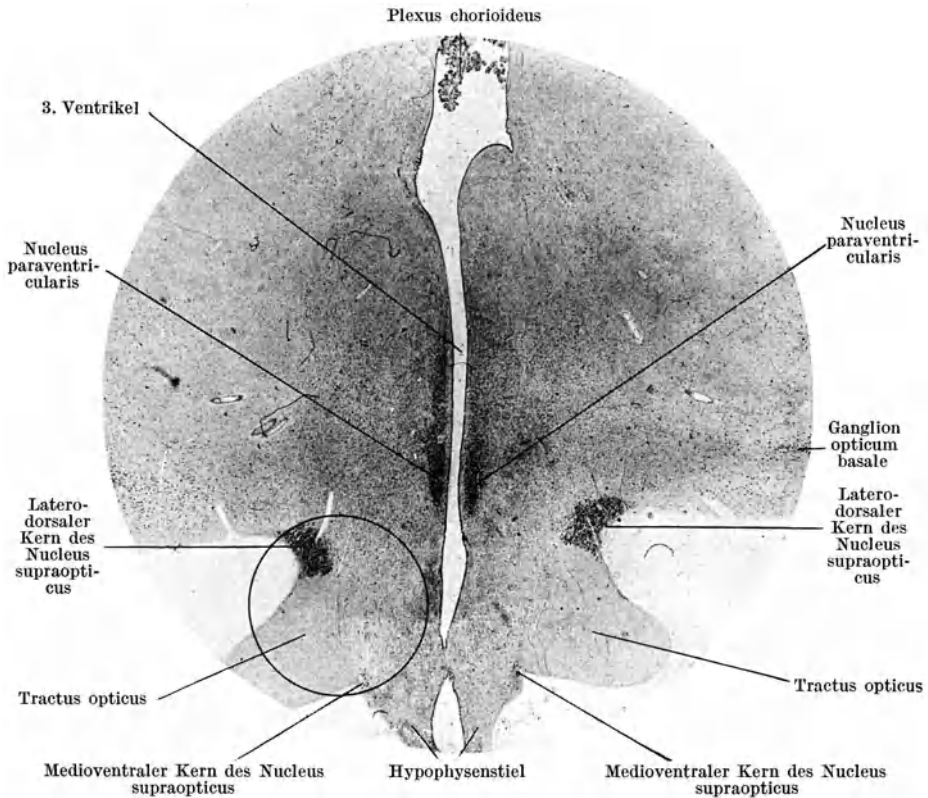


Abb. 2. Frontalschnitt durch den Hypothalamus des Menschen hinter dem Chiasma opticum.
(Nach GAGEL 1928.)

von Farbstoffen bis in die Hypophyse nachweisen. In jüngster Zeit hat auch KYLIN (1) das Vorhandensein mit Ependym ausgekleideter und für Tusche durchgängiger Kanäle im Hypophysenstiel bestätigt.

So eindrucksvoll alle die bisher angeführten Tatsachen das *Bestehen von Sekretionswegen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn* zu beweisen scheinen, so ist damit doch nicht das gleichzeitige *Übertreten hormonaler Hypophysenstoffe auch in den allgemeinen Blutkreislauf* auszuschließen — wir werden späterhin gewisse funktionelle Argumente hierfür geltend machen können — und überdies sind in den letzten Jahren sowohl biologische als morphologische Anhaltspunkte für eine *autochthone Entstehung hormonaler Substanzen im Zwischenhirngewebe selbst* beigebracht worden: Nachdem schon POPPI (1930) auf Grund morphologischer Befunde eine Sekretionsfähigkeit der Zwischenhirnkerne angenommen

hatte, hat SCHARRER bei den verschiedensten Tiergattungen (Säugetieren, Fischen, Amphibien) im Zwischenhirnboden regelmäßig Zellen gefunden, welche mit van Gieson sich rot färbende Sekretröpfchen enthalten, die innerhalb der Zellen entstanden zu sein scheinen (vgl. Abb. 4—6). ROUSSY und MOSINGER beschreiben eine zu hyaliner Zellumwandlung führende „Neuronolyse“ im Gebiet

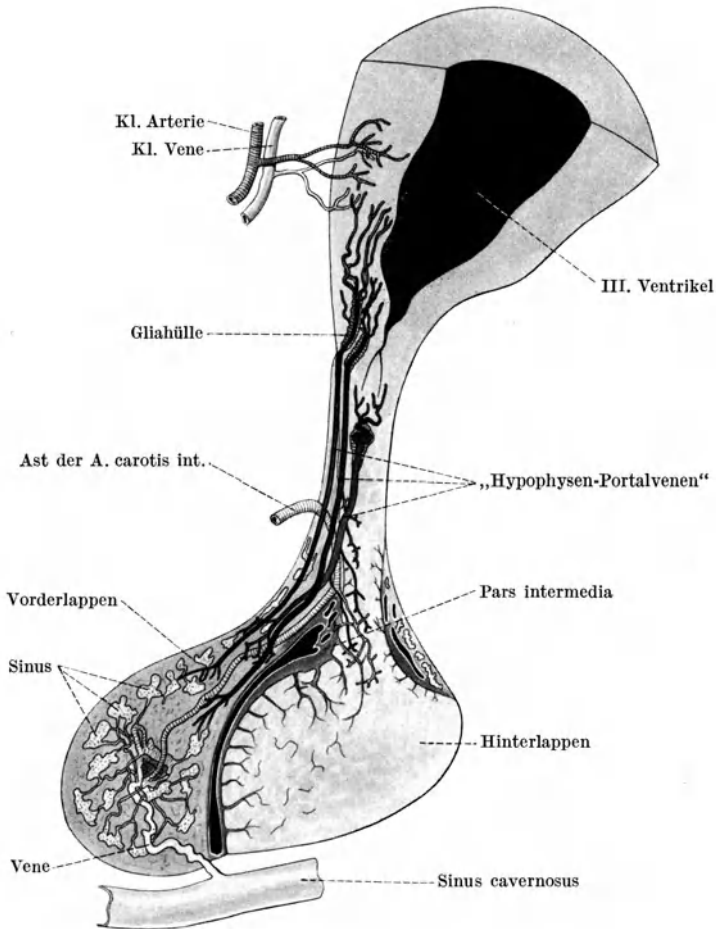


Abb. 3. Das „Hypophysen-Protoplasma“-System nach POPA und FIELDING.

gewisser vegetativer Kerne des Hypothalamus von Säugern und Menschen, welche als physiologischer Prozeß für die betreffenden Regionen spezifisch ist, im vorgeschrittenen Alter an Intensität zunimmt und welcher sie eine hormonale Funktion („Neurocrinie hypothalamique“) zuschreiben. Dem Einwand von FLORENTIN, es handle sich nur um eine intracelluläre Resorption eingewanderter hypophysärer Kolloidmengen, halten ROUSSY und MOSINGER entgegen, daß besonders bei der experimentell durch Exstirpation des Ganglion cervicale superius maximal gesteigerten „Neurocrinie“ die Beobachtung ihrer einzelnen Entwick-

lungsphasen jeden Zweifel an einer lokalen Entstehung des Kolloids im Hypothalamus selbst ausschließen lasse. Eine besonders intensive Sekretbildung im Nucleus supraopticus und periventricularis ergibt sich aus Befunden von GAUPP und SCHARRER und DIVRY.

Diese Feststellungen sind zusammen mit dem biologischen Nachweis einer

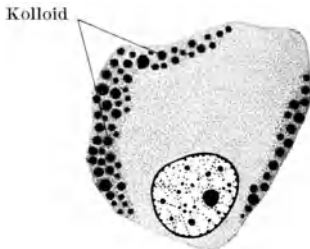


Abb. 4. Ganglienzellen im Beginn der Kolloidbildung. Einlagerung von kleinen Tropfen und Körnchen im Bereich der peripher liegenden NISSL-Schollen (Bouin, Celloidin). Nucleus supraopticus des Menschen (VAN GESON). (Nach GAUPP und SCHARRER)

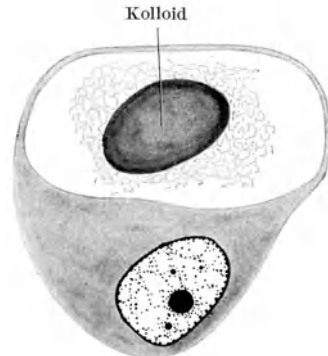


Abb. 5. Große Kolloidtropfen in blasigen Vakuolen des Zelleibs (Celloidin, VAN GESON). Nucleus supraopticus des Menschen. Vakuole mit gelb-rot gefärbtem, bei der Fixierung wahrscheinlich geschrumpftem Kolloidtropfen (Bouin). (Nach GAUPP und SCHARRER.)

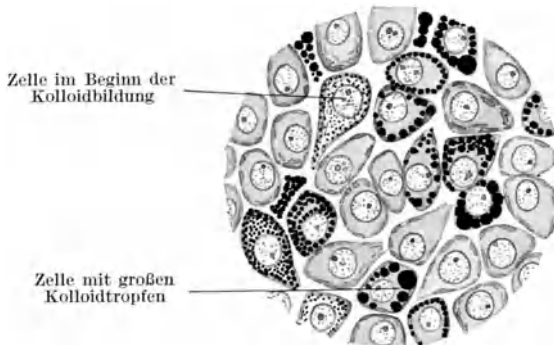


Abb. 6. Sekretorisch tätiges Zellgebiet: Nucleus praeopticus der Erdkröte (*Bufo vulgaris*). Abbildung aus mehreren Schnitten kombiniert. (Nach GAUPP und SCHARRER.)

hypothalamischen Hormonbildung durch TRENDELENBURG (4) und SATO (s. S. 148) von größter Wichtigkeit für das Verständnis des klinisch und experimentell mitunter beobachteten Ausbleibens hypophysärer Ausfallerscheinungen nach Zerstörung und Entfernung der Hypophyse. Den scheinbar schlagendsten Argumenten gegen die Bedeutung der Hypophyse für gewisse Funktionsgebiete des Stoffwechsels usw. wird hierdurch der Boden entzogen.

3. Diencephal-hypophysäre Nervenverbindungen (Morphologie).

Die feinere histologische Struktur des Hypothalamus ist seit den diesbezüglichen Untersuchungen MEYNERTS (1872) von einer großen Zahl von Autoren [insbesondere von MALONE, L. R. MÜLLER und GREVING, RIOCH, ROUSSY und MOSINGER (4, 5) u. a.] aufs gewissenhafteste durchforscht und als ein ungemein kompliziertes Gewirr von Kerngebieten und Faserzügen analysiert worden. Das Ergebnis war die Registrierung einer fast unübersehbaren Liste

von Kern- und Bündelnamen, mit denen sich aber nur zum allergeringsten Teil auch präzise funktionelle Vorstellungen verbinden lassen. Was die *nervösen*

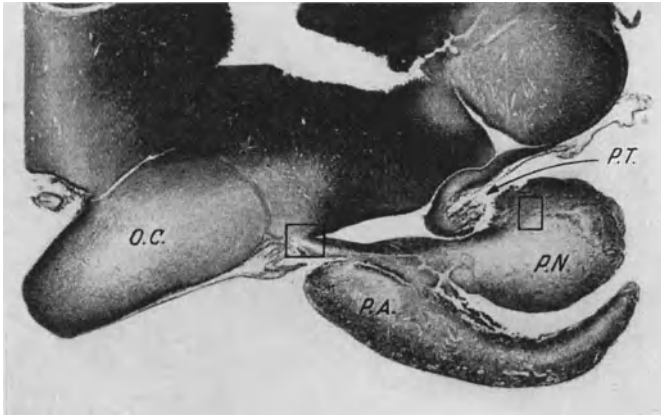


Abb. 7. Sagittalschnitt durch das Zwischenhirn des Hundes knapp links von der Mittellinie. O.C. Chiasma nervorum opticorum; P.A. Pars anterior; P.N. Pars nervosa; P.T. Pars tuberalis. [Nach CUSHING (1).]

Verbindungen zwischen Zwischenhirn und Hypophyse betrifft, haben zuerst CASELLI und Y CAJAL einen kleinen, hinter dem Chiasma entspringenden

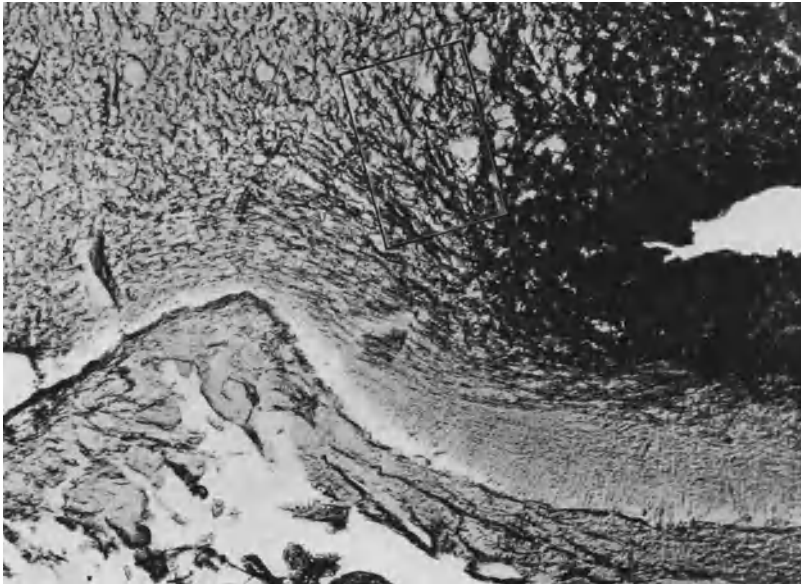


Abb. 8. Vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 7, entsprechend dem horizontal gestellten Rechteck. Zeigt die aus dem vorderen Anteil des Tuber gegen die Hypophyse hinziehenden Nervenfasern. [Nach CUSHING (1).]

Faserzug beschrieben, welcher in den Hypophysenstiel eindringt, ein Befund, der später von STENGEL bestätigt worden ist. Nach GREVING, PINES und CROLL ziehen reichlich marklose Nervenfasern von den sog. Nuclei supraoptici und paraventriculares aus gegen das Infundibulum hin, wo sie sich zu einem kompakten

Bündel vereinigen, das bis in den Hinterlappen verläuft, um sich in diesem wieder aufzusplittern und teils in der Pars nervosa, teils in der Pars intermedia die dort vorhandenen epithelialen Zellgruppen zu umspinnen bzw. in sie einzutreten. Zwei diese Befunde bestätigende Präparate aus dem Laboratorium CUSHINGs geben wir in Abb. 7 und 8 wieder.

KARY und LEVY deuten die von ihnen nach Läsionen des Hinterlappens beobachteten Zelldegenerationen im Bereich der Tuberkerne als Axonreaktionen, ohne freilich eine Schädigung durch gestörte Blutzufuhr ausschließen zu können (ATWELL). Umgekehrt sah MADDOCK nach Abklemmung des Hypophysenstieles sekundäre Degenerationen der Nervenfasern im Hinterlappen. CUSHING (1) erwähnt Vorderlappennekrosen nach Stieldurchtrennung, und E. J. KRAUS beschreibt bei klinischen Fällen von Zwischenhirn- und Stielläsionen Strukturveränderungen und Verkleinerungen der Hypophyse, welche er als den Ausdruck einer konsekutiv verminderten inkretorischen Tätigkeit des Vorderlappens auffaßt.

4. Diencephale Innervation der Hypophyse (funktionell).

Abgesehen von den oben besprochenen morphologischen Anhaltspunkten zugunsten des Bestehens nervöser Verbindungen zwischen Diencephalon und Hypophyse sprechen auch die Ergebnisse einer Reihe von experimentellen Untersuchungen dafür, daß die Sekretionstätigkeit der Hypophyse vom Zwischenhirn aus beeinflußt wird. Nach KARPLUS und PECZENIK führt elektrische Reizung des Tuber cinereum zu einer Vermehrung von vasopressorischer Substanz im Liquor cerebrospinalis der Katze. HOUSSAY und GIUSTI haben bei der weiblichen Kröte durch mechanische Läsion der Infundibular- bzw. Tubergegend Ovulationen hervorzurufen vermocht, welche sie als den Ausdruck einer gesteigerten Sekretion von gonadotropem Hypophysenhormon auffassen. Aus der Tatsache, daß sich durch Kauterisation des Zwischenhirnbodens das Auftreten eines Pankreasdiabetes verhindern läßt, schließen diese Autoren auf ein Versagen des „diabetogenen“ Faktors der Hypophysensekretion. Eine Ausschüttung des zur Dunkelfärbung der Krötenhaut führenden Melanophorenhormones scheint durch Reizung des Tuber hervorgerufen zu werden. Ähnliches beobachtete SCHÜRMEYER beim Einwirkenlassen des Liquor cerebrospinalis zwischenhirngereizter Säugetiere auf die Froshhaut. Sogar bloße psychische Erregungen scheinen zu genügen, um eine gesteigerte Sekretion von Hinterlappenhormon in den Liquor cerebrospinalis zu veranlassen [HOFF und WERMER (3)]. Beim Menschen kommt es nach E. J. KRAUS (2) in klinischen Fällen von chronischer Hirndrucksteigerung zu einer kleincystischen Degeneration der Ovarien, welche er auf eine gesteigerte Bildung von gonadotropem Vorderlappenhormon zurückführt. HOUSSAY, BIASOTTI und SAMMARTINO beobachteten bei der Kröte nach künstlichen Läsionen des Infundibulum und des Tuber cinereum Veränderungen der Hypophysenfunktion hinsichtlich der gonadotropen, thyreotropen, diabetogenen, anti-diuretischen und Pigmentwirkung: teils verminderte Hormonbildung, teils Anzeichen eines Hormonübertrittes in den Blutkreislauf. Die Autoren beziehen diese Störungen im wesentlichen auf Schädigungen des Gefäßnetzes der Hypophyse. — Eine Anzahl charakteristischer Symptome nach Schädigungen des Diencephalon, welche in ähnlicher Weise als sekundäre hypophysäre Ausfallserscheinungen zumindest gedeutet werden können, soll noch an anderen Stellen erörtert werden.

Es scheint übrigens, daß vom Zwischenhirn ausgehende, die Hypophysentätigkeit regulierende Impulse durchaus nicht nur autochthonen diencephalen Reizbildungen oder nervösen Reflexmechanismen ihre Entstehung verdanken, sondern auch durch hormonale Einwirkungen extrahypophysärer Genese ausgelöst werden können. So z. B. werden die einer kompensatorisch gesteigerten gonadotropen Vorderlappentätigkeit entsprechenden histologischen Veränderungen der Kastrationshypophyse durch Zufuhr von Keimdrüsenhormonen (Follikulin, Androsteron) nur dann wieder beseitigt, wenn die Hypophyse mit den Zwischenhirnzentren in direktem Kontakt steht, nicht aber, wenn sie an anderer Stelle implantiert ist (BUTENANDT). Auch das Aufhören der gonadotropen Hormonproduktion während der Schwangerschaft soll nach BUTENANDT auf diesem Mechanismus beruhen: Das in enorm vermehrter Menge kreisende Follikulin „bremst“ durch Vermittlung eines diencephalen „Sexualzentrums“ (HOHLWEG und JUNKMANN) die gonadotrope Vorderlappentätigkeit. — Auch die Sekretionsintensität des Hinterlappens scheint unter dem Einfluß der Keimdrüsen zu stehen (DIXON und MARSHALL, BLAU und HANCHER).

Die nach neueren Vorstellungen (SCHITTENHELM und EISLER) vorwiegend im Zwischenhirn angreifende Wirkung von außen zugeführter Jodmengen hinsichtlich der Größe und Funktionsintensität der Schilddrüse (Jodbasedow) dürfte ebenfalls zum Teil auf dem Umweg über die Hypophyse und ihr thyreotropes Hormon zustande kommen; kurz, es ist nicht schwer, Argumente zugunsten eines von den verschiedensten Seiten her beeinflussbaren „hypophyseotropen“ Wirkungsmechanismus diencephaler Zentralstellen geltend zu machen. Freilich muß aber andererseits auch zugegeben werden, daß es leichter fällt, derartige naheliegende Hypothesen aufzustellen, als ihre Richtigkeit eindeutig zu beweisen.

Ein weitaus größeres gesichertes Tatsachenmaterial steht uns in der umgekehrten Richtung zur Verfügung, nämlich betreffend den funktionellen Nachweis der *Absonderung von hypophysären Wirkstoffen in den Liquor cerebrospinalis und ins Zwischenhirngewebe* und betreffend deren Angreifen daselbst. Hierüber soll im folgenden Abschnitt berichtet werden.

5. Experimenteller Nachweis des Vorhandenseins und Angreifens von hypophysären Wirkstoffen im Diencephalon.

a) Uterus-, Darm- und Gallenblasenwirkung.

DIXON (1923) und TRENDELENBURG (1924) haben unabhängig voneinander den Nachweis erbracht, daß der durch Suboccipitalpunktion gewonnene Liquor cerebrospinalis eine Substanz enthält, welche auf den isolierten Meerschweinchen- und Rattenuterus in gleicher Weise tonisierend einwirkt wie die — später als selbständige Fraktion abgetrennte — „oxytocische“ Wirkungskomponente des aus dem Hinterlappen gewonnenen Pituitrins. Die Identität der im Liquor enthaltenen Substanz mit dem uterustonisierenden Prinzip des Hypophysenhinterlappens wurde — abgesehen von gewissen physikalischen und chemischen Übereinstimmungen — am schlagendsten dadurch bewiesen, daß der Liquor von Tieren, deren Hypophyse entfernt oder deren Hypophysenstiel durchschnitten worden war, den uterusaktiven Stoff nicht mehr enthält. Auch die Tatsache, daß der Zisternenliquor des Menschen stärker wirksam ist als der Lumbaliquor (JÁNOSSY und HORVÁTH, DELEONARDI), spricht für die Abstammung des in ihm

enthaltenen Wirkstoffes aus der Hypophyse. Weitere Untersuchungen über den Gehalt des Liquors an uterusregender Substanz sind von MIURA (1), KOSTER und GEESINK, COLOMBI und PORTA (1), KARPLUS und PECZENIK, MESTREZAT und VAN CAULAERT, MCLEAN u. a. durchgeführt worden. Die oxytocische Wirksamkeit von 1 ccm Liquor entspricht ungefähr der von 0,4 γ frischen Hinterlappengewebes [DELEONARDI (vgl. Abb. 9)]. — Auch im Hypothalamus selbst wurde das Vorhandensein von oxytocischer Substanz festgestellt (ABEL und GEILING, SATO), wenngleich in wesentlich geringerer Konzentration als im Hinterlappen und Hypophysenstiel (ATWELL und MARINUS). — Nach TRENDELENBURG (4) und SATO besitzt das Tuber cinereum selbst die Fähigkeit, uterus-tonisierende Substanz zu produzieren, besonders dann, wenn die Hypophyse entfernt worden ist.

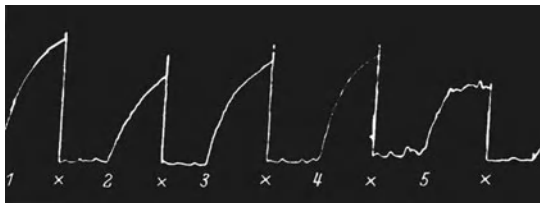


Abb. 9. Oxytocische Wirkung des Kaninchenliquors (durch Occipitalstich gewonnen) auf den ausgeschnittenen Meerschweinchenuterus. 1. Liquor unverdünnt. 2. Hypophysenhinterlappentrockenpulver, Badflüssigkeitskonzentration 1 : 5 Millionen. 3. Liquor 1 : 2. 4. Hypophysenhinterlappentrockenpulver 1 : 2 Millionen. 5. Liquor 1 : 4. (Nach DELEONARDI.)

Experimentelle Untersuchungen über einen etwaigen diencephalen Angriffsmechanismus des uteruswirksamen „Oxytocins“ sind mir nicht

bekannt geworden. Vielleicht ließe sich die Beobachtung CUSHINGS (1), daß Hypophysenoperationen am graviden Tier fast immer zu Abortus führen, in diesem Sinne deuten.

Eine der Pituitrinwirkung analoge Anregung der Darmperistaltik durch den Liquor cerebrospinalis haben CUSHING und GOETSCH als erste beschrieben. Ein interessantes Beispiel für die Darmwirkung des Liquors verdanke ich einer mündlichen Mitteilung CUSHINGS, der vor langen Jahren bei Kindern mit bedrohlichem Hydrocephalus internus therapeutische Versuche mittels Anlegung einer Fistel vom Cerebrospinalraum der Bauchwirbelsäule in die Peritonealhöhle unternahm. Diese Behandlungsversuche mußten aufgegeben werden, weil die Kinder an Erscheinungen von spastischem Ileus erkrankten, der offenbar durch die unmittelbare Berührung der Därme mit dem einströmenden Liquor bedingt war.

Daß die bekannte Kontraktionswirkung subcutan injizierten Pituitrins auf die Gallenblase unter Beteiligung eines zentralen Angriffsmechanismus zustande zu kommen scheint, ergibt sich aus der Feststellung von ADLERSBERG und NOOTHOVEN VAN GOOR, daß sie durch Hirnstammnarkotika abgeschwächt bis aufgehoben wird. — Desgleichen fand ADLERSBERG bei Fällen von Erkrankungen des Hirnstammes (postencephalitischem Parkinsonismus) ein Ausbleiben des Pituitrin-Entleerungsreflexes der Gallenblase, welches er als den Ausdruck einer krankhaften diencephalen „Inkretresistenz“ deutet.

b) Diuresehemmende Wirkung.

Die durch BÖTTGER von der vasopressorischen Hinterlappenfraktion abgetrennte und als „Adiuretin“ bezeichnete diuresehemmende Wirksubstanz des Hinterlappens im Liquor cerebrospinalis nachzuweisen, ist wegen der geringen Konzentration des Adiuretins im Liquor ein technisch schwieriges Problem, welches erst in jüngster Zeit durch DELEONARDI gelöst worden zu sein scheint.

Dieser Autor konnte mittels einer von BURN angegebenen Methodik an Ratten einen deutlich antidiuretischen Effekt injizierten Liquors von Tieren und Menschen feststellen (s. Abb. 10), wobei sich der Ventrikelliquor gegenüber dem durch Lumbalpunktion gewonnenen als bedeutend wirksamer erwies.

Auf eine Fähigkeit des Tuber cinereum bzw. der ihm angelagerten Pars tuberalis zur kompensatorischen autochthonen Bildung von antidiuretischer Substanz schlossen TRENDELENBURG (4) und SATO aus der Beobachtung, daß sich nach Hypophysektomie im Tuber abnorm große Mengen dieser Substanz vorfinden, die dort unter normalen Verhältnissen nur in geringen Quantitäten nach-

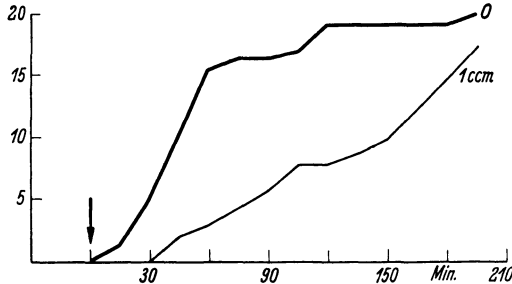


Abb. 10. Diuresehemmende Wirkung von 1 ccm durch Suboccipitalstich gewonnenen Kaninchenliquors (dicke Kurve: Leerversuch). — Versuchstier: Ratte. — Ordinate: Ausgeschiedene Urinmenge in Kubikzentimetern (nach Wasserbelastung mittels Schlundsonde). Abszisse: Zeit in Minuten. (Nach DELEONARDI.)

gewiesen werden kann (vgl. ABEL).

Für einen zentralen Angriffsmechanismus des Adiuretins ergeben sich hinreichende Anhaltspunkte aus den Befunden von JÁNOSY, der durch intrazisternale Injektion von Pituitrin intensivere Diuresehemmungen (bis zur Anurie) erzielte als durch intravenöse oder subcutane Verabreichung der gleichen Dosen, ferner aus analogen Beobachtungen am Tier durch MOLITOR und PICK und WEINBERG und MARX. Überdies wird die

antidiuretische Wirkung des Pituitrins durch Narkose (Paraldehyd, Chloreton) abgeschwächt bis aufgehoben, ebenso durch operative Ausschaltung der Großhirnrinde (MOLITOR und PICK). Auch beim Menschen wurde ein Versagen der antidiuretischen Wirkung bei verschiedenen pathologischen Zuständen des Zwischenhirns und Halsmarkes, im Schlaf usw. gefunden, worauf wir im klinischen Teil noch zu sprechen kommen werden.

Wird die Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn künstlich unterbrochen, so kann es zu Polyurien vom Typus des Diabetes insipidus kommen. Ein solches Experiment (Sperrung des Hypophysenstiemes eines Hundes mittels einer Silberklammer) mit resultierender 2 Jahre dauernder Polyurie hat MADDOCK beschrieben. Daß auch eine innervatorische Ausschaltung der Hypophysensekretion zu Diabetes insipidus zu führen scheint (wie dies schon TRENDELENBURG vermutet hat), ergibt sich aus Versuchen von FISHER, INGRAM und RANSON mit isolierter Durchschneidung des Tractus supraoptico-hypophysaeus. Auf eine nähere Erörterung der merkwürdigen Beobachtung von RICHTER (1), daß sich ein dauernder Diabetes insipidus nur durch Entfernung des Hinterlappens allein unter Schonung des Vorderlappens erzielen läßt, können wir uns hier nicht einlassen (vgl. dazu S. 159, 160).

Gegen die aus allem bisher Angeführten bewiesene scheinende diencephale Angriffsweise des Adiuretins macht TRENDELENBURG das Ergebnis von Versuchen JANSSENS geltend, nach denen die diuresehemmende Wirkung subcutan injizierten Pituitrins durch Hals- oder Brustmarkdurchschneidung nicht aufgehoben wird. Dieser Einwand erscheint mir indessen nicht stichhaltig, denn die subcutane Zufuhr entspricht nicht dem physiologischen Sekretionsweg der Hinterlappenstoffe und ermöglicht andererseits einen direkten Kontakt des in

die Blutbahn eingebrachten Adiuretins mit den für die Diuresevorgänge maßgebenden peripheren Geweben und den Nieren, zu denen es unter Beibehaltung des physiologischen Sekretionsmodus kaum jemals in ähnlich hohen Konzentrationen hingelangen dürfte. Daß aber z. B. die Nieren auf künstlich in sie eingebrachte Hinterlappenextrakte mit Verminderung ihrer Diureseleistung reagieren, zeigen die Perfusionsversuche von MIURA (2), JANSSEN, TANGL und HAZAY und GREMELS. Diese den normalen Verhältnissen des Adiuretinangriffsmechanismus keineswegs entsprechenden Versuchsanordnungen beweisen zwar die Existenz einer (normaliter wahrscheinlich fast oder ganz bedeutungslosen) Ansprechbarkeit auch des peripheren Endes der „Wasserneurone“ für das Adiuretin, nicht aber das Fehlen einer analogen Reaktivität am zentralen Ende, nämlich im Zwischenhirn, wohin das Adiuretin normalerweise sezerniert wird. Auch das Weiterbestehen der antidiuretischen Wirkung subcutan zugeführter Hinterlappenextrakte bei nierenentnervten Tieren (OEHME, HOUSSAY, MOTZFELDT) ist aus den gleichen Gründen als Gegenargument gegen einen *physiologischerweise* zentralen Angriffsmechanismus des von der Hypophyse abgegebenen Adiuretins meines Erachtens nicht verwertbar.

c) „Vasopressorische“ Wirkung.

Die durch OLIVER und SCHAEFER (1895) entdeckte blutdrucksteigernde Wirkung von Hinterlappenextrakten ist nach späteren Untersuchungen von KAMM auf das Vorhandensein einer als Vasopressin, Pitressin, Tonephin usw. bezeichneten Fraktion zurückzuführen, für deren Anwesenheit im normalen Liquor zuerst CUSHING und GOETSCH, später C. und M. OEHME, MCLEAN, COLOMBI und PORTA (1), DELEONARDI (s. Abb. 11) u. a. Anhaltspunkte beibrachten, teils durch Beobachtung des Blutdruckes nach intravenöser Injektion von Liquor, teils durch Untersuchungen am durchströmten Kaninchenohr. KARPLUS und PECZENIK fanden eine Vasopressinvermehrung im Liquor nach Reizung des Hypothalamus. Diesen positiven Befunden stehen negative gegenüber von WASSING, JACOBSON, CARLSON und MARTIN, welche letztere auch methodische Einwände gegen die Beweiskraft eines Teiles der oben angeführten Versuche erheben, so daß diese Frage als noch nicht vollkommen eindeutig entschieden betrachtet werden muß.

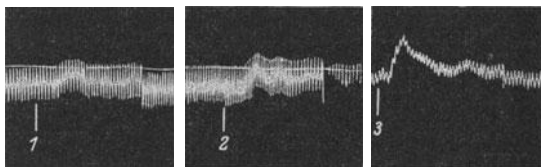


Abb. 11. Blutdruckwirkung des Liquor cerebrospinalis an der dekapitierten Katze. 1. Einspritzung von 5 ccm Kaninchenliquor (Nackenstein). 2. Einspritzung von 1 ccm Hypophysenhinterlappentrockenpulver, Verdünnung 1:100000. 3. Einspritzung von 3 ccm menschlichen Ventrikelliquors. (Nach DELEONARDI.)

Auch hinsichtlich des Angriffspunktes der vasopressorischen Hinterlappenfraktion gehen die Meinungen teilweise noch auseinander. Im Jahre 1913 ist von DIXON und HALLIBURTON, später von HOUSSAY (2) eine Steigerung des Blutdruckes nach intralumbaler bzw. suboccipitaler Injektion von Pituitrin beobachtet worden. Nach LEIMDÖRFER (1) ist der Effekt bei intralumbaler Injektion ein stärkerer und anhaltenderer als bei intravenöser. HELLER und KUSUNOKI schließen u. a. aus der Abschwächung der intrazisternalen vasopressorischen Wirkung von Hinterlappenextrakten durch Narkotika auf einen

zentralen Angriffsmechanismus des Vasopressins, ebenso BOUCKAERT und SELIGSOHN. Die im wesentlichen negativen, das heißt nicht für ein cerebrales Angreifen sprechenden Befunde von WEINBERG und VAN BOGAERT erklärt SELIGSOHN teils aus der Art der in diesen Versuchen verwendeten Narkotika, teils aus den physikalisch-chemischen Eigenschaften der von jenen Autoren intracerebral injizierten Hypophysenextrakte. (Vielleicht ist dergleichen auch als Ursache der von CUSHING beobachteten drucksenkenden Wirkung intraventrikulärer Pituitrininjektionen beim Menschen anzusehen.) Vorderlappenpräparate verschiedener Art fand SELIGSOHN im Gegensatz zum Vasopressin bei intrazisternaler Zufuhr durchwegs ohne Einfluß auf den Blutdruck.

Wenn nun also auch die Mehrzahl der experimentellen Ergebnisse ein Zustandekommen blutdrucksteigernder Effekte von allerdings meist nur bescheidenem Ausmaße durch eine lokal-cerebrale Einwirkung künstlich eingeführter vasopressorischer Hinterlappensubstanz nahelegt, so zweifelt doch BOUCKAERT, meines Erachtens mit Recht, an einer physiologischen blutdruckregulatorischen Bedeutung dieses Mechanismus, um so mehr, als die Lokalisation selbständiger Vasokonstriktionszentren im Hypothalamus (Lit. s. bei CASTEX, HESS, BRAUN-MENÉNDEZ) neuerdings geleugnet und der Boden des III. Ventrikels nur als Durchgangsgebiet vasokonstriktorischer Bahnen betrachtet wird, die von höher gelegenen Zentralstellen ihren Ausgang nehmen [VAN BOGAERT, LEIMDÖRFER (2)].

d) Pigmentwirkung.

Gewisse Hinterlappenextrakte der Hypophyse bringen die Melanophoren der Froschhaut zur Expansion. Einen analogen Effekt haben TRENDELENBURG (3), KARPLUS und PECZENIK u. a. im Liquor cerebrospinalis von Katzen, HOFF und WERMER (1) u. a. in dem von Menschen nachgewiesen. Das sog. „Melanophorenhormon“ wurde von JORES und VELDE auch im Zwischenhirn angetroffen. Ebenso haben ZONDEK und KROHN die von ihnen als Intermedin bezeichnete, vorwiegend im Zwischenlappen, aber auch in den anderen Hypophysenanteilen vorhandene, Elritzen rot färbende Substanz außerhalb der Hypophyse bis ins Tuber cinereum und in den Liquor des III. Ventrikels verfolgen können.

Zugunsten der Annahme eines diencephalen Angreifens der pigmentwirksamen Hypophysenfraktionen kann, abgesehen von der eben erwähnten Einwanderung ins Zwischenhirn, auch die Beobachtung von HOUSSAY und GIUSTI geltend gemacht werden, daß durch Hypophysektomie blaß gewordene Kröten nach neuerlicher Hypophysenimplantation nur dann ihre normale Hautfarbe wiedergewinnen, wenn das Tuber cinereum intakt ist, nicht aber, wenn es zerstört worden war. Bindende Schlußfolgerungen hinsichtlich des Pigmentstoffwechsels der Warmblüter und des Menschen lassen sich aus den angeführten Kaltblüterversuchen freilich noch nicht ableiten.

e) Gonadotrope Wirkung.

Trotz den ungeheueren Ausmaßen, welche die Forschungsarbeit auf dem Gebiet der gonadotropen Vorderlappenhormone in den letzten Jahren angenommen hat, ist gerade der Frage etwaiger Beziehungen dieser Hormone zum Zwischenhirn verhältnismäßig wenig Beachtung geschenkt worden, wahr-

scheinlich deshalb, weil die Vorstellung einer Einwanderung von Wirksubstanzen ins Diencephalon aus dem Vorderlappen von vornherein weniger naheliegend erschienen sein mag als der morphologisch sichergestellte Weg vom Hinterlappen aus. Hierzu ist allerdings zu sagen, daß wir zwar über die gegenseitigen funktionellen Beziehungen von Vorder- und Hinterlappen nur sehr mangelhaft orientiert sind, daß aber die enge räumliche Verbundenheit dieser beiden genetisch verschiedenartigen Gebilde zweifellos einen biologischen Sinn besitzt, und zwar wird heute der Hinterlappen vielfach nicht mehr nur etwa als indifferente Durchgangsstation für dem Vorderlappen entstammende Wirkstoffe angesehen, sondern als ein Organ, in welchem die aus dem benachbarten Vorderlappen kommenden Sekrete zum Teil entscheidende Differenzierungs- und Aktivierungsprozesse durchmachen dürften.

Gonadotrope Vorderlappenstoffe sind von ZONDEK (1), E. J. KRAUS und KYLIN (1) im Hypophysenstiel aufgefunden worden, von PIGHINI auch im Hypothalamus von Hunden. Die bisher vorliegenden Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Liquors an gonadotropen Substanzen werden wir später im klinischen Teil besprechen.

Über ein etwaiges direktes Angreifen dieser Stoffe im Zwischenhirn ist trotz dem Nachweis ihres Vorhandenseins in Liquor und Hypothalamus nichts Sicheres bekannt. Die Beobachtungen RICHTERS (2) betreffend gewisse Störungen im Sexualzyklus der Ratte nach Durchtrennung des Hypophysenstieles könnten vielleicht auch durch eine Funktionsbehinderung des Vorderlappens infolge des Ausbleibens diencephaler nervöser Impulse erklärt werden. Andererseits scheinen die im Blut zirkulierenden Keimdrüsenhormone (Follikulin, Androsteron) über eine diencephale Zentralstelle die gonadotrope Hormonproduktion des Vorderlappens hemmend zu beeinflussen (s. S. 146).

Die weitgehende Übereinstimmung der deletären Folgen reiner Hypophysektomie einerseits [ASCHNER (1), ASCOLI und LEGNANI, BENEDICT und HOMANS, CUSHING (3), BIEDL (2) u. a.] und reiner Zwischenhirnläsionen andererseits (CAMUS und ROUSSY, BAILEY und BREMER u. a.) im Gebiet der Keimdrüsentrophik und -funktion liefert eindrucksvolle Argumente zugunsten der weitreichenden Bedeutung des gesamten Hypophysen-Zwischenhirnsystems für den Zustand der Keimdrüsen.

f) Thyreotrope Wirkung.

Daß das für die Trophik und Funktionsintensität der Schilddrüse maßgebende sog. thyreotrope Hormon des Vorderlappens ebenso wie die anderen bisher besprochenen Hypophysensubstanzen in den Hypothalamus und in den Liquor cerebrospinalis einwandert, haben SCHITTENHELM und EISLER durch subcutane Injektion von Zwischenhirnextrakten und Liquor von Katzen an Meerschweinchen, deren Schilddrüsen hierauf in charakteristischer Weise reagierten, festgestellt. Im Liquor wurde thyreotropes Hormon auch von VAN CAULLAERT, ARON und STAHL aufgefunden. Die nachweisbaren Mengen sind allerdings nur gering. Vielleicht ist in diesem Umstand auch die Ursache für den negativen Ausfall ähnlicher, an Kröten durchgeführter Versuche von SCHARRER und GAUPP zu erblicken.

Direkte Beweise für einen diencephalen Angriffsmechanismus des thyreotropen Hormones sind zwar bisher noch nicht erbracht worden, doch liegen

einzelne Experimentalergebnisse vor, die von ihren Autoren in diesem Sinne gedeutet werden, so z. B. das Versagen der thyreotropen Wirkung selbst großer Dosen des Hormones, wenn das Zwischenhirn zuvor operativ oder durch direkte Radiumbestrahlung beschädigt worden war [SUNDER PLASSMANN (1)], oder die Möglichkeit, durch thyreotropes Hormon bei thyrektomierten Meerschweinchen einen wahrscheinlich diencephal ausgelösten Exophthalmus hervorzurufen (MARINE und ROSEN). Von KRAYER wird allerdings gegen die Annahme zur Schilddrüse verlaufender thyreotroper Nervenimpulse die unverminderte Reaktivität der Schilddrüse auf thyreotropes Hormon auch nach ihrer Entnervung geltend gemacht. Auch Befunde von EITEL, KREBS und LOESER betreffend den Einfluß des thyreotropen Hormones auf Schilddrüsengewebe *in vitro* scheinen zumindest gegen einen ausschließlich nervösen Weg seines Wirkungsmechanismus zu sprechen.

Muß also die Frage eines diencephalen Angriffsmechanismus des thyreotropen Hormones als noch umstritten bezeichnet werden, so kann demgegenüber kaum mehr ein Zweifel darüber bestehen, daß das Hormon der Schilddrüse selbst (ähnlich wie wir es bezüglich der Keimdrüsenhormone erwähnt haben) unmittelbare funktionelle Wirkungen auf den diencephalen Zentralapparat ausübt. Es können nicht nur durch künstliche Reizungen des Hypothalamus gewisse Einzelsymptome vom Typus der Schilddrüsenüberfunktion hervorgerufen werden [Exophthalmus, Schwitzen, Tachykardie usw. nach KARPLUS und KREIDL, GUIZZETTI (1), KLIEN], sondern SHIMAZONO fand Thyroxin subdural zugeführt 100—200mal stärker wirksam als intravenös, SIMCHOWICZ sah nach Thyreoidinvergiftung histologische Veränderungen der Zwischenhirnganglien, gewisse Thyroxinwirkungen können durch Hirnstammnarkotika aufgehoben werden (E. P. PICK, v. ISSEKUTZ), sympathektomierte Hunde sind thyroxinresistent (ENDERLEN und BOHNENKAMP), ebenso dekapitierte oder halsmarkdurchschnittene Tiere (v. ISSEKUTZ), und das Thyroxin wird nach SCHITTENHELM und EISLER im Zwischenhirn gestapelt. Nach FENZ und ZELL kann die für die Thyroxinwirkung charakteristische Senkung des Blutcholesterins durch Hirnstammnarkotika verhindert werden. Auch die Feststellungen von GRÜNTHAL, MULHOLLAND und STRIECK betreffend eine den Gesamtstoffwechsel ohne Erhöhung der Temperatur steigernde Zentralstelle im Zwischenhirn läßt hier einen Angriffspunkt für das Schilddrüsenhormon vermuten. Klinische Beobachtungen im Zusammenhang mit diesen Fragen sollen an anderer Stelle besprochen werden.

g) Wirkung auf die Nebennieren.

Es ist eine einwandfrei festgestellte Tatsache, daß Trophik und Funktion der Nebennieren weitgehend vom Funktionszustand des Hypophysenvorderlappens abgängig sind. Hypophysektomie führt regelmäßig zu einer schweren Atrophie der Nebennierenrinde, das Mark dagegen bleibt im allgemeinen unverändert [SMITH (1), HOUSSAY und SAMMARTINO, COLLIP], ja die Adrenalinproduktion kann sogar zunehmen (HOUSSAY). Andererseits haben HOUSSAY und MOLINELLI mittels der Methode der gekreuzten Zirkulation zwischen zwei Hunden zeigen können, daß durch Reizung des Tuber cinereum eine Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennieren veranlaßt wird; zu der gleichen Schlußfolgerung gelangt VAN BOGAERT (2) auf Grund der Beobachtung, daß die durch

Reizung des Hypothalamus hervorgerufene Hyperglykämie nach Entfernung der Nebennieren ausbleibt. Es scheint demnach, daß Vorderlappen und Nebennierenrinde einerseits, Zwischenhirn und Nebennierenmark andererseits in einem direkten Funktionsverhältnis stehen. Über den Angriffsmechanismus des von COLLIP und Mitarbeitern bzw. ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD entdeckten corticotropen Vorderlappenhormones wissen wir vorläufig noch nichts Näheres. Nur KYLIN (1) hat in einigen Versuchen die Anwesenheit von corticotropem Hormon im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen. Ob das blutzuckersteigernde „kontrainsuläre Hormon“ von LUCKE (1), welches er bei suboccipitaler Injektion besonders stark wirksam, nach Zwischenhirnzerstörung dagegen wirkungslos fand, wirklich eine Adrenalinmobilisierung verursacht, wie dies LUCKE (1) vermutet, ist noch nicht eindeutig erwiesen. Bemerkenswert ist der Befund des Ausbleibens seiner Wirkung auf den Blutzucker nach Epinephrektomie [LUCKE (1)], der allerdings von HOUSSAY und LELOIR nicht bestätigt werden konnte.

h) Wirkungen auf den Kohlehydratstoffwechsel.

Daß der Kohlehydratstoffwechsel einerseits vom Tuber cinereum aus durch dessen mechanische Reizung [ASCHNER (2), VAN BOGAERT (2) u. a.], andererseits durch die Zufuhr verschiedener Hypophysenextrakte im Sinne einer verstärkten Zuckermobilisierung beeinflusst werden kann (BORCHARDT, PARTOS und KATZKLEIN u. a.) ist schon seit langer Zeit bekannt. Neuerdings wurden verschiedene, voneinander mehr oder weniger unabhängige Hypophysenfraktionen mit verschiedener Kohlehydratwirksamkeit beschrieben [Lit. bei ANSELMINO und HOFFMANN (2)], unter denen vor allem die schon erwähnte „kontrainsuläre“ von LUCKE zu nennen ist, über deren diencephales Angreifen wir eben zuvor berichtet haben, ferner die blutzuckersenkende „pankreatrope“ Vorderlappenfraktion nach ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN und STEPPUHN. KYLIN (2) hat im Hypophysenstiel des Kaninchens eine wahrscheinlich mit dem „kontrainsulären Hormon“ identische blutzuckersteigernde Substanz vorgefunden. Auch im menschlichen Lumballiquor ist sie nach KYLIN, KJELLIN und KRISTENSSON vorhanden. — Nach KEETON und BECHT tritt infolge elektrischer Reizung der Hypophyse normalerweise eine Hyperglykämie auf, die nach Splanchnicusdurchschneidung ausbleibt. — Wenn also auch sowohl vom Zwischenhirn als von der Hypophyse aus direkte Beeinflussungen des Kohlehydratstoffwechsels möglich sind, so betont CUSHING doch, daß durch experimentelle Manipulationen an diesen beiden Organen nur vorübergehende Glykosurien erzeugt werden können. Die durch Hypophysektomie bedingten Steigerungen der Kohlehydrattoleranz pankreasdiabetischer Tiere [HOUSSAY (4)] scheinen allerdings von längerer Dauer zu sein. Auch bilaterale Läsion des Hypothalamus verhindert das Auftreten von Hyperglykämie und Glykosurie nach Pankreasextirpation (DAVIS). — Bei der Kröte wird die Zuckertoleranz durch Läsion des Tuber cinereum erhöht, beim Hund dagegen nicht [HOUSSAY (4)]. Die durch Tonephin hervorgerufenen Hyperglykämien kommen nach HÖGLER und ZELL (2) ohne Mitwirkung des Nervensystems zustande.

i) Wirkungen auf den Eiweißstoffwechsel.

Über Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels ist zwar nichts bekannt, doch liegen immerhin

einige Anhaltspunkte dafür vor, daß der Stickstoffumsatz sowohl von der Hypophyse als vom Zwischenhirn aus beeinflußt werden kann: Herabsetzung der N-Ausscheidung [ASCHNER (3), HOUSSAY (4)] bzw. der Kreatininausscheidung (BRAIER) nach Hypophysektomie, vorübergehende Steigerungen des N-Stoffwechsels nach Zwischenhirnstich (GRÜNTAL, MULHOLLAND und STRIECK) usw. — Auch FREUND und GRAFE haben Beziehungen zwischen Zentralnervensystem und Eiweißstoffwechsel festgestellt.

j) Wirkungen auf den Fettstoffwechsel.

Ebenso wie Keimdrüsenatrophien gleicherweise durch Hypophysektomie und durch Zwischenhirnläsionen erzeugt werden können, sind auch abnorme Fettansammlungen nach diesen beiden verschiedenen Eingriffen beobachtet worden [ASCHNER (2, 3), BIEDL (2), CROWE, CUSHING und HOMANS u. a. einerseits, CAMUS und ROUSSY, BAILEY und BREMER u. a. andererseits]. Von manchen Autoren [SMITH (2) u. a.] wird allerdings das Auftreten von Fettsucht nach operativer Entfernung der Hypophyse ausschließlich als Folge einer von ihnen vermuteten unbeabsichtigten Mitbeschädigung der Zwischenhirnbasis aufgefaßt und jede Bedeutung der Hypophyse für das Zustandekommen pathologischer Fettstoffwechseleränderungen geleugnet, besonders deshalb, weil tatsächlich die Verfettung auch nach exakt durchgeführter Hypophysektomie ausbleiben kann (SMITH). Nun haben wir aber schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß im Zwischenhirnboden selbst kompensatorische Hormonbildungen vorzukommen scheinen (s. S. 141), durch welche sich das gelegentliche Fehlen von Ausfallssymptomen nach Hypophysektomie erklären läßt, und überdies dürfte der Nachweis der Existenz fettstoffwechselaktiver Hypophysenstoffe und des diencephalen Angriffsmechanismus wenigstens des einen von ihnen eindringlich genug dafür sprechen, daß der Fettstoffwechsel hinsichtlich der von anderen Funktionsgebieten her bekannten hypophysär-diencephalen Kooperation wohl kaum eine Ausnahme im Sinne einer Nichtbeteiligung der Hypophyse darstellt.

Die beiden erwähnten fettstoffwechselaktiven Hypophysensubstanzen sind das blutfettsenkende, leberfettvermehrnde, ketonkörpervermindernde, in allen Teilen der Hypophyse vorhandene Lipoitrin [RAAB (1) 1926 bzw. RAAB und KERSCHBAUM 1933] und eine von ANSELMINO und HOFFMANN (1) (1931) entdeckte, das Blutfett nicht beeinflussende, jedoch ketonkörpersteigernde Vorderlappensubstanz, welche von ANSELMINO und Mitarbeitern unter unentwegter Außerachtlassung der zum Teil weit älteren Forschungsergebnisse einer Reihe anderer Autoren als „das Fettstoffwechselhormon der Hypophyse“ bezeichnet wird. Da diese irreführende Ausdrucksweise geeignet ist, zu Mißverständnissen Anlaß zu geben, wird sie besser nach dem Vorschlag von MAGISTRIS durch die objektivere Benennung „Orophysin“ ersetzt.

Die Anwesenheit von Lipoitrin ist von RAAB und KERSCHBAUM außer im Vorder- und Hinterlappen auch in den Wänden des III. Ventrikels menschlicher Gehirne wahrscheinlich gemacht worden. Seinen Angriffsmechanismus habe ich (1, 2) vor mehr als 10 Jahren untersucht, zu einem Zeitpunkt, da ich noch mit den im Handel erhältlichen lipoitrinreichen Hinterlappenextrakten arbeitete (s. Abb. 12 bis 15). Für ein Angreifen des Lipoitrins im Zwischenhirn ergaben sich schon damals folgende Argumente: Es wirkt intracerebral injiziert um ein Vielfaches stärker blutfettsenkend als subcutan, der Effekt bleibt aus nach operativer

Zerstörung des Tuber cinereum [RAAB (1)], nach funktioneller Ausschaltung der diencephalen „Stoffwechselzentren“ durch Antipyrin, Pyramidon, Acetylsalicylsäure, ferner nach Halsmark- und Splanchnicusdurchschneidung und bei Ergotaminvergiftung [RAAB (3, 20)]. Auch MAGISTRIS fand damit übereinstimmend die blutfettsenkende Wirkung von Vorderlappenextrakten durch zentral lähmende Antipyretika aufgehoben, und die Fetthanreicherung der Leber durch Vorderlappenextrakte bleibt nach Splanchnicusdurchschneidung aus (STEPPUHN). — Daß dem Lipoitrineffekt analoge Fettstoffwechselreaktionen auch durch direkte

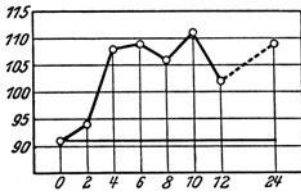


Abb. 12. Blutfettkurve beim Hund. Kontroll-Hungerversuch.

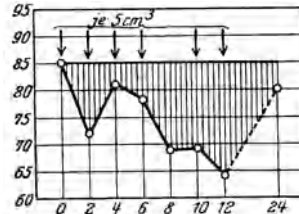


Abb. 13. Blutfettsenkung durch subcutane Zufuhr großer Lipoitrinmengen beim Hund (6×5 cm Pituitrin, in welchem reichlich Lipoitrin enthalten ist).

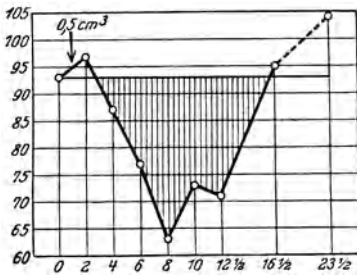


Abb. 14. Blutfettsenkung durch intracerebrale Injektion einer kleinen Lipoitrinmenge (0,5 cm Pituitrin!).

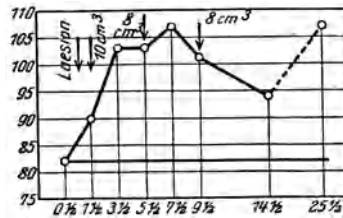


Abb. 15. Aufhebung der Lipoitrinwirkung auf das Blutfett durch Zerstörung des Tuber cinereum.

Manipulationen am Hypothalamus hervorgerufen werden können, ergibt sich aus Blutfettsenkungen, die ich (3) nach Wärmestich und VAN BOGAERT (1, 2) bei Zwischenhirnreizungen beobachtete, und aus Leberfettvermehrungen, die BERLIN als Folge des „Fettstiches“ ins Zwischenhirn beschrieben hat, wo schon seinerzeit von GOERING das Vorhandensein eines fettstoffwechselregulatorischen Zentrums vermutet worden war.

Der Angriffsmechanismus des in den Blutkreislauf übertretenden Orophysins (ANSELMINO und HOFFMANN, MAGISTRIS u. a.) ist meines Wissens noch nicht näher untersucht worden. RIETTI fand die ketonuriesteigernde Wirkung intraperitoneal verabreichter Vorderlappenextrakte auch nach Läsion des Tuber cinereum unvermindert. Diese Beobachtung sowie der offenbar blutwärts gerichtete Sekretionsmodus bilden weitere Unterscheidungsmomente gegenüber dem hirnwärts sezernierten und cerebral angreifenden Lipoitrin.

Die bisher vorliegenden positiven Nachprüfungsergebnisse der ursprünglichen Angaben über die Lipoitrin- und Orophysinwirkung sind bereits so zahlreich, daß an einer wesentlichen fettstoffwechselbeeinflussenden Bedeutung der Hypophyse wohl nicht mehr gezweifelt werden kann. — Meine eigene Vorstellung von der Rolle, welche das Lipoitrin im normalen Stoffwechsel spielt, und von der

Art und Weise, wie es durch den Ausfall seiner Wirkung zur Fettsucht kommt, habe ich in den Abb. 16 und 17 schematisch zu veranschaulichen versucht: Normalerweise absorbiert die Leber unter dem Einfluß vom Lipoitrin tonisierter Nervenbahnen zirkulierendes Blutfett (Blutfettsenkung, Leberfettvermehrung, s. oben), und zwar sowohl solches, das gelegentlich durch reflektorische (?) Mechanismen (z. B. im Hunger) aus den peripheren Depots mobilisiert worden ist, als auch alimentär aufgenommenes, welches der Leber vom Darm her

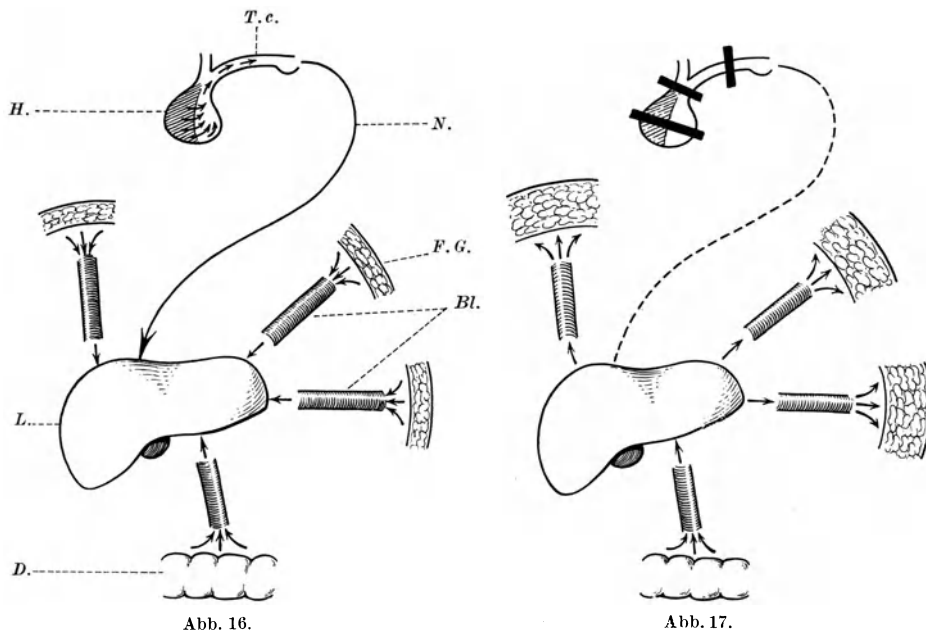


Abb. 16. Schema der normalen Lipoitrinwirkung im Fettstoffwechsel. *H.* Hypophyse [Lipoitrin gelangt aus dem Vorderlappen durch den Hinterlappen und Hypophysenstiel ins Tuber cinereum (*T. c.*)]. *N.* Nervenverbindung vom Zwischenhirn durch Halsmark und Splanchnicus zur Leber (*L.*), welche sowohl aus dem Darm (*D.*) alimentär aufgenommenes, als aus dem Fettgewebe (*F. G.*) stammendes Fett auf dem Blutwege (*Bl.*) aufnimmt.

Abb. 17. Schema der gestörten Lipoitrinwirkung infolge von Läsionen der Hypophyse, des Hypophysenstiels oder des Tuber cinereum. Die Einwirkung des Lipoitrins auf die Leber bleibt aus, Fett gelangt ungehindert in die peripheren Fettgewebe und füllt sie an.

zuströmt. Letztere Tatsache geht aus der Abflachung bzw. Aufhebung der alimentär-lipämischen Fettbelastungskurve durch Lipoitrin hervor [RAAB (4), BORRUSO (1)]. Der weitere Abbau der Fettüberschüsse in der Leber scheint weniger durch das Lipoitrin als durch das ketogenetisch wirkende Orophysin gewährleistet zu werden. — Tritt nun durch irgendeine Störung im Hypophysen-Zwischenhirnsystem (Hypophysektomie, Stieldurchtrennung, Zwischenhirnläsion) ein Versagen des Lipoitrinmechanismus ein, so verliert die Leber ihre Fähigkeit der fortlaufenden Fettabsorption, vielleicht auch die des Fettabbaues: die Fettüberschüsse können ungehindert in die Depots strömen und sich dort in abnormer Masse ablagern: es kommt zur Fettsucht.

k) Chemische Wärmeregulation.

Im Tuber cinereum befindet sich eine Zentralstelle für die sogenannte chemische Wärmeregulation (ISENSCHMIDT und KREHL, ISENSCHMIDT und SCHNITZLER, CITRON und LESCHKE u. a.), deren Reizung die Temperatur bzw. die Calorien-

produktion steigert (SAKOWITSCH u. a.) und deren Ausschaltung zur Poikilothermie führt (ISENSCHMIDT). — Andererseits verursacht Hypophysektomie Untertemperaturen [CUSHING (4), NARBUT, BENEDICT und HOMANS, SMITH, HASHIMOTO, KOSTER und GEESINK], nach HOUSSAY (4) und SOLARI allerdings nicht regelmäßig. Die durch Hypophysektomie entstandenen Untertemperaturen lassen sich durch die Zufuhr von Hypophysenextrakten wieder normalisieren [CUSHING (4), HASHIMOTO], während unter normalen Umständen die Körpertemperatur nach älteren Untersuchungen [J. BAUER (1), JAKOBY und RÖMER, DÖBLIN und FLEISCHMANN, RAAB (3)] durch Hypophysenpräparate unbeeinflusst gelassen oder sogar eher gesenkt wird, letzteres insbesondere durch Hinterlappenauszüge. Dieser anscheinende Widerspruch ist noch nicht genügend aufgeklärt. Vielleicht hängt der jeweilige Temperatureffekt von Interferenzwirkungen temperatursteigernder und temperatursenkender Hypophysenfraktionen ab. Während z. B. JORES bei intracerebraler Injektion von Extrakten, welche nur das corticotrope und das Melanophorenhormon enthielten, Temperaturabnahmen beobachtete, erzielten SCHITTENHELM und EISLER sowie EITEL und LOESER durch thyreotropes Hormon Temperaturerhöhungen, ebenso ROGERS mit Hinterlappensextrakten bei Tauben. Neuerdings haben auch HÖGLER und ZELL bei Kaninchen durch das aus dem Hinterlappen dargestellte Tonephin regelmäßig Temperatursteigerungen um etwa 1° erzeugt, die sich zwar nicht durch Exstirpation des Großhirnes, Corpus striatum und Zwischenhirnes, wohl aber durch Halsmarkdurchschneidung zwischen dem 3. und 5. Segment verhindern ließen und demnach nach Ansicht der Verfasser ihre Entstehung einem Angreifen des Tonephins an Zentralstellen verdanken, welche zwischen Mittelhirn und 4. Halssegment gelegen sind.

Wenn die Frage der Beteiligung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems an der chemischen Wärmeregulation auch im einzelnen noch einigermaßen unübersichtlich ist, so besteht doch ein sehr auffallender Parallelismus zwischen den Stoffwechselverhältnissen beim zentralen Fieber einerseits und bei der Lipoitrinwirkung andererseits: 1. bei beiden sinkt das Blutfett ab, 2. beide sind an die Intaktheit eines und desselben eng begrenzten Bezirkes im Tuber cinereum gebunden, 3. beide werden durch die gleichen diencephal angreifenden Antipyretika verhindert, 4. beide werden durch Halsmarkdurchschneidung verhindert (vgl. FREUND und GRAFE), 5. beide werden durch Ergotamin verhindert (vgl. RIGLER und SILBERSTERN). Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß die über die diencephalen Stoffwechselzentren zustande kommende Fettstoffwechselwirkung des Lipoitrins irgendwie der intrahepatalen Fettverwertung im Sinne der chemischen Wärmeregulation dient und daß das Fett- und das Wärmezentrum aufs innigste zusammenarbeiten, ja vielleicht sogar miteinander identisch sind [RAAB (3)]. — In gleichem Sinne dürfte die Beobachtung von LÁNCZOS zu deuten sein, daß die Lebern von Mäusen, welche der Kälte ausgesetzt und somit zur höchsten Intensivierung ihrer chemischen Wärmeregulationsvorgänge gezwungen sind, Fettvermehrungen bis zum Dreifachen der Norm zeigen, also den gleichen Effekt, wie er auch für die Lipoitrinwirkung charakteristisch ist [diesbezügliche Literatur s. bei RAAB (2)].

Untersuchungen betreffend ein etwaiges diencephales Angreifen auch der im vorangegangenen nicht besprochenen Hypophysen-„Hormone“, vor allem des Wachstums-, des Lactations-, des insulotropen und des parathyreotropen Hormones sind mir bisher nicht bekannt geworden.

6. Die hypophysär-diencephalen Wechselbeziehungen beim Menschen.

Die Regel, daß auf tierexperimentellem Wege gewonnene Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht und Reserve auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden dürfen, gilt selbstverständlich auch im Hinblick auf die uns hier beschäftigende Frage der hypophysär-diencephalen Wechselbeziehungen, doch darf andererseits auch betont werden, daß gerade auf diesem Gebiet die ersten grundlegenden Tatsachen von der Klinik her zur Kenntnis der Experimentatoren gelangt sind und diese erst zu experimentellen Arbeiten angeregt haben, denen zum Teil nur noch die Aufgabe zufiel, die pathogenetischen Gedankengänge der klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachter nachträglich durch das Tierexperiment zu legitimieren, wobei übrigens mitunter Kliniker und Forscher in glücklicher Weise in einer Person vereinigt waren, wie etwa im Falle der großen Pioniere der Endokrinologie BIEDL und CUSHING. Nur aus Gründen der Übersichtlichkeit habe ich den im folgenden zu besprechenden Beobachtungen am Menschen die zugehörigen tierexperimentellen Ergebnisse nach hypophysären Funktionsgebieten geordnet vorangestellt, da auf manche klinische Krankheitsbilder eine ganze Reihe der erörterten experimentellen Einzeltatsachen gleichzeitig und in wechselnder Verteilung anwendbar ist. Es wird fallweise auf sie hingewiesen werden.

a) Wasserhaushalt (Diabetes insipidus) (s. dazu S. 147—149).

Wie wir es noch bei einer Anzahl anderer hypophysär-diencephaler Syndrome sehen werden, stehen auch im Falle des Diabetes insipidus Befunde zugunsten der Annahme einer anscheinend rein cerebralen und andere Befunde zugunsten einer anscheinend rein hypophysären Genese einander gegenüber. Zu den ersteren zählen die teils nur klinisch beobachteten, teils aber auch autoptisch verifizierten Fälle von Diabetes insipidus bei Encephalitis des Zwischenhirnbodens, Hydrocephalus internus, extrasellaren Tumoren oder Tuberkeln der Hirnbasis, luischer Basalmeningitis, Schußverletzungen des Zwischenhirnes, Blutungen infolge von Schädelbasisfrakturen usw. [Literatur s. bei J. BAUER (2), GAUPP]. Dazu kommt die Angabe, daß es in manchen Fällen von echtem Diabetes insipidus gelingen soll, durch bloße suggestive Maßnahmen, also durch rein cerebrale Beeinflussung, die Erscheinungen zum Rückgang zu bringen (R. BAUER).

Andererseits sind fast ebenso zahlreiche Erkrankungen an Diabetes insipidus bei Fällen von Schädigungen der Hypophyse beschrieben worden, angefangen von dem klassischen Fall E. FRANKS (1910, Schußverletzung der Hypophyse), sei es, daß es sich um primäre Hypophysentumoren, Abscesse, Tuberkeln, Carcinometastasen oder um sonstige destruirende Prozesse handelte [Literatur bei J. BAUER (2)], wobei zu bemerken ist, daß der Diabetes insipidus entweder als isoliertes Einzelsymptom auftritt oder im Rahmen einer Dystrophia adiposogenitalis, gelegentlich auch bei Zwergwuchs, dagegen nur sehr selten bei den anderen typischen hypophysären Syndromen wie Akromegalie, Morbus CUSHING, Morbus SIMMONDS.

Die Verfechter beider pathogenetischen Auffassungen beriefen sich auf die tierexperimentelle Beobachtung von Diabetes insipidus nach Zwischenhirnläsionen einerseits, nach Hypophysektomien andererseits (s. S. 148). Gegen die

Annahme einer primär hypophysären Pathogenese wurde immer wieder geltend gemacht, daß sich eine Mitläsion der benachbarten Zwischenhirnbasis nicht ausschließen lasse [LESCHKE (1) u. a.]. Zugunsten einer wesentlichen Bedeutung auch der Hypophyse für die Pathogenese des Diabetes insipidus sprechen jedoch nicht nur einzelne Befunde einer sicher reinen Hypophysenläsion mit intaktem Zwischenhirn [MARAÑON (1), ein eigener Fall mit einer eng umschriebenen Carcinometastase im Hypophysenstiel u. a.], sondern vor allem die durch VON DEN VELDEN (1913) entdeckte hervorragende therapeutische Wirksamkeit subcutan bzw. auch pernasal (CAMPBELL und BLUMGART u. a.) verabreichter Hinterlappensubstanz.

BIEDLS Kompromißtheorie eines Eingreifens des antidiuretischen Hinterlappenstoffes in den Wasserhaushalt auf dem Wege diencephaler Zentren ist tierexperimentell bestätigt worden (s. S. 148) und auch am Menschen wurden verschiedentliche Anhaltspunkte in der gleichen Richtung gewonnen: Nachweis der antidiuretischen Substanz im menschlichen Ventrikelliquor (DELEONARDI), verstärkte antidiuretische Wirkung des suboccipital injizierten Pituitrins gegenüber dem subcutan oder intravenös zugeführten (JÁNOSY), Fehlen der antidiuretischen Pituitrinwirkung bei Kranken mit Hirndrucksteigerung bzw. Hirntumoren sowie bei manchen Paralytikern und Wiederherstellung des Pituitrin-effektes nach Beseitigung der Hirndrucksteigerung bzw. nach erfolgreicher Malariatherapie der Cerebrospinalflüssigkeit, Abschwächung der Pituitrinwirkung im Schlaf und in tiefer Hypnose [HOFF und WERMER (2)], Fehlen der Pituitrinwirkung bei Kranken mit Querschnittsunterbrechung des Rückenmarkes oberhalb des 4. Cervicalsegmentes (SILBERMANN), Herabsetzung der diuresehemmenden Pituitrinwirkung im VOLHARDSchen Wasserversuch und noch deutlichere Verminderung des resorptionsbeschleunigenden Pituitrineffektes im intracutanen Kochsalzquaddelversuch [ADLERSBERG und FRIEDMANN (1)] bei Patienten mit neurologisch festgestellten Erkrankungen der Mittel-Zwischenhirnregion.

Nach alledem könnte man die Frage des Diabetes insipidus als im Sinne entweder eines Fehlens des antidiuretischen Hormones oder einer Unmöglichkeit seiner Wirkung infolge Ausfalles seines diencephalen Angriffspunktes entschieden betrachten, je nachdem, ob primär die Hypophyse oder der Zwischenhirnboden geschädigt ist. Dennoch bleibt noch eine Reihe von Fragen ungelöst bzw. vorläufig nur hypothetisch zu beantworten, so z. B. das mitunter gänzliche Ausbleiben von Störungen des Wasserhaushaltes selbst bei weitgehenden Destruktionen der Hypophyse, oder das im Verlauf des Wachstums eines Hypophysentumors nur vorübergehende Auftreten von Diabetes insipidus. Wie schon an anderer Stelle (S. 141, 148) erwähnt, kommen uns in dieser Verlegenheit die neueren Angaben betreffend eine autochthone Hormonproduktion im Tuber cinereum zu Hilfe, welche das Ausbleiben eines Diabetes insipidus auch bei schwer geschädigter Hypophyse erklärlich erscheinen lassen. Die „Parasekretionstheorie“ von E. FRANK, nach welcher die am Einwandern ins Infundibulum verhinderte antidiuretische Substanz abnormerweise direkt in die Blutbahn gelangen und von dort aus diuretisch wirken soll, dürfte wohl kaum mehr anerkannt werden, dagegen möchte ich der von J. BAUER aufs schärfste abgelehnten Annahme v. HANNs, daß zum Zustandekommen des Diabetes insipidus bei zerstörtem Hinterlappen die Fortdauer der Vorderlappenfunktion erforderlich sei, doch eine gewisse Berechtigung

zuerkennen mit Rücksicht darauf, daß erstens neuere Experimente von RICHTER (1) (S. 148) diese Auffassung zu stützen scheinen, ferner, daß TEEL mit Vorderlappenextrakten starke Diuresesteigerungen hervorrufen konnte und endlich, daß nach unseren modernen Erkenntnissen innerhalb der Hypophyse selbst sehr komplizierte hormonale Verschiebungen vor sich gehen können, z. B. die Umwandlung von Intermedin in Adiuretin (BÖTTGER), welche ein striktes Schematisieren im Sinne einfacher Plus- oder Minusfunktionen verbieten und allerlei noch ungeklärte Möglichkeiten offenlassen. Das therapeutische Versagen des Pituitrins in vielen Fällen von Diabetes insipidus — nach ENGELBACH und TIERNEY sollen es etwa 50% sein — dürfte in Analogie zu den oben angeführten Beobachtungen von HOFF und WERMER (2) und ADLERSBERG und FRIEDMANN (1) als Ausdruck einer verminderten oder aufgehobenen Reaktivität der geschädigten „Wasserzentren“ des Zwischenhirnes gegenüber dem adäquaten Adiuretinreiz zu deuten sein, wobei allerdings auch noch die Hilfhypothese einer sekundären Degeneration der in die Peripherie ziehenden „Wasserneurone“ herangezogen werden muß, da ja im akuten Tierversuch das Pituitrin auch nach unmittelbar vorangegangener Ausschaltung des Zentralnervensystems unvermindert wirksam gefunden worden ist (JANSSEN). Ganz vereinzelt steht bisher der Fall einer Dauerheilung eines nach Schädeltrauma entstandenen Diabetes insipidus durch dominante Implantation einer menschlichen Hypophyse da (HIRSCH und DEMEL).

b) Gefäßtonus (arterielle Hyper- und Hypotonie) (s. dazu S. 149—150).

Die Frage des diencephalen Angreifens blutdruckwirksamer Hypophysenstoffe ist vom klinischen Standpunkt aus vor allem im Hinblick auf das Problem der Entstehung pathologischer Blutdrucksteigerungen von Interesse. Was diesbezüglich an tierexperimentellen Ergebnissen vorliegt, haben wir auf S. 149, 150 angeführt und betont, daß bisher keine eindeutigen Beweise für einen Gehalt des Liquor cerebrospinalis an nennenswerten Mengen blutdrucksteigernder Hinterlappensubstanz beigebracht werden konnten. Die Bedeutung der durch künstliche intracerebrale Vasopressinzufuhr zwar erwiesenen, jedoch nur ziemlich geringgradigen zentral blutdrucksteigernden Wirkung des Vasopressins für physiologische und pathologische Verhältnisse wird zum Teil skeptisch beurteilt. Mit Rücksicht auf den von mir (5) eingehend studierten blutdrucksteigernden Effekt einer verminderten Blutversorgung der cerebromedullären Vasokonstriktionszentren einerseits, auf die bekannte lokal vasokonstringierende Wirkung des Vasopressins andererseits denke ich an die Möglichkeit, daß die experimentellen Blutdrucksteigerungen nach intracerebraler Vasopressinzufuhr auf eine lokale Anämisierung bzw. Sauerstoffverarmung der Zentrenregionen zurückzuführen sein könnten. Beim Menschen ist es allerdings *mir* und FRIEDMANN niemals gelungen, durch subcutane Verabreichung von vasopressorischen Hinterlappenextrakten irgendeine Veränderung des systolischen Blutdruckes bzw. der mittels des CO₂-Testes geprüften zentralen Vasomotorenerregbarkeit zu erzielen. Auch Vorderlappenpräparate erwiesen sich als unwirksam, doch bin ich weit davon entfernt, etwa auf Grund dieser Versuche eine grundsätzliche Bedeutung der Hypophyse für die Pathologie des Gefäßtonus überhaupt zu leugnen. Im Gegenteil, das fast regelmäßige Auftreten abnorm hoher Blutdruckwerte beim „Basophilismus“ des Vorderlappens nach CUSHING (5), selbst bei ganz jugendlichen Kranken, die bekannte arterielle Hypotonie bei Vorderlappeninsuffizienz

vom Typus des Morbus Simmonds lassen kaum mehr einen Zweifel darüber bestehen, daß die Tonusverhältnisse des arteriellen Systems weitgehend von der Funktion der Hypophyse abhängig sind. In einem ausführlichen, im Jahre 1935 in dieser Zeitschrift erschienenen Referat, welches die gesamte einschlägige Literatur berücksichtigt und ein großes klinisch-anatomisches Material beibringt, hat RUGGIERI diese Zusammenhänge dem damaligen Stande der Kenntnisse entsprechend dargestellt. Hinsichtlich der meisten Einzelheiten kann auf diese Arbeit verwiesen werden. RUGGIERI unterscheidet drei Möglichkeiten der hypophysär bedingten Hochdruckentstehung: a) direkte pharmakodynamische Drucksteigerung durch verstärkte Vasopressinwirkung, b) hypophysär ausgelöste verstärkte pharmakodynamische Adrenalinwirkung, c) hypophysär bedingte anatomische Gefäßveränderungen vom arteriosklerotischen Typus in Hirn und Nieren, wodurch blutdrucksteigernde Mechanismen (zentral und nephrogen) in Gang gesetzt werden. Die noch fragwürdigen theoretischen Voraussetzungen zu Punkt a haben wir bereits erörtert. Ergänzend wäre zu bemerken, daß das von HÜLSE (1) behauptete Vorhandensein vasopressorischer Stoffe im Liquor cerebrospinalis von Menschen mit „rotem“ Hochdruck (VOLHARD) von BOHN nicht bestätigt wurde, welcher dagegen mit dem Liquor „blasser“ Hypertoniker durch intravenöse Injektion bei Katzen Drucksteigerungen erzeugen konnte. Auch MARX fand im Liquor von Kranken mit Schrumpfnieren und Hochdruck vasokonstriktorische Stoffe vor. HOYLE anerkennt jedoch eine Vermehrung solcher Stoffe im Hypertonikerliquor nicht. Nach COLOMBI und PORTA (2) sind sie im menschlichen Liquor fast immer vorhanden. CUSHING (6), der als erster im menschlichen Liquor vasopressorische Substanzen nachgewiesen hatte, hat bekanntlich in jüngerer Zeit auf Grund von histologischen Untersuchungen der Hypophysen eklamptischer Frauen und arteriosklerotischer Hypertoniker, welche eine vermehrte Einwanderung basophiler Zellen in den Hinterlappen bei solchen Fällen zu ergeben schienen, die Hypothese aufgestellt, daß durch diese Basophileneinwanderung eine „Aktivierung“ des zentral angreifenden Vasopressins im Hinterlappen herbeigeführt und dadurch arterieller Hochdruck usw. ausgelöst würde. Diese Angaben CUSHINGS (6) veranlaßten eine größere Zahl von Nachprüfungen, deren Ergebnisse, was die Frage der Einwanderung in den Hinterlappen betrifft, jedoch größtenteils mehrdeutig oder negativ waren (MARCANO, AHLSTRÖM, SPARK, ANDREIS, SCRIBA u. a.). Daß CUSHING selbst seine Hypothese nur mit großer Vorsicht beurteilt hat, ergibt sich unter anderem aus einem am 10. 12. 1934 an mich gerichteten Brief, in dem es heißt: „I do not want you to take this hypothesis of mine concerning posterior lobe basophilia too seriously for I have only thrown it out as a possible explanation of essential hypertension with the idea of getting the pathologists to examine the pituitary body more frequently and at the same time more methodically“, und nun hat CUSHING, wie BERBLINGER mitteilt, seine ursprüngliche Annahme selbst revidiert. Wir können demnach die Vasopressin-Zentrentheorie des Hochdruckes bis auf weiteres wohl ad acta legen.

Punkt b (drucksteigernde Adrenalinmobilisierung) hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da das Bestehen einer pharmakodynamisch drucksteigernden Hyperadrenalinämie beim essentiellen und arteriosklerotischen Hochdruck heute außer von v. KONSCHEGG so gut wie allgemein abgelehnt wird. Immerhin wäre es möglich, daß unter hypophysär-diencephalem Einfluß mehr gebildete bzw.

mehr sezernierte Adrenalinmengen allmählich zu sklerotischen Veränderungen der kleinen Hirn- und Nierengefäße führen, welche dann hochdruckauslösend wirken. (Bezüglich der Beziehungen der Nebennieren zur menschlichen Arteriosklerose s. PAUL.) Hier würde es sich also nicht um eine direkte Einwirkung von Hypophysenhormonen auf die Vasokonstriktionszentren handeln, sondern um eine indirekt durch Vermittlung der Nebennieren herbeigeführte Schädigung der die Zentren versorgenden Blutgefäße mit sekundärer Veränderung der Funktion und Erregbarkeit dieser Zentren. Die gleiche Annahme gilt ebenso für Punkt c. Die Häufigkeit arteriosklerotischer Gefäßschädigungen selbst bei jugendlichen Kranken mit basophilem Adenom, die bekannten Beziehungen zwischen Hypophyse, Nebennierenrinde, Cholesterinstoffwechsel, Arteriosklerose und Hochdruck sprechen in diesem Sinn. Insbesondere die Befunde von KYLIN (1) betreffend eine Vermehrung des corticotropen Vorderlappenhormones im Liquor und von JORES betreffend eine Vermehrung dieser Substanz im Blut von Hypertonikern legen die Möglichkeit hypophysär-interrenal-cerebrovaskulärer Hochdruckmechanismen nahe, dies um so mehr, als BÜCHNER (bzw. WIRTZ) in den Gehirnen aller untersuchten Hypertonikerleichen, auch der jugendlichen, charakteristische hypoxämische Schädigungen infolge arteriolosklerotischer Zirkulationsstörungen gefunden hat. Daß außer der corticotropen auch andere Hypophysenfraktionen im Hypertonikerliquor vermehrt gefunden worden sind (blutzuckersteigernde Fraktion nach KYLIN, KJELLIN und KRISTENSSON, Prolan bei Basophilismus mit Hochdruck nach HOFF, KÖCK-MOLNAR und URBAN), entspricht den zahlreichen Befunden einer Strukturänderung des Vorderlappens von Hypertoniekranken im Sinne einer Vermehrung der basophilen Zellen (Literatur bei RUGGIERI, neuerdings auch PARDEE, URBAN). Alle die oben angeführten Tatsachen stellen Bestätigungen der schon seit Jahren von mir (6, 7) und in ähnlicher Weise von KYLIN (3) vertretenen Auffassung dar, welche im essentiellen und arteriosklerotischen Hochdruck ein Teilsymptom hypophysär-interrenaler Funktionsverschiebungen sieht, wobei ich (5) zentralen Faktoren infolge lokaler vasculärer Veränderungen eine wesentliche pathogenetische Bedeutung beimesse. Die zwar nur vereinzelt, dafür aber desto eindrucksvolleren therapeutischen Erfolge bei Morbus CUSHING durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse und Nebennieren (CUSHING, JAMIN, LAWRENCE, DATNER), welche zu einer Rückbildung aller Symptome einschließlich des Hochdruckes führten, bilden weitere wertvolle Anhaltspunkte in dieser Richtung.

Im Gegensatz zu der meines Erachtens cerebro- und nephrovasculären Bedingtheit der essentiellen und arteriosklerotischen Hochdruckformen scheinen die abnormen Blutdruckverminderungen im Rahmen des Morbus SIMMONDS auf eine sekundäre Insuffizienz des Adrenalsystems zurückzuführen zu sein, d. h. auf eine Minderbildung und -sekretion des nach CANNON zur Aufrechterhaltung normaler Tonusverhältnisse erforderlichen Adrenalins. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich wohl um primäre Vorderlappenerkrankungen mit sekundärer Nebennierenatrophie [Literatur bei KYLIN (4)], wobei eine Beteiligung des Zwischenhirnes mangels diesbezüglicher Untersuchungen zumindest nicht behauptet werden kann, doch sind auch Fälle mit dem klinischen Bild der „hypophysären“ Kachexie beobachtet worden, bei denen post mortem die Hypophyse intakt und nur eine Zerstörung des Infundibulums oder des Bodens des 3. Ventrikels gefunden wurde [Literatur bei KYLIN (4)]. Ein Zusammenbruch der

Nebennierenfunktion mit daraus folgendem Blutdrucksturz kann also offenbar auch vom Zwischenhirn aus verursacht werden, vielleicht durch Wegfall der Einwirkungsmöglichkeit cortico- und adrenotroper Vorderlappenfraktionen auf ihre diencephalen Angriffspunkte.

c) Genitaltrophik und -funktion, Uterustonon

(Sexualstörungen bei Zwergwuchs, Morbus Simmonds, Akromegalie, Morbus Cushing, Diabetes mellitus, Dystrophia adiposogenitalis, Eunuchoidismus, Morbus Biedl) (s. dazu S. 150, 151, 146).

Abgesehen von dem Nachweis gonadotroper Vorderlappenstoffe im Hypophysenstiel und Hypothalamus von Tieren (s. S. 151) ist auch im menschlichen Liquor cerebrospinalis wiederholt das Vorhandensein von „Prolan“ festgestellt worden: von KJELLIN und KYLIN bei Hypertonikern und schwangeren Frauen, von KULKA und EHRHARDT bei eklamptischen Frauen, von E. J. KRAUS (2) in Fällen von chronischem Hirndruck, von HOFF, KÖCK-MOLNAR und URBAN bzw. von URBAN bei Kranken mit basophilem Adenom oder mit diffuser Basophilienvermehrung des Vorderlappens. Es scheint also, daß beträchtlichere Mengen von gonadotropem Vorderlappenhormon vor allem unter solchen pathologischen Bedingungen in den Liquor hinein ausgeschieden werden, welche irgendwie die Hypophyse betreffen bzw. mit einer Funktionssteigerung des basophilen Vorderlappenapparates einhergehen, der ja nach THOMPSON und CUSHING u. a. als die Produktionsstätte der gonadotropen Wirksubstanzen gilt.

Während bisher noch keine direkten Beweise für ein Angreifen dieser Substanzen im Zwischenhirn erbracht worden sind, geht doch die Bedeutung der hypophysär-diencephalen Zusammenarbeit nicht nur aus den schon erwähnten Tierexperimenten mit isolierter Hypophysen- und Zwischenhirnläsion und darauf folgendem Hypogenitalismus hervor, sondern auch aus einer großen Zahl klinisch-anatomischer Beobachtungen analoger Art.

Die vielleicht am eindeutigsten als primär und ausschließlich hypophysär bedingt erkennbaren Formen des Hypogenitalismus sind die Entwicklungshemmungen der Genitalorgane in Fällen einer angeborenen Hypoplasie der Hypophyse. Dieser Zustand läßt sich röntgenologisch an einer — auch im Verhältnis zu den an sich unterdimensionierten Schädelmassen — abnormen Kleinheit der Sella turcica erkennen [RAAB (8, 9), FRÜND] und äußert sich entsprechend der Herabsetzung aller hypophysären Teilfunktionen klinisch als Zwergwuchs mit Neigung zur Fettleibigkeit, Geroderma, Pigmentarmut usw. und eben auch ausgesprochener Keimdrüsenhypoplasie (Fälle von STERNBERG, PRIESEL, KATZENSTEIN u. a., eigener Fall s. Abb. 18 und 19). Ebenso ist die sekundäre Atrophie und Funktionseinstellung der Keimdrüsen bei im Laufe des Lebens erworbenen isolierten Hypophysenzerstörungen (Embolien, Gummern, Sklerosierung usw.) etwa vom Typus des Morbus SIMMONDS als Ausdruck eines primären Ausfalles der gonadotropen Vorderlappenwirkung aufzufassen. Auch eosinophile (Akromegalie) und basophile Vorderlappenadenome (Morbus CUSHING) gehen mit Störungen der Sexualfunktionen einher; zuweilen sind es initiale Steigerungen, weiterhin oder häufiger schon von Anfang an handelt es sich aber um Herabsetzungen der Keimdrüsentätigkeit. Hier scheinen eher qualitative Veränderungen der Vorderlappenfunktion, jedoch ebenfalls ohne primäre Mitbeteiligung des Zwischen-

hirnes maßgebend zu sein. Das nicht seltene Versagen der Keimdrüsen im Verlaufe des Diabetes mellitus, dem heute immer mehr eine hypophysäre

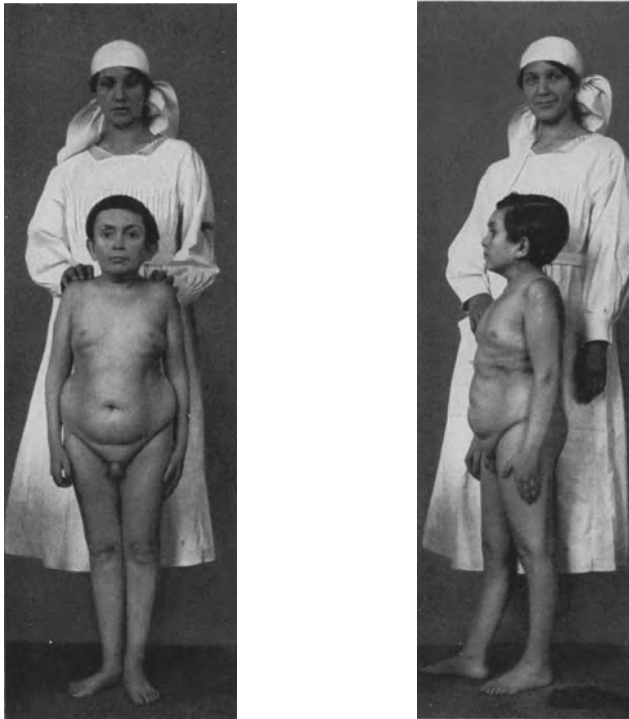


Abb. 18. Zwergwuchs, Genitalhypoplasie und leichte Fettleibigkeit bei Hypoplasie der Hypophyse (vgl. Abb. 19). 35jähriger Mann.

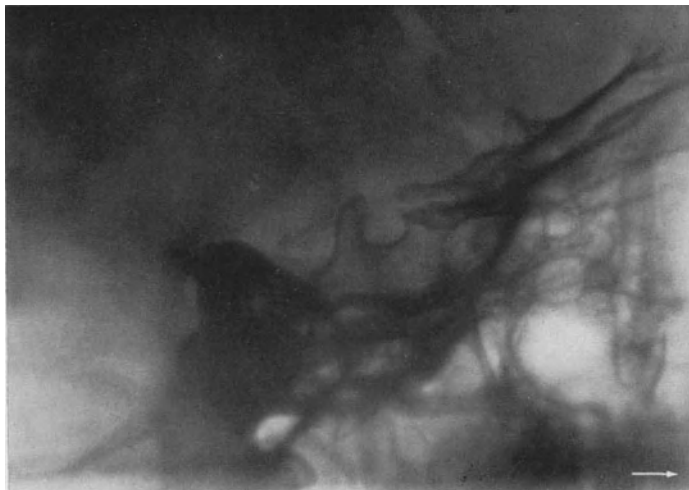


Abb. 19. Abnorm kleine Sella turcica bei Hypoplasie der Hypophyse (vgl. Abb. 18).

Pathogenese zugrunde gelegt wird (vgl. S. 172), ließe sich dementsprechend wohl ebenfalls auf eine intrahypophysäre Funktionsverschiebung zuungunsten

der gonadotropen Hormonbildung zurückführen. Ob die Ursache des physiologischen Erlöschens der Aktivität der Keimdrüsen in diesen selbst oder etwa auch in der Hypophyse zu suchen ist, müßte erst festgestellt werden.

Recht unübersichtlich liegen die Dinge oft bei dem Auftreten der sog. *Dystrophia adiposogenitalis* (Typus FRÖHLICH), sofern sich dieses Syndrom im Zusammenhang mit einem Tumor der Hypophysengegend einstellt, da hierbei — zumindest *intra vitam* — eine Mitläsion des Zwischenhirnbodens kaum jemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (Literatur bei GOTTLIEB), dagegen kommt das gleiche klinische Bild, einschließlich einer Unter- oder Rückentwicklung der Keimdrüsentrophik und -funktion bzw. der sekundären Geschlechtsmerkmale, auch dann zustande, wenn sich bei völlig intakter Hypophyse im Hypothalamus krankhafte Prozesse abspielen, von denen angenommen werden darf, daß sie sowohl die Vorderlappentätigkeit ungünstig beeinflussen als vielleicht auch die Wirksamkeit der gonadotropen Vorderlappenhormone nicht zur Geltung kommen lassen. In diese Gruppe gehören die Fälle rein cerebral bedingter Genitalunterfunktion nach Encephalitis des Zwischenhirnes [Literatur bei RAAB (8), LHERMITTE und PAGNIEZ u. a.], bei Tuberkulose oder Lues der Hirnbasis usw. [RAAB (8), CARNOT und DUMONT u. a.]. E. J. KRAUS hat bei chronischer intrakranieller Drucksteigerung infolge von Hirntumoren u. dgl. in 19 von 30 Fällen eine Prolanvermehrung im Liquor, Blut und Harn festgestellt, welche er auf eine gesteigerte Vorderlappentätigkeit bezieht, dies auch deshalb, weil sich in den untersuchten Hypophysen hyperplastische Veränderungen

aller Zellkategorien zeigten, offenbar als Ausdruck einer cerebral ausgelösten Reizung des inkretorischen Parenchyms. Die in 80% der weiblichen Fälle nachgewiesene kleincystische Degeneration der Ovarien sieht KRAUS (2) als direkte Folge des „Hyperprolanismus“ an in Analogie zu gleichartigen Ovarialveränderungen bei mit abnorm großen Mengen von gonadotropem Vorderlappenhormon behandelten Tieren. Sind hier also die Funktionsstörungen der Ovarien durch eine gesteigerte Vorderlappentätigkeit zu erklären, so gibt es andererseits auch Grade der Hirndrucksteigerung infolge von Hirntumoren, Hydrocephalus internus usw., welche im Gegenteil die Hypophyse, besonders den Vorderlappen, eher zu schädigen und auf diese Weise zur Keimdrüsenatrophie zu führen scheinen (B. FISCHER, SCHULTZ u. a.), vor allem aber wird durch Drucksteigerungen im 3. Ventrikel die innervatorisch-sekretorische Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn



Abb. 20. Hypogonitalismus bei exzessiv hohem und steil gestelltem Dorsum sellae ohne sonstigen abnormen Befund (vgl. Abb. 21).



Abb. 21. Abnorm hohes und steiles Dorsum sellae bei Fällen mit Genitalhypoplasie (vgl. Abb. 20) und Fettsucht.

behindert oder unterbrochen, bzw. es kommt zu einer Druckläsion der diencephalen Zentren im Zwischenhirnboden selbst, wie dies schon 1912 von STUMPF angenommen worden ist [Literatur bis 1924 bei RAAB (8), ferner SCHULTZ u. a.]. Über die anatomischen Voraussetzungen dieser Zustände werden wir im Kapitel „Fettstoffwechsel“ noch einiges zu sagen haben (s. S. 173, 175); hier sei nur erwähnt, daß unter Umständen das Vorhandensein eines abnorm hohen und steilgestellten Dorsum sellae anscheinend genügen kann, um auch ohne ein Bestehen sonstiger krankhafter intrakranieller Veränderungen durch seinen von unten her

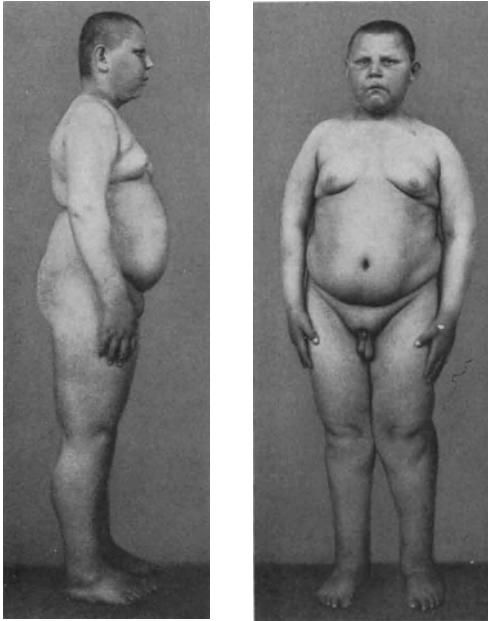


Abb. 23. Morbus Biedl: 16jähriger Knabe mit Fettsucht, Hypogenitalismus, Polydaktylie, Retinitis pigmentosa, Schwachsinn. Fall der Klinik BIEDL in Prag, welcher zu der Bezeichnung des Krankheitsbildes den Anlaß gab. [Nach RAAB (8).]

auf die Zwischenhirnbasis ausgeübten Druck zu Störungen der Keimdrüsentrophik, etwa vom Typus Eunuchoidismus (s. Abb. 20 u. 21), Anlaß zu geben [RAAB (8, 9), Soós].

Eine besondere Variante stellt das sog. BIEDLSche oder LAURENCE-MOON-BIEDLSche Syndrom dar (Abb. 23), welches hereditär-familiär bedingt, durch die Kombination von Keimdrüsenhypoplasie, Fettsucht, Polydaktylie, Retinitis pigmentosa und Schwachsinn charakterisiert ist und von BIEDL (1) mit Rücksicht auf das Fehlen radiologisch erkennbarer Hypophysen- oder Hirndruckveränderungen zumindest hinsichtlich des Hypogenitalismus und der Fettsucht als Folge einer primären Entwicklungshemmung des Zwischenhirnes aufgefaßt wurde. Seit der Veröffentlichung der aus der Klinik BIEDL stammenden Fälle durch BIEDL (1) und mich (8) ist eine größere Anzahl ähnlicher Fälle

mitgeteilt worden [FRÜND, STARCK, RICCALDONI und ISOLA, DEUSCH, DENZLER, SEREJSKI, RIEGER und TRAUNER, BECK, LISSER, BERNHARDT (1), WEISS, REILLY und LISSER, WUITE, RATNER u. a.], doch liegt meines Wissens bisher noch kein autoptischer Befund vor, der zur Klärung der Pathogenese geeignet wäre.

Anschließend an die oben besprochenen Fragen betreffend die gonadotrope Funktion des Hypophysen-Zwischenhirnsystems sei hier nur kurz darauf hingewiesen, daß auch die uterustonisierende „oxytocische“ Substanz des Hypophysenhinterlappens im menschlichen Liquor wiederholt nachgewiesen worden ist und zwar im Zisternenliquor in höherer Konzentration als in dem durch Lumbalpunktion gewonnenen [JÁNOSSY und HORVÁTH, COLOMBI und PORTA (2), DELEONARDI u. a.]. Nach A. MAYER soll die menschliche Cerebrospinalflüssigkeit während der Schwangerschaft am intensivsten uteruswirksam sein. Untersuchungen ähnlicher Art bei krankhaften Zuständen der Hypophyse und des Zwischenhirnes sind mir nicht bekannt.

Bezüglich des Vorhandenseins von darntonisierender Hinterlappenssubstanz im menschlichen Liquor und der Beziehungen des Gallenblasen-Pituitrinreflexes zum Zwischenhirn beim Menschen vgl. S. 147.

d) Schilddrüsenfunktion

(Hyper- und Hypothyreosen, Schilddrüsen Symptome bei Morbus Simmonds und Akromegalie) (s. dazu S. 151, 152).

Eines der klinisch interessantesten Kapitel endokrin-diencephaler Wechselbeziehungen ist das, welches sich auf Schilddrüse und Hypophysen-Zwischenhirnsystem bezieht. — Was zunächst die Frage einer Einwirkung des thyreotropen Vorderlappenhormones auf die diencephalen Zentren betrifft, haben wir im experimentellen Teil darauf hingewiesen, daß hier noch keine eindeutig abschließenden Ergebnisse erzielt worden sind. SCHITTENHELM, der selbst den Nachweis des Vorhandenseins von thyreotropem Hormon im Hypothalamus erbracht hat, äußert sich skeptisch bezüglich des Zustandekommens hyperthyreotischer Krankheitsbilder durch bloße Steigerung der thyreotropen Vorderlappenwirkung, und zwar erstens deshalb, weil sich bei künstlicher Zufuhr von thyreotropem Hormon bald eine Art von Immunitätszustand einstellt, welcher die Wirksamkeit dieses Hormones aufhebt (COLLIP und ANDERSON u. a.), zweitens weil man bei Mensch und Tier durch thyreotropes Hormon nicht das volle Syndrom des Morbus Basedow, sondern nur Einzelsymptome zu erzeugen vermag (Anstieg des Blutjodspiegels, des Grundumsatzes, der Temperatur, der Herzfrequenz, Tremores, nach MARINE und ROSEN auch Exophthalmus). Hierzu möchte ich bemerken, daß erstens die durch subcutane Zufuhr des Hormones im Blutkreislauf hervorgerufene Immunität bei Einhaltung des physiologischen intracerebralen Sekretionsweges, also bei Umgehung der Blutbahn, wahrscheinlich keine Rolle spielt, zweitens, daß auch beim spontanen Auftreten „hyperthyreotischer“ Erkrankungen in der Mehrzahl der Fälle das Syndrom inkomplett ist bzw. eine größere oder geringere Zahl klassischer Einzelsymptome vermissen läßt aus Gründen, die sich allerdings vorläufig noch unserer Kenntnis entziehen. — Die Möglichkeit eines primär hypophyseogenen Entstehungsmechanismus krankhafter Funktionssteigerungen der Schilddrüse scheint mir demnach nicht nur theoretisch gegeben zu sein, sondern auch aus dem nicht allzu seltenen Auftreten derartiger Zustände im Rahmen primärer hypophysärer Erkrankungen hervorzugehen, und zwar nur solcher Erkrankungen, bei denen es sich um eine Leistungssteigerung gewisser Vorderlappenelemente handelt; bei Akromegalie mit Struma und Grundumsatzerhöhung wird letztere durch Entfernung des eosinophilen Vorderlappentumors beseitigt (CUSHING und DAVIDOFF); in Fällen von basophilem Vorderlappentumor wurde sowohl Exophthalmus beobachtet [CUSHING (5, 8, 9), REICHMANN] als hier und da auch Steigerung des Grundumsatzes [Lit. bei RAAB (6)].

Als Gegenstück derartiger hypophysär ausgelöster Anzeichen einer Schilddrüsenüberfunktion wären die hypothyreotischen Symptome zu erwähnen, die im Verlauf primärer Vorderlappeninsuffizienzen der Hypophyse aufzutreten pflegen, also vornehmlich beim Morbus SIMMONDS [extreme Senkungen des Grundumsatzes, Trockenheit der Haut, Brüchigkeit der Nägel, psychische Indolenz usw. — näheres siehe bei KYLIN (4)] und die zweifellos auf den Ausfall der für eine normale Schilddrüsentätigkeit erforderlichen Mengen von

thyreotropem Vorderlappenhormon zu beziehen sind, führt doch auch im Tierversuch die Exstirpation des Vorderlappens regelmäßig zu einer sekundären Atrophie der Schilddrüse (s. REISS). — Auch die Myxödemformen im Anschluß an das Klimakterium, an Schwangerschaften usw. dürften hierher gehören. Unter anderem spricht dafür die mitunter hervorragende therapeutische Wirkung der Zufuhr thyreotropen Vorderlappenhormones (WACHSTEIN u. a.).

Ob die angeführten hypophyseogenen Funktionssteigerungen und -verminderungen der Schilddrüse auf dem Umwege über das Zwischenhirn zustande kommen oder aber auf rein humoralem Wege, läßt sich noch nicht entscheiden. Dagegen mehren sich die experimentellen und klinischen Anhaltspunkte für eine bis ins Pathologische reichende Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion vom Diencephalon aus, sei es auf dem Wege direkter nervöser Zwischenhirn-Schilddrüsenverbindungen oder durch diencephale Einflußnahmen auf die thyreotrope Funktion des Vorderlappens (s. SCHITTENHELM, VOSS). Cerebrale Faktoren in der Pathogenese des Morbus Basedow sind schon seit langem von hervorragenden Klinikern vermutet worden, so von v. BERGMANN (4), CHVOSTEK (1), EPPINGER, F. v. KRAUS, MORAWITZ, SAUERBRUCH, SCHITTENHELM u. a., auch das „psychogene“ Auftreten typischer Hyperthyreoidismen mit sicherer Beteiligung der Schilddrüse nach seelischen Erschütterungen (GEYER u. a.), ihr gelegentliches Zustandekommen nach Encephalitiden [RISAK (1), RIESE, OSWALD, SUNDER-PLASSMANN (2) u. a.], nach CO-Vergiftung [RAAB (10), VANNOTTI, BAADER] wird vielfach in diesem Sinne gedeutet, ebenso die Genese gewisser Einzelsymptome, die dem Syndrom des Hyperthyreoidismus nahestehen (LABBÉ und GILBERT DREYFUS, ELSCHNIG, FLURY und ZANGGER u. a.), und endlich die Möglichkeit, den Grundumsatz von Basedowikern durch Hirnstammnarkotika herabzusetzen (FENZ).

Auch hypothyreotische Symptomenkomplexe sind auf primär cerebrale Veränderungen zurückgeführt worden, so von SAHLI, REYHER, KUTSCHERA-ACHBERGEN sen. die Strumabildung mit funktioneller Minderwertigkeit im Rahmen des Kretinismus, von RISAK (2) gewisse Formen von Hypothyreoidismus bei Encephalitikern. Die objektiven und experimentellen Grundlagen dieser Hypothesen sind allerdings noch spärlich.

Noch verwickelter, als es nach dem bisher Ausgeführten scheinen würde, ist die Frage der Beziehungen von Hypophyse und Zwischenhirn zur Schilddrüse dadurch, daß auch diese selbst gewissermaßen rückläufig in die hypophysär-diencephalen Funktionsmechanismen eingreift und — wie wir dies zum Teil schon im experimentellen Kapitel (s. S. 152) besprochen haben — durch die Einwirkung ihres eigenen Hormones auf das Zwischenhirn von diesem aus vegetativ-nervöse Erscheinungen hervorruft. Im einzelnen klinischen Fall ist es dementsprechend oft kaum möglich zu unterscheiden, ob gewisse Symptome wie Tachykardie, Tremor, Grundumsatzsteigerung usw. durch primäre, von der Schilddrüse unabhängige Impulse seitens der vegetativen Zentren im Diencephalon ausgelöst worden sind oder aber durch Zwischenhirnstimulationen von seiten der Schilddrüse, die etwa ihrerseits selbst vom Zwischenhirn aus (mit oder ohne Beihilfe des thyreotropen Vorderlappenhormones) in einen Zustand gesteigerter Tätigkeit versetzt worden ist. Aus dieser komplizierten Wechselseitigkeit der gegenseitigen Funktionssteigerungen, welche sich letzten Endes im Gebiet des peripheren vegetativen Nervensystems auswirken, erklärt

sich die nahe Verwandtschaft und symptomatologische Ähnlichkeit bloßer „Neurosen“ und echter „Hyperthyreosen“. Wo mit dem Einsetzen der Krankheitssymptome eine sichtbare Größenzunahme der Schilddrüse zum Vorschein kommt, ist zwar an einer Beteiligung dieser letzteren nicht zu zweifeln, eine primär auslösende Rolle der Schilddrüse ist aber damit durchaus noch nicht erwiesen. Dies gilt insbesondere für die durch ein psychisches Trauma, Encephalitis, CO-Vergiftung usw. ausgelösten Formen des Morbus Basedow, wahrscheinlich auch für die unter dem Bild echter „Hyperthyreosen“ verlaufenden Jodintoxikationszustände. Der oft vollständige therapeutische Effekt operativer Schilddrüsenentfernungen liefert den eindringlichsten Beweis für die hervorragende Beteiligung der Schilddrüse am Mechanismus der hyperthyreotischen Symptombilder, läßt aber im Einzelfall immer noch die Möglichkeit offen, daß das Krankheitsgeschehen von einer übergeordneten Stelle, nämlich vom Zwischenhirn her, seinen Ausgang genommen hat. Am ehesten kann von einer eindeutig primär thyreogenen Entstehungsweise hyperthyreotischer Zustände dort gesprochen werden, wo sich der Beginn der Erkrankung mit Sicherheit in der Schilddrüse annehmen läßt, nämlich bei entzündlichen Veränderungen (Thyreoiditis, Strumitis; s. STARLINGER und RICHTER) und beim Carcinom der Schilddrüse.

Was die oben erwähnte, zuerst von H. H. MEYER ausgesprochene Vermutung betrifft, daß das Schilddrüsenhormon bzw. das Thyroxin selbst seinen eigentlichen Angriffspunkt im Zentralnervensystem besitzt, so sprechen hierfür — abgesehen von den auf S. 152 angeführten experimentellen Befunden — die Beobachtungen morphologischer Hirn- bzw. Zwischenhirnveränderungen (CHVOSTEK, KLIEN) sowie die von komatösen Zuständen und sonstigen klinischen encephalopathischen Erscheinungen [ZONDEK (2), KLIEN, WÜLLENWEBER, KROTOSKI, MODERN, VOSS] beim Morbus Basedow. — Auch die Thyroxinresistenz von Encephalitikern (FALTA und HÖGLER), von Kranken mit Cerebrospinallues [LESCHKE (2)], von idiotischen und epileptischen Kindern (GREGOR, JEHLE) ist in gleichem Sinne deutbar.

In ganz ähnlicher Weise dürfte der pathogenetische Mechanismus der „Jodthyreotoxikosen“ zu beurteilen sein. Abgesehen davon, daß ja die spezifische Wirksamkeit des Thyroxins an seinen Jodgehalt gebunden ist, sind beim Morbus Basedow von SCHITTENHELM im Zwischenhirn vermehrte Jodmengen festgestellt worden. Bekannt ist auch die geringe Anfälligkeit von Cerebrospinalluetikern für Jodtoxikosen. STURM (1) fand zwar den Jodstoffwechsel nach experimenteller Läsion des Zwischenhirnes nur wenig verändert, dagegen führten Schädigungen bzw. Entfernung der Hypophyse sofort zu verstärkter Jodausscheidung mit dem Harn, woraus STURM (2) den Schluß zieht, daß die Hypophyse es sei, die das jodhaltige Thyroxin aus dem Blut aufnimmt und ins Zwischenhirn leitet. Daß nach Hypophysektomie der anfangs erhöhte Blutjodspiegel allmählich wieder zur Norm zurückkehrt, hält STURM für eine Folge des Ausfalles des thyreotropen Vorderlappenhormones. — Wenn auch die Auslösung verschiedener vegetativ-nervöser Symptome durch die direkte Reizwirkung des Jodes auf diencephale Zentren kaum mehr bezweifelt werden kann, so scheinen künstlich zugeführte Jodmengen doch auch ohne Mitwirkung des Nervensystems einen unmittelbar stimulierenden Einfluß auf das Parenchym der Schilddrüse selbst auszuüben (Versuche von WEIL mit autotransplantierten Schilddrüsen).

Aus allem oben Ausgeführten leitet sich der Versuch einer pathogenetischen Klassifizierung verschiedener Formen des „Hyperthyreoidismus“ in folgender Weise ab:

1. Primär thyreogen bei Thyreoiditis, Strumitis, Carcinom der Schilddrüse.
2. Primär hypophyseogen bei Akromegalie, Basophilismus, im Anschluß an Schwangerschaft und Klimakterium.
3. Primär diencephalogen nach psychischen Traumen, Encephalitis, CO-Vergiftung.
4. Gleichzeitig diencephalogen und thyreogen bei Jodintoxikation mit direkter Einwirkung des Jodes auf Zwischenhirn und Schilddrüse.

Letztere Variante dürfte der großen Mehrzahl der „Hyperthyreosen“ zugrunde liegen, zumindest in jenen Gegenden, in denen eine stark jodempfindliche Bevölkerung von Ärzten und Laien ohne Kontrolle mit Jodpräparaten usw. versorgt wird.

Eine gewisse Bestätigung meiner oben angeführten pathogenetischen Vorstellungen ergibt sich aus neuesten Untersuchungen FELLINGERS betreffend den Gehalt des Serums verschiedener Hyperthyreosetypen an thyreotropem Hormon.

e) Nebennierenfunktion

(Morbus Simmonds, Morbus Cushing, Akromegalie, Morbus Addison)
(s. dazu S. 150).

Die weitgehende Abhängigkeit der Trophik und Funktion der Nebennieren, insbesondere ihres Rindenanteiles, vom Hypophysenvorderlappen ergibt sich nicht nur aus den Folgen der experimentellen Hypophysektomie und aus den charakteristischen Wirkungen des „corticotropen Hormones“ auf die Nebennierenrinde, sondern auch aus zahlreichen klinischen und anatomischen Beobachtungen von Anzeichen der Nebenniereninsuffizienz bzw. der Rindenatrophie im Verlauf primär hypophysärer Störungen. Vor allem die Erniedrigung des Blutzucker- und Blutdruckniveaus beim Morbus *Simmonds* werden in diesem Sinne gedeutet [Lit. bei KYLIN (4)]. Andererseits sind auch, wenngleich in der Minderzahl, Fälle von „hypophysärer Kachexie“ beschrieben worden, bei denen die Obduktion eine intakte Hypophyse, dagegen Schädigungen bzw. Zerstörungen des Infundibulums oder des Bodens des 3. Ventrikels ergab (LANG, GÖBEL, HÖNLINGER und STRICKER u. a.). Ebenso scheint es, daß eine Abtrennung des Hinterlappens vom Vorderlappen durch Zwischenschaltung von Cysten das Syndrom des Morbus *Simmonds* hervorzurufen vermag (MERZ, KIYONO, PRÜSENER, BENETTI und ORLANDI), möglicherweise deshalb, weil hierbei die Vorderlappenhormone, einschließlich des corticotropen, nicht an ihren diencephalen Angriffspunkt gelangen können. — Umgekehrt stellen Nebennierenrindenhyperplasien eine ziemlich regelmäßige Erscheinung bei solchen Hypophysenveränderungen dar, die eine Steigerung zumindest gewisser hypophysärer Teilfunktionen annehmen lassen, vor allem beim basophilen Vorderlappadenom (Lit. bei KESSEL) und bei der Akromegalie (Lit. bei RUGGERI). — Über eindeutige Anhaltspunkte zugunsten eines diencephalen Wirkungsmechanismus des corticotropen Hormones verfügen wir allerdings noch nicht, abgesehen von dem Nachweis des corticotropen Hormones im Liquor cerebrospinalis von an basophilem Adenom erkrankten Personen [KYLIN (1)].

Sein vermehrtes Auftreten im Blut bei derartigen Fällen und bei essentiellen Hypertonikern (JORES) läßt jedenfalls auch an die Möglichkeit eines direkten Angreifens an den Nebennieren auf dem Blutwege denken. Wir stehen hier wiederum vor der Frage: Wirkt die Hypophyse auf die ihr „untergeordneten“ Hormonorgane via Zwischenhirn und Nervenbahnen ein, oder wirkt das Zwischenhirn auf diese Organe via Hypophyse—Blutbahn ein, oder ist beides der Fall? Der Lösung dieses Problems stehen begreiflicherweise noch große technische Schwierigkeiten entgegen. Auch die bei Anencephalie und sonstigen Gehirnmißbildungen beobachteten Nebennierenhypoplasien lassen diesbezüglich keine eindeutige Interpretation zu.

Bemerkenswert ist das Fehlen morphologisch charakterisierter Rückwirkungen auf die Hypophyse nach Entfernung der Nebennieren bzw. nach Zufuhr von Nebennierenextrakten (HOUSSAY, DEL CASTILLO und LASCANO GONZÁLES, LELOIR, NOVELLI, LIPPROSS). Das Gegenseitigkeitsverhältnis zur Hypophyse scheint hier also ein weniger inniges zu sein als etwa das von seiten der Keimdrüsen oder der Schilddrüse. — Ob die Pigmentstörungen der primär von den Nebennieren ausgehenden Addisonerkrankungen (z. B. bei Tuberkulose der Nebennieren) den Ausdruck des Ausfalles einer direkten Pigmentfunktion der Nebennieren selbst darstellen oder etwa erst durch eine sekundäre Beteiligung des hypophysär-diencephalen Pigmentregulationsmechanismus (Intermedin) zustande kommen, läßt sich vorläufig nicht sagen. Jedenfalls sind die im Rahmen primär hypophysär-cerebraler Erkrankungen auftretenden Hyperpigmentierungen (z. B. bei Fällen von Morbus *Cushing*, Basedow, Akromegalie) bedeutend weniger intensiv als beim Addison und den allgemeinen oder lokalisierten Pigmentverlusten (Vitiligo), etwa beim Morbus Simmonds, bei der Dystrophia adiposogenitalis, beim Zwergwuchs, beim Myxödem stehen keine analogen Pigmentverminderungen primär nebennierenkranker Individuen gegenüber. Die Frage, ob etwa der Gehalt des Liquors addisonkranker Menschen an „Melanophorenhormon“ geringer oder größer ist als bei Normalen [HOFF und WERMER (1) u. a.], wäre vielleicht der Untersuchung wert. „Intermedin“ findet sich allerdings nur im Liquor des III. Ventrikels (ZONDEK und KROHN).

f) Kohlehydratstoffwechsel

(Störungen bei Akromegalie, Morbus Cushing, Morbus Simmonds, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie) (s. dazu S. 153).

Überfunktionszustände des Vorderlappens, besonders die Akromegalie und der Morbus CUSHING, gehen häufig mit Verminderungen der Kohlehydrattoleranz einher, die große Ähnlichkeit mit dem Diabetes mellitus besitzen, sich von diesem aber zumeist doch durch gewisse Eigentümlichkeiten unterscheiden (verminderte Insulin- und Adrenalinempfindlichkeit usw.); umgekehrt bestehen bei hypophysären Unterfunktionszuständen (Zwergwuchs, Morbus Simmonds) oft gegenteilige Verhältnisse, nämlich ein erniedrigtes Nüchternniveau des Blutzuckers, Neigung zu Spontanhypoglykämien, Überempfindlichkeit gegenüber Insulin und Adrenalin. Diabetes mellitus bei hypophysärem Zwergwuchs, wie ich ihn in einem eigenen Fall beobachtet habe, stellt eine seltene Ausnahme dar. [Ausführlichere Angaben und Literatur betreffend Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel finden sich in den Referaten von LUCKE (1) und KYLIN (4) in Bd. 46 bzw. 49 dieser Ergebnisse sowie in den Arbeiten von

ANSELMINO und HOFFMANN (2).] — Die Existenz tiefgreifender Kohlehydratstoffwechselwirkungen von seiten der Hypophyse steht jedenfalls außer Zweifel und wird überdies durch die Beeinflussung des Blutzuckerniveaus durch Hypophysenextrakte bei Tier und Mensch illustriert (s. S. 153). Das blutzuckersteigernde „kontrainsuläre Hormon“ [LUCKE (1)] ist von KYLIN, KJELLIN und KRISTENSSON im Lumballiquor von Menschen, besonders von Hypertonikern und graviden Frauen, nachgewiesen worden, seinen diencephalen Angriffsmechanismus haben LUCKE, HEYDEMANN und HAHNDEL festgestellt. Es liegt also nahe, die obenerwähnten Kohlehydratstörungen im Verlauf primär hypophysärer Krankheitszustände auf eine Mehr- oder Minderproduktion des „kontrainsulären Hormones“ zu beziehen, wie dies KYLIN und LUCKE tun, wobei eine wesentliche sekundäre Mitwirkung der Nebennieren (Adrenalinproduktion?) zwar noch unbewiesen, aber nicht unwahrscheinlich ist. Es sei diesbezüglich an die häufigen morphologischen Nebennierenveränderungen bei Akromegalie, Basophilismus und Morbus SIMMONDS erinnert. — Abgesehen von den angeführten Typen der Kohlehydratstoffwechselstörungen bei klinisch unzweifelhaften Hypophysenerkrankungen wird neuerdings der Hypophyse auch eine ausschlaggebende Bedeutung in der Pathogenese des früher als rein pankreatogen aufgefaßten „echten“ Diabetes mellitus zugeschrieben. Die Geringfügigkeit der nachweisbaren Inselveränderungen beim Diabetes einerseits, die auf E. J. KRAUS (4) zurückgehenden Befunde von charakteristischer Eosinophilenverminderung im Vorderlappen andererseits liefern morphologische Anhaltspunkte in dieser Richtung. Außerdem wäre eine Minderproduktion des von ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN dargestellten pankreatropen Vorderlappenstoffes in Betracht zu ziehen, und endlich vermuten ANSELMINO und HOFFMANN (2) eine Mehrsekretion ihrer ketogenetischen Vorderlappensubstanz (Orophysin), da sie aus dem Blut und Harn von Diabetikern Extrakte gewinnen konnten, welche zu Glykogenverminderungen der Leber und Steigerungen des Blutketonkörperspiegels führen.

Verfügen wir also über eine Reihe zum Teil eindeutiger Argumente zugunsten hypophysärer Beeinflussungen des Kohlehydratstoffwechsels, so stehen demgegenüber auch Tatsachen, welche als für rein cerebrale bzw. diencephale Wirkungsmechanismen im Kohlehydratstoffwechsel mehr weniger beweisend angesehen werden können. Es sind dies neben dem diencephalen Zuckerstich und den charakteristischen Reaktionen des Blutzuckers auf Hirnstammpharmaka (HÖGLER, HÖGLER und ZELL (1) u. a.) die bekannten Erscheinungen der psychisch und emotionell bedingten Hyperglykämien und Glykosurien (CANNON, BRITTON u. a.), abnorme Schwankungen des Blutzuckerniveaus nach Schädeltraumen [RAAB (11) u. a.], welche wahrscheinlich wenigstens zum Teil auf cerebral ausgelöste Adrenalinausschwemmungen zurückzuführen sind (CANNON, BRITTON). Auch die häufig beobachteten Hyperglykämien und Herabsetzungen der Zuckertoleranz bei der vorwiegend zentrogenen essentiellen Hypertonie (MARAÑÓN, HITZENBERGER und RICHTER-QUITTNER) im Gegensatz zum primär nephrogenen Hochdruck [KYLIN (5), HÜLSE (2), WILLIAMS und HUMPHREY] dürften als Ausdruck cerebraler bzw. diencephaler Reizzustände zu deuten sein. Einer Anzahl älterer, zum Teil widersprechender Befunde über das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei klinischen Fällen von Mittel- und Zwischenhirnerkrankungen schließen sich ausführliche neuere Untersuchungen

von ADLERSBERG und FRIEDMANN (dort auch Literatur) an, welche verschiedene abnorme Typen sowohl der Glucoseassimilationsfähigkeit als der Insulinansprechbarkeit erkennen ließen. Ein gewisser Parallelismus zwischen der Reaktionsweise von Akromegalen und Postencephalitikern scheint hinsichtlich des Verlaufes der Blutzuckerkurve nach Zuckerbelastung zu bestehen: in beiden Fällen wurden wesentlich verstärkte und verlängerte hypoglykämische Nachphasen beobachtet [LICHTWITZ (1), LUCKE (2)]. — Die alten Angaben von BRUGSCH, DRESEL und LEWY betreffend charakteristische morphologische Veränderungen des Hirnstammes beim Diabetes mellitus werden nicht mehr als spezifisch anerkannt [GUIZETTI (1)].

Alles in allem können wir sagen, daß charakteristische Effekte im Kohlehydratstoffwechsel sowohl von der Hypophyse als vom Zwischenhirn her ausgelöst werden können, daß aber die Analyse dieser Mechanismen noch manches zu wünschen übrig läßt, insbesondere was die Frage der Mitbeteiligung von Nebennieren und Pankreas und den Angriffsmechanismus des „pankreatropen Hormones“ betrifft.

g) Fettstoffwechsel

(Dystrophia adiposogenitalis, Morbus Biedl, Morbus Cushing, Morbus Simmonds und endogene Magersucht) (s. dazu S. 154—156).

Das häufige, wenn auch durchaus nicht obligate Parallelgehen von Störungen der Genitaltrophik und des Fettstoffwechsels, insbesondere im Krankheitsbild der Dystrophia adiposogenitalis, hat der pathogenetischen Beurteilung derartiger Formen der Fettleibigkeit ein ähnliches Schicksal beschieden wie jener der Genitalhypoplasie: es wurde auch bezüglich der Fettsucht so lange über die Frage „rein hypophysär“ oder „rein cerebral“ hin- und herdebattiert, bis sich die zumindest teilweise Berechtigung beider Auffassungen erwies. Ebenso wie im Tierexperiment war es leichter möglich, die Existenz von primär diencephalen als die von primär hypophysär bedingten Fettsuchtformen zu sichern. Zu den ersteren gehören solche nach epidemischer Encephalitis [BERTOLANI, LIVET, STIEFLER, SALUS, IBAÑEZ, RAAB (12), s. Abb. 24], nach Vaccinationsencephalitis [RAAB (13)], bei Tumoren des Zwischenhirnbodens [ERDHEIM, GOTTLEB u. a.), bei Tuberkulose des Tuber cinereum [RAAB (8), s. Abb. 25], bei Lues der Hirnbasis (CARNOT und DUMONT u. a.), bei Hirndruck infolge von Tumoren außerhalb des Zwischenhirnes [RAAB (8) u. a.), bei Hydrocephalus internus [SCHWARTZ, ROTHFELD, BONHÖFER, NOTHNAGEL, RAAB (8), s. Abb. 26] und bei abnormer Höhe und Steilstellung des Dorsum sellae [RAAB (8, 9), Soós, LANDGRAF (1, 2)]. Die beiden letzteren Spezialfälle erklären sich daraus, daß die an sich sehr dünne und zarte Infundibularpartie, welche die sekretorischen und nervösen Verbindungswege zwischen Hypophyse und Zwischenhirn, vielleicht auch gewisse als Zentren fungierende Kerngruppen beherbergt, unmittelbar der knöchernen Kante des Dorsum sellae aufruht, wie ich (8, 9) dies an in situ mit einem Kontrastmittel angefüllten 3. Ventrikeln und Infundibulartrichtern frischer Leichenpräparate röntgenologisch feststellen konnte (s. Abb. 27 und 28) und wie dies auch an pathologischen Fällen autoptisch von Soós bestätigt worden ist. — Mit Rücksicht auf diese exponierte Lage des Infundibulums ist es leicht erklärlich, daß sowohl ein von oben her durch Liquorüberfüllung des 3. Ventrikels (vgl. Abb. 29, 30) als von unten her durch eine abnorme



Abb. 24. Dystrophia adiposogenitalis infolge einer ausschließlich im Diencephalon lokalisierten sklerosierenden Encephalitis. Vor und 3 Monate nach der Erkrankung.



Abb. 25.

Abb. 25. Cerebrale Fettsucht, innerhalb weniger Monate hervorgerufen durch ein Tuberkulom des Infundibulums mit Hydrocephalus internus. Miliare Knötchen im Hinterlappen. Atrophie des Uterus. Lipoitrineffekt bei direkter Injektion in den III. Ventrikel fehlend.



Abb. 26.

Abb. 26. Fall von Fettsucht, Hypogenitalismus und Schwachsinn bei Hydrocephalus internus.

Konfiguration des Dorsums (vgl. Abb. 21 und 22) auf die Infundibular-
gendung ausgeübter verstärkter Druck zu einer Unterbrechung der hypophysär-
diencephalen Verbindungen, eventuell auch zu unmittelbaren mechanischen

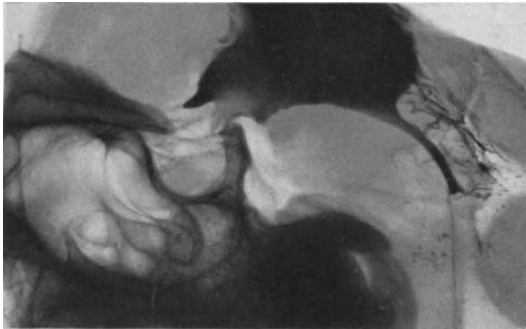


Abb. 27.

Abb. 27. Kontrastfüllung des III. Ventrikels an der Leiche. Der Boden des mitgefüllten Infundibulartrichters ruht unmittelbar der Dorsumkante auf.

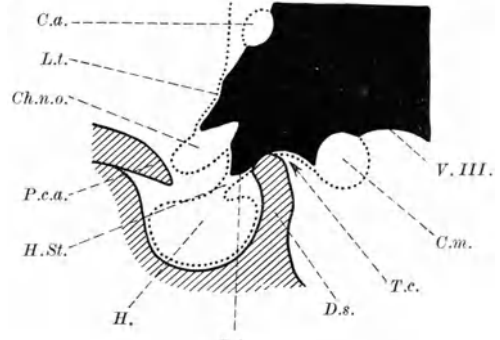


Abb. 28.

Abb. 28. Schema zu Abb. 27. *C.a.* Commissura anterior; *L.t.* Lamina terminalis; *Ch.n.o.* Chiasma nervorum opticorum; *P.c.a.* Processus clinoides anticus; *H.St.* Hypophysenstiel; *H.* Hypophyse; *R.i.* Recessus infundibuli; *D.s.* Dorsum sellae; *T.c.* Tuber cinereum; *C.m.* Corpus mamillare; *V.III.* III. Ventrikel.

Druckschädigungen der dort gelegenen Zentren führen kann. Soós spricht geradezu von einer „osteogenen“ Fettsucht und Genitaldystrophie.

In die Gruppe der primär diencephalen Fettsuchtformen scheinen übrigens nicht nur die oben angeführten Krankheitsbilder zu gehören, in denen zumeist

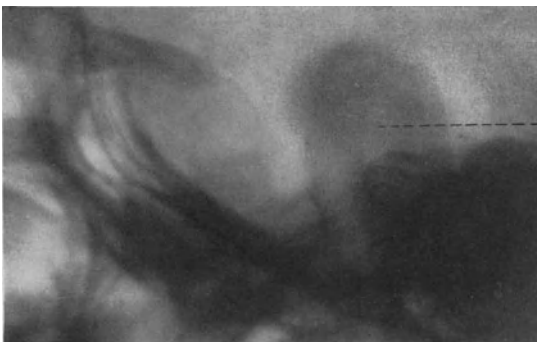


Abb. 29.

Abb. 29. Enorme flache Erweiterung der Sella turcica mit Druckarrosion des Dorsum sellae durch Hydrocephalus internus des III. Ventrikels bei Verschluss des Aquaeductus Sylvii durch ein Cholesteatom. Hypophyse intakt. Hochgradige Fettsucht seit einem Jahr. Amaurose. Vgl. Abb. 30. *O.* Ohrmuschel.

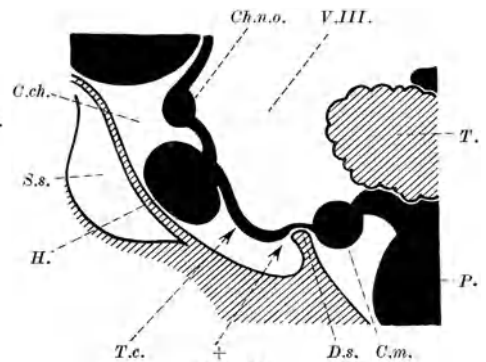


Abb. 30.

Abb. 30. Schema zu Abb. 29, auf Grund des Obduktionsbefundes konstruiert. *C.ch.* Cisterna chiasmatis; *S.s.* Sinus sphenoidalis; *H.* Hypophyse; *T.c.* Tuber cinereum (durch Liquordruck überdehnt); + durch Druck von oben und unten geschädigte Stelle des Ventrikelbodens; *D.s.* Dorsum sellae (durch Druck von oben arrodirt); *C.m.* Corpus mamillare; *P.* Pons; *T.* Tumor (Cholesteatom, welches den Aquaeductus Sylvii verschließt); *V.III.* III. Ventrikel (durch Liquorstauung gebläht); *Ch.n.o.* Chiasma nervorum opticorum.

schon aus Anamnese und Röntgenbefund auf eine Zwischenhirnschädigung geschlossen werden darf, sondern es gibt auch zahlreiche, äußerlich nicht als endokrin oder cerebral bedingt erkennbare Fälle, in denen erst eine nähere Untersuchung gewisser intermediärer Fettstoffwechselverhältnisse einen Anhaltspunkt für eine herabgesetzte oder aufgehobene Reaktivität der diencephalen

„Fettzentren“ gegenüber der fettstoffwechselaktiven Hypophysensubstanz Lipoitrin (s. S. 154—156) liefert: Die bei stoffwechselgesunden Menschen durch subcutane Injektion lipoitrinhaltiger Vorder- oder Hinterlappenextrakte stets verursachte Abflachung bzw. Aufhebung der alimentären Hyperlipämie nach einem Öltrunk (Abb. 31) bleibt bei fettleibigen Personen (Abb. 32) zumeist teilweise oder gänzlich aus [RAAB (14, 15), BORRUSO (17)], d. h. diese Menschen verhalten sich ebenso „lipoitrinresistent“ wie die Hunde, deren Tuber cinereum experimentell

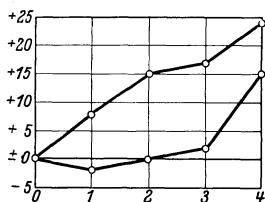


Abb. 31. Ölbelastung ohne (obere Kurve) und mit Lipoitrin (untere Kurve). Durchschnitt aus 12 Versuchspaaren bei Normalen. (Blutfett.)

beschädigt oder gelähmt worden war [RAAB (1, 3)]. Inwieweit diese Lipoitrinresistenz zur Erklärung des Zustandekommens pathologischer Fettansammlungen herangezogen werden kann, ergibt sich aus dem auf S. 156 abgebildeten Schema. — Auch HEJDA hat eine Abschwächung der Reaktion des Blutfettes auf das lipoitrinhaltige Handelspituitrin bei Fettsüchtigen beobachtet. Auf Grund der eben angeführten Untersuchungen habe ich (14, 15) die Annahme ausgesprochen, daß auch einem großen Teil der als „konstitutionell“ oder gar als „exogen“ bezeichneten Fälle von Fett-

leibigkeit, die keine endokrinen Merkmale aufweisen, eine diencephale Minderansprechbarkeit gegenüber dem Lipoitrin zugrunde liegen dürfte, etwa so, wie auch die Ansprechbarkeit des sympathischen Nervensystems auf den Adrenalinreiz bezüglich des Zuckerstoffwechsels weitestgehende individuelle Verschiedenheiten zeigt. Als morphologische Stütze dieser Annahme wären jene nicht endokrin stigmatisierten Fälle von Fettsucht anzuführen, in denen autoptisch Zelldegenerationen im Infundibulum und Tuber cinereum gefunden wurden

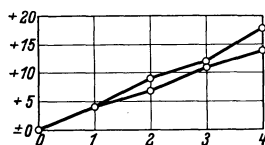


Abb. 32. Ölbelastung ohne (obere Kurve) und mit Lipoitrin (untere Kurve). Durchschnitt aus 20 Versuchspaaren bei endogener Fettsucht.

[GUIZZETTI (2), IBAÑEZ]. — Ob auch die Fettsucht im Rahmen des BIEDLSchen Syndromes (s. S. 166) auf eine primäre cerebrale Funktionsstörung zurückzuführen ist, wie dies BIEDL (1) annahm, wird sich erst dann entscheiden lassen, wenn autoptische Befunde vorliegen werden, was meines Wissens bisher noch nicht der Fall ist.

Bezüglich der Frage, ob der Entstehung pathologischer Fettansätze außer den mutmaßlichen Störungen im Zusammenwirken von Lipoitrin und Zwischenhirn auch Reaktionsanomalien des von ANSELMINO und HOFFMANN entdeckten ketogenetischen Stoffes (Orophysin) zugrunde liegen, welcher die intrahepatale Ketonkörperbildung aus Fett befördert (MIRSKY), läßt sich vorläufig noch nichts aussagen. Immerhin scheint die Orophysinwirkung bei fettsüchtigen Individuen häufig herabgesetzt zu sein (BORRUSO und RUGGIERI). — Die Existenz eigener ketogenetischer Zwischenhirnzentren, wie sie von BIX, WINKLER und GERKE vermutet wird, müßte erst experimentell gesichert werden.

Aus den bisher angeführten Einzelheiten betreffend zentralnervöse Einflüsse und Störungen im Gebiet des Fettstoffwechsels können zwar gewisse Schlußfolgerungen hinsichtlich einer bilanzmäßigen Mehr- oder Minderverwertung von Körperfett innerhalb der Leber abgeleitet werden, die Verhältnisse des Fettstoffwechsels in den peripheren Geweben, vor allem in den subcutanen Depots, lassen sich jedoch danach nicht beurteilen. Daß auch hier nervöse

Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung sind, scheint sich aus Versuchen von WERTHEIMER zu ergeben, welche die Notwendigkeit der intakten Verbindung mit dem Zentralnervensystem für den Vorgang der Fettmobilisierung aus den Depots dartun, ferner aus Beobachtungen HAUSBERGERS und CEDRANGOLOs über die Aufhebung der Fettmobilisierungsfähigkeit entnervter Fettgewebe und endlich aus neuesten Untersuchungen von HETÉNYI, welche in Übereinstimmung mit älteren Versuchen von mir (15) und anderen Autoren [Lit. bei RAAB (14, 15)] eine häufige Abschwächung des alimentären Blutfettanstieges nach Fettbelastung und außerdem ein allmähliches Absinken des Nüchternblutfett-niveaus im Zustand der Unterernährung bei fettsüchtigen Menschen erkennen lassen, Eigentümlichkeiten, welche einer gesteigerten Fettavidität der peripheren Gewebe im Sinne der „Lipophilie“ v. BERGMANNs zuzuschreiben sein dürften. — Dafür, daß überdies doch auch hier hormonale Faktoren mitzuspielen scheinen, sprechen vielleicht die verschiedenen Typen der Fettverteilung [J. BAUER (3)], ohne daß jedoch näheres über diese Wirkungsmechanismen bekannt wäre. — Für eine etwaige gewebefettmobilisierende Wirkung lipoitinhaltiger Hypophysenextrakte konnte ich (16) in vergleichenden capillarvenösen Blutfettbestimmungen am Menschen *keinen* Anhaltspunkt gewinnen. Meine Untersuchungen über den Einfluß von Hypophysenstoffen auf den Fettstoffwechsel sind diesbezüglich vielfach unrichtig zitiert worden.

Als Gegenstück zu den weiter oben angeführten primär mehr weniger rein cerebral bedingten Fettsuchtformen sollen nun kurz solche erwähnt werden, die einer primären hypophysären Funktionsänderung ihre Entstehung verdanken, wobei wir von der großen Zahl derjenigen Fälle von Hypophysentumoren usw. absehen können, die eine Mitbeteiligung des Zwischenhirnbodens nicht ausschließen lassen und deshalb für eine pathogenetische Differenzierung ungeeignet sind. Die Anzahl sicher rein hypophysärer Fälle mit intaktem Zwischenhirn ist nicht groß und rekrutiert sich vorwiegend aus der Gruppe der basophilen Vorderlappenadenome vom Typus Morbus CUSHING. Hier sind die Tumoren gewöhnlich so klein, daß eine mechanische Mitläsion des Infundibulums sowohl makro- als mikroskopisch (MARBURG) ausgeschlossen werden kann. Einen der ersten diagnostizierten Fälle von basophilem Vorderlappenadenom mit einer geradezu akut einsetzenden Fettsucht habe ich (8) im Jahre 1924 unter Verwendung des Obduktionsbefundes von E. J. KRAUS beschrieben. Er hat später CUSHING als einer der 3 bis dahin obduzierten Fälle zur Aufstellung seiner Theorie vom „pituitary basophilism“ gedient (s. Abb. 33) und ist von mir schon seinerzeit als beweisend für die Möglichkeit der Entstehung primär hypophysärer Fettsuchtformen aufgefaßt worden, da bei dem winzigen Adenom innerhalb des Vorderlappens von einer Beteiligung des Zwischenhirnbodens keine Rede sein konnte. — Übrigens ist es nicht notwendig, daß tumorartige Ansammlungen der basophilen Zellen im Vorderlappen vorhanden seien, um das Zustandekommen einer Adipositas zu fördern. Es scheint vielmehr, daß auch einfache diffuse Vermehrungen der Basophilen zumindest einen auffallend häufigen Befund in den Hypophysen Fettsüchtiger darstellen [E. J. KRAUS und TRAUBE, ZEYNEK, GUIZZETTI (2), URBAN u. a.]. Ob in derartigen Fällen etwa die Lipoitrin- und Orophysinbildung Schaden leidet und es auf diese Weise zu einer verminderten Verwertung und infolgedessen zu einer Aufstapelung von Fett in den Depots kommt, müßte erst untersucht werden. Es ist in

diesem Zusammenhang immerhin bemerkenswert, daß WERMER in Fällen von Basophilismus den Liquor cerebrospinalis frei von Pituitrin gefunden hat.

Andere Formen hypophysäogener Fettansätze sind die beim hypophysären Zwergwuchs infolge einer Unterentwicklung der Hypophyse mit mehr oder weniger deutlich ausgesprochener Insuffizienz aller ihrer Teilfunktionen einschließlich der fettstoffwechselregulatorischen, ferner diejenigen vom Typus der

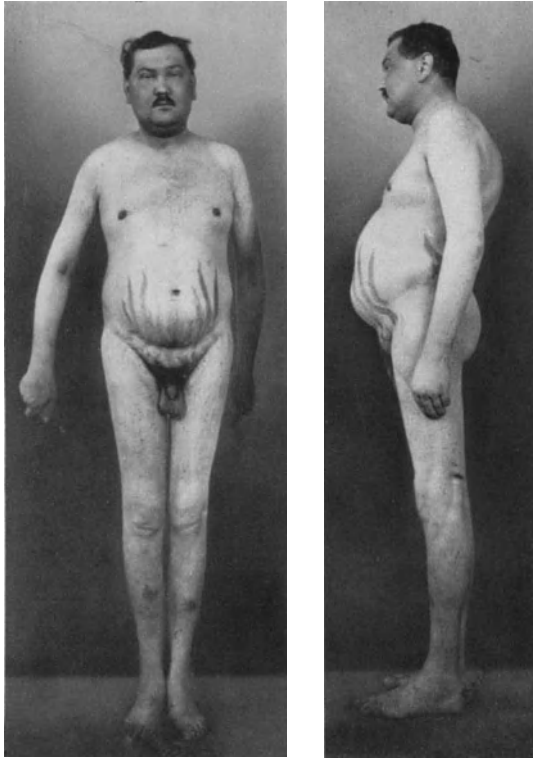


Abb. 33. Der erste abgebildete Fall von basophilem Vorderlappadenom [nach RAAB (8)]: 31jähriger Mann, Gewichtszunahme um 10 kg in 14 Tagen, Impotenz, Osteoporose, dunkle Striae; Tod durch Sepsis.

Dystrophia adiposogenitalis, welche durch eine partielle Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren usw. zustande gekommen sind. Allerdings ist, wie schon erwähnt, in den Fällen der letztgenannten Art eine Mitbeteiligung des Zwischenhirnes am schwersten auszuschließen (Literatur bei GOTTLIEB). — Endlich sei darauf hingewiesen, daß auch die „physiologischen“ Fettansätze des alternden Menschen, wie sie sich vor allem nach dem Erlöschen der Keimdrüsenfunktion einzustellen pflegen, letzten Endes mit den funktionellen Verschiebungen innerhalb der Hypophyse und dem Überhandnehmen ihrer basophilen Elemente im Zusammenhang zu stehen scheinen [ANDREIS, RAAB (7)]. — Daß es gelegentlich auch im Bilde des primären Interrenalismus ohne nachweisbare anatomische Veränderung der Hypophyse zur Fettsucht kommt, scheint mir keinen strikten

Beweis für eine primäre, nicht etwa doch über Hypophyse oder Zwischenhirn gehende Beeinflussung des Fettstoffwechsels von den Nebennieren aus zu bedeuten, solange aus diesen Organen nicht ebenso fettstoffwechselaktive Stoffe isoliert worden sind wie das Lipotrin und Orophysin der Hypophyse.

Nach Besprechung der verschiedenen Fettsuchtformen haben wir uns nun noch mit ihrem Gegenteil, mit der pathologischen Magersucht zu beschäftigen. Bevor wir auf diesbezügliche Einzelheiten eingehen, sei auf die grundsätzlich bedeutungsvolle Tatsache hingewiesen, daß schon wiederholt Übergänge von krankhafter Fettleibigkeit verschiedener Typen in Magersucht beobachtet worden sind: ein Fall mit Hypophysentumor (DOMANIG), einer mit ERDHEIMScher Hypophysengangscyste (JOSEPHY), einer mit einem Gliosarkom der Hirnbasis und Druckatrophie der Hypophyse (WEIGAND) und zwei mit postencephalitischer

Fettsucht (STERN, SALUS). Dokumentiert sich die pathogenetische Verwandtschaft der beiden extremen Fettstoffwechselanomalien schon in diesen spontanen Übergangserscheinungen, so bestehen auch sonst gewisse Übereinstimmungen hinsichtlich der auslösenden Prozesse im Hypophysen-Zwischenhirnsystem.

Als das Paradigma hypophysär bedingter abnormer Fettverluste gilt der Morbus SIMMONDS, die „hypophysäre Kachexie“, die in der Regel auf einen mehr oder weniger völligen Zusammenbruch aller prähypophysären Teilfunktionen infolge hochgradiger Atrophie, Sklerosierung, Abscedierung oder sonstwie bedingter Zerstörung des Vorderlappens zurückzuführen ist. Eine genauere Analyse des Mechanismus der Fettstoffwechselstörung in diesem Krankheitsbild ist bisher nicht gelungen: weder kann eine verstärkte Lipoitrin- oder Orophysinbildung oder -wirkung angenommen werden, noch sind die extremen Gewichtsabnahmen einfach auf mangelnde Appetenz zu beziehen. Ich habe eine Frau gesehen, die bei ausgesprochener Polyphagie und tief herabgesetztem Grundumsatz und Blutzuckerspiegel 36 kg wog. Alle Gesetze der Logik scheinen in diesem Stoffwechselchaos durchbrochen und es bleibt vorläufig nichts anderes übrig, als in dem Symptom der Abmagerung die Resultante des gleichzeitigen Versagens mehrerer hypophysärer Stoffwechselfunktionen zu vermuten. — Wieweit hierbei im besonderen die Fettstoffwechselfunktionen des Diencephalon in Mitleidenschaft gezogen sind, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Eine etwaige grundsätzliche Steigerung zentrogener Fettmobilisierungs- und -abbauprozesse ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil es auch bei schweren Zerstörungsvorgängen im Zwischenhirnboden zu Abmagerungen vom Typus der „hypophysären“ Kachexie kommen kann, die jedoch in solchen Fällen korrekter als „cerebrale“ Magersucht zu bezeichnen sind. Derartige Beobachtungen liegen vor nach Encephalitis [THANNHAUSER, SARBO, BODART, SALUS, ZONDEK (3)], nach Meningitis [LICHTWITZ (2)], bei progressiver Paralyse [CHVOSTEK (2), HECHST] und bei sonstigen cerebralen bzw. diencephalen Erkrankungen (JAKOB, JOSEPHY, PAPPENHEIM, EVANS u. a.). — Es gibt aber allerdings auch Fälle von höchstgradiger Abmagerung — besonders bei senilen Individuen — in denen keinerlei Anhaltspunkte für größere Veränderungen an Hypophyse und Zwischenhirn vorhanden sind (natürlich sind hier nicht solche mit konsumierenden Krankheiten wie Carcinom, Tuberkulose usw. gemeint) und bei denen sich nach BORRUSO (2) eine gesteigerte Lipoitrinempfindlichkeit nachweisen läßt (vgl. Abb. 34), so daß hier eine Intensivierung des hypophysär-diencephalen Fettbeseitigungsmechanismus angenommen werden kann. Bei zwei kachektischen Krebskranken fand BORRUSO die erwähnte Lipoitrinüberempfindlichkeit nicht.

Für die praktisch wichtige Frage der Hormontherapie von Fett- und Magersucht ergeben sich aus dem oben Angeführten folgende Gesichtspunkte: Erfolge einer reinen Lipoitrinbehandlung sind aus zwei Gründen im allgemeinen nicht zu erwarten: erstens, weil das Lipoitrin nicht die Fähigkeit zu besitzen scheint, bereits deponiertes Fett wieder zu mobilisieren (es fördert nur die Absorption zirkulierenden Fettes von seiten der Leber), zweitens macht in der Mehrzahl

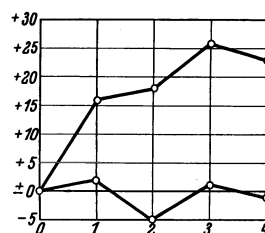


Abb. 34. Übelastung ohne (obere Kurve) und mit Lipoitrin (untere Kurve). Durchschnitt aus 10 Versuchspaaren bei endogener Magersucht. (Nach BORRUSO.) Vgl. dazu Abb. 31 und 32.

der Fettsuchtfälle die von mir (14, 15) und von BORRUSO (1) nachgewiesene Lipoitrinresistenz jeden Versuch einer Behandlung mit dieser Substanz von vornherein illusorisch. Nur ausnahmsweise ist bei Fettsüchtigen die Lipoitrinreaktivität (geprüft an der Abflachung der alimentären Lipämiekurve) erhalten. In solchen Fällen scheint allerdings dementsprechend auch die Behandlung mit den fettstoffwechselaktiven Hypophysensubstanzen Lipoitrin und Orophysin aussichtsreicher zu sein. Abb. 35 zeigt die Gewichtskurve eines nicht lipoitrinresistenten Fettsüchtigen mit Anzeichen einer primär hypophysären Insuffizienz, bei dem sowohl wochenlange Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten als diuretische Maßnahmen praktisch wirkungslos geblieben waren. Erst eine kombinierte

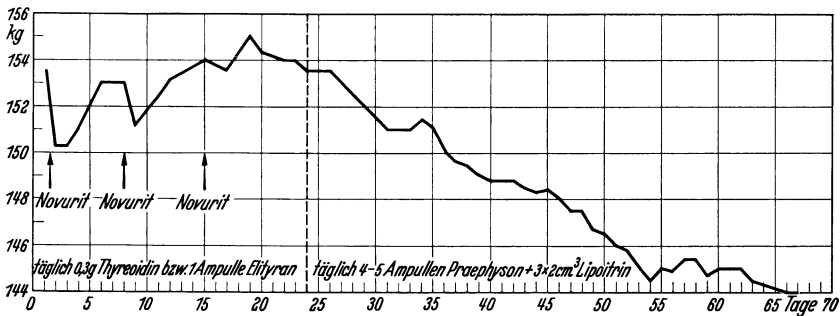


Abb. 35. Gewichtskurve eines nicht lipoitrinresistenten Falles von Fettsucht vor und während Behandlung mit Lipoitrin und dem orophysinhaltigen Präophyson.

Behandlung mit Lipoitrin und dem orophysinhaltigen Präophyson führte zu einem linearen Gewichtsabfall um etwa 10 kg.

Über den Mechanismus der Entfettung durch Schilddrüsenpräparate wissen wir noch nichts Näheres. Oft genug versagt auch dieses Verfahren gänzlich. Die Beobachtung einer weitgehenden Thyroxinresistenz bei zwischenhirnkranken Menschen (FALTA und HÖGLER u. a.) läßt daran denken, daß auch hier die Reaktivitätsverhältnisse der Stoffwechselzentren gegenüber dem Thyroxinreiz eine Rolle spielen.

Merkwürdigerweise gelingt es nicht allzu selten, durch Schilddrüsenstoffe in Fällen der in jeder Hinsicht so paradox reagierenden „hypophysären Kachexie“ beträchtliche Gewichtsansätze zu erzielen [JOSEFSSON, WAHLBERG, RAAB (17)]. Am verlässlichsten scheint in dieser Richtung allerdings die Zufuhr von Vorderlappenextrakten [Literatur bei KYLIN (4)] und vor allem die Implantation von Vorderlappensubstanz zu wirken [v. BERGMANN, KYLIN (6)], ohne daß hierfür bis auf weiteres eine nähere Erklärung gegeben werden könnte als eben die, daß für den insuffizienten Vorderlappen Ersatz geschaffen wird. Die Wirksamkeit fern vom Zwischenhirn einverleibter Vorderlappensubstanz legt die Möglichkeit einer auf dem Blutwege zustande kommenden unmittelbaren Gewebswirkung ohne obligatorische Mitwirkung der diencephalen Stoffwechselzentren nahe.

Endlich seien die zum Teil ganz erstaunlichen, zuweilen auch eine völlige Beseitigung der Fettsucht herbeiführenden therapeutischen Wirkungen der Röntgenbestrahlung von Hypophyse und Nebennieren [JAMIN, CUSHING (7)], ja sogar der bloßen Entnervung der Nebennieren (CRILE) beim Morbus CUSHING

erwähnt, wie sie sich in dem Referat KESSELS in diesen Ergebnissen abgebildet finden. Hier müssen wohl korrelative Rückwirkungen auf Hypophyse und Zwischenhirn angenommen werden.

h) Wärmeregulation (s. dazu S. 156, 157).

Eines der eindrucksvollsten Argumente zugunsten einer wesentlichen Bedeutung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems für die Wärmeregulation ist die Hypothermie hypophysenkranker Menschen, welche als Analogon zu den Untertemperaturen hypophysektomierter Tiere aufgefaßt werden darf [FRANKL-HOCHWART, CUSHING (4), BERNSTEIN und FALTA, BÜCHLER, REYE u. a.]. Insbesondere beim Morbus SIMMONDS findet sich oft eine charakteristische Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung einer normalen Körpertemperatur [KYLIN (4)]. Es ist naheliegend anzunehmen, daß wir es hier ebenso wie hinsichtlich des herabgesetzten Grundumsatzes mit dem Ausdruck einer reduzierten Schilddrüsenfunktion zu tun haben, also letzten Endes mit den Folgen des Ausfalles der thyreotropen Vorderlappenfraktion bzw. ihres diencephalen Angriffspunktes. Die Hypothermien auch des primären Myxödems sind ja eine bekannte Erscheinung [J. BAUER (2)] und die von SCHITTENHELM und EISLER, EITEL und LOESER beschriebenen Temperatursteigerungen nach Zufuhr thyreotropen Hormones, selbst beim gesunden Menschen, sowie die Neigung zu subfebrilen Temperaturen beim Morbus Basedow sprechen im gleichen Sinne, ebenso die Beobachtung von MARK, daß bei Fettsüchtigen die normaliter bei äußerer Abkühlung eintretende Steigerung des Sauerstoffverbrauches fehlt.

Daß nicht nur Schädigungen der Hypophyse, sondern auch solche des Zwischenhirnes zu schweren Störungen der Wärmeregulation führen können, beweist unter anderem ein Fall von DAVISON und SELBY: Angiom des Hypothalamus mit intakter Hypophyse, Fettsucht, Impotenz, Grundumsatzverminderung und Körpertemperaturen zwischen 34,0 und 35,5°. — CUSHING (1) berichtet über extreme Temperatursteigerungen als Folge solcher Hirnoperationen, welche zu einer plötzlichen intraventrikulären Druckentlastung führen. Sie lassen sich durch diencephal angreifende Antipyretika beseitigen. Umgekehrt sah BERNHARDT (2) bei Fettsüchtigen ein Verschwinden subfebriler Temperaturen nach Lumbalpunktion.

Im Intermediärstoffwechsel des Menschen manifestiert sich das Fieber in analoger Weise wie die Zufuhr des blutfettsenkenden Lipoitrins: die alimentäre Fettbelastungskurve des Blutfettes erscheint ebenso abgeflacht wie nach Lipoitrinzufuhr [RAAB (19), vgl. Abb. 31 und 36], offenbar durch gesteigerte intrahepatale Absorption des alimentär aufgenommenen Fettes. Für eine etwaige gleichzeitig gesteigerte Orophysinwirkung spricht vielleicht die im Fieber oft vermehrte Ketogenese (v. JAKSCH u. a.).

Was die Temperaturveränderungen nach Zufuhr von Hypophysenextrakten beim Menschen betrifft, so sind hier ebenso wie im Tierversuch (s. S. 157) die Beobachtungsergebnisse widerspruchsvoll. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Temperatursteigerungen durch thyreotropes Hormon sahen J. BAUER (2),

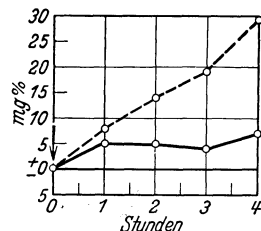


Abb. 36. Durchschnittskurven des Blutfettes nach Einnahme von 100 ccm Öl.
 - - - 21 Normalversuche;
 — 10 Versuche an Fiebernden.

CUSHING u. a. Temperaturabnahmen nach subcutaner oder intravenöser Injektion von Hinterlappenextrakten; CUSHING (1) berichtet sogar über beängstigende Temperaturstürze nach intracerebraler Injektion solcher Präparate. Auf eine Erklärungsmöglichkeit dieser Gegensätze durch den Gehalt der verwendeten Hypophysenextrakte an verschiedenen zusammengesetzten Fraktionen haben wir bereits an anderer Stelle (S. 157) hingewiesen. Überdies darf nicht übersehen werden, daß Höhe der Körpertemperatur und Größe der Verbrennungsprozesse, also der „chemischen Wärmeregulation“, keineswegs grundsätzlich miteinander parallel gehen [LESCHKE (3), GRÜNTAL, MULHOLLAND und STRIECK], da ja die Vorgänge der „physikalischen Wärmeregulation“ das Bild der inneren Stoffwechselvorgänge weitgehend verbergen können. Jedenfalls spricht vieles dafür, daß es hauptsächlich der unter dem dominierenden Einfluß des Hypophysen-Zwischenhirnsystems stehende Fettstoffwechsel ist, den wir für die physiologischen und pathologischen Schwankungen der chemischen Wärmeregulation verantwortlich zu machen haben [Literatur bei RAAB (3, 18, 19)].

7. Zusammenfassung.

Ein zusammenfassender Überblick über die in den einzelnen Abschnitten dieses Referates angeführten experimentellen, klinischen und anatomischen Untersuchungsergebnisse führt zu der vielfach gesicherten Schlußfolgerung, daß Hypophyse und Zwischenhirn in einem nicht nur entwicklungs geschichtlich, sondern auch funktionell außerordentlich engen Gegenseitigkeitsverhältnis zueinander stehen. Hypophysäre Wirkstoffe wandern ins Zwischenhirn ein und entfalten von dort aus mittels nervöser Bahnen ihre Fernwirkungen auf weit entlegene Organe und Organsysteme. Andererseits wird wiederum die sekretorische Tätigkeit der Hypophyse vom Zwischenhirn aus geregelt, zum Teil unter dem Einfluß auf dem Blutweg dorthin gelangter Hormone solcher endokriner Drüsen, welche der Hypophyse zwar sozusagen untergeordnet sind, jedoch auf diese Art eine gewisse Rückwirkung bzw. Kontrolle auf sie auszuüben vermögen. Darüber hinaus besitzt das nervöse Gewebe des Zwischenhirnbodens selbst die Fähigkeit, hormonartige Substanzen zu produzieren und nötigenfalls einen krankhaften Ausfall hypophysärer Sekretionsprodukte in gewissen Wirkungsgebieten von sich aus wettzumachen. — Es drängt sich ein Vergleich des Hypophysen-Zwischenhirnsystemes mit dem Nebennieren-Sympathicussystem auf. Hier wie dort besteht engste funktionelle Gegenseitigkeit zwischen einem nervösen und einem ihm entwicklungs geschichtlich nahestehenden endokrinen Apparat, hier wie dort ist das nervöse Gewebe selbst imstande, „Hormone“ zu bilden („Neurocrinie“ des Tuber cinereum, „Sympathin“ nach CANNON und BACQ).

Tabelle 1 zeigt, daß alle hypophysären Wirkstoffe, nach deren Anwesenheit im Hypothalamus oder im Liquor cerebrosinalis man gefahndet hat, dort auch tatsächlich mit größerer oder geringerer Sicherheit aufgefunden werden konnten. Der Nachweis ihres funktionellen Angriffsmechanismus im Zwischenhirn ist hinsichtlich der aus dem Hinterlappen stammenden Wirkstoffe fast durchweg gelungen; daß dies hinsichtlich der auf die Funktion und Trophik anderer endokriner Organe gerichteten Vorderlappenfraktionen bisher nicht in gleichem Maße der Fall ist, liegt vielleicht zum Teil an dem Umstand, daß hier akute

Tabelle 1.

„Hormon“-Bezeichnung	Vorhandensein		Angreifen im Zwischenhirn nachgewiesen	Vorhandensein	
	im Liquor cerebrospinalis	im Zwischenhirngewebe		im Vorderlappen	im Hinterlappen
Adiuretin	+	+	+	—	+
Oxytocin	+	+	+ (?)	—	+
Vasopressin	+ (?)	n. u.	+	—	+
Intermedin	+	+	+ (?)	+	+
Gonadotropes Hormon . .	+	+	?	+	—
Thyreotropes Hormon . .	+	+	+ (?)	+	—
Corticotropes Hormon . .	+	n. u.	?	+	—
Kontrainsuläres Hormon .	+	n. u.	+	+	+ (?)
Lipoitrin	n. u. ¹	+	+	+	+

Versuche keine Entscheidung zu bringen vermögen und längerdauernde Experimente auf gewisse technische Schwierigkeiten stoßen. Es wäre aber allerdings auch denkbar, daß die funktionellen Beziehungen der sog. Vorderlappenhormone zu dem ihrem Muttergewebe entwicklungsgeschichtlich weniger nahestehenden Zwischenhirn weniger innige sind als die der Hinterlappensubstanzen. — Einige von den bisher beschriebenen hypophysären Fraktionen oder wenigstens ihnen biologisch ähnliche Stoffe sind auch im Blutkreislauf angetroffen worden, so daß anscheinend mit einer zweifachen Sekretionsrichtung gerechnet werden muß: a) in den Liquor und in die hypothalamische Hirnsubstanz, b) ins Blut. Letzteres scheint hauptsächlich für die eigentlichen Vorderlappenfraktionen zu gelten, eben für jene, deren diencephaler Angriffsmechanismus eher noch zweifelhaft ist. — In der Frage der Selbständigkeit der verschiedenen Hypophysen-„Hormone“ scheint sich durch die neuesten Untersuchungen BÖTTGERs betreffend eine sogar in vitro mögliche Überführung einzelner Fraktionen in andere, endlich ein verheißungsvoller Abbau der in den letzten Jahren entstandenen Inflation des Hormonbegriffes anzubahnen.

Vom klinisch-pathogenetischen Standpunkt aus läßt sich die Mehrzahl der sog. hypophysären Ausfallerscheinungen ebensowohl auf primär hypophysäre als auf primär diencephale als schließlich auf kombinierte Störungen zurückführen, wobei nicht außer Acht gelassen werden soll, daß die Mannigfaltigkeit sowohl innerhypophysärer als innerdiencephaler Funktionsverschiebungsmöglichkeiten eine außerordentlich große ist. Mit den landläufigen Begriffen einfacher Mehr- und Minderfunktionen hypophysär-diencephaler Gewebelemente werden wir da oft genug unser Auslangen nicht finden können und uns deshalb in zahlreichen Fällen doch mit dem vielfach verpönt gewesenen Ausdruck „Dysfunktion“ begnügen müssen, der unserem Nichtwissen betreffend die inneren Zusammenhänge noch am ehesten entspricht, einem Nichtwissen, das paradoxerweise desto deutlicher zutage tritt, je mehr Einzeltatsachen wir erkennen lernen.

Für die praktisch wichtigste Frage, für die der Therapie hypophysär-diencephaler Erkrankungen, ist die pathogenetische Analyse des Einzelfalles von größter

¹ n. u. = nicht untersucht.

Bedeutung. Die Hauptschwierigkeit, welche sich einem erfolgreichen therapeutischen Vorgehen bei derartigen Störungen entgegenstellt, besteht neben der Kompliziertheit einander summierender, aufhebender und überschneidender hormonaler Teileffekte (s. z. B. ROTHSCHILD, STAUB und MEZEY, GOTTDENKER) in dem vielfach ausschlaggebenden Verlust der Reaktivität diencephaler Zentralstellen gegenüber den ihnen adäquaten Hormonreizen. Hier fehlt von vornherein jede Aussicht auf eine wirksame „Substitutions“-Behandlung, da die zugeführten hormonalen Substanzen des zum Zustandekommen ihrer normalen Wirkung erforderlichen vermittelnden Erfolgsorganes, ihres diencephalen Angriffspunktes, beraubt sind. — Es wird die Aufgabe künftiger Forschung sein, durch Ausarbeitung hypophysär-diencephaler Funktions- und Reaktivitätstests sowie quantitativer Hormonbestimmungen im Liquor und Blut eine möglichst genaue pathogenetische Analyse jedes einzelnen Falles zu gewährleisten und erst aus dieser die entsprechend kombinierten therapeutischen Indikationsstellungen betreffend Hormonzuführen, Operationen, Bestrahlungen, Entnervungen usw. abzuleiten.

V. Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes¹.

Von

HANS EPPINGER-Wien.

Mit 17 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	185
I. Hämodynamische Untersuchungen	186
a) Capillarisation	187
b) Schlechte Capillarisation als Ursache pathologischer Vorgänge	188
II. Protoplasmatische Untersuchungen	189
a) Anämie	189
b) Gasdiffusion im Histamin- und Vasomotorenkollaps	190
c) Arbeitsstoffwechsel im Histamin- und Vasomotorenkollaps	195
d) Sauerstoffverbrauch und Blutgeschwindigkeit	197
e) Einfluß des Ödems auf den lokalen Sauerstoffverbrauch	197
f) Herzinsuffizienz und Sauerstoffverbrauch	199
g) Debt bei Herzkranken	200
h) Einfluß von Sauerstoff auf das Debt in der Ruhe	201
i) Sauerstoffdiffusion bei Herzkranken	202
k) Bedeutung des physikalisch gelösten Sauerstoffes	203
l) Zusammenfassung	204
III. Histologie der Capillaren	205
a) Einfluß der experimentellen serösen Entzündung	205
b) Capillarödem und Distanzierung	206
c) Capillarwand im normalen und pathologischen menschlichen Herzen	208
d) Capillarwand im Muskel des Basedowikers	213
e) Sauerstoffverbrauch der Zelle bei seröser Entzündung	215
IV. Gewebsinsuffizienz als Folge gestörter Sauerstoffdiffusion	216

Literatur.

1. KROGH: Anatomie und Physiologie der Capillaren, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1929.
2. OTTFRIED MÜLLER: Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
3. EPPINGER: Zur Pathologie der Kreislaufkorrelationen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16/2, S. 1289. Berlin: Julius Springer 1931.
4. — Über Massage als Heilfaktor bei Herzkranken. Verh. Kongr. inn. Med. 1929, 337.
5. BARCROFT: The velocities of some physiological processes. 15. internat. Congr. Moscow 1935.
6. KROGH: The role of diffusion of gases through animal tissues with some remarks of the coefficient of invasion. J. of Physiol. 52, 391 (1919).

¹ Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik in Wien. Nach einem Vortrag, der am 18. November 1935 in der Wiener biologischen Gesellschaft gehalten wurde.

7. RÜHL: Über Gefässinsuffizienz. Arch. f. exper. Path. **148**, 24 (1930). — Über Störungen der Sauerstoffdiffusion durch Capillarveränderungen und ihre Beeinflussbarkeit durch Strophanthin. Arch. f. exper. Path. **164**, 695 (1932).
8. EPPINGER: Über die mutmaßlichen Ursachen der Unökonomie im Herzfehlerorganismus. Klin. Wschr. **1928 II**, 2231.
9. HOPKINS and FLETCHER: Lactic acid in amphibian muscle. J. of Physiol. **35**, 247 (1907).
10. HILL: Muscular activity. London 1925.
11. MEYERHOF: Chemische Vorgänge im Muskel. Berlin 1930.
12. HARROP: The oxygen content and carbon dioxide content of arterial and venous blood in normal individuals and in patients with anemia and heart disease. J. of exper. Med. **30**, 256 (1919).
13. EPPINGER: Asthma cardiale. Berlin: Julius Springer 1924.
14. HARRISON: The Effect of Edema on oxygen utilisation. J. clin. Invest. **8**, 259 (1930).
15. KLEIN: Über die Beeinflussung der Sauerstoffabgabe in peripheren Gefäßgebieten durch hormonale, toxische und physikalische Einwirkung. Z. exper. Med. **73**, 787 (1930).
16. RÜHL: Über die Wirkung von Histamin auf den Gasstoffwechsel der isoliert durchströmten Hundextremität. Arch. f. exper. Path. **166**, 529 (1932).
17. STARLING and VISCHER: Energy output of heart. J. of Physiol. **62**, 243 (1927).
18. RÜHL: Über Herzinsuffizienz durch Histamin. I. Mitt. Arch. f. exper. Path. **145**, 255 (1929).
19. — Über Herzinsuffizienz durch Histamin. II. Mitt. Arch. f. exper. Path. **172**, 568 (1933); **174**, 96 (1933).
20. BARCROFT: Die Atmungsfunktion des Blutes. Berlin: Julius Springer 1927.
21. UHLENBRUCK: Über den Grundumsatz bei Herzkranken. Z. klin. Med. **114**, 259 (1930). Über die Wirksamkeit der Sauerstoffatmung. Z. exper. Med. **74**, 1 (1930).
22. HINSBERG u. RÜHL: Über den Wirkungsmechanismus von Sauerstoffatmung. Z. klin. Med. **125**, 508, 518 (1933).
23. DURIG: Körper und Arbeit. ATZLERS Handbuch 1927, S. 196.
24. MEYER: Ursachen der Sauerstoffarmut im Gewebe. Klin. Wschr. **1936 I**, 48.
25. EPPINGER: Über eine eigentümliche Hautreaktion, hervorgerufen durch Ergamin. Wien. med. Wschr. **1913 II**, 1414.
26. BERGER u. LANG: Ein histo-pathologischer Beitrag zur Histamin-Hypothese der allergischen Reaktion. Z. Hyg. **113**, 206 (1932).
27. EPPINGER: Über den Kollaps und analoge Zustände. Klin. Wschr. **1928 I**, 777.
28. — u. LEUCHTENBERGER: Zur Pathogenese der Lebercirrhose. Z. exper. Med. **85**, 581 (1932).
29. —, FALTITSCHKE, KAUNITZ u. POPPER: Über seröse Entzündung. Klin. Wschr. **1934 II**, 1105, 1137.
30. — KAUNITZ u. POPPER: Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935.
31. RÖSSLE: Entzündungen der Leber. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5/1, S. 243. Berlin: Julius Springer 1930.
32. ROULET u. DOLJANSKI: Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille. Virchows Arch. **291**, 260 (1933).
33. ASKANASY: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, insbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung. Arch. klin. Med. **61**, 118 (1898).
34. WEGELIN: Schilddrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 398. Berlin: Julius Springer 1926.
35. FARRANT: Hyperthyroidism, its experimental production in animals. Brit. med. J. **1913**, 2760.
36. RÖSSLE: Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. Virchows Arch. **291**, 1 (1933).
37. KAUNITZ-SELZER: Erscheint in Z. exper. Med. **1937**.

I. Hämodynamische Untersuchungen.

In der zweiten Auflage des bekannten, 1928 erschienenen Buches von KROGH (1) über die Capillaren, steht auf der ersten Seite folgender Satz: „Ogleich seit der Entdeckung der Capillaren etwa 200 Jahre vergangen sind, konnte man sie bis

vor kurzem in den meisten Lehrbüchern der Physiologie in wenigen Zeilen abgehandelt finden, und was in den Lehrbüchern der Histologie gesagt wurde, trug ebenfalls einen höchst summarischen Charakter.“ Die Pathologie hat sich noch viel weniger mit den Capillaren beschäftigt; erst durch die Untersuchungen von OTFRIED MÜLLER (2) wurde das Interesse an ihnen geweckt, doch galt dabei die Aufmerksamkeit mehr morphologischen Änderungen und weniger biologischen Fragen. Die Schwierigkeit bestand daher darin, einen Weg zu finden, wie man als Kliniker einen genaueren Einblick in die funktionelle Capillarpathologie gewinnen könnte.

a) **Capillarisation.** Die Hauptaufgabe der Capillaren ist der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe; die Vorgänge, die sich dabei abspielen, sind anscheinend vorwiegend physikalisch-chemischer Art, wenigstens konnte dies für den Muskel mit ziemlicher Sicherheit bewiesen werden. Der Sauerstoff breitet sich durch den Vorgang der Diffusion von jedem Punkte hoher zu denen niedriger Sauerstoffkonzentration aus, wobei man stillschweigend von der Vorstellung ausgeht, daß die Wand der Capillaren dem Sauerstoffdurchschnitt nicht die geringste Schwierigkeit entgegensetzt; bestimmend ist ausschließlich das Konzentrationsgefälle. Vergewärtigt man sich die Beziehungen zwischen Blutcapillaren und Muskelgewebe, so sieht man, daß die Stellen hoher Sauerstoffkonzentration die arteriellen Blutbahnen sind, während im Zentrum eines Muskelfaserquerschnittes der niedrigste Sauerstoffgehalt besteht; betrachtet man an einem Injektionspräparat die Beziehungen zwischen Blutcapillare und Muskelfaser, so sieht man, daß die Anordnung außerordentlich ökonomisch ist, denn rings um jede einzelne Muskelfaser lagern sich die Capillaren. Das Sauerstoffversorgungsgebiet, das sich um jede Blutcapillare bildet und das die benachbarten Muskelfasern durch Diffusion speist, kann in Form eines Zylinders zur Darstellung gebracht werden. Auf dem Querschnitt ist ein solcher Zylinder eine kreisrunde Fläche. In Abb. 1 stellen die kleinen rote Kreise die Querschnitte der Capillaren dar, während die dunkel umrahmten die Muskelquerschnitte versinnbildlichen. Rings um den Capillarquerschnitt sind konzentrische Kreise gezeichnet, die gleichsam als ein Maß für die Sauerstoffmenge gelten können, welche die Capillaren verläßt und in das umgebende Gewebe eindringt; werden mehrere solche Capillarquerschnitte samt den dazugehörigen Muskelquerschnitten nebeneinander gezeichnet, so kann man erkennen, zu welchen Stellen gar kein Sauerstoff mehr gelangen kann. Diese Stellen sind durch grauen Farbenton markiert; sie sind also nur auf einen anoxybiotischen

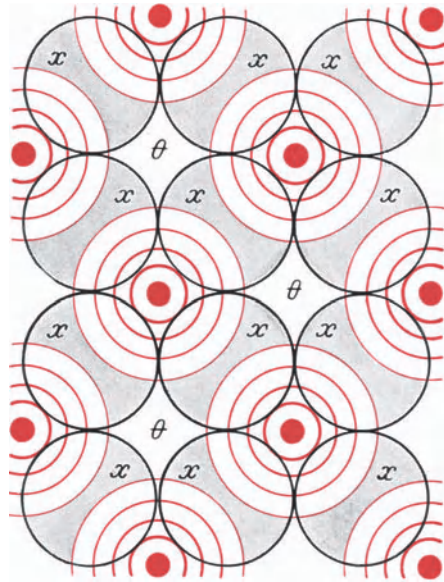


Abb. 1. Schema der Muskelcapillarisation während der Ruhe. Die dickgezeichneten Kreise entsprechen den Muskelquerschnitten, die kleinen roten Kreise den Capillaren. Die grau gehaltenen Partien sind als Anteile anzusehen, die nicht mit Sauerstoff versehen sind.

Stoffwechsel angewiesen; befindet sich die betreffende Muskelfibrille in völligem Ruhezustand, so kann diese mangelhafte Sauerstoffversorgung im Zentrum des Muskelquerschnittes ohne Gefahr vertragen werden.

Da aber während der Muskeltätigkeit der Sauerstoffverbrauch mächtig ansteigt, könnte es unter den gleichen Bedingungen dazu kommen, daß die Sauerstoffzufuhr für die Muskelfaser nicht mehr genügt; es müßte zur Ansammlung von mangelhaft abgebauten Stoffwechselprodukten, z. B. Milchsäure, innerhalb der Muskelfaser kommen, die das Leben der Muskelemente gefährden

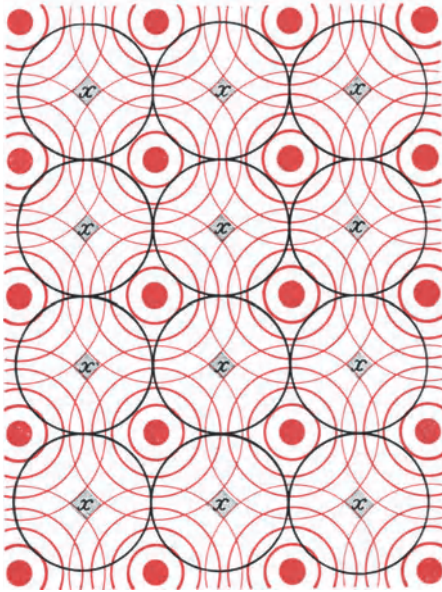


Abb. 2. Schema der Muskelpillarisation während der Arbeit; entsprechend der Vermehrung von Capillarquerschnitten verringern sich die nicht mit Sauerstoff versorgten Muskelanteile.

könnten; deshalb hat sich KROGH aus rein theoretischen Gründen gesagt, daß dieser Gefahr nur in der Weise begegnet werden kann, daß während der Arbeit im Bereiche der schlechter versorgten Muskelpartien neue Capillaren aufschießen, um so das Sauerstoffangebot zu erhöhen. Das Experiment hat ihm die Richtigkeit seiner Annahme bewiesen, so daß es gestattet ist, in schematischer Form die gegenseitigen Beziehungen zwischen Blutcapillar und Muskelquerschnitt während der Muskeltätigkeit darzustellen (vgl. Abb. 2); durch die neu aufschießenden Capillaren wird jetzt der größte Teil des Gewebes von mehr als einer Capillare versorgt; Bezirke mit Nullspannung (in der Abbildung als graue Felder bezeichnet) sind kaum mehr vorhanden, wohl aber sind große Anteile gleichsam mehrfach mit Sauerstoff versorgt. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man diese Skizzen nicht nur als Schemata für die

Verhältnisse im Muskel ansieht, sondern auch für die meisten anderen Gewebe diese Art der Sauerstoffversorgung voraussetzt; jedes tätige Organ erhält mehr Blut und gleichzeitig damit steigert sich auch die Capillarversorgung, so daß jedes einzelne Element unter günstigere Sauerstoffbedingungen gebracht wird. Die Verbesserung der Zirkulation, die sich als die Folge der Vergrößerung der sauerstoffabgebenden Oberfläche innerhalb der Gewebe ergibt, haben wir (3) als *zweckmäßige Capillarisation* bezeichnet.

b) Schlechte Capillarisation als Ursache pathologischer Vorgänge. Der Grund, warum wir Kliniker uns zunächst für die Zirkulationsverhältnisse im peripheren Muskel interessieren, ist naheliegend; es sind zwar die Stoffwechselforgänge im peripheren Muskel und im Herzmuskel nicht die gleichen, aber immerhin hoffen wir durch das Studium der Vorgänge an der Peripherie gewisse Rückschlüsse auf die Herztätigkeit ableiten zu können. Kurz, wir legten uns die Frage vor, ob nicht im erlahmenden Herzmuskel Störungen der Capillarisation erfolgen, zumal in den großen Herzgefäßen in den wenigsten Fällen eine Ursache für die erlahmende Herztätigkeit gefunden werden kann.

Von solchen Vorstellungen geleitet, waren wir (4) zunächst bemüht, die Verteilung der Capillaren in der Muskulatur zur Darstellung zu bringen; vielleicht, dachten wir, läßt sich durch ein Injektionsverfahren zeigen, daß während der Tätigkeit eines erlahmenden Herzens rings um die Muskelfaser nicht so viele Capillaren aufschließen, wie im gesunden Herzen; als Methode wählten wir das Tuschverfahren, das in folgender Weise gehandhabt werden kann; man injiziert einem Tier, nachdem das Herz bloßgelegt wurde, atoxische Tusche in den linken Vorhof; innerhalb kürzester Zeit färbt sich das ganze Herz durch die Injektion der feinsten Capillaren mit Tusche intensiv schwarz; fixiert man nunmehr das Herz und führt Schnitte senkrecht zur Verlaufsrichtung der Muskelfasern, so erhält man ganz ähnliche Bilder, wie sie KROGH für die periphere Muskulatur abgebildet hat. Daraus ergibt sich auch, daß unsere schematischen Bilder (Abb. 1 und 2) durchaus nicht Phantasiegebilden entsprechen, sondern den tatsächlichen Verhältnissen weitgehend gerecht werden.

Analoge Versuche haben wir auch am Herzen von Tieren unternommen, die mit Diphtherietoxin vergiftet wurden; die Tiere erhielten tödliche Dosen, die innerhalb einer bekannten Frist ad exitum führten; 1—2 Stunden vor dem zu erwartenden Tode injizierten wir das Herz mit Tusche; Störungen, die man vielleicht als Ausdruck einer geänderten Capillarisation hätte auffassen können, haben wir aber nicht beobachtet.

Das Tuschverfahren eignet sich auch ausgezeichnet dazu, die Capillaren eines toten Herzens zur Darstellung zu bringen; wir haben normale und pathologische Menschenherzen injiziert; meist gelingt es, die Capillaren auf diese Weise in idealer Weise zur Darstellung zu bringen, und zwar auch an Herzen, die in vivo die schwersten Erscheinungen von kardialer Dekompensation zeigten; auch an diesen Herzen konnten wir kaum irgendwelche Änderungen gegenüber der „Norm“ feststellen, so daß man auf Grund dieser Versuche behaupten kann, daß eine gestörte Verteilung der Capillaren im Verhältnis zu den Muskelfasern kaum als Ursache der Muskelinsuffizienz des inkompensierten Kreislaufes angenommen werden kann; anscheinend finden sich um die Muskelfasern eines erlahmenden Herzens ebenso viele Capillaren, wie im gesunden Herzen. Eine Schädigung der Capillarisation, soweit darunter das zahlenmäßige Verhältnis zwischen Muskelquerschnitten und den Sauerstoff führenden Capillaren zu verstehen ist, kann daher für die von uns untersuchten Herzen, die in vivo die Zeichen einer kardialen Inkompensation darboten, nicht verantwortlich gemacht werden.

II. Protoplasmatische Untersuchungen.

Als weitere Momente, die die Abgabe des Sauerstoffes an die umgebenden Medien beeinflussen könnten, kommt noch die Reaktion und die Temperatur des Blutes in Betracht; nach den neuesten Angaben von BARCROFT (5) geht aber die Sauerstoffabgabe aus dem Blute und umgekehrt die Sauerstoffaufnahme durch das Myohämoglobin so außerordentlich rasch vor sich, daß selbst große Unterschiede der Temperatur und der Acidität kaum von ausschlaggebender Bedeutung sein dürften.

a) **Anämie.** Mehr Beachtung hat man auf den absoluten Sauerstoffgehalt des Blutes selbst zu legen; besteht eine Anämie oder ist das arterielle Blut nicht völlig mit Sauerstoff gesättigt, so erwachsen aus diesen beiden Veränderungen

für die Muskulatur Gefahren, denn in beiden Fällen sinkt das Konzentrationsgefälle des Sauerstoffes, was sich im Schema (Abb. 3 und 4) in der Weise auswirkt, daß die konzentrischen Kreise rings um die Capillarquerschnitte kleiner werden und dementsprechend die Muskelpartien, die weniger Sauerstoff erhalten, an Größe zunehmen. Dies sind sicherlich Faktoren, die für die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels in Betracht gezogen werden müssen. Deshalb haben wir bei der Entwicklung einer kardialen Dekompensation auf den Sauerstoffmangel im arteriellen Blute ebenso Rücksicht zu nehmen wie auf eine vielleicht rasch einsetzende Anämie, wie sie z. B. nach akuten schweren Blutverlusten gar nicht so selten in Erscheinung tritt.

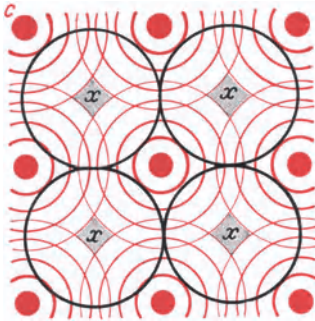


Abb. 3. Schema I.

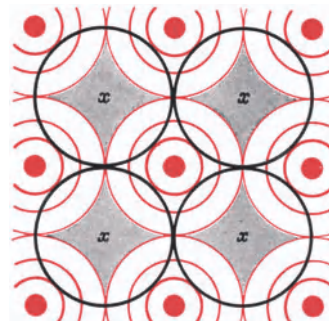


Abb. 4. Schema II.

Abb. 3 zeigt normale Verhältnisse. Abb. 4 entsprechend dem geringeren Hämoglobingehalt werden die konzentrischen Kreise rings um den Capillarquerschnitt kleiner; dementsprechend werden die Muskelpartien, die weniger Sauerstoff erhalten, größer.

b) Gasdiffusion im Histamin- und Vasomotorenkollaps. Ein weiterer, und wie wir glauben sehr wichtiger, aber bis jetzt zu wenig berücksichtigter Faktor, der bei der Sauerstoffversorgung der Muskelfasern in Betracht gezogen werden muß, hängt von der *Beschaffenheit der Capillarwand* ab; es ist recht gut vorstellbar, daß in dem einen Fall die Capillarwand für Sauerstoff außerordentlich leicht permeabel ist, während in einem anderen sein Durchtritt durch die Capillarmembranen auf Schwierigkeiten stößt; die Richtigkeit dieser Annahme ergibt sich aus Versuchen, die KROGH (6) angestellt hat; er bestimmte für verschiedene Gewebe die „Diffusionskonstante“, worunter er die Zahl der Kubikzentimeter Sauerstoff versteht, die in der Minute über eine Fläche von 1 qcm diffundiert, wenn der Druckabfall eine Atmosphäre Sauerstoff ist. Sie beträgt:

in Wasser . . .	0,34	Bindegewebe . .	0,115
Gelatine . . .	0,28	Chitin	0,013
Muskel	0,14	Kautschuk . . .	0,077

Jedenfalls zeigen diese Zahlen, daß die tierischen Gewebe für Sauerstoff durchlässig sind; immerhin setzen sie jedoch, wie man sieht, dem Durchtritt der Sauerstoffmoleküle größeren Widerstand entgegen als Wasser.

Die ersten Anhaltspunkte, dem *Diffusionsfaktor der Capillaren* besondere Aufmerksamkeit zu schenken, finden sich in einer Arbeit von RÜHL (7); verabreicht man Tieren so große Histamindosen, daß es zum Kollaps kommt, so ist das arterielle Blut nicht mehr hellrot, sondern dunkel wie Venenblut; die Ursache dieser Veränderungen ist die Abnahme des Sauerstoffgehaltes im

arteriellen Blut; läßt man solche Tiere reinen Sauerstoff atmen, so kommt es zu einer erheblichen Besserung der Arterialisierung des Blutes; wenn man die Tiere jetzt wieder atmosphärische Luft atmen läßt, so tritt neuerdings eine starke Reduktion im arteriellen Blute ein. Diese Versuche stützen die Anschauung, daß für den erwähnten Vorgang beim Histaminshock Veränderungen des Blutes kaum eine Rolle spielen dürften, sondern daß die Ursache in der Lunge selbst zu suchen ist; vielleicht erfolgen hier im Histaminshock irgendwelche Störungen, die durch eine Erhöhung des Sauerstoff-Partialdruckes ausgeglichen werden.

Nachdem es gelungen war, rein mechanische Faktoren, wie Bronchospasmus, auszuschalten, richtete sich die Hauptaufmerksamkeit auf die Lungencapillaren, da es bei den Versuchen gelegentlich auch zur Entwicklung eines Lungenödems kam; nun kann dieses Moment allein für die Blutveränderungen nicht verantwortlich gemacht werden, da es auch ohne makroskopisch nachweisbares Lungenödem zur Reduktion des arteriellen Blutes kommt; es konnten aber Veränderungen an den Capillaren selbst beobachtet werden; ihre Wand erscheint im Querschnitt verbreitert, die Endothelien vergrößert, ödematös gequollen und aufgelockert; untersucht man entsprechende Lungen, die durch ein rasch wirkendes Mittel fixiert wurden, so läßt sich entlang der Alveolarbegrenzung ein deutlicher, homogener Saum von erstarrter Flüssigkeit erkennen; die Lumina der Alveolen sind im wesentlichen frei. Aus diesen Befunden wurde gefolgert, daß die prä-ödematösen Veränderungen an den Capillaren die eigentliche Ursache der Störung des Sauerstoffdurchtrittes im Histaminshock sein können.

Zur Erklärung dieses präcapillären Ödems in den Lungen ist wohl eine direkte Gefäßwandschädigung durch Histamin anzunehmen, die die Plasmadurchwanderung begünstigt.

Im Anschluß an diese Beobachtungen versuchte RÜHL, durch therapeutische Maßnahmen das beginnende Lungenödem zu verhindern; tatsächlich gelingt es, durch Strophanthin auf die Capillaren einzuwirken, denn nach der Verabfolgung dieses Medikamentes ist die Sauerstoffsättigung des in die Lunge eingetretenen Blutes wesentlich gebessert.

Auch beim Studium eines anderen Fragekomplexes stießen wir (8) auf Tatsachen, die irgendwelche Beziehungen zu einer gestörten Permeabilität der Capillaren wahrscheinlich machen. Registriert man gleichzeitig Muskeltätigkeit und Blutdruck, so kommt es nach Injektion einer entsprechenden Histaminmenge nicht nur zu einer Blutdrucksenkung, sondern auch zu einer raschen Ermüdung des Muskels. In nicht wenigen Fällen beantwortet der Muskel dann den elektrischen Reiz überhaupt nicht (vgl. Abb. 5). Es war zuerst naheliegend, an hämodynamische Faktoren zu denken; als solche kamen vielleicht niedriger Blutdruck, Verringerung der zirkulierenden Blutmenge, Sauerstoffmangel des zuführenden Blutes, oder eine träge Zirkulation ganz im allgemeinen in Betracht; wir waren bemüht, jeden einzelnen dieser Faktoren zu prüfen und kamen dabei zu folgendem Ergebnis: 1. Unterbindet man die zuführenden Arterien oder die abfließenden Venen eines solchen gereizten Muskels, so ist es nicht möglich, auf diese Weise eine Muskelermüdung zu erzeugen, die sonst nach Histaminzufuhr sofort erfolgt. 2. Auch ein kräftiger Aderlaß, der die Blutmenge auf ein Drittel reduziert, ist nicht imstande, Ermüdung des elektrisch gereizten Muskels hervorzurufen. 3. Erzeugt man durch lokale Narkose der Medulla oblongata

mittels Cocain eine tiefe Blutdrucksenkung, die ganz ähnlich wie bei der Histaminvergiftung zu Kollaps führt, so ist man ebenfalls nicht imstande, durch die gewählte Versuchsanordnung eine Änderung in der Intensität der Muskelkontraktionen zu bedingen. 4. Auch eine Reduktion des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blute auf die Hälfte — z. B. durch Atmen von Luft die nur 10% Sauerstoff enthielt, war nicht imstande, die Muskelkontraktionen wesentlich zu ändern.

Wir sehen somit, daß es nicht nur an der geschädigten Hämodynamik oder dem verminderten Sauerstoffgehalt im arteriellen Blute allein gelegen sein kann,

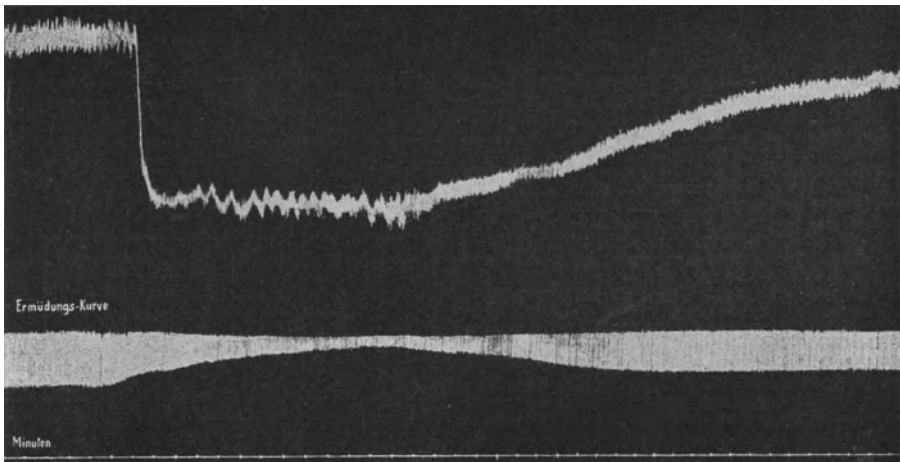


Abb. 5. Einfluß eines Histaminkollapses auf die Muskelermüdung.

daß es im Verlaufe des Histaminkollapses zu einer so hochgradigen und noch dazu so rasch einsetzenden Muskelermüdung kommt.

Der Unterschied zwischen mechanischer Drosselung des Kreislaufes, der z. B. nach Vasomotorenkollaps zu beobachten ist und Histaminvergiftung ist noch viel deutlicher, wenn man die einzelnen Reaktionen in bezug auf ihren Stoffwechsel verfolgt. Zum Verständnis solcher Versuche muß zunächst an die Untersuchungen von HOPKINS und FLETCHER (9) erinnert werden, die die rasche Ermüdbarkeit eines Muskels demonstrieren, wenn derselbe in Sauerstoff freier Atmosphäre arbeiten muß; gleichzeitig mit der Ermüdung kommt es zu einer Ansammlung von Milchsäure; bringt man die ermüdeten Muskel wieder unter günstige Sauerstoffbedingungen, so erholen sie sich und gleichzeitig damit verschwindet die Milchsäure; in weiteren Versuchen, die auf HILL (10) und MEYERHOF (11) zurückgehen, wurde gezeigt, daß die Kontraktion ohne Sauerstoffverbrauch einhergeht, daß aber zur Erholung Sauerstoff notwendig ist; in der Erholungsphase wird die bei der Kontraktion freigewordene Milchsäure zum Teil verbrannt, zum Teil wieder zu Glykogen zurückverwandelt, wobei, wie sich weiter zeigen ließ, dieser Vorgang teils von der Beschaffenheit des Muskels, teils von der Sauerstoffzufuhr abhängt; je weniger der Muskel Schaden gelitten hat und je reichlicher die Sauerstoffversorgung ist, desto mehr wird von der gebildeten Milchsäure wieder zu Glykogen zurückverwandelt. Die Muskelarbeit

ist somit um so ökonomischer, d. h. sie braucht um so weniger Sauerstoff, je mehr Milchsäure wieder „resynthetisiert“ wird und so der Oxydation zu Wasser und Kohlensäure entgeht; umgekehrt können wir wieder sagen, je größer der Sauerstoffverbrauch eines Muskels bei der Arbeit ist, desto schlechter ist die Sauerstoffzufuhr.

Übertragen wir diese physiologischen Erfahrungen auf unsere Beobachtungen einerseits beim Vasomotorenkollaps und andererseits bei der Histaminvergiftung, so könnte man annehmen, daß wahrscheinlich der Muskel während des Histaminkollapses schlechter mit Sauerstoff versorgt wird als während des Vasomotorenkollapses; das einzige was gegen eine solche Annahme zu sprechen schien, waren unsere Beobachtungen bei Ligatur der zuführenden Arterie und die Versuche mit Anoxyämie.

Zunächst war es notwendig, nachzusehen, ob sich tatsächlich einerseits beim Vasomotorenkollaps und andererseits bei der Histaminvergiftung, ein Unterschied im Milchsäuregehalt der Muskulatur feststellen läßt; die eigentliche Versuchsanordnung gestaltete sich so, daß bei 2 ziemlich gleich großen Tieren einerseits ein Vasomotorenkollaps, andererseits ein Histaminkollaps ausgelöst wurde; bei beiden Tieren kam es zu Blutdrucksenkungen, die sich in ihrer Intensität ziemlich glichen; nunmehr wurden Muskelstückchen excidiert und in denselben der Milchsäuregehalt ermittelt; die entsprechenden Resultate finden sich in der Tabelle 1.

Tabelle 1. Muskelmilchsäure vor, während und nach einem Histamin- bzw. Vasomotorenkollaps.

Histaminkollaps	Muskel- milchsäure mg-%	Vasomotorenkollaps	Muskel- milchsäure mg-%
Ante.	0,180	Ante.	0,160
Histaminkollaps	0,240	Vasomotorenkollaps	0,168
10 Minuten post	0,220	10 Minuten nach Beginn des Kollapses	0,162
30 Minuten post	0,190	30 Minuten nach Beginn des Kollapses	0,163
Kollaps + 10 Minuten Arbeit	0,340	Kollaps + 10 Minuten Arbeit.	0,230
10 Minuten post	0,300	10 Minuten später.	0,180
30 Minuten post	0,280	30 Minuten später.	0,163

Aus diesen, sowie vielen anderen analogen Versuchen geht somit hervor, daß im Histaminkollaps schon ohne Betätigung der Muskulatur der Milchsäurewert im Muskel beträchtlich ansteigt, während davon im Vasomotorenkollaps nichts zu bemerken ist; noch viel markanter kommt der Unterschied im Milchsäuregehalt des Muskels zum Ausdruck, wenn man die Muskeln durch elektrische Reizung zu Arbeit zwingt; während sich der Muskel im Vasomotorenkollaps nach der Arbeit rasch erholt und dementsprechend der Milchsäuregehalt rasch wieder zur Norm zurückkehrt, hält die Azidose im Histaminmuskel noch lange an; der hohe Milchsäurewert ist hier um so beachtenswerter, als die Muskel-tätigkeit im Histaminkollaps meist nur eine sehr geringe ist.

Hält man an dem Zusammenhang zwischen Sauerstoffversorgung und Milchsäuregehalt im Muskel fest, so könnte man aus diesen Untersuchungen den Schluß ableiten, daß die Sauerstoffversorgung des Muskels während des Histaminkollapses erschwert ist; diese Befunde erscheinen um so beachtlicher, als

venöse Drosselung und Ligatur der zuführenden Arterien kaum einen Einfluß auf den Milchsäuregehalt des Muskels nehmen.

Der weitere Schritt ergab sich von selbst; es mußte nachgesehen werden, ob sich dieser Unterschied auch im Gesamtstoffwechsel erkennen läßt; dort wo es zu einer Milchsäureretention kommt, mußte in der Erholungspause der Sauer-

Tabelle 2. Sauerstoffverbrauch vor, während und nach einem Histaminkollaps.

Histaminkollaps	Dauer Minuten	Kubik- zentimeter pro Minute		Bilanz
		CO ₂	O ₂	
Ante	10	184	206	
Kollaps	10	116	137	—690
I. Nachperiode . .	15	166	191	—225
II. Nachperiode . .	19	254	272	+990
III. Nachperiode . .	17	258	294	+1672
IV. Nachperiode . .	18	239	273	+1206
V. Nachperiode . .	21	191	231	+525
VI. Nachperiode . .	20	213	227	+410
VII. Nachperiode .	20	190	224	+360

stoffverbrauch wesentlich höher sein als dort, wo nur eine geringe Azidose besteht; dementsprechend erwarteten wir in der Erholungspause nach einer während des Histaminkollapses geleisteten Arbeit einen viel höheren Sauerstoffverbrauch als im Vasomotorenkollaps bei der gleichen Versuchsanordnung.

Um die Richtigkeit dieser Annahme zu überprüfen, gingen wir fol-

gendermaßen vor: Bei einem narkotisierten, völlig ruhigestellten Hunde wurde in Abständen von 10—20 Min. der Sauerstoffverbrauch ermittelt; zur Analyse des Sauerstoffverbrauches wurde die ganze Expirationsluft in großen Gummisäcken aufgefangen und gasanalytisch untersucht; die Ergebnisse, die vor, während und nach dem Kollaps gefunden wurde, finden sich in der Tabelle 2

Tabelle 3. Sauerstoffverbrauch vor, während und nach einem Vasomotorenkollaps.

Vasomotorenkollaps	Dauer Minuten	Kubik- zentimeter pro Minute		O ₂ - Bilanz
		CO ₂	O ₂	
Ante	10	154	180	
Beginn des Kollapses	10	150	175	
II. Periode	20	157	178	∅
III. Periode	20	160	180	
IV. Periode	20	140	170	

zusammengestellt; die Histamininjektion wurde in der Weise verabreicht, daß der Kollaps zirka 10 Min. anhält.

Als Gegenstück bringen wir die Verhältnisse beim Vasomotorenkollaps (vgl. Tabelle 3) die Versuchsanordnung war dabei dieselbe wie vorher.

Es ergibt sich somit ein wesentlicher Unterschied im Verhalten des Stoffwechsels unmittelbar nach dem Histaminkollaps

und im Anschluß an den Kollaps, der durch Ausschaltung des Vasomotorenzentrums erzielt werden kann; im Histaminkollaps kommt es auf der Höhe der Blutdrucksenkung zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch, der im Vasomotorenkollaps nicht zu beobachten ist; erholt sich das Tier, so kommt es im Anschluß an die Histaminvergiftung zu einer starken Steigerung der Oxydation, die lange anhält; auch dazu bietet der Vasomotorenkollaps kein Analogon.

Drückt man das Plus des Sauerstoffverbrauches, das sich aus der „Bilanz“ errechnen läßt, in Analogie zu den Berechnungen von HILL in Milchsäure aus — wobei 1 Liter Sauerstoff 7 g Milchsäure entspricht —, so würde sich aus dem

Histaminversuch an einem etwa 24 kg schweren Hund eine Retention von fast 36 g Milchsäure ergeben. Da während und nach dem Vasomotorenkollapses nichts Ähnliches zu beobachten ist, so wird man daraus erschließen dürfen, daß es hier im Körper zu keiner Milchsäureretention gekommen ist; die Richtigkeit dieser Annahme erscheint deshalb gerechtfertigt, weil wir — wie bereits oben gezeigt wurde — mittels chemischer Analyse in den excidierten Muskelstücken tatsächlich keine Erhöhung der Milchsäure nachweisen konnten.

Anerkennt man beim Histaminkollaps die Milchsäureretention, so wird uns daraus der hohe Sauerstoffverbrauch im Anschluß an den Kollaps auch verständlich; sobald sich der Kreislauf bessert, dürfte wieder Sauerstoff in die Partien gelangen, wo sich Milchsäure aufgestapelt hat; da es sicher auch zu Retention von anderen Stoffwechselzwischenprodukten gekommen ist, so darf es uns nicht wundern, wenn jetzt zur Beseitigung all dieser im Körper aufgestapelten Substanzen viel Sauerstoff benötigt wird; erst wenn sich wieder normale Verhältnisse entwickelt haben, kehrt der O_2 -Verbrauch zur Norm zurück.

So eindeutig die angestellte Berechnung auch zu sein scheint, so schwierig ist die Beantwortung der Frage, *warum* sich in bezug auf Milchsäureretention und die damit in Zusammenhang stehende Stoffwechselsteigerung *ein so gewaltiger Unterschied zwischen Histamin- und Vasomotorenkollaps* ergibt; man gewinnt fast den Eindruck, daß es nicht allein die allen Kollapsformen zukommende schwere Zirkulationsstörung sein kann, die diese Stoffwechselstörung bedingt, denn wie wäre es sonst zu erklären, daß in dem einen Fall (Histaminvergiftung) kein Sauerstoff an die Gewebe gelangt, während es beim Vasomotorenkollaps trotz ebenso tiefer Blutdrucksenkung und Verlangsamung des Kreislaufes doch zu einer entsprechenden Sauerstoffversorgung der Gewebe kommt.

c) Arbeitsstoffwechsel im Histamin- und Vasomotorenkollaps. Noch viel ausgesprochener ist der Unterschied im Stoffwechsel zwischen dem Histaminkollaps und dem Vasomotorenkollaps, wenn man während der Blutdrucksenkung auch Arbeit leisten läßt; auf Einzelheiten wollen wir nicht eingehen, da sich das Wesentliche viel besser aus den Tabellen 4 und 5 ergibt.

Aus dem Gebrachten kann man schließen, daß dieselbe Arbeit, für welche vor dem Histaminkollaps etwa 2 Liter Sauerstoff nötig sind, im Stadium der Histaminvergiftung ungefähr 4mal so viel verbraucht werden. Wenn man dagegen den Sauerstoffverbrauch bei einer Arbeit auf der Höhe eines Vasomotorenkollapses betrachtet, so findet man einen gewaltigen Unterschied. Von einer schlechteren Ökonomie in der Arbeitsleistung während des Vasomotorenkollapses kann keine Rede sein; demnach ist die Blutdrucksenkung, die sowohl beim Histamin- als auch beim Vasomotorenkollaps vorkommt, kaum als Ursache für die Unökonomie der Muskelleistung während der Histaminvergiftung anzusehen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn man die Ökonomie der Muskelarbeit im Bereich eines gestauten Gebietes prüft; gleichgültig ob man die zuführende Arterie drosselt oder den Abfluß des Blutes der gereizten Extremität durch Ligatur der abführenden Venen hemmt, kommt es weder zu einer Ermüdung noch zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Das Geschehen während des Vasomotorenkollapses deckt sich somit weitgehend mit den Erscheinungen, die durch rein mechanische Beeinflussung des Kreislaufes gesetzt werden, wo ebenfalls kein Unterschied gefunden wurde.

Aus dem Vorgebrachten glauben wir den *Schluß* ableiten zu können, daß dort, wo infolge der Histaminvergiftung neben der Kreislaufschädigung auch ein Versagen der Muskel-

Tabelle 4. Sauerstoffverbrauch vor, während und nach einer im Histaminkollaps geleisteten Arbeit.

Histaminkollaps	Dauer Minuten	Kubik- zentimeter pro Minute		O ₂ -Bilanz
		CO ₂	O ₂	
Ante	10	210	248	
Arbeit	10	369	407	+ 1590
I. Nachperiode .	17	241	268	+ 340
II. Nachperiode.	20	220	248	—
Ante	10	209	248	—
Histaminkollaps.	10	203	210	— 370
I. Nachperiode .	18	210	234	— 252
I. Nachperiode .	19	220	247	∅
III. Nachperiode	60	240	269	+ 1260
IV. Nachperiode	17	220	247	—
Ante	10	220	247	—
Kollaps + Arbeit	10	430	457	+ 2100
I. Nachperiode .	6	370	398	+ 906
II. Nachperiode .	89	280	303	+ 4984
III. Nachperiode	35	245	269	+ 770

Kreislaufschädigung auch ein Versagen der Muskel-tätigkeit auftritt und sich chemisch eine Zu-nahme des Milchsäure-gehaltes der Muskulatur feststellen läßt, auch Änderungen im Sauer-stoffverbrauch erfolgen. Im Histaminkollaps steigt der Sauerstoffverbrauch nach einer vorübergehen- den Senkung mächtig an und hält sich längere Zeit auf einem erhöhten Pla-teau; erst viel später, wenn sich der normale Kreislauf wieder herge- stellt hat, nähert sich der Stoffwechsel langsam seinem Ausgangswert.

Schaltet man während eines Histaminkollapses auch eine Arbeitsperiode ein, so erweist sich die Muskeltätigkeit als außerordentlich unökonomisch, während all

Tabelle 5.

Sauerstoffverbrauch vor, während und nach einer im Vasomotorenkollaps geleisteten Arbeit.

Vasomotorenkollaps	Dauer Minuten	Kubik- zentimeter pro Minute		O ₂ -Bilanz
		CO ₂	O ₂	
Ante	10	180	220	
Arbeit	10	280	310	+ 900
I. Nachperiode . .	20	200	250	+ 600
II. Nachperiode . .	20	180	222	—
Ante	10	190	224	—
Vasomotorenkollaps.	10	180	217	—
I. Nachperiode . .	20	175	220	—
II. Nachperiode . .	30	170	215	—
Ante	10	170	218	—
Arbeit im Kollaps .	10	295	315	+ 970
I. Nachperiode . .	20	200	236	+ 360
II. Nachperiode . .	20	180	217	—
III. Nachperiode . .	30	170	215	—

das während des Vaso- motorenkollapses nicht nachzuweisen ist. Nach diesen Versuchen muß daher während der Hista- minvergiftung der höchst ökonomische Resynthese- vorgang, der sonst ein

Charakteristicum des ideal arbeitenden, norma- len Muskels darstellt, in irgendeiner Weise Schade gelitten haben; weiter scheinen die Versuche mit dem Vasomotorenkol- laps darzulegen, daß trotz Versagens der Hä- modynamik die Muskel- funktion, vor allem ihr Chemismus, sich nicht

wesentlich von der Norm unterscheidet; da auch die Abbindung der Art. femoralis oder die Drosselung der Beinvenen auf den Ablauf der Muskel- tätigkeit und ihren Chemismus nur geringen Einfluß nimmt, so erscheint es kaum angebracht, die bei der Histaminvergiftung auftretende Blutdrucksenkung,

Verlangsamung der Zirkulation oder die Verringerung der zirkulierenden Blutmenge allein für den Muskelschaden verantwortlich zu machen; es muß während des Histaminkollapses noch etwas Besonderes hinzutreten, was sich sowohl auf die Dynamik, als auch auf den Chemismus des Muskels auswirkt.

d) Sauerstoffverbrauch und Blutgeschwindigkeit. Man hatte sich zunächst die Vorstellung gebildet, daß die Capillaren aus Membranen bestehen, die dem Sauerstoffdurchtritt fast keinen Widerstand entgegensetzen; deswegen waren auch folgende Beobachtungen für das erste schwer verständlich; die arteriovenöse Differenz im Sauerstoffgehalt stellt bekanntlich ein Maß der Blutgeschwindigkeit vor; je langsamer das Blut durch die Capillaren fließt, um so mehr Sauerstoff verliert es, nimmt aber dafür mehr Kohlensäure aus den Geweben auf. Da unter normalen Umständen das menschliche arterielle Blut z. B. bei der Passage durch den Vorderarm ungefähr 30—40% seines Sauerstoffgehaltes verliert, konnte man erwarten, daß bei ausgesprochenen Herzfehlern, bei denen man bekanntlich mit einer Verlangsamung des Kreislaufes rechnet, der Sauerstoffverlust während der Passage durch das Capillarsystem noch größer sein müßte; tatsächlich findet man bei vielen kompensierten Herzfehlern Sauerstoffverluste die sich zwischen 70—80% bewegen können. Schon HARROP (12) (1919), dann mir (13) (1924), vor allem aber HARRISON (14) war es aufgefallen, daß bei Patienten, die infolge ihres Herzfehlers an starker Cyanose und Ödemen litten, der Sauerstoffverlust bei der Passage des Blutes durch das Capillarsystem viel geringer sein kann, als man der Cyanose entsprechend erwarten sollte; daß hier gelegentlich etwas Atypisches vorliegen kann, wurde uns auch klar, als wir bei solchen Patienten Bestimmungen des Minutenvolumens, einerseits nach der Methode von BRÖMSER und andererseits nach dem Verfahren von FICK, vornahmen. Mittels der Gasmethode erhielten wir zumeist höhere Werte, als nach dem Verfahren von BRÖMSER; so sahen wir z. B. Fälle, bei denen trotz Inkompensation einer Hypertonie oder eines cyanotischen Herzfehlers die Einbuße, gemessen nach der blutigen Methode, gelegentlich nur 20% oder sogar noch weniger betrug; es war dies um so auffälliger, als es sich gelegentlich um sterbende Menschen handelte; so sahen wir manchmal die geringsten Sauerstoffverluste bei Pneumonien wenige Stunden vor dem Tode, ebenso bei manchen Formen von sogenanntem Asthma cardiale und bei manchen ödematösen Nephritiden.

Da wir damals nur eine Ursache der mangelhaften Sauerstoffausnutzung kannten, nämlich das rasche Passieren des Blutes durch die Capillaren, möglicherweise durch die Öffnung von derivatorischen Gefäße, mußten wir uns sagen, daß in allen Fällen, bei denen die Differenz zwischen dem Sauerstoffgehalt im arteriellen und venösen Blut sehr gering ist, die Blutgeschwindigkeit sehr groß sein müsse; unter dem Eindrucke solcher Beobachtungen entstand unsere (13) Vorstellung vom Asthma cardiale, bei dem wir eine erhöhte Geschwindigkeit des Blutkreislaufes als einzige Ursache für die Beschwerden und Gefahren dieses Zustandes ansahen.

e) Einfluß des Ödems auf den lokalen Sauerstoffverbrauch. Für andere Möglichkeiten als Grund der geringen Differenz zwischen den Sauerstoffwerten im arteriellen und venösen Blut sprachen zuerst Beobachtungen von HARRISON; nach seinem Grundversuch ergeben sich zunächst im Tierexperiment kaum nennenswerte Unterschiede zwischen dem Sauerstoffgehalt der beiden

Venae femorales; injiziert man nun subcutan in das eine Bein eine größere Menge von Kochsalzlösung und erzeugt so eine Art Ödem, so fließt aus dem „ödematösen Bein“ das venöse Blut fast arteriell ab, während auf der anderen Seite kein Unterschied gegenüber dem Vorversuch zu bemerken ist. Daß es sich hier anscheinend um einen ganz allgemeingültigen Prozeß handeln dürfte, beweisen ihm analoge Versuche bei ödematösen Patienten; bestimmt man die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz bei Herzkranken vor und nach Erzielung einer Kompensation, so zeigt sich die Ausnützung bei Beinödemen im Bereiche der Femoralgefäße viel schlechter als nach der Kompensation.

HARRISON bringt dafür folgende Erklärung; die Ödeme erzeugen deshalb eine lokale Beschleunigung des Blutstromes, weil der Organismus die verschlechterte Sauerstoffdiffusion durch eine Erhöhung der Blutgeschwindigkeit auszugleichen sucht; HARRISON kennt somit nur das rein mechanische Prinzip; dort wo die Ausnützung nicht entsprechend ist, muß als Ursache eine Erhöhung der Blutgeschwindigkeit in Frage kommen; sicher besteht diese Möglichkeit für die meisten Fälle zu Recht, aber mit anderen Faktoren muß auch gerechnet werden.

Weil wir auf Grund anderer Beobachtungen der Meinung waren, daß die schlechte „Utilisation“ — so wird die Ausnützung an der Grenze zwischen arteriellem und venösem Blut vielfach genannt — nicht nur von der Blutgeschwindigkeit abhängt, haben wir die Versuche von HARRISON wiederholt und noch in der Weise erweitert, daß wir die Geschwindigkeit des Blutstromes mittels der REINSchen Stromuhr in der betreffenden Extremität gemessen haben; im allgemeinen können wir die Ergebnisse von HARRISON bestätigen, die Utilisation ist auf der Seite der Ödeme geringer, aber eine Beschleunigung des Blutstromes ließ sich nicht nachweisen, so daß die „Arterialisierung“ des Venenblutes im Bereiche der ödematösen Extremität eine andere Ursache als die bloße Beschleunigung haben muß.

In diesem Zusammenhang ist es vielleicht wichtig, darauf hinzuweisen, daß auch in dem aus der Armvene gewonnenen Venenblut Unterschiede in der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz bestehen, je nachdem man die Patienten im kompensierten oder dekompenzierten Zustande untersucht; auf der Höhe einer schweren Dekompensation kann, aber muß nicht immer, die Differenz geringer sein, als wenn sich der Kreislauf des Kranken wieder bessert; daß dabei vieles auf eine zweckmäßige medikamentöse Behandlung zu beziehen ist, scheinen uns entsprechende Versuche an Kreislaufgesunden zu beweisen, bei denen die Differenz z. B. nach einer Strophanthininjektion beträchtlich zunehmen kann; jedenfalls drängen solche Beobachtungen zu der Vorstellung, daß im Stadium einer Dekompensation besonders an Stellen, wo es zu Ödemen gekommen ist, irgendeine Störung in der Sauerstoffdiffusion besteht; daran ist um so mehr zu denken, als die Versuche von RÜHL über die Wirkung des Strophanthins bei der experimentellen Pneumose, die bekanntlich auf einer Störung des Sauerstoffdurchtrittes von der Lungenalveole zum Blut beruht, uns die Beeinflussung der Gasdiffusion außerordentlich greifbar vor Augen geführt haben.

In ähnlicher Richtung weisen die Beobachtungen von KLEIN (15), der bei Menschen die arteriovenöse Differenz unter dem Einfluß verschiedener Pharmaca studierte und eine außerordentlich charakteristische Arterialisierung des Venenblutes im Insulinschock sah; so stieg z. B. in einem Fall von hypoglykämischem

Koma der Sauerstoffgehalt im Venenblut von 54% auf 98%; die Differenz im CO_2 -Gehalt zwischen arteriellem und venösem Blut ist ebenfalls deutlich vermindert, doch äußert sich der Effekt hinsichtlich des CO_2 -Gehaltes wesentlich schwächer; Ähnliches ist auch nach subcutanen Gaben von Histamin oder Pituitrin zu beobachten. KLEIN sieht die Ursache für dieses merkwürdige Verhalten weniger in einer Zunahme der Stromgeschwindigkeit — die sich übrigens gar nicht nachweisen läßt — als vielmehr in einer Änderung der Capillarfunktion; wir werden an diese Möglichkeit um so mehr gemahnt, als es während des Insulinshockes auch zu einer Bluteindickung kommt.

Um den Einfluß des Histamins auf die Sauerstoffdurchlässigkeit der Capillaren der Peripherie zu prüfen, hat RÜHL mittels der DALE-SCHUSTER-Pumpe eine Hundextremität isoliert durchblutet und dabei die Sauerstoffdiffusion und die Durchflußgeschwindigkeit gleichzeitig gemessen; zunächst zeigt sich im Gesamtsauerstoffverbrauch, daß während der Histaminwirkung die durchblutete Muskulatur weniger Sauerstoff benötigt; die Abnahme beträgt durchschnittlich 52%; gleichzeitig nimmt auch der Gehalt an roten Blutkörperchen rasch zu, was kaum anders gedeutet werden kann, als daß Plasma die Gefäße verlassen hat und ins Gewebe übertreten ist; da die Durchblutungsgröße entsprechend der methodischen Anlage dieselbe bleibt, kann die Abnahme des Sauerstoffverbrauches nur darauf zurückgeführt werden, daß aus dem vorbeifließenden Blut weniger Sauerstoff an die Gewebe abgegeben werden kann; nichts lag daher näher, als anzunehmen, daß *unter dem Einfluß von Histamin eine ödematöse Durchtränkung der Capillaren erfolgt ist, die die Sauerstoffdiffusion hemmt*; wenn sich im Blute nur geringere Unterschiede im CO_2 -Gehalte gegen die Norm zeigten, so braucht dies nicht gegen die Annahme einer gestörten Sauerstoffdiffusion zu sprechen, da bekanntlich die Diffusionsgeschwindigkeit der CO_2 etwa 20mal größer ist als die des Sauerstoffes; als eigentliche Ursache für einen so hohen CO_2 -Export kann die relative Azidose der Muskulatur und der Gewebe als Folge einer schlechten Sauerstoffversorgung angenommen werden.

f) **Herzinsuffizienz und Sauerstoffverbrauch.** Eine weitere Arbeit von RÜHL beschäftigt sich dann mit dem Stoffwechsel des gesunden und insuffizienten Herzens. Nach den bekannten Untersuchungen von STARLING und VISCHER ist der Sauerstoffverbrauch des normalen Herzens seinem diastolischen Volumen proportional, d. h. der initialen Länge der Muskelfasern. Die Leistung des Herzens spielt nur insofern eine Rolle, als mit einer veränderten Leistung das diastolische Volumen verändert wird — gleiche Fasern haben gleichen Sauerstoffverbrauch. Danach müßte man folgern, daß es beim insuffizienten Herzen mit zunehmender Dilatation zu einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches kommt.

Da man durch Histamin, aber auch durch Numal oder Somnifen das isolierte Herz (nach STARLING) in einen Zustand der Insuffizienz versetzen kann, so war auf diese Weise die Möglichkeit gegeben, die zunächst am peripheren Muskel studierte Histaminwirkung auch auf das Herz zu übertragen; ergäbe sich dabei ein Parallelismus, so müßte das Herz im Stadium der Inkompensation weniger Sauerstoff verbrauchen, um so mehr hingegen in der Zeit der darauffolgenden Erholung. Bei entsprechenden Untersuchungen wurde von RÜHL (18) das zuführende Blut und das Blut, das mittels MORAWITZ-Kanüle aus der Coronarvene gewonnen wurde, vor und auf der Höhe der Histaminwirkung verglichen;

fast ausnahmslos ließ sich eine Abnahme der arteriovenösen Differenz erkennen, so daß man sagen kann, daß das unter Histamin insuffizient gewordene Herz weniger Sauerstoff als das normal arbeitende verbraucht. Ganz gleiche Ergebnisse ließen sich erzielen, wenn am STARLING-Herzen durch Numal oder Avertin eine Insuffizienz hervorgerufen wurde.

RÜHL hat sowohl an den peripheren Muskeln als auch an Herzen, die durch Histamin künstlich insuffizient wurden, die Capillaren histologisch untersucht und dabei eine ödematöse Quellung der Wand der Capillaren und Präcapillaren gesehen; auch von der Anwesenheit eines perivascularären Ödems, das gelegentlich weit in die Muskulatur hereinreichte, konnte er sich überzeugen; auf Grund solcher anatomischer Untersuchungen im Verein mit der funktionellen Betrachtung muß es als im hohen Grade wahrscheinlich sein, daß die *Ursache des Sauerstoffmangels des geschädigten Herzens* in einem *Ödem der Capillarwand* gesucht werden muß, *das den Sauerstoffdurchtritt vom Blut ins Gewebe erschwert*.

In Fortsetzung dieser Versuche hat RÜHL (19) auch den Sauerstoffverbrauch des insuffizienten Herzens mit zunehmender Arbeitsleistung studiert, und dabei die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß das insuffiziente Herz für die gleiche Arbeit weniger Sauerstoff verbraucht, als das suffiziente; eine Erklärung dieser Feststellung läßt sich nur in der Annahme finden, daß das Herz einen Teil seiner Arbeit auf Grund anoxybiotischer Energielieferung leistet, wofür sich aus der Physiologie mehrfache Anhaltspunkte ergeben.

Wünschenswert wäre es gewesen, den Einfluß der Strophanthinwirkung auf das durch Histamin geschädigte Herz zu studieren, denn dann hätte sich ein weitgehender Parallelismus zu unseren Ermüdungsversuchen am peripheren Muskel ergeben müssen; die arteriovenöse Differenz steigt unter Strophanthin an, aber zur Sicherstellung dieser Behauptung müßten noch weitere Versuche angestellt werden; daß dies noch nicht erfolgt ist, ist hauptsächlich darin begründet, daß die Versuchsanordnung zu den schwierigsten Problemen der experimentellen Pathologie gehört. In Analogie zu den Versuchen am ganzen Tier könnte man erwarten, daß — soweit während der Herzinsuffizienz die Energie nicht nur auf anoxybiotischem Wege besorgt wird — im Anschluß an eine durch Strophanthin erfolgte Besserung der Herzmuskulatur, der Sauerstoffverbrauch sofort wieder ansteigt; er müßte sogar weit über die Norm emporsteigen, weil es vermutlich zunächst zu einer Oxydation der intermediären Stoffwechsel-Zwischenprodukte im Herzmuskel kommen muß.

g) Debt bei Herzkranken. Kennt man diesen im Tierexperiment studierten Mechanismus in den peripheren Muskeln und dem Herzen selbst, so müssen uns auch unsere älteren Beobachtungen am herzkranken Menschen in einem anderen Lichte erscheinen. Zunächst haben wir feststellen können, daß Patienten mit Zeichen einer geringen Dekompensation wesentlich mehr Sauerstoff benötigen als die Kontrollperson; weiter konnten wir uns immer wieder davon überzeugen, daß solche Patienten, wenn man ihnen Arbeit zumutet, z. B. Treppensteigen, im Gegensatz zu Normalem, auch nach der Arbeit noch lange Zeit sehr viel Sauerstoff aufnehmen müssen; das sog. „*Debt*“ erweist sich hier außerordentlich verlängert. Als Beweis für die mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe fanden wir die Anwesenheit von reichlich Milchsäure im Blute; jedenfalls sprach alles für eine schlechte Sauerstoffversorgung

der Gewebe im Organismus eines Herzkranken, zumal die bekannten Versuche von BARCROFT (20) bewiesen, daß ein ungenügend mit Sauerstoff versorgter Muskel mehr Sauerstoff verbraucht als ein Muskel unter normalen Bedingungen, weil die in ihm sich aufstapelnden Stoffwechselprodukte verbrannt werden müssen, was sich vor allem auch dadurch äußert, daß es zu einem ausgesprochenen Debt kommt (vgl. Abb. 17); das Wesentliche für die normale Muskel-tätigkeit ist das reichliche Sauerstoffangebot schon während der Tätigkeit, denn dann kann der Muskel wirklich ökonomisch im Sinne einer idealen Resynthese arbeiten, während unter pathologischen Bedingungen im Momente des Bedarfes vielleicht nicht soviel Sauerstoff gegenwärtig und dementsprechend die Resynthese erschwert und die Beseitigung der Stoffwechselprodukte verzögert ist. Der Endeffekt, nämlich die Beseitigung der Stoffwechselschlacken, wird auch erreicht, aber nur langsam und da der Sauerstoff gleichsam nur „in refracta dosi“ der Muskulatur zur Verfügung steht, ist die Ökonomie ungünstiger. Alles spricht somit für eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe im Organismus eines herzkranken Menschen — nichts lag daher näher, als eine Anoxämie zu beschuldigen; überprüft man nun im arteriellen Blute verschiedener Patienten den Sauerstoffgehalt, so ergeben sich nur geringe Veränderungen gegenüber der Norm; solche Schwankungen finden sich auch im Blute von herzgesunden Menschen, so daß man Verminderungen des Sauerstoffgehaltes von z. B. 10% lange nicht die Bedeutung zumessen darf, wie dies vielfach doch geschehen ist; immerhin soll nicht geleugnet werden, daß in einem nicht geringen Teil der Fälle, besonders wenn die Inkompensation weiterschreitet oder dem Herzkranken Arbeit zugemutet wird, auch das arterielle Blut einen ganz beträchtlichen Grad an Reduktion erfahren kann; aber von den Anfangsstadien der Inkompensation gilt dies ganz sicher nicht.

h) Einfluß von Sauerstoff auf das Debt in der Ruhe. Schließlich sind noch Beobachtungen zu berücksichtigen, die auf UHLENBRÜCK (21) zurückgehen; er fand, daß bei bestimmten Herzkranken unter Sauerstoffatmung wesentlich größere Mengen Sauerstoff aufgenommen werden, als bei Beatmung mit atmosphärischer Luft; bei Versuchen, die bis zu einer Stunde dauerten, kam es zu einer Sauerstoffmehraufnahme von 3—7 Litern, die in diesen Versuchen gleichzeitig bestimmte CO_2 -Abgabe zeigte keinen dem O_2 -Verbrauch entsprechenden Anstieg, vielmehr eine Abnahme gegenüber den Vorwerten; diese Versuche wurden von verschiedener Seite bestätigt, so daß an ihrer Richtigkeit nicht zu zweifeln ist. Als Ursache der beobachteten Mehraufnahme von Sauerstoff nimmt UHLENBRÜCK eine Auffüllung des Sauerstoffdefizits im arteriellen und im „Depot“-Blut an; rein rechnerisch läßt sich eine solche Annahme als wenig stichhaltig hinstellen, denn zur Sättigung eines Liters vollkommen reduzierten Blutes sind nur 200 ccm Sauerstoff nötig; jedenfalls ergibt sich daraus, daß zur Auffüllung eines Sauerstoffdefizits im Blut, das man am Patienten beobachten kann, nur ein verschwindender Bruchteil der tatsächlich gefundenen Sauerstoffmenge notwendig ist.

HINSBERG und RÜHL haben in solchen Fällen, wo es sich in Analogie zu den Beobachtungen von UHLENBRÜCK um eine Mehraufnahme von Sauerstoff gehandelt hatte, die Werte im arteriellen Blute vor und während der Sauerstoffatmung geprüft; die entsprechenden Zahlen finden sich in der Tabelle 6.

Die mäßige Besserung der arteriellen O₂-Sättigung bei diesen Versuchen kann die Mehraufnahme von Sauerstoff sicherlich nicht erklären.

Da im Respirationsversuch trotz erhöhter Sauerstoffaufnahme die Kohlen säureabgabe praktisch unverändert bleibt, so muß dies zu einer Verminderung des respiratorischen Quotienten führen, was auch tatsächlich gefunden wird; es handelt sich somit um einen echten Mehrverbrauch von Sauerstoff ohne entsprechende Kohlen säureabgabe; im Sinne von DURIG wird man hier an Zwischenoxydationsstufen zu denken haben, die sich infolge des Sauerstoff-

Tabelle 6.
Arterielle Sauerstoffsättigung vor
und nach Sauerstoffatmung.

Ver- suchs- Nr.	Vol.-% CO ₂ Arterie	O ₂ % Sätti- gung	% O ₂ Inspi- ration	Vol. CO ₂ % Arterie	O ₂ % Sätti- gung
1	40,4	83,6	100	41,6	95,0
2	40,5	87,2	42,9	46,3	90,7
3	41,0	86,2	40,0	38,0	90,8
4	58,9	82,3	39,3	60,3	91,3
5	36,4	86,2	38,2	37,3	93,0
6	43,4	93,1	39,3	44,8	97,6
7	55,8	88,5	25,9	53,4	89,8
8	55,8	88,5	32,2	54,6	94,7
9	49,2	89,9	45,2	49,1	92,7

mangels in vermehrter Menge angehäuft haben, jetzt unter Sauerstoffatmung aber weiter oxydiert werden; nach diesen Ergebnissen erscheint somit die Anschauung vertretbar, daß der Sauerstoffmehrerbrauch unter Sauerstoffzufuhr bei gewissen Kreislaufinsuffizienzen zur Beseitigung des Ruhedebts dient.

Der Grund, warum es trotzdem zu keiner Erhöhung der CO₂-Abgabe kommt, dürfte in der Verarmung des Kreislaufpatienten an entsprechenden Carbonatbeständen zu suchen sein, was zum Teil auch mit der Retention von sauren Zwischenprodukten in Zusammenhang stehen dürfte; werden diese entsprechend der Sauerstoffzufuhr zerstört, dann kann an deren Stelle Kohlen säure treten, was einer Kohlen säureretention entsprechen könnte.

i) **Sauerstoffdiffusion bei Herzkranken.** Daß es bei inkompensierten Herzfehlern zu einer niedrigen Sauerstoffspannung in den Geweben kommt, ist durch die Untersuchungen von F. MEYER (24) sichergestellt worden; deponiert man unter die Haut eine geringe Gasmenge, so tritt zwischen ihr und dem Gewebe bald Gasspannungsausgleich ein. Aspiriert man nach einiger Zeit eine kleine Menge der injizierten Luft, so läßt sich mit Mikromethoden leicht die wahre Gasspannung, besonders die Sauerstoffspannung der Gewebe ermitteln; so ergibt sich z. B. für das normale Gewebe eine Gasspannung von 41,2 mm Hg für Kohlen säure und von 54,5 mm Hg für Sauerstoff; vergleicht man diese Werte mit den Spannungen im normalen arteriellen System (40 mm Hg CO₂ und 79 mm Hg O₂), so beträgt die Differenz für Kohlen säure nur wenige Millimeter für Sauerstoff hingegen 25 mm; der geringere Unterschied der Kohlen säurewerte ist wohl auf die bessere Diffusion der Kohlen säure zu beziehen, deren Diffusionsvermögen das des Sauerstoffs um etwa das 20fache übertrifft. Wird in gleicher Weise die Spannung in der Haut von dekompensierten Herzkranken bestimmt, so ergibt sich als Mittelwert für den Sauerstoff eine Spannung von nur 24 mm Hg. Im Gewebe von Kreislaufkranken war also die Sauerstoffspannung auf fast die Hälfte des Normalwertes herabgesunken; jedenfalls ergibt sich daraus, daß die Gewebe bei einem inkompensierten Herzfehler mit Sauerstoff schlecht versorgt sind. Die Möglichkeiten, wieso es bei den unterschiedlichen Herzfehlern zu einer schlechten Sauerstoffversorgung kommt, sind verschiedene; sie werden von MEYER diskutiert, wobei er 4 Arten unterscheiden zu können glaubt.

1. Gesteigerte Oxydationsgröße der Gewebe. — 2. Ungenügende Arterialisierung. — 3. Verminderung des peripheren Stromvolumens. — 4. Änderung der Diffusion.

Jeder dieser Faktoren bezieht sich auf bestimmte Beispiele; an eine gesteigerte Oxydation wird dann zu denken sein, wenn der Grundumsatz erhöht ist. Die ungenügende Arterialisierung ergibt sich aus der Berechnung der Sauerstoffspannung im Blute, das aus der Arterie gewonnen wurde. Ist die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut und der Grundumsatz normal, so kommen wahrscheinlich nur mehr die Möglichkeiten 3 und 4 in Frage, eine Trennung ist möglich, wenn man neben der Sauerstoffdifferenz auch die Kohlensäurespannung zwischen Gewebluft und arteriellem Blute berücksichtigt; besteht eine Diffusionsstörung, dann muß wegen der besseren Kohlensäurediffusion die Kohlensäurespannung im Gewebe intakt sein, und nur die Sauerstoffspannung erniedrigt; umgekehrt wird jede Änderung des Stromvolumen dadurch charakterisiert sein, daß sie in gleicher Weise die Kohlensäurespannung wie die Sauerstoffspannung betrifft.

Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkte die verschiedenen Herzfehler, so ergeben sich in vielen inkompensierten Fällen, Beweise, daß es tatsächlich oft zu Diffusionsstörungen zwischen arteriellem System und Gewebe gekommen ist; da der Sauerstoffaustausch eine Funktion des Capillarsystemes darstellt, so läßt sich daraus der Schluß ableiten, daß die *Capillarwandungen bei gewissen Herzinkompensationen Schaden gelitten* haben müssen, sonst wäre es kaum zu verstehen, warum sich hier gelegentlich so große Differenzen in der Sauerstoffspannung zwischen Gewebe und arteriellem System ergeben.

k) Bedeutung des physikalisch gelösten Sauerstoffes. Schließlich glaube ich noch auf ein Moment aufmerksam machen zu müssen, das uns vielleicht eine Erklärung abgeben könnte, warum bei bestimmten Herzinkompensationen der Sauerstoffverbrauch ansteigt, wenn man den betreffenden Patienten entsprechend der Vorschrift von UHLENBRUCK (21) reinen Sauerstoff atmen läßt. Der Sauerstoff, der sich in der Lunge mit dem Hämoglobin bindet, muß bevor er das Gewebe erreicht, zunächst an das Plasma abgegeben werden, wo er sich in physikalischer Lösung befindet; nur der physikalisch gelöste Sauerstoff tritt somit durch die Capillarwand. Wenn man reinen Sauerstoff atmen läßt, so wird selbstverständlich das Hämoglobin maximal mit Sauerstoff gesättigt, aber außerdem gelangt ein nicht geringer Anteil an das Blutplasma; bei Atmung von atmosphärischer Luft beträgt der physikalisch gelöste Sauerstoff im Plasma etwa 0,4 ccm pro 100 ccm Plasma, atmet man aber reinen Sauerstoff, so kann der Wert für den physikalisch gelösten Sauerstoff bis auf 2% ansteigen; fließt solches Blut durch das Capillarsystem, so wird von den Geweben zunächst der physikalisch gelöste Sauerstoff aufgenommen und erst später auf das Hämoglobin zurückgegriffen. Wir sehen daraus, daß der physikalisch gelöste Sauerstoff, der anscheinend bei der Sauerstoffversorgung der Gewebe die Hauptrolle spielt, bei vollkommen mit Sauerstoff gesättigtem Hämoglobin niemals über 0,4 ccm in 100 ccm Plasma emporschnellen kann, wohl aber viel höhere Grade annehmen kann, wenn schon bei der Durchblutung der Lunge entsprechend der hohen Sauerstoffspannung der Alveolarluft reiner Sauerstoff geatmet wird. RÜHL hat gezeigt, daß bei der Histaminvergiftung die Lungencapillarwände verdickt sind und daß es bei normaler

Sauerstoffspannung nicht möglich ist, das vorbeifließende Blut vollkommen mit Sauerstoff zu sättigen; erhöht man allerdings den Sauerstoffgehalt in der Inspirationsluft, dann werden die Capillaren doch wieder permeabel und die vorher bestandene Anoxämie läßt sich wieder vollkommen beseitigen; im selben Sinne glaube ich annehmen zu können, daß durch ein geschädigtes Capillarsystem der Sauerstoff ebenfalls viel leichter durchtreten kann, wenn der im Blute physikalisch gelöste Sauerstoff erhöht ist; die einfachste Erklärung der UHLENBRUCKSchen Beobachtungen dürfte daher in der Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffes zu suchen sein; wenn die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffes nur vom Sättigungsgrad des Hämoglobins abhängt, dann kann bei Schädigung der Capillarwand verhältnismäßig wenig Sauerstoff ins Gewebe gelangen, während bei erhöhtem physikalisch gelöstem Sauerstoff dies ohne Schwierigkeiten geschieht. Rechnen wir den normalen Gehalt an physikalisch gelöstem Sauerstoff zu 0,4%, so wird bei einer Erhöhung auf 2% der Sauerstoff des Hämoglobins viel weniger in Anspruch genommen; beträgt daher — um ein Beispiel zu wählen — der Sauerstoffverbrauch eines Organismus mit einem Minutenvolumen von etwa 4 Liter 200 ccm, so läßt sich daraus berechnen, daß 64 cm bzw. 32% des Verbrauches allein vom physikalisch gelöstem Sauerstoff bestritten werden. Jedenfalls erscheint es geboten, dem physikalisch gelöstem Sauerstoff viel mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden, als es bis jetzt geschehen ist.

1) **Zusammenfassung.** Wir gewinnen somit den Eindruck, daß *die rein hämodynamische Betrachtungsweise bei der Beurteilung des geschädigten Kreislaufes oft nicht genügt*; das gegensätzliche Verhalten des arbeitenden Muskels während des Vasomotorenkollapses und während der Histaminvergiftung war der unmittelbare Anlaß, sich für diese Frage zu interessieren, denn bei beiderlei Schädigungen geschieht hämodynamisch ganz dasselbe (Verminderung der zirkulierenden Blutmenge, Absinken des Blutdruckes und des Minutenvolumens); seither verfolgen wir die Frage, ob nicht bei den verschiedenen Schädigungen auch die Diffusion durch die Capillarwände Schaden gelitten hat; *trotz ausgezeichneter Mechanik und Verteilung der Blutzirkulation in den Capillaren kann das Gewebe schweren Schaden erleiden, wenn der Sauerstoffübertritt infolge einer Membranveränderung gehemmt ist*; es können dabei im Gewebe ähnliche anoxämische Veränderungen auftreten, wie bei der mangelhaften Sättigung des arteriellen Blutes; das Blut fließt dann an den Geweben vorbei und kann seinen Sauerstoff nicht abgeben. Mit solchen Schädigungen dürften wir es in den gestauten Extremitäten zu tun zu haben; als Beweis dafür mag uns dienen, daß in nicht wenigen Fällen das venöse Blut entsprechend dem geringen Minutenvolumen nicht so reduziert erscheint, wie man es erwarten sollte; sicherlich sind nicht alle Schäden, die man bei einer Inkompensation sieht, nur auf die Diffusionschädigung zu beziehen, aber mit diesem Faktor wird man wohl rechnen müssen. Mit der Unfähigkeit des Organismus seine Gewebe in entsprechender Weise mit Sauerstoff zu versorgen, was vielleicht auf Diffusionsstörungen zu beziehen ist, ist der hohe Sauerstoffverbrauch in Zusammenhang zu bringen, der sich bei vielen Herzfehlern während der Ruhe feststellen läßt; in noch erhöhtem Maße macht sich dieses Manko während einer Arbeitsleistung bemerkbar; es ist wohl anzunehmen, daß sich eine solche Diffusionsstörung nicht nur am peripheren Muskel bemerkbar machen muß, sondern, daß davon mehr oder weniger alle

Organe betroffen sein können; der hohe Sauerstoffverbrauch des künstlich insuffizient gemachten Herzens ließe sich in diesem Sinne verwerten. Infolge dieser Diffusionsstörung kann der Sauerstoff nur langsam in die Gewebe eindringen, was die Ökonomie der Muskelarbeit stört; die langwährende „Nachatmung (DEBT)“ die so häufig bei herzkranken Patienten nach einer geringen Arbeitsleistung zu beobachten ist, findet so eine einfache Erklärung, da Anoxämie des arteriellen Blutes allein kaum imstande ist, so schwerwiegende Stoffwechselstörungen nach sich zu ziehen; sichere Beweise für die schwierige Sauerstoffabgabe in die Gewebe eines Herzkranken liefern uns die Untersuchungen von F. MEYER, der uns einen einfachen Weg gezeigt hat, wie man die Sauerstoffspannung im Gewebe mißt. Die Beobachtungen von UHLENBRÜCK haben unsere Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des physikalisch gelösten Sauerstoffes gelenkt. Die geregelte Gewebstätigkeit ist von der sog. „Capillarisation“ abhängig; dieselbe ist nicht nur abhängig von der Verteilung und Öffnung der Capillaren in den Geweben, ebenso nicht nur vom Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes, sondern auch von der Beschaffenheit der Capillarmembranen, die in erster Linie die Sauerstoffabgabe an die Gewebe regulieren; die beste Verteilung und Öffnung der Capillaren im Gewebe kann illusorisch sein, wenn der Sauerstoff des arteriellen Blutes die Barriere der Capillarmembran nicht durchdringen kann. Um diesen Gedanken in Analogie zu unseren Schemen über die Sauerstoffverteilung im Gewebe (vgl. Abb. 1 und 2) bildlich zum Ausdruck zu bringen, haben wir die Abb. 6 konstruiert; dadurch, daß die Capillarwand durch Quellung Schaden gelitten hat, ist der Aktionsradius der Sauerstoffspannung der Capillare ein geringerer geworden und die Muskelfläche größer, die schlechter mit Sauerstoff versorgt ist.

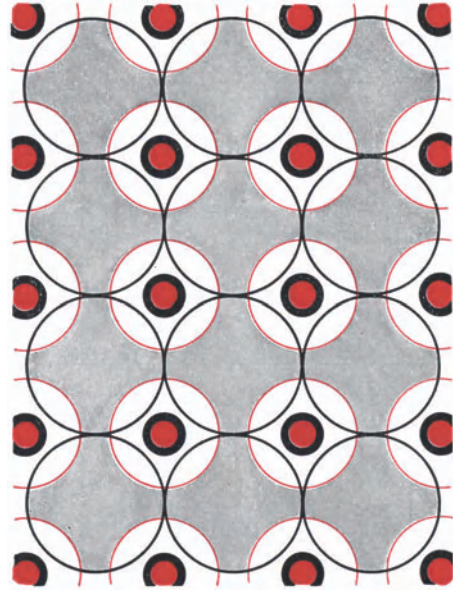


Abb. 6. Erklärung im Text. Das Schema veranschaulicht die schlechte Sauerstoffversorgung der Muskeln, wenn der Gassdiffusion durch Verdickung der Capillarwand Hindernisse entgegengestellt werden.

Gedanken in Analogie zu unseren Schemen über die Sauerstoffverteilung im Gewebe (vgl. Abb. 1 und 2) bildlich zum Ausdruck zu bringen, haben wir die Abb. 6 konstruiert; dadurch, daß die Capillarwand durch Quellung Schaden gelitten hat, ist der Aktionsradius der Sauerstoffspannung der Capillare ein geringerer geworden und die Muskelfläche größer, die schlechter mit Sauerstoff versorgt ist.

III. Histologie der Capillaren.

a) **Einfluß der experimentellen serösen Entzündung.** Daß es bei der Histaminvergiftung zu selbst anatomisch nachweisbaren Veränderungen an den Capillaren kommt, ist zuerst von RÜHL an der Lunge gezeigt worden; auch in den Muskeln, die mit Histamin durchblutet wurden, finden sich analoge Bilder; während der Capillarquerschnitt z. B. im Muskel sich nur als einfacher Kreis erkennen läßt, erscheinen uns auf der Höhe einer Histaminintoxikation die Capillaren als doppelkonturierte Gebilde, so daß man an eine Quellung denken mußte; welch großen Einfluß das Histamin auf Quellungen

nehmen kann, das ist von uns (25) schon vor vielen Jahren gezeigt worden; ritzt man die Cutis, z. B. am Vorderarm mit einer Nadel, so zeigt sich außer einer kleinen oberflächlichen Wunde keine weitere Veränderung; träufelt man aber auf die geritzte Stelle etwas Histaminlösung (1:1000), so kommt es innerhalb kürzester Zeit (2—3 Minuten) zu einer urticariaartigen Schwellung; zuerst ist die betreffende Partie etwas gerötet, wenn aber die Schwellung auftritt, wird die betreffende Partie blaß; meist empfindet man dabei ein unangenehmes Juckgefühl. Der Vorgang ist von BERGER und LANG (26) histologisch verfolgt worden; es kommt dabei zunächst zu einer Erweiterung der Capillaren mit nachfolgendem Ödem.

Die Quellung, z. B. der Capillarwände, dürfte wohl kaum auf einer Aufnahme von Flüssigkeit allein beruhen, denn ein Characteristicum der Histaminvergiftung ist der Austritt von Plasma, was sich am besten während eines Histaminshockes nachweisen läßt, wo die Zahl der roten Blutkörper des kreisenden Blutes mächtig ansteigt, während der Serumeiweißgehalt fast unverändert bleibt. Daß die Eindickung des Blutes bzw. der Austritt des Plasma nicht nur von der Blutdrucksenkung abhängt, beweisen analoge Versuche während des Vasomotorenkollapses; hier ändert sich die Zusammensetzung des Blutes fast nicht (27).

Ähnlich wie Histamin wirkt im Tierkörper Allylformiat; die Bluteindickung erfolgt nicht so rasch, sondern erst im Verlauf von 1—3 Stunden; im Vordergrund steht der Plasmaübertritt, der sich im Tierversuch in verschiedenster Form nachweisen läßt (28); während das Histamin an verschiedenen Stellen des Körpers zu einem Plasmaübertritt führt, bedingt Allylformiat vor allem schwere Schädigungen der inneren Organe; so sehen wir z. B. zuerst in der Leber nur Erweiterung der DISSSESchen Räume, dann Verdickung der Capillarwandungen, an die sich sogar völlige Zerstörung der Capillaren anschließen kann; parallel zu diesen Capillarveränderungen und Übertreten von Plasma in die Gewebsspalten kommt es zu schweren Parenchymschädigungen der Leber (29).

Unter geeigneten Bedingungen kommt es auch zu ganz analogen Veränderungen der Herzmuskulatur, der Niere und des Darmes; das Wesentliche ist immer zunächst die Capillarläsion mit nachfolgender Beeinträchtigung des Parenchyms. Besonders schön sind die Veränderungen an den Capillaren zu erkennen, wenn man die Organe in einer Flüssigkeit fixiert, die das Eiweiß rasch zur Gerinnung bringt; auf diese Weise ist nicht nur die Wandverdickung der Capillaren deutlich zu erkennen, sondern auch der Übertritt einer eiweißhaltigen Flüssigkeit um die Capillaren; es handelt sich somit nicht nur um bloßes Ödem, sondern um einen Übertritt einer eiweißreichen Flüssigkeit — Exsudation — in die Räume zwischen Blutcapillaren und Gewebszellen (30), und selbstverständlich auch in die Capillarwand.

b) Capillarödem und Distanzierung. Die Veränderungen der Leber beginnen mit Capillarverdickung, es folgt dann Übertritt von Plasma in die DISSSESchen Räume, und schließlich kommt es zu Lockerung des Leberzellgefüges; die einzelnen Leberzellen werden isoliert, die Färbbarkeit der Kerne geht verloren und allmählich kommt es zu ausgedehnten Nekrosen; ob die Zerstörung des Leberparenchyms eine spezifische Folge des Allylformiates ist, ist schwer zu sagen, sicherlich ist das Primäre dieses ganzen Prozesses die Veränderung der Capillare; in dem Sinne kann man sich vorstellen, daß ein Teil des Leberzellschadens auf die schlechte Sauerstoffversorgung zu beziehen ist, die schon durch Verdickung der Capillarwandungen erfolgen muß; das histologische Studium macht uns aber noch auf

eine andere Veränderung aufmerksam, die ebenfalls geeignet ist, die Sauerstoffversorgung der Gewebszellen zu erschweren, das ist die Einlagerung von Plasma zwischen Capillare und Parenchym; der Prozeß, den wir als *Distanzierung* bezeichnen ist besonders deutlich zu erkennen, wenn man das Verhalten der Capillarverdickung und der Einlagerung von Plasma in die Gewebsräume am Muskelquerschnitt, z. B. des Herzens studiert; die einzelnen Muskelfasern liegen nicht nahe aneinander, sie sind vielmehr auseinandergedrängt, so daß die Distanz zwischen der äußeren Circumferenz der Capillare und der Grenzschichte des Muskelquerschnittes beträchtlich vergrößert ist; das Wirkungsfeld der Sauerstoffspannung des Blutes der Capillare erfährt auf diese Weise schon rein mechanisch eine Beeinträchtigung; nimmt man noch die Verdickung der Capillarwand hinzu, sowie die Einlagerung von Plasma eiweiß in die Gewebsräume, so muß sich daraus eine wesentlich schlechtere Sauerstoffversorgung der betreffenden Muskelfasern ergeben. Das beigegefügte Schema (Abb. 7) versucht die schlechte Sauerstoffversorgung der Muskelquerschnitte bei der Distanzierung zu versinnbildlichen.

Was die Funktionsprüfung der Muskulatur bei der Histaminvergiftung erkennen ließ, nämlich Schädigung infolge von schlechter Sauerstoffversorgung, findet eine weitgehende Bestätigung bei der histologischen Untersuchung der betreffenden Organe, so daß man umgekehrt die Ansicht vertreten kann, daß überall dort, wo sich im Capillarbereich eine Verdickung der Membranen zeigt, oder wo es zu einer Einlagerung von Plasma zwischen Capillarwand und Parenchymzelle gekommen ist, die Sauerstoffversorgung der lebenswichtigen Zellen Schaden erlitten haben muß. Das Studium der experimentellen serösen Entzündung hat uns gelehrt, daß das in die Gewebe übergetretene Plasma wieder verschwinden kann; parallel damit kann sich auch das Parenchym wieder erholen, soweit sich dies histologisch beurteilen läßt; man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man Ähnliches auch von der Funktion annimmt; immerhin muß man aber wissen, daß im Anschluß an schwerere Capillarveränderungen, besonders wenn der Prozeß durch mehrfache Intoxikation immer wieder angeregt wird, sich auch bleibende Veränderungen entwickeln können, die nicht nur histologisch leicht zu erkennen sind, sondern auch funktionelle Auswirkungen nach sich ziehen.

Das aus den Capillaren ausgetretene Exsudat kann sich organisieren und zur Bildung eines feinen faserigen Gewebes Anlaß geben; die histologischen Bilder, die sich dabei entwickeln, erinnern außerordentlich an das, was der Morphologe (31) als chronische Entzündung bezeichnet; biologisch wird durch diesen Prozeß das Mißverhältnis zwischen Sauerstoffspannung im arteriellen System und Abgabe von Sauerstoff an die lebenswichtigen Zellen gleichsam zur Permanenz erhoben; der Zustand der Distanzierung wird auf diese Weise

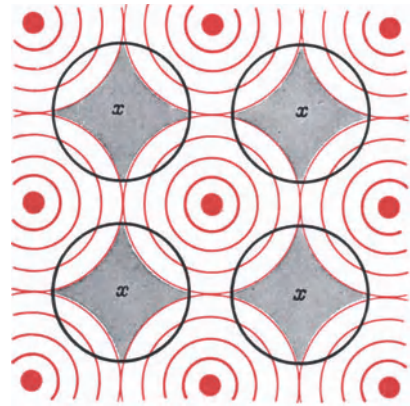


Abb. 7. Obwohl die Sauerstoffdiffusion durch die Capillarwand normal, ist die Sauerstoffversorgung der Muskelquerschnitte schlechter, da Distanzierung besteht.

eine bleibende Einrichtung und läßt uns verstehen, daß gewisse Organe ihre normale Funktionstüchtigkeit dauernd verloren haben.

e) Capillarwand im normalen und pathologischen menschlichen Herzen.
Versuchen wir aus der menschlichen Pathologie Beispiele für die vorgebrachte Anschauung zu gewinnen und beschränken uns dabei nur auf Organe mit quergestreifter Muskulatur, so wird dies leicht gelingen. Schon unter sog. normalen Verhältnissen finden wir in der menschlichen Herzmuskulatur eine gewisse Distanzierung zwischen den einzelnen Muskelfasern, wobei sich in dem

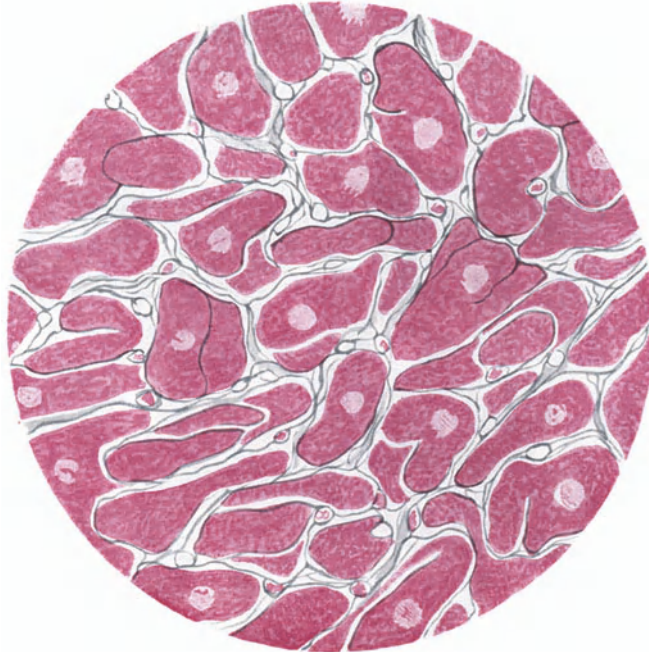


Abb. 8. Histologie des normalen Herzens; die Querschnitte der Capillaren liegen den Muskeln an.

Zwischenraum, der von feinen Bindegewebszügen, dem Perimysium internum durchzogen ist, schollige Eiweißmassen im fixierten Präparat färberisch nachweisen lassen. Auch die einzelnen Capillaren im Myokard erscheinen dickwandiger als wir es sonst von Capillaren zu sehen gewohnt sind. Vielleicht ist dieses merkwürdige Verhalten darin begründet, daß wir den Herzmuskel in Wirklichkeit nicht unter völlig normalen Bedingungen untersuchen, da der Totenkampf, der ja einer Erstickung entspricht, auch bei ganz kurzer Dauer in dem so empfindlichen Organ seine Spuren hinterläßt. Die Distanzierung sowohl als auch die dicken Capillaren sind nicht in allen Bezirken des Herzmuskels in gleicher Deutlichkeit zu erkennen, am ausgeprägtesten ist dieses Verhalten im Bereiche der Papillarmuskel (vgl. Abb. 8).

Unter pathologischen Verhältnissen erscheint nun Distanzierung und Capillarverdickung noch weitaus ausgesprochener als in dem sog. normalen Muskel. Bei Fällen, wo wir eine akute seröse Entzündung vor dem Tode annehmen müssen, so z. B. nach Infektionskrankheiten ist der Raum zwischen den Muskelfasern noch wesentlich verbreitert, im Perimysium internum, dessen Fasern,

wie bei der Bindegewebsfärbung erkennbar, weit auseinandergerückt erscheinen, ist reichlich Eiweiß nachweisbar, anscheinend ausgetretenes Plasmaeiweiß. Die Herzmuskelcapillaren sind in wesentlich größerer Zahl eröffnet als in den „normalen“ Präparaten, aber sie enthalten verhältnismäßig wenige Erythrocyten, ihre Wand ist zum Teil beträchtlich verdickt und im Schnitt doppelt konturiert (vgl. Abb. 9).

Noch eindrucksvoller ist das Bild nach länger bestehender seröser Entzündung, wobei in erster Linie auf Fälle mit Endocarditis lenta, also lang-

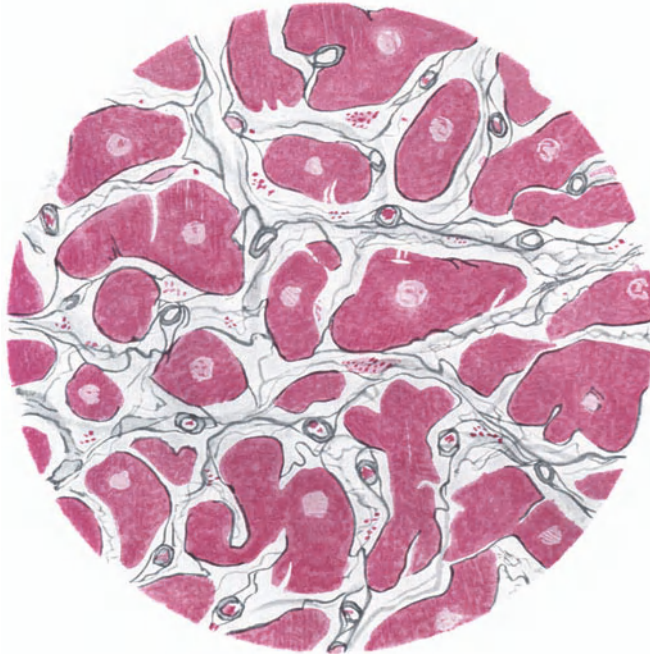


Abb. 9. Histologie eines pathologischen Herzens. Die Distanz zwischen Capillar- und Muskelquerschnitt ist größer geworden; Verdickung der Capillarwand.

dauernder Infektion, verwiesen sei. Das Perimysium ist hier (s. Abb. 10), wie besonders schön an Querschnitten zu erkennen, ganz besonders breit und von Eiweißmassen durchsetzt. Die Muskelfasern selber erscheinen jedoch verschmälert, so daß man geradezu den Eindruck gewinnt, als ob die Fasern durch das Ödem komprimiert werden. Außerdem ist ihre Verzweigung dadurch besonders deutlich zu erkennen, daß das ödematöse Zwischengewebe sich zwischen die spitzwinkeligen Anastomosen der netzförmig miteinander verbundenen Muskelfasern eindringt, wodurch der netzförmige, syncytiale Aufbau des Myokards besonders deutlich wird. Dieses Verhalten ist an Längsschnitten besonders klar (Abb. 11). Die Capillaren, die am Querschnitt wieder auffallend reichlich zu sehen sind, erscheinen besonders dickwandig, mitunter doppelt konturiert, wobei die Lichtung durch die Wandverdickung verengt zu sein scheint. Ebenso auffällig ist dies an Stellen zu erkennen, wo in die enge Lichtung der Capillaren die Endothelzellen knopfförmig vorragen. Auch auf dem Längsschnitt ist die Wandverdickung, wenn auch weniger klar zu

erkennen, wobei hier die geschlängelten Capillaren in ihrer ganzen Länge von einem Plasmamantel umgeben scheinen. Daneben sind aber im Perimysium internum, das unter normalen Umständen nur aus ganz feinen, mit der MALLORY-Färbung eben tingierbaren Fibrillen besteht, dicke Bindegewebsfasern aufgetreten; die Fasermenge ist deutlich vermehrt, was die Bindegewebswucherung anzeigt, von der anzunehmen ist, daß sie auf den Boden des ausgetretenen Plasmaeiweiß entstanden ist. Man könnte das geschilderte Bild als subakute seröse Myokarditis der oben erwähnten akuten gegenüberstellen.

Diese subakute seröse Myokarditis kann aber noch in einer zweiten Form zu sehen sein, nämlich dann, wenn, wie z. B. bei Nierenerkrankungen eine hochgradige Hypertrophie der



Abb. 10. Starkes Auseinanderdrängen der einzelnen Muskelquerschnitte durch seröses Exsudat; dabei Verdickung der Capillarwand und Distanzierung.



Abb. 11. Zwischen den Muskelfasern findet sich außer den dickwandigen Capillaren seröses Exsudat, das die einzelnen Muskelemente auseinanderdrängt.

Herzmuskulatur auftritt. Wir haben derartige Bilder häufig bei den Herzen von chronischen Nephritiden gesehen, besonders eindrucksvoll waren aber die Befunde bei Fällen von maligner Nephrosklerose. Zwischen den hypertrophischen Muskelfasern (Abb. 12) mit ihren großen, oft zu bizarren Bildungen verzerrten Kernen, war hier das gleichfalls von ausgetretenem Plasma durchtränkte, breite Zwischengewebe ausgebreitet, in dem die doppelt konturierten Capillaren hervorstehten. Doch auch in diesen Fällen fand sich meist bereits eine beginnende Bindegewebsvermehrung, die Fasern des Perimysium erscheinen verdickt und plumper, vielleicht auch reichlicher als gewöhnlich.

Doch kann sich aus dieser Form in fließendem Übergang eine andere Art von Myokarditis entwickeln. Wie bereits erwähnt, greift mitunter auf dem Boden des ausgetretenen Eiweiß Faserverdickung und vielleicht auch Faservermehrung Platz; diese Faservermehrung kann sehr hohe Grade annehmen und schließlich kann sich ein breites kollagenes, mitunter wie hyalines Gewebe aussehend, zwischen den einzelnen Muskelfasern ausbreiten, diese verschmälern, ja geradezu den Eindruck erwecken, als ob die Fasern erdrückt würden.

Daneben fallen auch hier immer wieder die dickwandigen Capillaren auf (Abb. 13). Im ganzen entsteht dann ein Bild, das eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Narben bietet, die sich auf dem Boden von Myomalacien entwickeln. Nur ist in diesem Fall die Ursache der Faserwucherung der Ersatz von spezifischen Muskelparenchym, das nach einem Verschuß eines arteriellen Gefäßes infolge Ernährungsstörung zugrunde gegangen war. Auch nach infiltrativen, interstitiellen Myokarditiden entwickeln sich schließlich ähnliche Narben. Man hat diese Bilder auf entzündlicher oder vasculärer Basis als Myocarditis fibrosa bezeichnet. In unseren Fällen, wo wir nach dem histologischen Bild aber auch manchmal auf Grund der Anamnese ihre Entwicklung aus der serösen Entzündung annehmen können,

also auf Grund einer Capillarschädigung, wäre vielleicht der Name einer Myocarditis serofibrosa gerechtfertigt. Es wird sich erst durch genauere Untersuchung zeigen lassen, wie oft man bei derartigen Narbenfeldern im Myokard — ein an und für sich sehr häufiger Befund — die Entwicklung aus einem vasculären Prozeß (z. B. Verlegung einer Arterie) annehmen kann und wie oft man an eine Myocarditis serofibrosa zu denken hat. Die Faserwucherung bei der Myocarditis serofibrosa ist aber vielleicht nicht nur durch bloße Faservermehrung auf dem Boden von ausgetretenem Eiweiß [ROULET und DOLJANSKI (32)] zu erklären, sondern unter Umständen auch dadurch bedingt, daß ähnlich wie bei der Lebercirrhose eine Reaktion auf einen Fasereinriß eintritt, der ja bei der akuten serösen Entzündung durchaus möglich ist.

Im Gegensatz zur menschlichen Pathologie sind derartige seröse Myokarditiden mit ihren verschiedenen Stadien im Tierexperiment nur verhältnismäßig

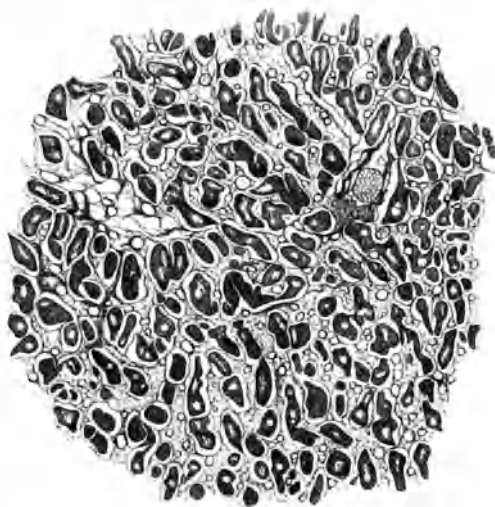


Abb. 12. Allmähliche Umwandlung des serösen Exsudates in feinfasriges Bindegewebe.

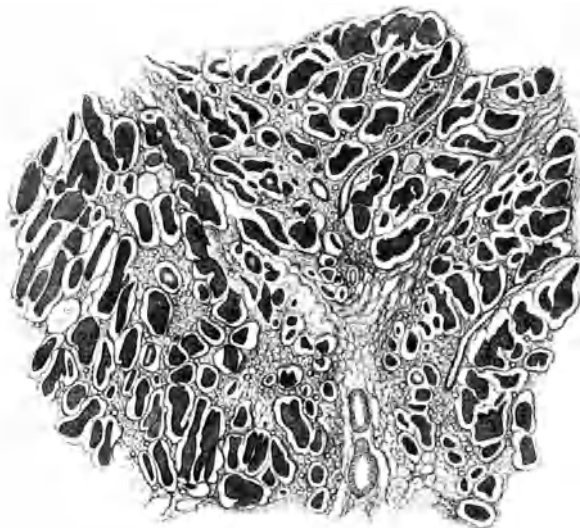


Abb. 13. Ausgesprochene fibröse Myocarditis, die wir auf dem Boden einer serösen Entzündung entwickelt hat.

selten anzutreffen. Dies dürfte seine Ursache darin haben, daß der gewebliche Aufbau des Zwischengewebes, des Perimysium internum, bei den Tieren ein weitaus strafferer ist als beim Menschen. Bei Tieren, z. B. Hunden, Kaninchen oder Ratten, sind unter normalen Umständen die Muskelcapillaren in weitaus engerem Kontakt mit der Muskelfaser und auch durch Gifte ist eine Distanzierung nur sehr schwer auszulösen, also jene Erscheinung, von der wir angenommen haben, daß zu ihrer Entstehung beim Menschen bereits der Todeskampf genügt. Daß sich aber nach bestimmten Eingriffen trotzdem ein ähnlicher Zustand entwickeln kann, soll die Abb. 14 des Herzmuskels einer leuchtgasvergifteten Ratte veranschaulichen. Die Fasern sind weit distanziert, das Zwischengewebe plasmareich, die Capillaren dickwandig, mitunter doppelt konturiert. An einer Stelle sieht man als Zeichen einer schweren Gefäßschädigung bereits den Durchtritt von roten Blutkörperchen durch die Gefäßwand.

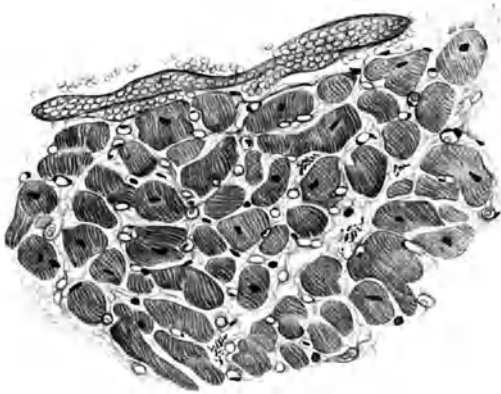


Abb. 14. Seröse Myokarditis bei experimenteller Leuchtgasvergiftung; Blutung um ein größeres Gefäß.

An einer Stelle sieht man als Zeichen einer schweren Gefäßschädigung bereits den Durchtritt von roten Blutkörperchen durch die Gefäßwand.

Die Aufforderung von KROGH, quantitative Anatomie zu treiben, richtet sich nicht nur an den Physiologen, sondern sollte auch von uns Pathologen berücksichtigt werden; die Einlagerung von Flüssigkeit zwischen Blutcapillare und Gewebszelle genügt bereits nach dem Prinzip der „Distanzierung“ die Sauerstoffversorgung der Parenchymeinheiten zu

verschlechtern; nach physikalisch-chemischen Gesetzen ist die Diffusion von Sauerstoff noch ungünstiger, wenn die dazwischen gelagerte Flüssigkeit eiweißreich ist; da sich an diesem Prozeß auch die Wand der Capillare beteiligt, wird diese Störung sogar histologisch greifbar und versinnbildlicht uns die Störung im Gasaustausch; jedenfalls möchten wir als Pathologen den Standpunkt vertreten, daß die durch die seröse Entzündung ausgelöste Distanzierung und Verdickung der Capillarwand die Ernährung der Gewebe entscheidend beeinflussen muß; für das ruhende Gewebe mag die Sauerstoffversorgung genügen, aber wenn an den betreffenden Anteil erhöhte Forderungen gerichtet werden, was unter normalen Bedingungen sofort mit einer besseren Sauerstoffzufuhr beantwortet wird, dann kommt dieses Gewebe nur mehr schwer mit; ähnlich wie bei übermüdender Arbeit muß sich der betreffende Muskel in „Schulden“ stürzen, was sich biologisch so auswirkt, daß die Träger der Energie nicht optimal verbrennen können; die Resynthese der während der Muskelkontraktion freigewordenen Zwischenprodukte zu ihrem Ausgangspunkt verläuft unökonomisch und führt zur Anhäufung unvollständig verbrannter Produkte, die selbst wieder den Mineralstoffwechsel in pathologische Bahnen lenken; jedenfalls bedeutet Sauerstoffmangel nicht nur für den Muskel, sondern mehr oder weniger für jedes Gewebe eine Gefahr, die sich zum mindesten darin äußert, daß das betreffende Gewebe nicht mehr volle Arbeit leistet; der weniger gut mit Sauerstoff versorgte Herzmuskel ist nicht völlig imstande, das ganze ihm zugemutete

Blutangebot wieder restlos weiterzugeben; es bleiben Blutquantitäten im Herzen zurück, was allmählich zur Überdehnung (Dilatation) führen muß; die Einlagerung von Plasmaflüssigkeit in die Gewebsräume des Herzens führt zu einer Vergrößerung der Herzmasse, so daß man sich ganz gut vorstellen kann, daß ein Teil der sogenannten Herzhypertrophie, die sich so häufig zur Dilatation hinzugesellt, auf Einlagerung von seröser Flüssigkeit beruht.

d) Capillarwand im Muskel des Basedowikers. Sowie die Arbeit beim inkompensierten Herzkranken unökonomisch sein kann, gilt Ähnliches auch

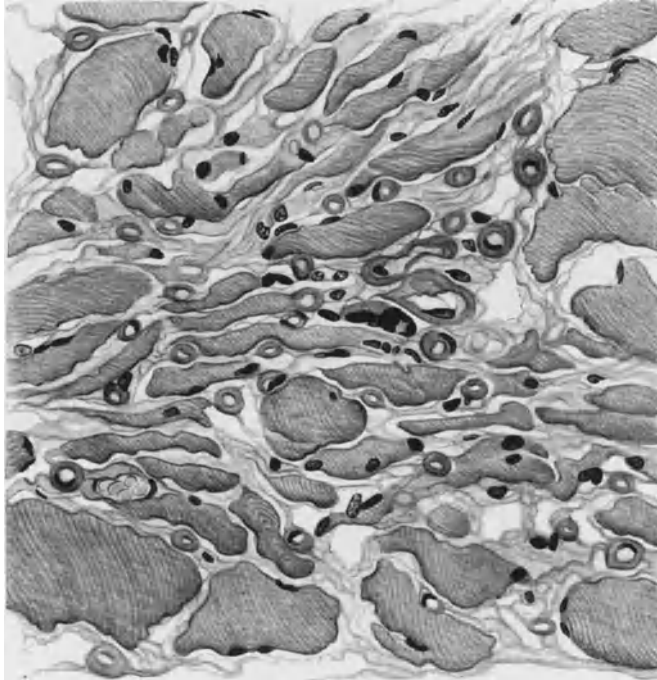


Abb. 15. Querschnitt eines peripheren Muskels bei BASEDOWScher Krankheit; die Capillarwandungen erscheinen maximal verdickt; das Zwischengewebe zum Teil faserig umgewandelt.

für den Basedowiker; zur Bewältigung einer bestimmten Arbeitsleistung benötigt er viel mehr Sauerstoff als der normale Mensch; während der Arbeit nimmt er weniger Sauerstoff auf, als er zur Erholung braucht; man muß daher annehmen, daß die Sauerstoffversorgung bei der eigentlichen Tätigkeit der Muskelelemente ungenügend ist und ein Gutteil der während der Arbeit im Muskel sich aufstauenden Stoffwechselprodukte kann erst nach Beendigung der Tätigkeit verbrannt werden; solche Beobachtungen drängen zu der Vorstellung, daß vielleicht auch in der Ruhe der Muskel schlechter mit Sauerstoff versorgt wird und dementsprechend es auch unter diesen Bedingungen zu einer Anhäufung von Stoffwechselzwischenprodukten kommt, was eine Erklärung des hohen Sauerstoffverbrauches schon während der Ruhe abgeben könnte.

In dieser Annahme wird man sehr bestärkt, wenn man den histologischen Aufbau der Muskelcapillaren beim Basedowiker verfolgt; die beigefügte Abb. 15

zeigt Verdickungen der Capillarwandungen, die wir in einem solchen Ausmaße sonst nie gesehen haben; es handelt sich dabei keineswegs um eine vereinzelte Beobachtung, sondern alle Muskeln von Basedowikern, die wir teils bei der Sektion, teils während der Operation z. B. aus dem M. sternocleidomastoideus gewonnen haben, bieten dasselbe Bild; der Muskel, von dem die Abbildung stammt, bot die schwersten Veränderungen. Kennt man diese Capillarschädigungen, dann werden uns auch jene Veränderungen in den peripheren Muskeln des Basedowikers verständlich, auf die zuerst ASKANASY (33) aufmerksam

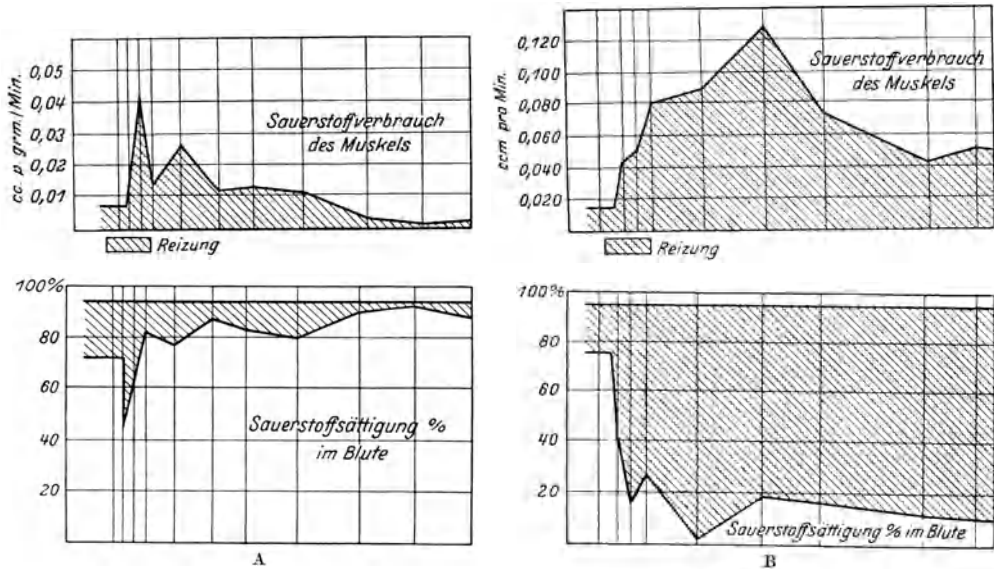


Abb. 16. A Sauerstoffverbrauch des gereizten Muskels bei normaler Sauerstoffsättigung des Blutes — geringer Debt. B Sauerstoffverbrauch des gereizten Muskels bei schlechter Sauerstoffsättigung des Blutes — sehr großes Debt.

gemacht hatte; er findet Atrophie der Muskelfasern mit feintropfiger Verfettung, undeutlicher Querstreifung und schließlich scholligen Zerfall einzelner Fasern; dazu gesellen sich mehr oder minder starke Kernwucherungen, welche schließlich in einer Verklumpung der Kernhaufen mit Bildung von ganz abenteuerlichen Figuren enden können; an der Degeneration nehmen auch die Muskelspindeln teil. Diese Befunde sind seither mehrfach bestätigt worden; nach WEGELIN (34), der sie überprüfen ließ, stellen sie einen außerordentlich häufigen Befund vor; FARRANT (35) sah gleiches auch im Tierexperiment. Über die Ursache können die Morphologen wenig sicheres aussagen; WEGELIN beschuldigt den erhöhten Eiweißumsatz. Kennt man den ungünstigen Einfluß der Capillarverdickung auf die Unterernährung der Gewebe, dann wird man sich ein klareres Urteil über die Muskelveränderungen bei der BASEDOWSchen Krankheit bilden können.

Dieses eigentümliche Verhalten der Blutcapillaren in der Muskulatur des Basedowikers findet sein Analogon auch in Veränderungen der Basedowleber, auf die vor allem RÖSSLE (36) aufmerksam gemacht hat; auch hier kommt es zu Verdickungen der Capillarmembranen (Capillaritis), weswegen sich auch RÖSSLE veranlaßt sieht, die Möglichkeit einer sekundären, eben durch die

Capillaritis bedingten Epithelschädigung zu diskutieren; anscheinend kommt es bei der BASEDOWSchen Krankheit an den verschiedensten Stellen zum Bilde der serösen Exsudation, die sich vor allem an den Capillaren im Sinne einer Verdickung ihrer Wand bemerkbar machen kann.

Geht man von den Voraussetzungen aus, daß Capillarverdickung den Sauerstoffdurchtritt zu den Geweben stört, und berücksichtigt man das von BARCROFT präzisierte Gesetz, das in der Abb. 16 charakterisiert ist, dann wird man in dem Verhalten der Capillaren eine Erklärung dafür finden können, warum es bei der BASEDOWSchen Krankheit einerseits zu einer Grundumsatzsteigerung und andererseits zu einer Unökonomie der Muskeltätigkeit kommen muß.

e) **Sauerstoffverbrauch der Zelle bei seröser Entzündung.** Alle im vorhergehenden angeführten hämodynamischen, chemischen, gasanalytischen und histologischen Untersuchungen hatten zur Vorstellung gedrängt, daß das Sauerstoffangebot an die Zellen bei dem von uns als seröse Entzündung bezeichnetem Zustande vermindert ist, wodurch es in der Arbeitsphase des Gewebes zur Anhäufung von nur unvollständig verbrannten Stoffwechselprodukten kommt, die durch vermehrten O₂-Verbrauch in der Erholungsphase weggeschafft werden müssen. Über die Richtigkeit dieser Vorstellungen suchten wir uns durch Untersuchungen über den O₂-Verbrauch überlebender Zellen mit Hilfe der WARBURGSchen Versuchsanordnung Klarheit zu verschaffen.

KAUNITZ und SELZER (37), die solche Versuche durchführten, gingen dabei in der Weise vor, daß sie bei Tieren durch Vergiftung mit Allylformiat eine seröse Entzündung der Leber erzeugten und den O₂-Verbrauch dieser Lebern mit der normaler Tiere verglichen. Das Ergebnis eines solchen Versuches ist in Abb. 17 wiedergegeben. Es zeigt sich, daß bei dem normalen Tier der O₂-Verbrauch der Leber nach der Entnahme aus dem Körper recht gleichmäßig absinkt, während bei dem vergifteten Tier gerade das Gegenteil der Fall ist. Hier ist der O₂-Verbrauch zunächst, unserer Erwartung entsprechend, ein ganz wesentlich niedrigerer als bei dem normalen Tier, er steigt im weiteren Verlauf des Versuches aber deutlich an, erreicht nach einiger Zeit den des normalen Tieres und sinkt dann ebenso wie dieser ab.

Solche Versuche wurden 11mal an Meerschweinchen, die wir einige Zeit vor der Entnahme der Leber vergiftet hatten, und 6mal an Gänseblutkörperchen nach Zusatz des Allylformiates in vitro durchgeführt und haben insofern im Prinzip ausnahmslos das gleiche Verhalten ergeben, als der O₂-Bedarf der normalen Gewebe niemals anstieg, während dies bei den geschädigten am Beginn des Versuches immer der Fall war und er erst später im Verlaufe des Versuches absank.

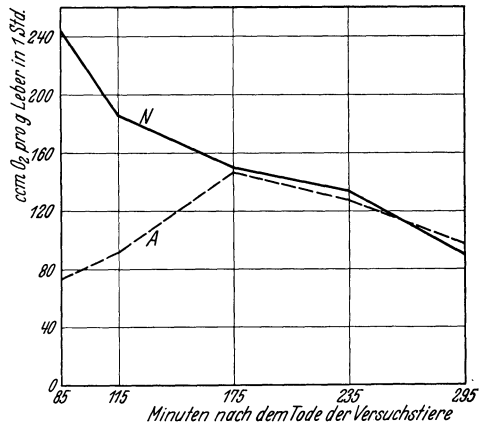


Abb. 17. O₂-Verbrauch der überlebenden Leber eines normalen (N) und eines mit Allylformiat vergifteten Meerschweinchens (A) (WARBURG-Methode). 2 Stunden nach der intraperitonealen Vergiftung wurde die Leber entnommen, in feine Platten geschnitten, in CO₂-Schnee kurze Zeit eingefroren, homogen verrieben, etwa 100 mg in 5 ccm Ringerlösung zur Untersuchung verwendet.

Wenngleich bei diesen Versuchen nicht darauf vergessen werden darf, daß bei dem beschriebenen Effekt sicherlich auch der Umstand mitspielt, daß es nach der Entfernung des Giftes durch die Verdünnung des Organes in RINGER-Lösung zu einem Wegfall der Atmungshemmung kommt, so scheint uns durch diese Versuche der Kreis unserer Beweisführung geschlossen, da die von uns geforderte Zunahme des O_2 -Verbrauches des geschädigten Gewebes in der „Erholungsphase“ durch direkte Messung an der überlebenden Zelle selbst nachgewiesen werden konnte.

IV. Gewebsinsuffizienz als Folge gestörter Sauerstoffdiffusion.

Die große Bedeutung des Sauerstoffes für die normale Funktion unserer Gewebe hat man schon seit langem erkannt; da viele Kranke mit Herzfehlern cyanotisch aussehen, hat man an Störungen in der Sauerstoffzufuhr gedacht; nichts lag näher als die Stauungslunge dafür verantwortlich zu machen; so wollte man sowohl die Cyanose als auch viele andere Begleiterscheinungen eines inkompensierten Herzfehlers auf eine mangelhafte Sauerstoffversorgung des arteriellen Blutes beziehen; die Enttäuschung war daher groß, als man sich bei Arterienpunktionen von der Unrichtigkeit dieser Annahme überzeugen mußte; nur in den wenigsten Fällen ist das arterielle Blut eines inkompensierten Herzfehlers wirklich reduziert, während es in den meisten Fällen normale Beschaffenheit oder nur einen geringen Grad von Sauerstoffmangel erkennen läßt; die Cyanose hat daher in vielen Fällen mit einer Störung des arteriellen Blutes nichts zu tun, es handelt sich vielmehr um den Ausdruck einer hochgradigen Blutverlangsamung in der Peripherie.

Beim Studium des Asthma cardiale begegnet uns eine Eigentümlichkeit; während sonst das arterielle Blut bei der Passage der Peripherie etwa 30% seines Sauerstoffes verliert, fehlt dieses Verhalten im Asthma cardiale-Anfall; gelegentlich strömt das venöse Blut fast arterialisiert aus der Ader. Ähnliche paradoxe Erscheinungen kamen bei manchen Formen von Nephritis und bei der Pneumonie zur Beobachtung; solche Befunde waren für uns der Anlaß, sich für Blutgeschwindigkeit in solchen Fällen zu interessieren; die Barriere der Capillaren muß aufgegangen sein oder es muß sich um Öffnung von derivatorischen Gefäßen handeln, sonst könne man sich schwer die geringe Sauerstoffausnützung des arteriellen Blutes erklären; jedenfalls war dadurch das Interesse für irgendeine Störung im Sauerstoffgehalt etwas in den Hintergrund gerückt.

In weiteren Studien versuchten wir die Untersuchungen von HILL und MEYERHOF über den Muskelstoffwechsel auf die Pathologie zu übertragen; die Analyse des Sauerstoffverbrauches bei Herzkranken zeigt Eigentümlichkeiten, die uns sonst nur beim Sauerstoffmangel bekannt sind; der Sauerstoffverbrauch ist nicht am höchsten während der Arbeit, sondern im Anschluß daran, wenn sich der Muskel erholen soll; da sich dabei Störungen im Milchsäurestoffwechsel ergaben, so dachten wir an eine Stoffwechselstörung, die dem Organismus eines inkompensierten Herzfehlers eigentümlich sein müßte; der naheliegende Gedanke, daß dafür in erster Linie ein Sauerstoffmangel verantwortlich zu machen wäre, schien in die Ferne gerückt, weil gleichzeitige Untersuchungen des arteriellen Blutes normale Verhältnisse ergaben; wir rechneten viel zu sehr mit dem Axiom, daß normaler Sauerstoffgehalt im arteriellen Blute gleichbedeutend ist mit normaler Sauerstoffversorgung der Gewebe.

Eine wesentliche Klärung dieses ganzen Fragekomplexes brachte das Studium der serösen Entzündung, das unser Verständnis für Permeabilitätsprobleme läuterte; ursprünglich nahmen wir die Wand der Capillaren als ein semipermeables Häutchen an, das allen Anforderungen der Diffusion ideal gerecht wird; eine Änderung dieser Membran unter krankhaften Bedingungen erschien uns zunächst für den Stoffwechsel nicht von Bedeutung; seitdem wir aber wissen, daß diese Membran den Charakter der Semipermeabilität verlieren kann und Eiweiß unter pathologischen Bedingungen aus dem Blute in die Gewebe übertritt, lernten wir die Bedeutung dieses Faktors für Störungen im Stoffwechsel kennen; ebenso wie sich daraus Störungen für den Durchtritt von Nahrung und umgekehrt für den Abtransport von Stoffwechselschlacken ergeben, kann eine Änderung der Membranfunktion auch für den Gasdurchtritt nicht gleichgültig sein; dort wo es entweder durch eine Imbibition der Capillarwand mit Eiweiß zu einer Verdickung gekommen ist, oder sich durch Einlagerung von Plasma zwischen Gewebszellen und Capillare Distanzierungen entwickelt haben, die die Gewebe den Sauerstoff führenden Capillaren entrücken, besteht die Gefahr einer schlechten Sauerstoffversorgung und damit auch einer Unterfunktion; das Wesentliche eines solchen Zustandes sehen wir hauptsächlich darin, daß trotz normaler Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes und trotz normaler Capillarverteilung der Sauerstoff nicht in entsprechender Weise zu den Gewebszellen gelangen kann; hier von einer inneren Erstickung der Gewebe zu sprechen, erscheint außerordentlich einleuchtend.

Die Möglichkeiten, daß es zu einer Erstickung von Geweben kommt, sind verschiedene; die leichtest verständliche Form ist das Fehlen von Sauerstoff in der atmosphärischen Luft oder die Verminderung der Sauerstoffspannung, wie sie bei der Bergkrankheit in Betracht kommt; die zweite Möglichkeit besteht, wenn in den Wegen, die zur Lunge führen, Hindernisse auftauchen; die dritte Möglichkeit ist in Schädigungen der Lunge zu suchen, so daß Sauerstoff nicht in die Blutbahnen gelangen kann und dementsprechend reduziertes Blut im arteriellen System fließt; auch der Mangel an aktionsfähigem Hämoglobin als Sauerstoffträger kann im Prinzip zu einer Erstickung führen; dasselbe ist anzunehmen, wenn sich in den zuführenden Blutgefäßen funktionelle oder wirkliche Hindernisse auftürmen; als einen neuen Faktor möchten wir die Unfähigkeit der Capillarwände, Sauerstoff durchzulassen, ansehen; wir haben es nicht notwendig, hier nur an funktionelle Störungen der Capillarwand zu denken, da es auch durch histologische Methoden gelungen ist, greifbare Veränderungen der Capillaren festzustellen. Ein länger anhaltender Zustand dieser Art kann im Herzen zu einer Myokarditis führen; die Histologie gestattet uns, teils von akuten, teils chronischen Formen zu sprechen; beiderlei Zustände gehen mit einer Schädigung der Herzfunktion einher.

VI. Transmineralisation und vegetarische Kost¹.

Von

HANS KAUNITZ-Wien.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	218
I. Einleitung	229
II. Welche Veränderungen ihres Mineralgehaltes zeigen die Gewebe bei Erkrankungen?	229
1. Gewebs- und Blutanalysen	229
2. Bilanzversuche	236
III. Regulationsmechanismen des Mineralstoffwechsels	247
1. Zentralnervöse Einflüsse	247
2. Die Leber	248
3. Inkretdrüsen	248
4. Weitere Faktoren	254
IV. Der Mechanismus des Zustandekommens und die wahrscheinlichen Folgen der Transmineralisierung	254
1. Die elektrostatische Theorie	254
2. Bedeutung von Capillarschäden	257
3. Mögliche Folgen der Transmineralisierung	258
a) K und PO ₄ -Verluste und Muskelarbeit	258
b) Na-Überwiegen und trübe Schwellung	258
V. Einfluß der Kost auf die Transmineralisierung	259
1. Gewebsanalysen	260
2. Mineralbilanzen bei Na-Belastung	262
a) Kochsalz	262
b) Versuche mit NaHCO ₃	268
VI. Über die Wirkungen von vegetarischer Kost auf den Gesunden	274
1. Nährwert	275
2. Eiweißumsatz	276
3. Kohlehydrate und Fett	278
4. Vitamingehalt	279
5. Wasserhaushalt	280
6. Mineralstoffwechsel	280
7. Magen-Darmtrakt	284
8. Blutgefäße und Blutdruck	285
VII. Einfluß vegetarischer Diät auf den N- und Mineralhaushalt bei Kranken	286
1. Bilanzversuche	286
2. Veränderungen der Faeces und der Darmgase durch vegetarische Diät	302
3. Hemmung der Transmineralisierung	304
VIII. Klinische Erfahrungen mit vegetarischer Kost	308
IX. Schluß	316
X. Anhang: Methodik	320

¹ Aus der I. Medizinischen Klinik der Wiener Universität.

Literatur.

- ACHARD, LÉVY et PACU: Le potassium du sang et des sérosités dans les cirrhoses éthyliques et chez les cardio-rénaux. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 784 (1931).
- ALBU: Der Stoffwechsel bei vegetarischer Kost. Z. klin. Med. **43**, 75 (1901).
— Die vegetarische Diät. Leipzig: Georg Thieme 1902.
- AMBARD: Physiologie des reins. Paris: Masson & Cie. 1931.
- ARMENTATO, BENTSÁTH, BÉRES, RUSZNYÁK u. SZENT-GYÖRGYI: Über den Einfluß von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Capillaren. Vitamin P. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1325.
- ARON u. KLINKE: Biochemie des Wachstums. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk, Bd. 3, S. 81. Jena: Gustav Fischer 1936.
- ASCHAM: The influence of bulk in the diet upon fecal calcium and phosphorus. J. Nutrit. **3**, 411 (1931).
- AUSTIN and SUNDERMANN: Studies of serum electrolytes. V. Urinary électrolyte excretion in pneumonia. J. clin. Invest. **7**, 333 (1929).
- BANSI: Das Verhältnis des Natriums zur Chloridausscheidung im Harn im Verlauf der croupösen Pneumonie. Klin. Wschr. **1936 II**, 1592.
- BAUER, R.: Über die Heilwirkung intravenös injizierter Leberextrakte bei hypochlorämischer Urämie. Med. Klin. **1935 I**, 380.
- BAYER: Über den Einfluß bestimmter Kostart im Tierversuch. I. Mitt. Einfluß auf den Blutdruck. Z. exper. Med. **59**, 157 (1928).
- BECKMANN: Leber- und Mineralhaushalt. I. Mitt. Die Wasser- und Ionenabgabe der normalen Leber an das Hepaticablut. Z. exper. Med. **59**, 76 (1928).
— Leber- und Mineralhaushalt. II. Mitt. Die Wasser- und Ionenabgabe der normalen Leber an das Blut, die Lymphe und die Galle. Dtsch. Arch. klin. Med. **160**, 63 (1928).
— Leber- und Mineralhaushalt. III. Mitt. Die Wasser- und Ionenabgabe der Leber an das Blut und die Lymphe, nach Verschuß der Gallenwege. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 309 (1929).
— Leber- und Mineralhaushalt. V. Mitt. Die Wasser- und Ionenabgabe der Leber an das Blut bei Blockierung des Reticuloendothels und nach Cholesterinfütterung. Z. exper. Med. **67**, 175 (1929).
— Die Störungen des Mineralhaushaltes bei Leberschädigungen. Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **1929**, 482.
— Leber- und Mineralhaushalt. Klin. Wschr. **1930 I**, 49.
- BEIGLBÖCK u. FALITSCHKEK: Erscheint in der Z. klin. Med. **1937**.
- BENEDICT: The determination of uric acid. J. of biol. Chem. **54**, 233 (1922).
- BERNARD, CLAUDE: Lecons sur les physiol. et les altérations pathol. de l'organisme, Tome 2, p. 167. 1888.
- BERG, RAGNAR: Über den Einfluß des Mineralstoffwechsels auf den Eiweißstoffwechsel. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 249.
— Die Bedeutung des Säuregehaltes der Nahrung für den Eiweißbedarf. Berl. klin. Wschr. **1919 I**, 348.
— Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel. Leipzig 1931.
— Praktisch wichtige Ernährungsfragen. Hippocrates, Bd. 6, S. 45. 1935.
— Über den Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Med. Klin. **1935 II**, 917, 947.
- BERTHIER: Variations du potassium du tissu cellulaire au cours des oedèmes rénaux. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 894, 895 (1929).
- BICKEL: Zit. nach EIMER, l. c. Nr. 1.
- BING: Über den Einfluß von CO₂, Cl, PO₄-Ionen auf die Oxydationsvorgänge im Tierkörper. Biochem. Z. **113**, 210 (1921).
- BIRCHER-BENNER: Vegetabile Heilkost. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 1, S. 109. Wien und Berlin: Urban & Schwarzenberg 1933.
— Rohkost-Kuren und ihre Indikationen. Ther. Gegenw. **1934**, H. 8.
— Diätetische Erfahrungen und ihre Perspektiven. Hippocrates, Bd. 5, S. 3. 1935.
— Kurze Begründung meiner Ernährungstherapie. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1095.
- BIRCHER-REY: Naturgemäße Ernährung und Eiweißstoffwechsel. Hippocrates, 1936. H. 20.

- BLABOCK and MORRIS: The experimental production of chloride retention by means of pneumococcal and other infections. *J. of Path.* **42**, 329 (1936).
- BLUM: Über die Rolle von Salzen bei der Entstehung von Ödemen. *Verh. Kongr. inn. Med.* **26**, 122 (1909).
- Le rôle du sel dans les nephrites. Paris: Masson et Cie. 1931.
- et GRABAR: Teneur des organes en Na et Cl dans l'urémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 717 (1929).
- BLUMENFELD: Zit. nach MEYER-BISCH, l. c. Nr. 2.
- BOLLER: Über die Behandlung verschiedener Magenkrankheiten mit Vitamin A. *Z. klin. Med.* **130**, 163 (1936).
- BOLLER: Erscheint demnächst.
- BROWN: The mineral content of human, dog and rabbit skin. *J. of biol. Chem.* **68**, 729 (1926).
- The mineral content of human skin. *J. of biol. Chem.* **75**, 789 (1927).
- BRUMANN: Der Einfluß der Ernährung auf den Stoffumsatz. III. Mitt. Der Einfluß des Kaliums auf den Stoffumsatz in Ruhe und Arbeit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 589 (1934).
- BÜRGER u. GRAUHAN: Über postoperativen Eiweißzerfall, I. *Z. exper. Med.* **27**, 97 (1922).
- — Über postoperativen Eiweißzerfall, II. Die postoperative Azoturie. *Z. exper. Med.* **35**, 16 (1923).
- BUGLIA: Über die physikalisch-chemischen Änderungen der Muskeln während der Ermüdung. *Biochem. Z.* **6**, 158 (1907).
- BUNGE, v.: Physiologie des Menschen. Leipzig: F. C. W. Vogel 1905.
- CAJORI: Some nutritive properties of nuts; their proteins and content of water-soluble vitamines. *J. of biol. Chem.* **43**, 583 (1920).
- CALHOUN, CULLEN and HARRISON: Studies in congestive heart failure. VII. The effect on the potassium content of skeletal muscle. *J. clin. Invest.* **9**, 405 (1930).
- PILCHER and HARRISON: Studies in congestive heart failure. VIII. The effect of the administration of dibasic potassium phosphate on the potassium content of certain tissues. *J. clin. Invest.* **9**, 693 (1930).
- CASPARI u. GLÄSSNER: Ein Stoffwechselverbrauch an Vegetarianern. *Z. diät. u. physik. Med.* **7**, 475 (1904).
- CELLINA: Zit. nach KLINKE. Mineralstoffwechsel. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 493. 1936. — *Arch. di Sci. biol.* **14**, 368 (1930).
- CHABANIER, LOBO-ONELL, GASTRO-GALHARDO et LÉLU: Action du traumatisme sur la répartition du chlore et du sodium entre le sang et les tissus et sur l'équilibre acide-base. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **17**, 1145 (1935).
- CONDORELLI: Das elektrolytische Gleichgewicht des Blutes. Einfluß des Zentralnervensystems. *Z. klin. Med.* **56**, 76 (1927).
- CRAMER: Über die Beziehung der Kleidung zur Hauttätigkeit. *Arch. f. Hyg.* **10**, 231 (1890).
- DAVENPORT, DAVENPORT and RANSON: Chemical studies of muscle contracture. IV. Changes in phosphorus, nitrogen and fat produced by tetanus toxin. *J. of biol. Chem.* **87**, 295 (1930).
- DENNSTEDT u. RUMPF: Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschiedener menschlicher Organe in der Norm und in Krankheiten. *Z. klin. Med.* **58**, 84 (1906).
- DUJARDIN-BEAUMETZ: Zit. nach FRIEDBERGER, l. c. Nr. 2.
- DURIG: Moderne Ernährungsfragen. Wien: Moritz Perles 1921.
- Ernährungsprobleme. Wien u. Leipzig: Hölder-Pichler-Tempsky 1929.
- EIMER: Kochsalzarme Ernährung und Magensaftsekretion. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 997.
- Ernährungs- und Diätprobleme. *Erg. Med.* **17**, 41 (1931). Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg.
- Indikationen der Rohkosternährung. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 203.
- Rohkost und Sport. *Z. Ernährung* **3**, 193 (1933).
- Rohkost als Ernährungs- und Diätproblem. *Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg* **69 I** (1934).
- u. BARTELS: Der Einfluß der Ernährung auf die Oxalsäureausscheidung und den Kolloidschutz des Harns beim Menschen. *Z. klin. Med.* **122**, 1 (1932).
- u. PAUL: Der Eiweißstoffwechsel unter Rohkost bei gleichzeitigem sportlichem Training. *Z. exper. Med.* **81**, 703 (1932).

- EIMER u. VOIGT: Rohkoststudien. I. Mitt. Der Einfluß der Rohkost auf den Wasser- und Kochsalzhaushalt des Gesunden. *Z. exper. Med.* **69**, 679 (1930).
- ELIAS u. KAUNITZ: Zur Lehre des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel. VIII. Mitt. Über den Eiweißgehalt der Leber bei Sauerstoffmangel und seine Beeinflussung durch Dextrosezufuhr. *Z. exper. Med.* **92**, 430 (1933).
- u. LAUB: Zur Lehre des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel. IX. Mitt. Der Rest-N und seine Fraktionen in der Leber bei Sauerstoffmangel. Beeinflussung durch Dextrosezufuhr. *Z. exper. Med.* **92**, 436 (1933).
- EMBDEN: Über die Bedeutung der Phosphorsäure für die Muskeltätigkeit und Leistungsfähigkeit. *Med. Klin.* **1919 II**, 732.
- u. GRAPE: Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Phosphorsäureausscheidung. *Z. physiol. Chem.* **113**, 107 (1921).
- u. SCHMITZ: Über Steigerung der Leistungsfähigkeit durch Phosphatzufuhr. *Z. physiol. Chem.* **113**, 67 (1921).
- EPPINGER: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917.
- Die O₂-Versorgung des normalen und pathologischen Gewebes. *Erg. inn. Med.* **51**, 185 (1936).
- FALTITSCHKE, KAUNITZ u. POPPER: Über seröse Entzündung. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1105, 1147.
- KAUNITZ u. POPPER: Infektion und Intoxikation. *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 225, 265.
- — — Die seröse Entzündung. Wien: Julius Springer 1935.
- KISCH u. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufs. Berlin: Julius Springer 1924.
- LASLO u. SCHÜRMEYER: Über die mutmaßlichen Ursachen der Unökonomie im Herzfehlerorganismus. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2231.
- ERNST u. CZIMBER: Die Bindungsart des Wassers im Muskel. *Pflügers Arch.* **228**, 683 (1931).
- u. CZÜES: Untersuchungen über Muskelkontraktion. IX. Permeabilität und Tätigkeit. *Pflügers Arch.* **223**, 663 (1929).
- u. FRICKER: Permeabilität und Ionenkonzentration bei der Muskelregung. *Pflügers Arch.* **234**, 399 (1934).
- u. SCHEFFER: Untersuchungen über Muskelkontraktion. VII. Die Rolle des Kaliums in der Kontraktion. *Pflügers Arch.* **220**, 655 (1928).
- u. TAKÁCS: Über die Rolle von Kaliumphosphat und Milchsäure bei der Muskelkontraktion. *Pflügers Arch.* **228**, 690 (1931).
- FALTA: Neue Probleme des Wasserstoffwechsels. *Wien. klin. Wschr.* **1926 I**, 205, 243.
- Die Erkrankungen der Blutdrüsen. MOHR-STAEHLINS Handbuch, Bd. 4/2, S. 1035. Berlin: Julius Springer 1927.
- FISCHER, L.: Über Ernährung und Gefäßsystem. *Z. Ernähr.* **2**, 1 (1932).
- Über die wissenschaftliche und klinische Bedeutung der modernen Rohkostbewegung. *Med. Klin.* **1932 I**.
- FOELDES: A new approach to dietetic-therapie in epilepsy, eclampsia of pregnancy and infancy, migraine, angina pectoris, bronchial asthma, allergie diseases, gout, essential hypertension, pernicious anemia, polycythemia, acne vulgaris, nervous and psychici disturbances, constitutional changes, aging etc. *Metabolism of water and minerals and its disturbances*. Boston: Richard G. Badger 1933.
- FØLLING: *Skand. Arch. Physiol.* (Berl. u. Lpz.) **61**, 23 (1930).
- FORSTER: Versuche über die Bedeutung der Aschebestandteile in der Nahrung. *Z. Biol.* **9**, 357 (1873).
- FRIEDBERGER: Untersuchungen zur Hygiene des täglichen Lebens. II. Mitt. Über den Einfluß der Kochdauer bei der Zubereitung auf den Wert der menschlichen Nahrung. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 1017, 1069.
- Die Bedeutung der Rohkost. *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **1928**, 156, 183.
- FÜRTH, v.: Übersicht über die quantitative Zusammensetzung des Muskels. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. zu Bd. 4—6, S. 197. Jena: Gustav Fischer 1934.
- GÄNSSLEN: Einfluß veränderter Nahrung auf den peripheren Gefäßabschnitt. I. Fleischkost und vegetabilische Kost. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 786.
- GAMBLE, ROSS and TISDALL: The metabolism of fixed base during fasting. *J. of biol. Chem.* **57**, 633 (1928).

- GELLHORN: Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer 1929.
- Austausch der Zellstoffe. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Ergänzungswerk Bd. 1, B, S. 797. Jena: Gustav Fischer 1933.
- GERSON, HERMANNSDORFER u. SAUERBRUCH: Zit. nach GERSON, Diättherapie der Lungentuberkulose. Leipzig u. Wien: Deuticke 1934.
- GICKLHORN: Protoplasma (Berl.), zahlreiche Aufsätze 1929—1935.
- u. KELLER: Elektive Vitalfärbungen als histo-physiologische Methode bei Wirbellosen. Arch. exper. Zellforsch. **1**, 506. Jena: Gustav Fischer 1925.
- GLASS: Untersuchungen über die experimentelle Chlorverarmung, ihre Folgen und die Ursache des Dechlorurationsstodes. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Dechlorurationsurämie und der eiweißschützenden Wirkung des Kochsalzes.) Z. exper. Med. **82**, 776 (1932).
- GLATZEL: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel des Nierenkranken. I. bis III. Mitt. Z. exper. Med. **84**, 635 (1932); **86**, 103 (1933); **88**, 454 (1933).
- Zur Frage des Kochsalzbedürfnisses und seiner Beziehungen zum Mineralstoffwechsel. I. bis III. Mitt. Z. exper. Med. **90**, 59 (1933); **92**, 653 (1934); **93**, 179 (1934).
- Über Alkaliversuche nach Natrium- und Kaliumzufuhr. Z. exper. Med. **93**, 666 (1934).
- Untersuchungen über die Ursachen des Kochsalzbedürfnisses. Klin. Wschr. **1935 II**, 1741.
- Kochsalz als Krankheitsursache. Hippocrates, Bd. 6, S. 443. 1935.
- Warum sinkt der Chlorgehalt des Blutserums nach dem Essen? Klin. Wschr. **1936 I**, 555.
- u. MECKE: Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel des Nierenkranken. IV. Mitt. Die Mineralausscheidung des Gesunden bei längerdauernder Zufuhr äquivalenter Mengen von KCl und NaCl. Z. exper. Med. **91**, 504 (1933).
- — Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel des Nierenkranken. V. Mitt. Die Mineralausscheidung des Nierenkranken bei längerdauernder Zufuhr äquivalenter Mengen von KCl und NaCl. Z. exper. Med. **91**, 523 (1933).
- u. SCHMITT: Das Säurebasengleichgewicht im Blut nach Kochsalzzufuhr. Z. exper. Med. **94**, 370 (1934).
- GRAFE: Moderne Probleme der Krankenernährung. Med. Klin. **1934 I**, 497.
- Fortschritte in der Pathologie der Ernährung. Verh. Ges. Verdgskrkh. 12. Tagg **87** (1934).
- GROSS: Zit. nach MEYER-BISCH: BETHE-BERGMANN'S Handbuch, Bd. 16/2, S. 1517.
- GROTE: Die ungesalzene Diät. Schweiz. med. Wschr. **1931 I**, 53.
- Diätetik bei Herz- und Gefäßkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1350.
- GRÜNBAUM: Zit. nach MEYER-BISCH: BETHE-BERGMANN'S Handbuch, Bd. 16/2, S. 1536.
- GRÜNER u. SCHICK: Chlorstoffwechsel und Körpergewicht im Scharlach. Z. klin. Med. **67**, 352 (1909).
- GÜNTHER: Über Fortschritte in der Diättherapie. Med. Klin. **1931 I**, 48.
- HABS: Stoffwechseluntersuchungen an Rohköstlern. Klin. Wschr. **1932 I**, 715.
- HADEN and ORR: The effects of inorganic salts on the chemical changes in the blood of the dog after obstruction of the duodenum. J. exper. Med. **39**, 321 (1924).
- — The sodium content of the blood of the dog after experimental intestinal obstruction. J. exper. Med. **41**, 119 (1925).
- HARRISON: Failure of the circulation. Baltimore 1935.
- PILCHER and ERVING: The potassium content of skeletal and cardiac muscle. J. clin. Invest. **8**, 325 (1930).
- HAWK, MILLER, FOWLER and REHFUSS: The gastric response to foods. VII. The response of the normal human stomach to vegetable prepared in different ways. Amer. J. Physiol. **51**, 332 (1921).
- HEISLER u. MORO: Zit. nach EIMER, l. c. Nr. 2.
- HERBST: Beiträge zur Physiologie des Stoffwechsels im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung einiger Mineralstoffe. Jb. Kinderheilk. **76**, 40 (1912).
- HEUBNER: Mineralstoffe des Tierkörpers. BETHE-BERGMANN'S Handbuch, Bd. 16/2, S. 1416. Berlin: Julius Springer 1931.
- Stickstoffausnutzung und Stickstoffbilanz der Nahrungsmittel im Darm. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **45**, 420 (1933).
- HEUPKE: Das Eindringen der Fermente in künstliche Membranen. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1934**, 66.

- HEUPKE: Der Eiweißverbrauch in der Großstadt. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **47**, 404 (1935).
 — Therapie der Mangelkrankheiten auf biologischer Grundlage. Med. Welt **1935**, Nr. 30.
 — Eindringen und Wirkungen von Verdauungsfermenten in Zellen der pflanzlichen Nahrungsmittel. Med. Klin. **1935 II**.
 — Die kolloidchemischen Vorgänge bei der Bereitung des Sauerbratens und beim Kochen des Fleisches. Arch. Verdgskrkh. **57**, 244 (1935).
 — Die Bedeutung des Obstes für den Gesunden und Kranken. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 1077.
 — u. THIEL: Untersuchungen über die Ausnutzung von Rohkost. Arch. Verdgskrkh. **52**, H. 1 (1932).
- HINDHEDE: Eiweißminimum bei saurer und basischer Nahrung. Z. Ernährung **1**, 145 (1931).
 — Der Eiweißbedarf des Menschen. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 722.
 — Hygienical diet. Acta med. scand. (Stockh.) **59**, Suppl., 34, 75 (1934).
 — Kostformen. Hippocrates, Bd. 6, S. 36. 1935.
 — Gesundheit durch richtige und einfache Ernährung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935. Gekürzte deutsche Ausgabe von LOTHAR MEYER.
- HINSBERG: Über den Einfluß von Phosphat auf den Sauerstoffverbrauch bei der Arbeit. Z. exper. Med. **59**, 262 (1928).
- HITZENBERGER: Über Störungen des Bewußtseins bei Kreislaufkranken infolge Sauerstoffmangels. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 865.
- HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl. Leipzig: Wilh. Engelmann 1926.
 — Über die Bedeutung der Kalium-Ionen für den Muskeltonus. Pflügers Arch. **221**, 478 (1929).
- HOCHFELD: Zit. nach ZONDEK, l. c. Nr. 1.
- HOFF, F.: Blut und Mineralstoffe. HIRSCHFELD-HITTMAIRS Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2/2. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- HOFFMANN and POST: The influence of mineral metabolism upon nephrotic edema. J. clin. Invest. **12**, 613 (1933).
- HOLOBUT: Les changements de perméabilité des membranes cellulaires du muscle et leur effets biologiques. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 1230 (1929).
- HOPF: Chemisch-physikalische Untersuchungen über den menschlichen Schweiß. Arch. f. Dermat. **171**, 301 (1935).
- HÖSSLIN, v.: Zit. nach MEYER-BISCH: BETHE-BERGMANN'S Handbuch, Bd. 16/2, S. 1536.
- ILSHÖFER: Versuche über Ernährung mit vegetabilischer Rohkost bei geistiger und körperlicher Arbeit. Arch. f. Hyg. **96**, 102 (1926).
- JAFFA: Zit. nach FRIEDBERGER, l. c. Nr. 2.
- JANSEN: Was ist an der Ernährungslehre vom Basenüberschuß. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1798.
- JAPPELLI: Zit. nach SIEDEK und ZUCKERKANDL, l. c. Nr. 2.
- JOHN: Growth on an synthetic ration containing small amounts of sodium. J. of biol. Chem. **77**, 1 (1928).
- JOOS u. MECKE: Mineralbilanz bei einer Natriumbicarbonatalkalose. Arch. f. exper. Path. **174**, 687 (1934).
- JUNG: Über den Mineralstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung von Kochsalz und Calcium. Schweiz. med. Wschr. **1930 II**, 1028.
- JUNGMANN u. MEYER: Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. f. exper. Path. **73**, 49 (1913).
- KANAI: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von vegetabilischer Nahrung in rohem und gekochtem Zustand auf die Oxydationslage des Körpers. Z. exper. Med. **89**, 131 (1933).
- KATASE: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931.
- KAUNITZ: Über die Veraschung von organischem Material mit Salpetersäure. Mikrochem. **20**, 104 (1936).
 — Seröse Entzündung als Ursache der Veränderungen des Mineralgehaltes in Herz, Leber und Gehirn bei O₂-Mangel durch Luftverdünnung. Erscheint Z. exper. Med. **1937**.
 — Mineralstoffwechsel bei seröser Entzündung. Z. klin. Med. **131** (1937).

- KAUNITZ u. KREN: Mineralstoffwechsel im postoperativem Zustand. *Z. klin. Med.* **131** (1937).
- u. LEINER: Darmgase bei gemischter und vegetarischer Kost. *Erscheint Klin. Wschr.* 1937.
- — Über die rectale Aufnahme von Kohlensäure und Sauerstoff und deren Wirkungen auf den Stoffwechsel. *Erscheint Z. klin. Med.* 1937.
- u. SCHÖBER: Über die Veränderungen der elektrostatischen Kräfte im Gewebe bei seröser Entzündung. *Z. klin. Med.* **131** (1937).
- u. SELZER: *Erscheint demnächst Z. exper. Med.*
- KEINING u. HOPF: Die vegetativen Dermatosen. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 1036.
- — Über die diätetische Beeinflussung des Mineralhaushaltes. *Ärztl. Rdsch.* **19**, 1 (1931).
- — Gesichtspunkte für den Kochsalzersatz in den Indikationsgebieten der ungesalzenen Diät. *Med. Welt* **1933**, Nr 21.
- — Die Bedeutung des Mineralsalzeinflusses für die pathogenetische Beurteilung der Hauttuberkulose. *Dermat. Wschr.* **1934 II**, 1397.
- — Über die Beziehungen zwischen Haut- und inneren Krankheiten. *Dermat. Wschr.* **101**, 1414 (1935).
- KELLER, R.: Die Elektrizität in der Zelle, 3. Aufl. Mährisch-Ostrau: Kittl 1933.
- Der elektrische Faktor der Nierenarbeit. Mährisch-Ostrau: Kittl 1934.
- Die Kaliumgruppe. *Med. Klin.* **1934 I**, 358.
- Die Nierenrinde als Speicher. *Biochem. Z.* **268**, 336 (1934).
- Chemische und elektrische Eigenschaften des Bindegewebes. *Biochem. Z.* **278**, 447 (1935).
- Der elektrische Faktor der Ernährung. Berlin: S. Karger 1936.
- KELLER u. KLEPETAR: Getrennte Analyse der Lebergewebe zur Kennzeichnung der Elektrostruktur. *Biochem. Z.* **273**, 180 (1934).
- KESTNER: Die Ernährung des Menschen als Ganzes. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 161, S. 945. Berlin: Julius Springer 1930.
- KISCH: Der Kalium- und Calciumspiegel des Gesamtblutes bei Ödembildung im Tierversuch. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1085.
- KLEWITZ u. HABS: Die Rohkost. Berlin: Elsner 1931.
- KLINKE: Der Mineralstoffwechsel. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1931.
- KLODT: Kochsalzersatzmittel bei Nieren- und Kreislaufstörungen. *Med. Klin.* **1936 I**, 145.
- KÖNIG: *Zit. nach NOTHMANN*, l. c. Nr. 2.
- KORANYI, v.: Erklärung des Erfolges kochsalzärmer Ernährung bei der Nierenwassersucht. *Arch. Verdgskrkh.* **42**, 247 (1928).
- Grenzen und Methoden der therapeutischen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* **1928**, 297, 342.
- Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1929.
- KOSTYTSCHEW u. ELIASBERG: Über die Form der Kaliumverbindungen im lebenden Pflanzengewebe. *Z. physiol. Chem.* **111**, 228 (1920).
- KRAMER and TISDALL: A clinical method for the quantitative determination of potassium in small amounts of serum. *J. of biol. Chem.* **46**, 339 (1921).
- — A simple technique for the determination of Calcium and Magnesium in small amounts of serum. *J. of biol. Chem.* **47**, 475 (1921).
- KRAUS, v.: Insuffizienz des Kreislaufapparates, eingeschlossen die der gesamten Flüssigkeitsverteilung im Organismus. *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Bd. 4, S. 1191. Herausgegeben von KRAUS u. BRUGSCH. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.
- KRÖTZ: Theoretische und praktische Grundlagen der Diätbehandlung mit sauren und alkalischen Kostformen. *Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1788.
- KRYŃSKA u. WITANOWSKI: Über die Durchlässigkeit des Herzmuskels für Natrium- und Kaliumionen. *Acta Biol. exper. (Warszawa)* **6**, 53 (1931). *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **69**, 137 (1933).
- KUSCHINSKY: Über das Verhalten von Kalium und Calcium im Blut des Hundes beim Histaminshock. *Z. exper. Med.* **64**, 563 (1929).
- LASLO: Phosphatstoffwechsel und Kreislaufregulation. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1932**, 116.
- LESCHKE: *Zit. nach KORANYI*, l. c. Nr. 2.
- LEULIER et POMMÉ: Sur les taux du potassium musculaire à l'état normal et dans quelques affections neurologiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 743 (1932).

- LEULIER et POMMÉ: Recherches sur le potassium musculaire. Presse méd. **1934 II**, 1353.
- POMMÉ et BERNARD: Sur le taux de potassium musculaire dans quelques affections neurologiques. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1413 (1933).
- LOEB, J.: Dynamik der Lebensvorgänge. Boston 1905.
- The similarity of the action of salts upon the swelling of animals membranes and of powderes colloids. J. of biol. Chem. **31**, 343 (1918).
- The stoichiometrical character of the action of neutral salts upon swelling of gelatin. J. of biol. Chem. **34**, 77 (1918).
- The influence of electrolytes upon the osmotic pressure of gelatin solutions. J. of biol. Chem. **35**, 497 (1918).
- LOEB, ATCHLEY and STAHL: The rôle of sodium in adrenal insufficiency. J. amer. med. Assoc. **104**, 2149 (1935).
- LOISELEUR: Modifications physico-chimiques du sang au cours de l'hyperchlorémie expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 711 (1934).
- Mécanisme de modifications physico-chimiques du sang, consécutives à la résorption de produits d'hystolyse. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 962 (1934).
- LUTHLEN: Das gegenseitige Kationenverhältnis bei verschiedener Ernährung und bei Säurevergiftung. Arch. f. exper. Path. **68**, 209 (1912).
- Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung und bei Vergiftungen. Arch. f. exper. Path. **69**, 365 (1912).
- LUNDIN: J. metabol. Res. **7**, 259, 327 (1926).
- MACH et SCICLOUNOFF: L'hyperchorémie provoquée. Étude de la rechloruration des hypo-chlorémiques. Presse méd. **1936 I**, 431.
- MAGNUS-LEVY: Der Mineralstoffwechsel in der klinischen Pathologie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1909**, 15.
- Natriumbicarbonat- und Kochsalzödeme. Z. klin. Med. **90**, 287 (1921).
- MAINZER: Zur Kritik der sog. Mineralsalztherapie. Klin. Wschr. **1929 II**, 1666.
- u. RACHMILEWITZ: Z. klin. Med. **112**, 175 (1929).
- MALTEN: Rohkostdiät. Münch. med. Wschr. **1927 I**, 1051; **1927 II**, 1760.
- MARKEES: Einfluß kochsalzärmer Ernährung auf die Entzündung. Klin. Wschr. **1935 I**, 260.
- MCCOLLUM: Zit. nach NOTHMANN: Dtsch. med. Wschr. l. c.
- and VÖGTLIN: On the relation of the tetany to the parathyroid gland and to calcium metacolsime. J. of exper. Med. **11**, 118 (1909).
- MENDEL: Rohobstkuren. Klin. Wschr. **1924 I**, 624.
- MEYER-BISCH: Verdauungsorgane und Wasser- und Mineralstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1755.
- Umsatz der Alkalichloride. BETHE-BERGMANN'S Handbuch, Bd. 16/2, S. 1517. Berlin: Julius Springer 1931.
- MICHAELIS: Die Permeabilität von Membranen. Naturwiss. **14**, 33 (1926).
- MILLER: Potassium in animal nutrition. I. Influence of potassium on urinary sodium and chlorine excretion. J. of biol. Chem. **55**, 45 (1923).
- Potassium in animal nutrition. II. Potassium in its relation of the growth of young rats. J. of biol. Chem. **55**, 61 (1923).
- Potassium in animal nutrition. V. Influence of potassium on urinary and fecal excretion of sodium, chlorine, calcium and phosphorus. J. of biol. Chem. **70**, 593 (1926).
- MITCHEL and WILSON: The selective absorption of potassium by animal cells. J. of Physiol. **4**, 45 (1924).
- MOND u. NETTER: Über die Regulation des Natriums durch den Muskel. Pflügers Arch. **230**, 42 (1932).
- MORACZEWSKI, v.: Stoffwechseluntersuchung bei Carcinom und Chlorose. Z. klin. Med. **33**, 385 (1897).
- Über die Ausscheidung der Harnbestandteile bei Fieberbewegungen. Virchows Arch. **155**, 11 (1899).
- MORAWITZ u. NONNENBRUCH: Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 8, S. 256. Jena: Gustav Fischer 1925.
- MÜLLER, v.: Über die Diätetik. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 1.
- MYRBÄCK: Zur Methodik der Calcium- und Phosphorbestimmung in kleinen Blutmengen. Z. physiol. Chem. **148**, 197 (1925).

- NETTER: Die Stellung des Kaliums im Elektrolytssystem des Muskels. Pflügers Arch. **234**, 680 (1934).
- NEUSCHLOSZ: Die physikalische Chemie des Muskels. BETHE-EMBDENS Handbuch, Bd. 8/1, S. 124. Berlin: Julius Springer 1925.
- Untersuchungen über die Kaliumbindung in der Kammermuskulatur und ihre Bedeutung für die Herzfunktion. Pflügers Arch. **213**, 19 (1926).
- u. TRELLES: Über die Bedeutung der K-Ionen für den Tonus des quergestreiften Skelettmuskels. II. Mitt. Über die Menge und Bindungsweise des Kalium im quergestreiften Muskel unter normalen und pathologischen Bedingungen. Pflügers Arch. **204**, 374 (1924).
- NOORDEN, v.: Über Obstkuren und über Rohkost. Ther. Gegenw. **69**, 289 (1928).
- Alte und neuzeitliche Ernährungsfragen. Berlin: Julius Springer 1931.
- Über antiphlogistische, kochsalzarme Kost bei Entzündung von Schleimhäuten. Wien. med. Wschr. **1933 I**, 8.
- Betrachtungen über entzündungswidrige Kost. Klin. Wschr. **1934 I**, 507.
- Allgemeine praktisch-wichtige Ernährungsfragen. Med. Klin. **1934 I**, 825, 859.
- NOTHAAS: Einfluß von Phosphat- und Kreatinzufuhr auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Med. Klin. **1932 I**, 297.
- NOTHMANN: Die Bedeutung der Rohkost für die Ernährung des gesunden und kranken Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1626.
- Weitere Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei der Salyrgandiose. Arch. exper. Path. **172**, 402 (1933).
- OEHME: Die Abhängigkeit des Wasser-Salzbestandes des Körpers vom Säurebasenhaushalt und vom physiologischem Ionengleichgewicht. Klin. Wschr. **1923 II**, 1410.
- Der Wasser-Salzbestand des Menschen in Beziehung zum Säurebasenhaushalt. Arch. f. exper. Path. **104**, 115 (1924).
- Mineralstoffwechsel und Ernährung. Zbl. inn. Med. **1931**, 978.
- OISTRACH: Die Rolle des Chlors und des Natriums in der Pathogenese des Ödems. Monogr. Astrachan. staatl. med. Inst. **4** (1935). Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **84**, 671 (1936).
- OSBORN u. MENDL: Zit. nach NOTHMANN, l. c. Nr. 2.
- PAPCKE: Erythemereitschaft und Mineralhaushalt. Arch. f. Dermat. **168**, 476 (1933).
- PARHON et CAHANE: C. r. Soc. Biol. Paris **95**, 425 (1926).
- PICHLER: Zustandformen des Kalium im Zentralnervensystem und ihre Abhängigkeit von dessen Erregungslage. Arch. f. exper. Path. **175**, 85 (1934).
- PICK: Wasser- und Mineralstoffwechsel in ihren Beziehungen zu Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1926**, 125, 171.
- u. MAUTNER: Über die durch Shockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. med. Wschr. **1915 II**, 1141.
- — Über die durch Shockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen. II. Das Verhalten der überlebenden Leber. Biochem. Z. **127**, 72 (1922).
- u. MOLITOR: Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Arch. f. exper. Path. **97**, 317 (1923).
- PILCHER, CALHOUN, CULLEN and HARRISON: Studies in congestion heart failure. V. The potassium content of skeletal muscle obtained by biopsy. J. clin. Invest. **9**, 191 (1930).
- POPPER: Seröse Hepatitis. Erscheint Z. klin. Med. **1937**.
- PORGES: Über Coma hypochloreaemicum. Klin. Wschr. **1932 I**, 186.
- POTZ: Bakteriologische Stuhluntersuchungen bei einer Ernährung mit rohen Vegetabilien. Arch. f. Hyg. **96**, 122 (1926).
- QUAGLIARIELLO: Contento in Na, K, Ca e Mg of suero musculare e del suo ultrafiltrato. Amer. J. Physiol. **90**, 181 (1929).
- RAAB u. FRIEDMANN: Ernährung und Gefäßsystem. Klin. Wschr. **1936 II**, 1159.
- RAPPAPORT: Mikrochemie des Blutes. Wien: Haim 1935.
- REDTENBACHER: Z. d. k. u. k. Ges. d. Ärzte Wiens **1850**, 373.
- REISS: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.
- REYNOLDS u. SPIEGEL: Beiträge zum Studium des vegetativen Nervensystems. XIV. Mitt. Über die Wirkung von Stichverletzungen des Corpus striatum und seiner Nachbarschaft auf die Diurese. Z. exper. Med. **70**, 504 (1930).
- RIABUSCHINSKY: Einfluß der Darreichung von Phosphaten per os auf die Arbeitsfähigkeit und den Gaswechsel. Z. exper. Med. **72**, 20 (1930).

- RICHARDS, GODDEN and HUSBAND: The influence of variations in the sodium-potassium ratio in the nitrogen and mineral metabolism of the growing pig. II. *Biochemie J.* **21**, 971 (1927).
- RIETSCHL: Zit. nach MAASS. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie. Ergänzungswerk III, S. 257.
- ROBERT: Die kochsalzfreie Ernährung und ihre klinisch wichtigsten Indikationen. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 492.
- ROBERTSON and DOYLE: Intestinal stasis in low mineral diets. *J. Nutrit.* **9**, 553 (1935).
- RÖHMANN: Über die Ausscheidung der Chloride im Fieber. *Z. klin. Med.* **1**, 513 (1880).
- RÖSE: Vierjährige Ernährung an der Grenze des Eiweißmindestbedarfs. *Z. exper. Med.* **94**, 579 (1934).
- u. BERG: Über die Abhängigkeit des Eiweißbedarfs vom Mineralstoffwechsel. *Münch. med. Wschr.* **1918 II**, 1011.
- RÖSSLE: Gibt es Schädigungen durch Kochsalzinfusionen? *Klin. Wschr.* **1907 II**, 1165.
- Entzündungen der Leber. *Handbuch der pathologischen Anatomie*, Bd. 5/1, S. 243. Berlin: Julius Springer 1930.
- Über die Veränderungen in der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. *Virchows Arch.* **291**, 1 (1933).
- RUBNER: Alte und neue Irrwege auf dem Gebiete der Volksernährung. *Naturwiss.* **1929 II**, 907.
- Über neuere Strömungen in der Krankenernährung. *Z. ärztl. Fortbildg* **28**, 413, 451, 479, 519, 548 (1931).
- RÜHL: Über Gefäßinsuffizienz. *Arch. f. exper. Path.* **148**, 24 (1930).
- Über Störungen der Sauerstoff-Diffusion durch die Kapillarwandungen und ihre Beeinflußbarkeit durch Strophanthin. *Arch. f. exper. Path.* **164**, 695 (1932).
- RUGE: *Wien. Accad.* **44** (1862). Zit. nach SCHEUNERT, l. c. Nr. 1.
- RUMPF: Weitere Untersuchungen über Polyneuritis und die chemischen Veränderungen gelähmter und degenerierter Muskeln. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **79**, 158 (1904).
- SAILLE: Über den Einfluß der vegetarischen Ernährung auf den Blutdruck. *Med. Klin.* **1930 I**, 929.
- SALKOWSKI: Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze. *Virchows Arch.* **53**, 209 (1871).
- SALOMON: Neue Ideen über diätetische Behandlung von Krankheiten. Buenos-Aires: Ateneo 1934.
- SCHAAF u. ORMONDT: Versuche über Einfluß einer kochsalzarmen Diät, besonders ihren Einfluß auf die Haut. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1932**, 148. Zit. *Kongresszbl. inn. Med.* **66**, 25 (1932).
- SCHADE: *Physikalische Chemie in der inneren Medizin*, 3. Aufl. Dresden: Theodor Steinkopf 1923.
- SCHALL u. HEISLER: *Nahrungsmitteltabelle*. Würzburg 1912.
- SCHEUNERT: Verdauung der Wirbeltiere. 4. Gase des Enddarmes. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 5, S. 196. Jena: Gustav Fischer 1925.
- Die physiologische Bedeutung der Rohkost. *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **1928**, 166, 183.
- SCHITTENHELM: Über Rohkost und ihre Verdauung in der Krankenküche. *Med. Klin.* **1928 II**, 1654.
- ERHARDT u. WARNAT: Über den Kalium- und Calciumgehalt von Blut und Organen des Kaninchens und des Hundes und seine Veränderungen beim sensibilisierten und anaphylaktischen Tier. *Z. exper. Med.* **58**, 662 (1928).
- SCHMIDT, A.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Funktionsprüfung des Darmes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **61**, 280 (1898).
- SCHMITZ: Mineralstoffwechsel und Ernährung. *Z. ärztl. Fortbildg* **31**, 301 (1934).
- SCHOLTZ: Über den Kaliumgehalt des Blutserums bei kardialer Stauung und nach Ödem-ausschwemmung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 90 (1933).
- H. G.: Über Änderungen des physikalischen Zustandes von anorganischen Bestandteilen des Serums durch gegenseitige Beeinflussung. *Biochem. Z.* **231**, 135 (1931).
- SCHOORL: Experiments on rats about the part of sodium in metabolism. *Proc. roy. Acad. Amsterd.* **37**, 239 (1934).

- SCHORSTEIN: Elektronegativität und Reduktionskraft von Fischkiemen in reversibler und irreversibler Narkose. *Protoplasma* (Berl.) **19**, 41 (1933).
- SCHWENKENBECHER u. SPITTA: Über die Ausscheidung von Kochsalz und Stickstoff durch die Haut. *Arch. f. exper. Path.* **56**, 284 (1907).
- SEEGAL u. KHORAZO: Anaphylaxis in the white rate an influenced by diet. *Arch. f. Path.* **7**, 827 (1929).
- SHUGA: Zit. nach REMY u. MÜLLER. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2338.
- SIEDEK: Über Einfluß therapeutischer Maßnahmen auf den Na, Cl und K-Stoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1043.
- u. ZUCKERKANDL: Über das Verhältnis der Natrium- zur Chlorausscheidung im Harn. II. Mitt. Der NaCl-Quotient bei Icterus catarrhalis. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 567.
- — Über das Verhältnis der Natrium- zur Chlorausscheidung im Harn. III. Mitt. Der Na/Cl-Quotient bei Entzündungen und kardialen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1137.
- — Über das Verhältnis der Natrium- zur Chlorausscheidung im Harn. IV. Mitt. Die Bedeutung des Na/Cl-Quotienten im Harn beim „VOLHARDSCHEN“ Wasserversuch. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1428.
- SMITH and SMITH: Inorganic salts in nutrition. X. Electrolyt balance in the serum of rats receiving a diet deficient in inorganic constituents. *J. of biol. Chem.* **107**, 681 (1934).
- STEPP: Die praktische Bedeutung der Rohkost. *Verh. Ges. Verdgskrh.* **1928**, 175.
- Die Bedeutung der Vegetabilien für die Ernährung. *Med. Welt* **1931**, Nr 24.
- STERN: Ernährung und Transmineralisation in der Haut. *Arch. f. Dermat.* **164**, 573 (1932).
- STÖHR: Über den Einfluß mehrwöchiger, extrem kochsalzärmer Ernährung auf die Harn- und Blutbestandteile und das Blutvolumen beim gesunden Menschen. *Z. exper. Med.* **95**, 55 (1934).
- STRAUB: Über den Einfluß des Kochsalzes auf die Eiweißzersetzung. *Z. Biol.* **37**, 527 (1899).
- Probleme des Mineralhaushaltes und der Ernährung. *Karlsbad. ärztl. Vortr.* **11**, 481 (1930).
- Mineralsalztherapie. *Ther. Gegenw.* **76**, 289 (1935).
- STRAUSS: Zur Behandlung und Verhütung der Nierenwassersucht. *Ther. Gegenw.* **1903**, 193.
- Ernährungsreformen und Diätotherapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 689.
- SÜSSKIND: Kritische Betrachtungen zur Rohkosternährung des Gesunden. *Arch. Verdgskrh.* **45**, 364 (1929).
- SUGIMOTO: Nebenniere und Elektrolytstoffwechsel. I. bis IV. Mitt. *Fol. endocrin. jap.* **8**, 2, 6, 11, 23 (1932). Zit. nach *Kongreßzbl.* **69**, 204, 205 (1933).
- Über den Einfluß von Insulin und Pituitrin auf den K-, und Ca-Gehalt des Serums und Skelettmuskels. *Fol. endocrin. jap.* **8**, 31 (1932). Zit. nach *Kongreßzbl.* **70**, 268 (1933).
- THADDEA: Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- THANNHAUSER: Ernährungsfragen. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 269.
- TOKAY: Über die Wirkung von Stichverletzungen des Corpus striatum auf die Molenausscheidung mit dem Harn. *Z. Neur.* **136**, 47 (1931).
- TSUKUDA: Über den Einfluß des Stiches vom zentralen Nervensystem auf die anorganischen Substanzen des Blutserums. *Okayama-Igakkai-Zasshi* (jap.) **43**, 2731 (1931). Zit. nach *Kongreßzbl.* **65**, 751 (1932).
- URBACH: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. *Arch. f. Dermat.* **156**, 73 (1928).
- URECHIA, BENETATO et RETEZEANU: Le potassium sanguin apres extirpation des glandes surrénales. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 439 (1935).
- VEIL: Über die Bedeutung intermediärer Veränderungen im Chlorstoffwechsel beim Normalen und beim Nierenkranken. *Biochem. Z.* **91**, 267 (1918).
- VELDEN, VAN DEN: Zit. nach KORANYI, l. c. Nr. 2.
- VOLHARD: Sparsame und sachgemäße Behandlung Nierenkranker. Berlin 1927.
- Niere und ableitende Harnwege. *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 6/1 u. 2. Berlin: Julius Springer 1931.
- WAELSCH u. KITTL: Über die Bindung des Kalium im Serum beim normalen und diabetischen Menschen. *Kolloid-Z.* **68**, 342 (1934).
- u. BUSZFIN: Die Bewegungen der Mineralstoffe zwischen Blutkörperchen und Plasma und die Grundformen der Permeation. *Z. physiol. Chem.* **234**, 27 (1935).

- WENDT, v.: Mineralstoffwechsel. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Bd. 8, S. 183. Jena: Gustav Fischer 1925.
- WERTHEIMER: Zit. nach KELLER, l. c. Nr. 1.
- WIDAL and JAVAL: Bull. Soc. mèd. Hôp. Paris **26**, 6, 733, 1001 (1903). Zit. nach MEYER-BISCH, l. c. Nr. 1.
- WIECHOWSKI: Zit. nach KELLER, l. c. Nr. 1.
- WILLI: Vegetabile Rohkost und animalische Kost im Selbstversuch. Dtsch. Arch. klin. Med. **168**, 156 (1930).
- ZONDEK: Die Elektrolyte. Berlin: Julius Springer 1927.
- u. BENNAT: Zit. nach ZONDEK, l. c.
- ZUNTZ u. MÄDER: Zit. nach MEYER-BISCH, l. c. Nr. 1.

I. Einleitung.

Durch EPPINGER und RÖSSLE wurde gezeigt, daß Störungen der Capillarpermeabilität, besonders solche, die zum Durchtritt von Serumeiweiß durch die Membran führen, bei der Pathogenese vieler Erkrankungen eine hervorragende Rolle spielen. In der Monographie „Die seröse Entzündung“ (EPPINGER, KAUNITZ und POPPER) haben wir zu zeigen versucht, daß Capillarschäden das Zusammenspiel jener physikalischen Kräfte (z. B. onkotischer Druck, hydrostatischer Druck, Plasmaviscosität, Diffusion, Osmose, elektrostatische Potentialdifferenzen) arg hemmen, die für den Ablauf des normalen Gewebstoffwechsels von Bedeutung sind. Da die Veränderungen der elektrostatischen Kräfte (R. KELLER) der direkten Messung leicht zugänglich sind, haben wir uns besonders mit den Störungen dieser im Experiment beschäftigt und fanden dabei *charakteristische Änderungen im Mineralgehalt der Parenchyme bei seröser Entzündung*.

Die nachfolgenden Ausführungen sollen zu zeigen versuchen, daß diese *charakteristische „Transmineralisierung“* auch *klinisches Interesse* in Anspruch nehmen darf. Wir wollen uns bemühen, den *Mechanismus des Zustandekommens* und die *Folgen dieser Mineralstoffwechselstörungen* aufzuklären, ganz besonders aber soll die Frage aufgeworfen werden, ob es möglich und von klinischer Bedeutung ist, dieser *Transmineralisierung der Gewebe durch Verabreichung vegetarischer Kost entgegenzuwirken*.

II. Welche Veränderungen ihres Mineralgehaltes zeigen die Gewebe bei Erkrankungen?

1. Gewebs- und Blutanalysen.

Für die Frage, wie weit der Mineralgehalt einer bestimmten Kostform für die Wirkung, die dieser Diät zugeschrieben wird, von Bedeutung ist, muß zunächst untersucht werden, ob es Zustände gibt, bei denen eine Verschiebung der Mineralstoffe im Organismus besteht, die sich deutlich von der Norm unterscheidet. Es liegt nämlich der Gedanke nahe, daß viele Wirkungen, z. B. vegetabilischer Kostformen, die beim Kranken im Gegensatz zum Gesunden zu erkennen sind, vielleicht dadurch zustande kommen, daß durch die Verabreichung solcher Kostformen eine durch die Erkrankung bewirkte Transmineralisierung zur Norm zurückgeführt werden kann. Man hat vielfach versucht, die Transmineralisierung durch genaue Blutanalysen zu erfassen und hat dabei eigentlich, wenn man von ganz schweren Störungen absieht, wie etwa dem Coma diabeticum,

der Tetanie, der sog. „Salzmangelurämie“, dem anaphylaktischen Shock und einigen anderen Zuständen, keine sicheren Aussagen machen können, weil das Blut auch in Hinblick auf die Zusammensetzung seiner Mineralstoffe von ganz außerordentlicher Konstanz ist. Uns schien es daher von Bedeutung, zu untersuchen, ob Gewebsanalysen in dieser Hinsicht nicht viel aufschlußreicher sind.

Bei der Beschäftigung mit diesem Problem fanden wir zunächst bei *ersticken-*
den Meerschweinchen ganz bestimmte Veränderungen des Mineralgehaltes; wir haben die durchschnittlichen Werte dieser Untersuchungen in Tabelle 1 zusammengefaßt. Es hatte sich uns, da wir nicht so sehr auf den Gesamtgehalt der einzelnen Mineralstoffe Wert legten, sondern das

Tabelle 1. Äquivalentquotient K/Na und K/Ca in Herz und Leber bei normalen und geschädigten Tieren (Meerschweinchen).

Behandlung	Zahl der untersuchten Tiere	Organ	Mittelwert	
			K/Na	K/Ca
Normale Tiere	29	Herz	1,03	62
Erstickende Tiere	28	Herz	0,76	29
Diphtherietoxinvergiftung	6	Herz	0,78	25
Normale Tiere	32	Leber	1,19	74
Erstickende Tiere	19	Leber	0,76	35
Allylformiatvergiftung. (Akute Leberatrophie)	2	Leber	0,28	4

Der K/Na- und K/Ca-Quotient ist bei normalen Tieren weitaus am höchsten. Dieser Umstand zeigt, daß die Organe der geschädigten Tiere relativ mehr Na und Ca und weniger K enthalten als die gesunden.

konstant, es enthält das Parenchym der Organe wesentlich mehr K als das Blut oder das Bindegewebe, was sich besonders dann schön zeigen läßt, wenn man z. B. wie KELLER und KLEPETAR eine getrennte Analyse von Leberparenchym und Bindegewebe vornimmt; in unseren Untersuchungen haben wir darauf verzichtet und die Gewebe nur so gut wie möglich von dem anhaftendem Blut gereinigt. Es ergibt sich jedenfalls aus der Tabelle 1, daß der *Gehalt an Na und Ca im Vergleich zum K im Herzen und in der Leber bei den erstickenden Tieren deutlich erhöht ist*. Gegen diese Untersuchungen ließe sich vielleicht einwenden, daß es sich um schwer geschädigte Tiere handelte (die Tiere wurden allerdings noch vor dem Tode dem O₂-armen Raum entnommen und sofort der Untersuchung zugeführt) und daß deshalb so große Ausschläge zustande kommen. Wir haben darum in einer weiteren großen Versuchsreihe (Tabelle 2), bei Tieren, die 3 Tage an *Sauerstoffmangel durch Luftverdünnung gelitten hatten*, die gleichen Untersuchungen an Gehirn, Leber und Herz wiederholt, zum Vergleich wurden Tiere untersucht, die ganz unter den gleichen Bedingungen bloß ohne Luftverdünnung gehalten worden waren. Auch hier ergab sich entsprechend den Erwartungen, die wir nach EPPINGERS Untersuchungen über den Sauerstoffbedarf des normalen und des pathologischen Gewebes hatten (s. später), daß eine *deutliche Verschiebung des Na und Ca zuungunsten des K* stattgefunden hatte, während das Cl sich nicht wesentlich

gegenseitige Verhältnis des Na, K und Ca zueinander im Gewebe hervorheben wollten, als zweckmäßig erwiesen, die Verhältniszahl K/Na bzw. K/Ca bezogen auf ihr Atomgewicht anzugeben, da man auf diese Weise das Überwiegen des einen oder des anderen Elementes vergleichsweise besonders deutlich erkennen kann. Der absolute Gehalt der Gewebe an Na, K und Ca ist bekanntlich bei normalen, frisch getöteten Tieren lediglich

änderte und auch beim Mg in diesem Fall keine eindeutigen Resultate erzielt wurden. Auch bei anderen Vergiftungen (Tabelle 1) konnte ein ganz ähnliches Verhalten gefunden werden, z. B. im Herzen von Tieren, die mit *Diphtherietoxin* vergiftet worden waren, ganz besonders aber in der Leber von Meerschweinchen, bei denen es POPPER gelungen war, durch intraperitoneale Allylformiatvergiftung eine *akute Leberatrophie* zu erzeugen, war ein ganz enormes Überwiegen des Na und des Ca gegenüber dem K festzustellen.

Die Untersuchungen an den Tieren, bei denen wir durch *Sauerstoffmangel* eine *seröse Entzündung* erzeugt hatten (man versteht darunter im Sinne EPPINGERs und RÖSSLES, wie bekannt, den Durchtritt von Plasmaeiweiß durch die Capillarmembran), ergab also eine Gegensätzlichkeit in dem Verhalten des Natrium und Kalium zueinander in dem Sinne, daß die Parenchyme bei dem Zustand der serösen Entzündung an Kalium verarmen, während ihr Na- und Ca-Gehalt zunimmt. Es ergab sich nun die Frage, ob auch bei anderen Zuständen, die mit seröser Entzündung einhergehen, besonders beim Menschen, derartige Veränderungen auftreten und ob ein ähnlicher Gegensatz wie zwischen dem Na und K vielleicht auch zwischen anderen Mineralstoffen besteht.

Am längsten bekannt sind wohl die Veränderungen der Gewebe bei Ödem; bei diesen Zuständen hat man schon vor längerer Zeit erkannt (EPPINGER, VOLHARD), daß eine Anreicherung der Gewebe mit Cl stattfindet; erst mit dem Fortschreiten der Analysentechnik konnte man dann feststellen, daß beim Ödem auch eine ganz besondere Na-Vermehrung im Gewebe auftritt, ein Umstand, der wegen der hydropigenen Eigenschaft des Na sogar als Ursache des Ödems angesprochen wurde (WIDAL, STRAUSS u. v. a.). Aber auch bei anderen Zuständen konnten Na-Anhäufungen im Gewebe festgestellt werden. CHABANIER fand z. B., daß ein geschädigter Kaninchenmuskel vielmehr Na enthält

Tabelle 2. Mineralgehalt bei je 31 Meerschweinchen nach 3tägigem Hunger und 3tägigem Hunger und Unterdruck (entsprechend 6000 m Höhe) (Mittelwerte).

Organ		mg-%			Äquivalentquotient	
		K	Na	Ca	K/Na	K/Ca
Leber	Hunger	337	133	6,7	1,47	47
	Unterdruck	266	137	13,1	1,12	20
Gehirn	Hunger	366	156	15,8	1,36	23
	Unterdruck	341	170	20,6	1,16	16
Herz	Hunger	278	133	6,8	1,21	40
	Unterdruck	290	166	7,4	1,01	38

Die Äquivalentquotienten K/Na und K/Ca sinken nach Unterdruck ab, es hat also eine Verschiebung des K gegenüber dem Ca und Na zuungunsten des K stattgefunden.

Tabelle 3. Aschenanalysen in der Kaninchenhaut.

Kaninchen Nr.	Normale Haut				„Arthus-Haut“			
	K	Na	Ca	Äquivalentquotient K/Na	K	Na	Ca	Äquivalentquotient K/Na
I	128	149	6,6	0,50	140	287	15,4	0,26
II	90	100	8,8	0,52	100	190	7,9	0,33

Der Na-Gehalt in der „Arthus-Haut“ ist doppelt so hoch, wie der der normalen Haut des gleichen Tieres.

als ein gesunder, wir selbst konnten in gemeinsamen Untersuchungen mit SCHÖBER zeigen, daß die normale Haut eines Kaninchens nur halb so viel Na enthielt wie die Haut des gleichen Tieres, in der ein „ARTHUSSches Phänomen“, also eine Entzündung hervorgerufen worden war. Vom Cl wiederum wurde besonders bei vielen Formen der Nephritis (VOLHARD, BLUM) gezeigt, daß es im Gewebe in weit über das normale Maß hinausgehender Menge enthalten ist.

Auch vom K ergeben sich viele Anhaltspunkte dafür, daß eine ganze Reihe von Erkrankungen mit einer Verminderung des K-Gehaltes der Gewebe einhergehen. RUMPF fand in degenerierten Muskeln den K-Gehalt herabgesetzt, DENNSTEDT und RUMPF beobachteten eine Verminderung des K-Gehaltes kranker Herzen. Diese Untersuchungen wurden besonders durch HARRISON, PILCHER u. a. weiter ausgeführt und vollauf bestätigt; HARRISON, PILCHER und CALHOUN machten im besonderen die wichtige Feststellung, daß der ödematöse Muskel an K verarmt. Sehr interessant sind auch die Angaben von LEULIER und POMMÉ, die bei Kaninchen, bei denen sie den N. ischiadicus durchschnitten hatten, ein deutliches Absinken des K-Gehaltes der betroffenen Muskulatur feststellten; im Anschluß daran studierten diese Autoren den Muskel-K-Gehalt von Menschen mit Poliomyelitis, M. Parkinson, Polyneuritis usw. und fanden ihn ebenfalls deutlich vermindert. Auch bei starker Arbeit nimmt im übrigen der K-Gehalt des Muskels deutlich ab, das zeigten die Befunde von MITCHELL und WILSON sowie die von CALHOUN der den K-Gehalt des ermüdeten Skelettmuskels um 20% gegen die nicht ermüdete Seite absinken sah; auch die Befunde von ERNST und seinen Mitarbeitern, auf die wegen ihres großen theoretischen Interesses noch später einzugehen sein wird, zeigen diese Tatsache, sie beweisen übrigens, daß bei der Ermüdung neben dem K-Verlust ein Eintritt von Na in den Muskel zustande kommt. Auch MOND und NETTER fanden, daß der normale Muskel für Na undurchlässig ist, während der ermüdete reichlich Na enthält. Ähnlich wie der Muskel scheint sich in dieser Hinsicht das Gehirn zu verhalten; dafür sprechen neben unseren Befunden die von PICHLER, der starke Schwankungen des K-Gehaltes des Gehirnes z. B. in der Narkose auftreten sah. In Übereinstimmung mit diesen in Parenchymen erhobenen Befunden zeigte BERTHIER, daß der Gehalt des an und für sich K-armen, dem Blut in seinem Verhalten nahestehenden Bindegewebes, bei Ödem an K zunimmt.

Daß das Ca die Neigung zeigt, sich in geschädigten Geweben abzulagern, ist eine alte Erfahrungstatsache, auch unsere Ergebnisse zeigen durchwegs nicht nur relativ im Vergleich zum K, sondern auch absolut ein Ansteigen des Ca auch bei akuten Schäden; besonders zu verweisen ist auf die Ergebnisse bei der experimentellen Leberatrophy (Tabelle 1), bei der eine ganz gewaltige Zunahme des Ca in der Leber gefunden wurde; auch PARHON und CAHANE fanden im übrigen nach Nervendurchschneidung bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Zunahme des Ca in der Muskulatur. Recht kompliziert werden, wie wir noch zeigen werden, die Ergebnisse beim Ca deswegen, weil das Verhalten des Ca weitgehend davon abhängt, ob es im Blut in dissoziierter oder nicht dissoziierter Form vorliegt.

Das Verhalten der PO_4 scheint Ähnlichkeiten mit dem des K zu haben; v. MORACZEWSKI fand zumindest schon vor langer Zeit eine Verminderung der PO_4 bei vielen Erkrankungen, DAVENPORT, DAVENPORT und RANSON stellten

besonders einen PO_4 -Verlust des vergifteten Muskels fest, auch die später zu besprechenden Verhältnisse im Blut und bei Bilanzversuchen lassen es als sicher erscheinen, daß die PO_4 ähnlich wie das K bei sehr vielen Erkrankungen im Gewebe in verminderter Menge angetroffen wird.

Obzwar, wie wir erwähnt haben, Analysen des Blutes für unsere Fragestellung deswegen nicht allzuviel aussagen, weil die Zusammensetzung des Blutes eine außerordentlich konstante ist und, wie wir wissen, selbst stärkere Veränderungen des Mineralgehaltes der Parenchyme sich im Blute nicht bemerkbar machen müssen, sind viele Befunde immerhin interessant. Zum besseren Verständnis muß allerdings vorausgeschickt werden, daß das Blutplasma in bezug auf seinen Mineralgehalt sehr oft sozusagen als das Negativ des Gewebes aufgefaßt werden muß, da, wie auf S. 255 ausgeführt werden soll, ein Zuwachs an Mineralstoffen im Gewebe einem Verlust im Blut und umgekehrt entsprechen kann.

Unter diesen Voraussetzungen sind viele Angaben der Literatur nach dem früher Vorgebrachten sehr gut verständlich. Vor allem scheint uns die Angabe von SCHITTENHELM interessant, der den K-Gehalt des Plasma im anaphylaktischen Shock stark ansteigen sah, während KUSCHINSKY, einer seiner Schüler, die gleiche Beobachtung beim Histaminshock machen konnte. Diese Angaben sind uns deshalb sehr wichtig, weil es sich dabei geradezu um Schulbeispiele einer generalisierten serösen Entzündung handelt (vgl. unsere Monographie) und wir von diesen Zuständen sicher wissen, daß sie mit K-Verlust im Gewebe einhergehen. Bei einem dieser Zustände, der dem anaphylaktischen und dem Histaminshock sehr ähnlich ist, nämlich dem Peptonshock, bei dem SCHIFF eine Vermehrung des Serum-K nachwies, fand LOISELEUR ein Absinken des Cl im Plasma, was auch die Vermutung nahe legt, daß das Cl bei diesem Zustand in das Gewebe abgewandert ist. Auch bei anderen Erkrankungen wurde eine Vermehrung des K-Gehaltes im Plasma festgestellt, z. B. bei Erkrankungen des Herzens und der Niere, sowie bei Erkrankungen der Leber besonders bei Cirrhosen (KISCH; SCHOLTZ; ACHARD, LEVY und PACU). Auch das Absinken des Plasma-Cl im Coma diabeticum (MEYER-BISCH), bei manchen Formen der Urämie und im postoperativen Shock, worauf später noch zurückzukommen sein wird, muß in den meisten Fällen durch die Abwanderung des Cl (und des Na) in die Gewebe erklärt werden.

Ein Kapitel für sich bilden die *Analysen menschlicher Leichen*, die zum Studium der Transmineralisation vorgenommen wurden. Leider haben diese Untersuchungen deshalb nur sehr beschränkten Wert, weil der Einfluß postmortalen Veränderungen nie mit Sicherheit festzustellen ist, weswegen wir auch auf unsere eigenen Untersuchungen nur sehr beschränkten Wert legen (Tabelle 4). Auch die meisten anderen Autoren, die sich mit Mineralanalysen menschlicher Leichen beschäftigt haben, kommen zu einem ähnlichen Resultat (vgl. z. B. LEMATTE, BOINOT und CAHANE). Den Untersuchungsergebnissen ist deshalb so wenig Wert beizumessen, weil sehr bald nach dem Tode die Differenzen im Mineralgehalt des Plasma und des Gewebes sich auszugleichen beginnen (THIERS), weshalb die gewonnenen Ergebnisse sehr weitgehend von der Zeit der Entnahme nach dem Tode und von der Temperatur, bei der die Leiche aufbewahrt wurde, abhängen. Wir haben deshalb in der Tabelle 4 immer die Zeit, die vom Tode bis zur Sektion verging, vermerkt. Aus den angegebenen Gründen kann nur

Tabelle 4. Mineralanalysen in menschlichen Leichenorganen.

Alter	Geschlecht	Diagnose	Organ	Zeit der Autopsie nach dem Tode	mg-%			Äquivalentquotient	
					K	Na	Ca	K/Na	K/Ca
62	+	Tumor ovarii	Lunge	20	133	208	3,9	0,37	33
72	+	Carcinoma maxillae	„	20	192	210	2,5	0,53	75
65	+	Angina pectoris	„	17	168	233	2,0	0,42	82
30	+	Unfall	„	22	162	241	9,9	0,39	16
—	—	Magenblutung	„	16	148	151	8,9	0,57	16
—	—	progr. Paralyse	„	28	109	179	5,8	0,35	18
54	+	Tumor cerebri	„	12	119	114	3,8	0,61	31
68	+	Tumor ventriculi	„	17	91	126	7,2	0,42	12
—	—	Pneumonia crouposa	„	10	144	219	10,4	0,38	14
—	—	„rote Anschoppung“	„	—	—	—	—	—	—
—	—	Pneumonia crouposa	„	14	104	121	4,6	0,50	22
—	—	„graue Hepatisation“	„	—	—	—	—	—	—
34	♀	Pneumonia crouposa	„	18	135	159	8,8	0,49	15
—	—	„	Leber	8	178	138	6,8	0,75	26
15	♂	Poliomyelitis	Gehirn	8	264	139	3,1	1,10	83
—	—	„	Rückenmark	8	127	140	9,6	0,53	13
47	+	Unfall	Leber	12	189	175	3,1	0,63	60
48	+	Gelbe Leberatrophie	„	15	290	546	9,0	0,31	31
74	♂	Lebercirrhose	„	3	203	103	6,6	1,14	3
—	—	Carc. duct. choledoch.	„	—	—	—	—	—	—
63	♂	Diabetes mellitus, Sepsis	„	3	63	36	13,7	0,79	5
—	—	Lebercirrhose	„	8	162	155	8,2	0,61	19
—	—	Agranulocytose	„	17	93	62	5,8	0,87	16
51	♀	Urämie	„	12	143	142	12,8	0,58	11
—	—	„	Art. carotis	12	96	103	15,5	0,54	8
—	—	„	Leber	3	216	130	7,9	0,96	27
—	—	„	rechter Ventrikel	3	198	109	4,2	1,05	46
34	♀	rote Leberatrophie	linker Ventrikel	3	252	114	6,9	1,29	36
—	—	„	Ventrikel	—	—	—	—	—	—
—	—	„	Gehirn	3	284	136	8,9	1,10	31
—	—	„	Nierenmark	3	184	137	9,7	0,78	18
—	—	„	Nierenrinde	3	212	162	8,2	0,76	25
70	♂	Coronarsklerose	Herz, linker Ventrikel	14	107	95	3,6	0,65	31
51	♂	Atherosklerose	Herz, linker Ventrikel	18	148	64	2,4	1,39	60
—	—	„	rechter Ventrikel	12	175	321	3,9	0,32	41
48	♀	Pulmonalsklerose	linker Ventrikel	12	226	404	4,8	0,32	46
—	—	„	Ventrikel	—	—	—	—	—	—
—	—	„	rechter Ventrikel	14	181	230	9,6	0,46	18
54	♂	Emphysema pulmon.	linker Ventrikel	14	302	152	8,6	1,16	31
—	—	„	Ventrikel	—	—	—	—	—	—
—	—	„	Gehirn	14	246	173	9,7	0,83	25
—	—	„	rechter Ventrikel	19	45	108	3,9	0,24	11
54	♀	Mitralstenose	linker Ventrikel	19	81	101	5,5	0,47	14
—	—	„	Ventrikel	—	—	—	—	—	—

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Alter	Geschlecht	Diagnose	Organ	Zeit der Autopsie nach dem Tode	mg-%			Äquivalentquotient	
					K	Na	Ca	K/Na	K/Ca
49	+♂	Nephritis chronica	rechter Ventrikel	13	68	147	4,4	0,27	15
			linker Ventrikel	13	75	71	3,7	0,61	20
44	+♂	Mitralvitium	rechter Ventrikel	17	167	177	5,4	0,55	30
			linker Ventrikel	17	267	223	6,6	0,70	40
45	♂	Urämie	rechter Ventrikel	—	134	179	11,8	0,43	12
			linker Ventrikel	—	354	328	21,7	0,63	16
—	—	Mitralvitium	rechter Ventrikel	—	87	327	10,0	0,15	8
			linker Ventrikel	—	159	104	8,4	0,99	18
—	+♂	Meningitis purulenta	Gehirn	12	127	209	9,8	0,35	12
—	+♂	Meningitis purulenta	„	14	281	230	12,1	0,71	23
34	+♂	Encephalomeningitis	„	18	210	229	5,2	0,53	39

ganz wenigen unserer Resultate eine gewisse Beweiskraft zuerkannt werden. Auffällig ist ein Fall von Poliomyelitis, der einen 15jährigen Knaben betraf. Hier wurde Leber, Gehirn und Rückenmark untersucht. Während die Leber und das Gehirn zeigen, daß ganz schwere postmortale Veränderungen noch nicht eingetreten sind, ergab die Untersuchung des Rückenmarks einen sehr niedrigen K/Na-Quotienten, also ein sehr deutliches Überwiegen des Na über das K; es war also Na in das Rückenmark eingedrungen, während es an K verarmt war. In diesem Falle, wie gesagt, glauben wir zu dem eben ausgesprochenen Schluß deshalb berechtigt zu sein, weil Leber und Gehirn relativ „normale“ Werte zeigten. Auch bei einzelnen Gehirnen von Menschen, die an Meningitis gelitten hatten, kann man wohl annehmen, daß schon während des Lebens eine Na-Anreicherung und K-Verarmung bestand, da die K/Na-Quotienten (wie übrigens auch die K/Ca-Quotienten) bei diesen Fällen ganz extrem niedrig lagen. Eine Enttäuschung für uns waren die Untersuchungen von Menschen, die an Pneumonien verstorben waren. Im Hinblick auf die längst bekannte NaCl-Armut des Harns bei Pneumonien hätten wir einen deutlichen Zuwachs an Na gegenüber den „normalen“ Lungen vermutet, im Mittel der Fälle ist das aber keineswegs der Fall; wir werden jedoch sehen, daß trotzdem die Annahme, daß bei Pneumonien NaCl ins Gewebe abwandert, völlig zu Recht besteht. Die außerordentlich niedrigen K/Na-Quotienten, die wir auch bei normalen Lungen gefunden haben, lassen es nämlich als wahrscheinlich erscheinen, daß dabei die postmortalen Veränderungen schon recht weit vorgeschritten waren. Recht gut zu verwerten sind die vergleichenden Untersuchungen an rechten und linken Ventrikeln, da bei diesen Untersuchungen angenommen werden kann, daß beide Herzhälften durch die postmortalen Veränderungen in gleicher Weise betroffen

wurden. In guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen HARRISONs und mit der Zusammenstellung KELLERs ergibt sich die Tatsache, daß der rechte Ventrikel fast immer einen viel niedrigeren K/Na- und K/Ca-Quotienten zeigt als der linke, besonders in den Fällen, in denen klinisch ein Versagen des rechten Herzens anzunehmen ist (Mitralfehler, Emphysem usw.); auf die absoluten K-, Na- und Ca-Werte legen wir, wie wir nochmals ausdrücklich betonen wollen, aus den angeführten Gründen nicht das mindeste Gewicht, die relativen aber scheinen uns Beachtung zu verdienen.

Wenn wir die eingangs aufgeworfene Frage beantworten, ob bei Erkrankungen eine Transmineralisation der Gewebe zustande kommt, so glauben wir, auf Grund des vorgebrachten Materials diese Frage ohne weiteres bejahen zu können. Dabei scheint bei der Transmineralisation ein ganz bestimmtes Prinzip in der Weise vorzuliegen, daß sich *die Mineralstoffe sozusagen in zwei Gruppen* teilen lassen; der einen gehören das Na, das Cl und der dissoziierte Teil des Ca an. Bei den Krankheiten verschiedenster Art wird diese Gruppe in vermehrtem Maße im Gewebe angetroffen, während das Blut eher daran verarmt. Zur anderen sind das K und die PO_4 zu zählen, ihr Gehalt ist in kranken Geweben vermindert, während sie im Blut, wie wir allerdings nur vom K ausführten, dann vermehrt sind. Auch die anderen Mineralstoffe (Mg, SO_4 , Fe usw.) ließen sich in diese Gruppe unterbringen, doch haben wir auf deren Besprechung verzichtet, da uns eigene Erfahrungen vorläufig noch ermangeln. Es ist interessant, daß die Gruppierung der Mineralstoffe, die wir soeben gegeben haben, in anderer Hinsicht schon längst bekannt ist, sie entspricht der bereits von FORSTER angegebenen Unterteilung in „Säfte-“ und „Gewebssalze“, ferner den von WIECHOWSKI, von GAMBLE ROSS und TISDALL, von WERTHEIMER u. a. gefundenen Gruppen, ganz besonders hat aber R. KELLER auf sie verwiesen.

2. Bilanzversuche.

Zur Entscheidung der Frage, ob Zusammenhänge zwischen der Transmineralisation im Gewebe bei Krankheiten und der Verabreichung bestimmter Kostformen bestehen, ist es von großer Bedeutung, ob sich die Gruppierung der Mineralstoffe, die wir eben beschrieben haben, auch bei der Untersuchung der Ausscheidungen von Erkrankten findet, d. h. also ob im Bilanzversuch bei kranken Menschen eine Vermehrung der K- und PO_4 -Ausscheidung einer verminderten Na-, Ca-, Cl-Ausscheidung gegenübersteht; nur dann könnte nämlich erwartet werden, durch Bilanzversuche Veränderungen des Mineralgehaltes der Gewebe durch Veränderung der Ernährung erfassen zu können. Manche Angaben der Literatur sind in dieser Hinsicht sehr aufschlußreich. Was das Cl betrifft, hat wohl als erster SALKOWSKI im Fieber eine verminderte Ausscheidung festgestellt, später hat dann eine Reihe von Autoren dieses Verhalten bestätigt (GRÜNER und SCHICK; RÖHMANN). Eine Reihe anderer Autoren (v. HÖSSLIN; GRÜNBAUM; BLALOCK und MORRIS) fanden dieses Verhalten bei verschiedenen experimentellen Fieberarten und nach der Injektion von Bakterien. Ein Schulfall ist wohl die Pneumonie, bei der die Verminderung der Cl-Ausscheidung auf dem Höhepunkt der Erkrankung allgemein bekannt ist. Von ganz besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhange die Untersuchungen von SIEDEK und ZUCKERKANDL über das Verhältnis der Na zur Cl-Ausscheidung; diese Autoren bestimmten zunächst das molekulare Ver-

hältnis von Na zur Cl-Ausscheidung bei normalen Menschen und fanden, daß dieser Quotient nur wenig von 1 abweicht. Sie schlossen deshalb mit vollem Recht, daß jedes Sinken des Quotienten einer Verminderung der Na-Ausfuhr entsprechen muß, wenn eine Cl-Mehrausfuhr ausgeschlossen werden kann. Auf diese Weise konnten die Autoren zunächst bei *Icterus catarrhalis*, also einer mit „seröser Entzündung“ einhergehenden Erkrankung zeigen, daß eine ganz besondere Verminderung der Na-Ausfuhr erfolgt, später bewiesen sie, daß dieses Verhalten bei vielen anderen Erkrankungen auftritt, bei denen seröse Entzündung besteht (*Pleuritis*, *Polyarthritis acuta*, *Endokarditis* usw.). Daß aber auch bei vielen anderen Krankheiten Na und Cl in verminderter Menge ausgeschieden wird, ist eine alte Erfahrung; EPPINGER hat schon vor langer Zeit die Verminderung der Cl-Ausscheidung bei Nierenerkrankungen beschrieben und sie schon damals mit einer Veränderung der verschiedenen Gewebe, nicht der Niere allein, in Zusammenhang gebracht. Auch bei Kreislaufkrankungen ist ein ähnliches Verhalten bekannt.

Untersuchungen, die sich mit der Ausscheidung des K bei Erkrankungen beschäftigen, sind nicht allzu zahlreich; außer den älteren Angaben von v. MORACZEWSKI und von GROSS, die beide eine auffallende Vermehrung der K-Ausscheidung im Fieber feststellten, und den Untersuchungen von HOFFMANN und POST, die bei der Ödembildung neben der positiven Na- und Cl-Bilanz eine negative K-Bilanz fanden, ist nicht viel bekannt; interessant sind ferner die berühmten Untersuchungen von GAMBLE, ROSS und TISDALL bei hungernden Kindern, die ebenfalls das gegensätzliche Verhalten der beiden Mineralgruppen erwiesen. Von großer Bedeutung scheinen uns weiter die Untersuchungen von LASLO zu sein, die zeigten, daß bei dekompensierten Herzkranken eine Mehrausscheidung von PO_4 stattfindet, die im Stadium der Kompensation wieder zur Norm zurückgeht; die Bedeutung dieser Befunde hat EPPINGER besonders unterstrichen; schon vorher hatten im übrigen EMBDEN und GRAFE eine Erhöhung der PO_4 -Ausscheidung bei schwerer Muskelarbeit feststellen können. AUSTIN und SUNDERMANN konnten ein ganz ähnliches Verhalten bei Fällen von Pneumonie beobachten.

Um zur Aufklärung dieser Fragen beizutragen, haben wir selbst eine Reihe von Bilanzversuchen angestellt, bei denen wir täglich die Gesamteinfuhr der Patienten (s. methodischer Teil) und die Ausfuhr durch Harn und Stuhl genau analysierten und diese mit der Einfuhr verglichen; es handelte sich dabei um 2 Fälle von *Pneumonie* und einen Fall von *Urämie*, der uns wegen seiner Beziehung zur sog. „Azotémie par manque de sel“ besonders interessierte; außerdem soll in diesem Zusammenhang kurz auf Untersuchungen über den *Mineralstoffwechsel im postoperativen Zustand* eingegangen werden, die wir gemeinsam mit KREN durchgeführt haben.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 28jährige Hausgehilfin aus gesunder Familie, die mit 13 Jahren eine Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht hatte, mit 26 Jahren wurde sie luisch infiziert und machte deshalb 4 Salvarsankuren durch; die Wa.R. ist derzeit negativ. 4 Tage vor Beginn der Untersuchung erkrankte sie mit heftigen, stechenden Schmerzen in der rechten Brustseite, Husten und Fieber bis $40^{\circ} C$. Die klinische Untersuchung ergab eine recht intensive Dämpfung über dem rechten Unterlappen, über der Dämpfung war reichlich bronchiales Atmen und klingende Rasselgeräusche zu hören; der Röntgenbefund zeigte über diesem Gebiete eine handtellergröße, wolkige Verschattung, die einer Pneumonie entsprach. Die Blutkörperchengeschwindigkeit (nach

Tabelle 5. N- und Mineralbilanz bei einer 28jährigen Frau mit Pneumonie.

A. Ernährung (in Gramm).

1. Tag. Milch 1400; Reis 60; Wurst 10.
2. Tag. Milch 1100; Backwerk 70.
3. Tag. Milch 1000; Backwerk 30; Schwarzbrot 50; Wurst 100; Reis 50.
4. Tag. Milch 1200; Wurst 100; Brot 100.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl
1	9,65	1,08	1,57	1,12	1,70
2	8,08	0,88	1,26	0,89	1,34
3	8,59	1,26	1,32	0,92	2,75
4	9,91	1,41	1,54	1,11	2,94

C. Ausfuhr in Gramm.

Tag	Harn- menge	N	Na	K	Ca	Cl	Harn- säure
1	670	11,27	0,66	2,20	0,02	0,38	0,59
2	790	19,80	0,69	3,16	0,07	0,27	0,63
3	660	12,93	0,67	2,75	0,03	0,14	0,53
4	600	13,45	1,31	2,98	0,05	0,38	0,46

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl
1	— 1,62	+ 0,42	— 0,63	+ 1,10	+ 1,32
2	— 11,82	+ 0,09	— 1,91	+ 0,82	+ 1,07
3	— 4,34	+ 0,59	— 1,43	+ 0,89	+ 2,61
4	— 3,54	+ 0,10	— 1,44	— 1,06	+ 2,56

E. Körpergewicht
in Kilogramm.

Tag	Gewicht
1	50,25
2	49,50
3	49,65
4	50,00

WESTERGREEN) betrug 70 mm in der Stunde, die Leukocytenzahl bei der Aufnahme 17400; die Harnuntersuchung ergab im wesentlichen einen normalen Befund.

Die Patientin fieberte an den ersten zwei Untersuchungstagen bis 40° C, am 3. Tage stieg die Temperatur nur bis 38°, nach weiteren 2 Tagen war sie entfiebert und konnte bald geheilt entlassen werden. Um möglichst natürliche Versuchsbedingungen zu schaffen, ließen wir die Patientin die Kost bis zu einem gewissen Grade frei wählen, sie ersuchte um Milch, Backwerk, Wurst, dazu bekam sie noch Reis und Brot in beliebiger Menge; Einfluß darauf, ob sie mehr oder weniger aß, wurde nicht genommen. In den zugeführten Nahrungsmitteln wurden N, Cl, K, Ca und Na bestimmt, ebenso täglich im Harn und in den Faeces, die jeweils ab 8 Uhr früh in 24 Stunden-Portionen gesammelt wurden. Auf die sehr schwierige Untersuchung der Ausscheidung durch den Schweiß haben wir in diesem und allen übrigen Fällen ebenso wie die meisten anderen Autoren verzichtet; die dabei ausgeschiedene Menge kommt bilanzmäßig kaum in Betracht, besonders vom NaCl ist das durch die Untersuchungen von SCHWENKENBECHER und SPITTA, sowie von CRAMER sichergestellt; auch EIMER schätzt z. B. den N-Verlust, der durch die Haut zustande kommt, sehr gering ein. Die Calorienzufuhr, der sehr appetitlosen Kranken schwankte an den einzelnen Untersuchungstagen zwischen etwa 1000 und 1500, die Kranke war also ein wenig unterbilanziert, was bei Hochfiebernden ja sehr häufig der Fall ist.

Der N-Gehalt der Kost betrug im Mittel etwa 9 g entsprechend etwa 60 g Eiweiß, kann also durchaus nicht als übermäßig niedrig bezeichnet werden. Die Zufuhr an Na und Cl muß wohl als niedrig angesehen werden, wenn man bedenkt, daß eine normale gemischte Kost etwa 6 g Na und 9 g Cl enthält, während wir im Mittel der 4 Untersuchungstage bloß 2,6 g Cl und 1,2 g Na zuführten; diese Feststellung scheint uns deswegen wichtig, weil bei hoher NaCl-Zufuhr gegen unsere Versuchsergebnisse der Einwand erhoben werden könnte, daß die hohe Na-Zufuhr zu einer in der Bilanz verminderten Na und einer vermehrten K-Ausfuhr wenigstens in den ersten Tagen der Untersuchung (v. BUNGE, GLATZEL u. a.) hätte führen können. Aus diesem Grund ist auch darauf zu verweisen, daß die K-Zufuhr, die im Mittel etwa 1,4 g betrug, relativ niedrig ist, da sie bei freigewählter, gemischter Kost (allerdings bei Gesunden)

gewöhnlich über 2 g beträgt (BLUMENFELD, HERBST). Die Ca-Zufuhr lag ungefähr bei 1 g, ist also durchaus zureichend, allerdings sei daran erinnert, daß wir kurzfristigen Ca-Bilanzversuchen wegen der unübersehbaren Veränderungen der Knochendepsots und wegen der Unregelmäßigkeit des Stuhlgangs nur sehr beschränkten Wert zuerkennen können.

Bei der Betrachtung der Ausscheidungsverhältnisse fällt zunächst auf, daß die Patientin recht beträchtliche N-Mengen ausschied (im Mittel 14,4 g), die Patientin hatte also während der Untersuchungszeit ein recht beträchtliches N-Defizit; auffallend niedrig ist die Ausscheidung von Na und Cl im Harn, die Bilanz ist deshalb auch deutlich positiv, K hingegen wird im Überschuß ausgeschieden, die Bilanz ist an allen Untersuchungstagen deutlich negativ, im Mittel etwa um 1,3 g. Aus später noch näher zu besprechenden Gründen haben wir auch die tägliche Harnsäureausscheidung im Harn untersucht, da sie uns ein gewisses Maß für den Kernzerfall zu sein scheint; sie erreichte keineswegs übermäßige Werte, auch der Prozentsatz des Harnsäure-N vom gesamten im Harn ausgeschiedenen N ist nicht übermäßig hoch. Dieses Verhalten legt jedenfalls die Vermutung nahe, daß das festgestellte N-Defizit nicht auf einen vermehrten Kernzerfall zurückzuführen ist, sondern einer anderen Erklärung bedarf.

Im 2. Falle handelte es sich um eine 19jährige Hilfsarbeiterin aus gesunder Familie, die die üblichen Kinderkrankheiten ohne Komplikationen durchgemacht hatte und sonst immer gesund gewesen war. Die Patientin war 7 Tage vor Beginn der Untersuchungen mit Husten und stechenden Schmerzen im Rücken erkrankt, sie hatte größere Mengen rostbraunen Sputums. Sie fieberte sehr hoch und delirierte zeitweilig. Die klinische Untersuchung ergab eine intensive Dämpfung über dem rechten Unterlappen, über der bronchiales Atmen und Rasseln aller Qualitäten zu hören war. Die Blutkörperchengeschwindigkeit betrug 29 mm (nach WESTERGREEN) in der Stunde, die Leukocytenzahl 12200 im Kubikmillimeter, die Untersuchung des Harns ergab Spuren Albumen und vereinzelte granulierende Zylinder im Sediment. Die Untersuchung konnte deshalb nur 2 Tage durchgeführt werden, weil die Patientin nachher das Bewußtsein verlor und Harn und Stuhl unter sich ließ. Sie ist am 2. Tag nach unserer Untersuchung verstorben; die Autopsie (Professor CHIARI) ergab eine konfluierende Lobulärpneumonie des rechten Unterlappens, ein Pleuraempyem dieser Seite und eine schwere parenchymatöse und fettige Degeneration der Parenchymorgane.

Auch dieser Patientin setzten wir die gleiche Kost wie der ersten vor, sie war aber nicht zu bewegen, große Nahrungsmengen aufzunehmen, so daß die zugeführte Kalorienzahl am ersten Tag bloß etwa 1000, am zweiten an dem sie überhaupt nur Milch zu sich nahm, noch weniger betrug. Während übrigens bei der ersten Patientin während der Untersuchungszeit Medikamente nicht verabreicht wurden, mußten in diesem Falle wegen der schweren Kreislaufsymptome solche zugeführt werden, sie erhielt deshalb größere Mengen Coffein und Campher; in der Bilanz haben wir darauf keine Rücksicht genommen, da die geringe N- und Na-Menge, die dabei zugeführt wird, tief in die Fehlergrenze der Untersuchungen fällt. In diesem Falle haben wir außer dem N, Na, K, Cl auch den gesamten zugeführten und ausgeführten P bestimmt.

Die Tabelle 6 zeigt, daß das Resultat der Untersuchungen denen des ersten Falles recht nahesteht. Bei der Zufuhr einer N-Menge, die immerhin über 40 g Eiweiß entspricht, tritt ein starkes N-Defizit auf, die Cl-Bilanz ist wieder positiv, die Na-Bilanz ungefähr ausgeglichen, K hingegen wird wieder überschießend ausgeschieden; auch die P-Bilanz ist deutlich negativ. Daß diese Ergebnisse bei der schon schwerst geschädigten Kranken in höherem Grade durch eine Nierenschädigung bedingt sind, scheint nicht wahrscheinlich, da die tägliche Harnmenge immerhin über 1 Liter betrug.

Tabelle 6. N- und Mineralbilanz bei einer 19jährigen Frau mit Pneumonie und Pleuraempyem.

A. Ernährung (in Gramm).

1. Tag. Milch 900; Reis 80; Backwerk 20. 2. Tag. Milch 1000.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Cl	P
1	6,70	0,84	1,16	1,16	0,16
2	6,88	0,74	1,26	0,90	0,06

C. Ausfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Cl	P	Harnmenge
1	15,92	0,89	1,98	0,37	0,40	960
2	13,62	0,72	2,74	0,53	0,59	1000

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Cl	P
1	—9,22	—0,05	—0,82	+0,79	—0,24
2	—6,74	+0,02	—1,48	+0,37	—0,43

Bei 2 Fällen von Pneumonie ergibt also die Untersuchung der N- und Mineralbilanz bei einer blanden, mineralarmen, gemischten Kost eine positive Na- und Cl-, dagegen eine negative N-, K- und P-Bilanz; da wir vorher zeigen konnten, daß bei vielen Erkrankungen der Na- und Cl-Gehalt des Gewebes zunimmt, während es an K und P verarmt, wird uns dieses Verhalten verständlich, es spricht jedenfalls dafür, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen die Ergebnisse der Bilanzuntersuchung als Spiegel der Vorgänge im Gewebe aufgefaßt werden können.

Ein besonders interessantes Kapitel bilden jene Zustände, die als „Salzmangelurämien“ bezeichnet werden; es handelt sich meist um Fälle, bei denen es z. B. während einer Urämie oder im postoperativen Zustand, ganz besonders bei Pylorusstenose (PORGES sowie HADEN und ORR) oder hoch im Dünndarm sitzenden Ileus zu schwerem Erbrechen kommt, wobei ein Absinken des Cl im Blutserum und starkes Ansteigen des Rest-N festzustellen ist. Obzwar es nach den Untersuchungen von CELLINA, von F. HOFF sowie von GLASS als sicher gelten kann, daß sehr langdauernder Cl-Entzug im Tierversuch zu einem Absinken des Cl-Gehaltes des Serum und zum Anstieg des Rest-N führt, ist damit noch keineswegs gesagt, daß deswegen zwischen der Cl-Verminderung des Serum bei einer Urämie oder ähnlichen Zuständen des Menschen ein Zusammenhang in dem Sinne besteht, daß die Serumchlorerniedrigung, aus der man einen Cl-Verlust des Organismus erschließen wollte, zu erhöhtem Gewebszerfall und damit zu den Erscheinungen der Urämie führt. Untersuchungen beim Menschen, die durch den analysenmäßigen Nachweis der Cl-Verminderung im Gewebe oder durch Bilanzversuche diese Ansicht stützen könnten, liegen kaum vor; nur BLUM hat solche Untersuchungen ausgeführt und von diesen Untersuchungen hob STRAUB hervor, daß unter dem ganzen großen Material BLUMS nur ein Fall vorhanden ist, bei dem eine Verminderung des Cl im Gewebe angenommen werden kann. Auch AMBARD hat im übrigen auf die Schwierigkeiten dieses Problems nachdrücklich hingewiesen. Es schien uns daher angebracht, uns mit diesem auch aus therapeutischen Gründen wichtigem Problem zu befassen.

Im ersten Fall handelte es sich um eine 59jährige Frau aus gesunder Familie, die im 24. Lebensjahr nach einer Geburt an Gallensteinbeschwerden gelitten hatte. Etwa 5 Wochen vor der Untersuchungszeit traten heftige Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Dyspnoe mäßigen Grades auf, weswegen sie die Klinik aufsuchte. Die klinische Untersuchung ergab bei der 152 cm großen, kräftigen Patientin eine mäßige Vergrößerung des Herzens nach links, klingende aber reine Töne über der Herzbasis; die Arteria radialis war rigid, der Puls nur schwer unterdrückbar, der Blutdruck betrug 195 mm Hg systolisch und 110 mm diastolisch. Über der Lunge war vereinzelt feuchtes, nichtklingendes Rasseln zu hören; der Lebertrand war in der Medioclavicularlinie 2 Querfinger unter dem Rippenbogen eben tastbar und leicht druckempfindlich. Der Nervenbefund ergab zunächst normale Verhältnisse. Die Röntgenuntersuchung des Brustkorbes zeigte einen mäßig vergrößerten, aortisch konfigurierten Herzschatten mit Zeichen von Hypertrophie und Dilatation der linken Kammer, eine mäßig verbreiterte Aorta, Zeichen von Lungenstauung und einen beiderseitigen kleinen Hydrothorax. Der Harnbefund ergab das Vorhandensein großer Eiweißmengen (sie schwankten zwischen 4—11%₀₀ nach ESBACH), im Sediment waren Zylinder und Erythrocyten nachzuweisen, Urobilinogen fehlte fast vollständig. Der VOLHARDSche Wasserversuch zeigte eine Dilutionsfähigkeit bis 1003, hingegen eine beträchtliche verzögerte Ausscheidung des dargereichten Wassers, beim Konzentrationsversuch konnten zunächst spezifische Gewichte bis 1030 nachgewiesen werden.

Das Blutbild zeigte 4100000 Erythrocyten bei einem F.I. von 1, die Leukocytenzahl schwankte zwischen 11000—13000; die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) belief sich auf 123 mm in der Stunde. Der Rest-N im Serum betrug zunächst 31 mg-%, das Cl im Serum zeigte 370 mg-%, lag also am oberen Rand der Norm. Bei der Röntgenaufnahme der Niere wurden als Nebenbefund zahlreiche Gallensteine entdeckt. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich trotz mancher therapeutischer Versuche zusehends. Als wir sie in den Stoffwechselversuch stellten, war der Rest-N auf 56 mg-% angestiegen, der Cl-Wert im Serum hatte sich nicht geändert, hingegen war eine deutliche Steigerung der Patellarsehnenreflexe nachzuweisen, die an eine beginnende Urämie denken ließ; erbrochen hatte die Patientin bis dahin nicht. Die Patientin kam 2 Tage nach dem Abbruch des 4 Tage währenden Stoffwechselversuchs ad exitum, die Autopsie (Prof. CHIARI) ergab eine subakute Glomerulonephritis in einer angiosklerotischen Niere.

Die Ergebnisse des Stoffwechselversuches, der durch Analysen des Blutes ergänzt wurde, sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt. Auch dieser Patientin setzten wir Milch, Reis, Brot, Wurst und eine „Mehlspeise“ vor und ließen sie im übrigen davon beliebige Mengen verzehren. Der Zufall wollte es, daß bei der Patientin gerade nach dem Beginn unserer Untersuchungen schwere urämische Symptome auftraten, zu einer Bewußtseinsstörung kam es während der Untersuchungszeit nicht, so daß die Ergebnisse des Versuches mit der sehr intelligenten Patientin durchaus verwertbar sind. Während sie am ersten Untersuchungstage immerhin noch 1100—1200 Calorien mit einem Eiweißgehalt von etwa 45 g zugeführt bekam, sank nach dem Auftreten der urämischen Symptome die zugeführte Nahrungsmenge ganz beträchtlich ab und auch von dieser hat sie einen Teil erbrochen, der bilanzmäßig allerdings in Rechnung gestellt wurde, da die Gesamtmenge des Erbrochenen täglich genau gesammelt wurde. Hand in Hand mit dem am zweiten Untersuchungstage auftretenden Erbrechen ging eine wesentliche Verminderung der Harnmenge, am letzten Untersuchungstage endlich bestand vollständige Anurie, hingegen hatte die Menge der erbrochenen Flüssigkeit über 2 Liter erreicht. Da wir das Ergebnis der Harn- und Stuhlanalysen zu dieser Zeit noch nicht kannten, glaubten wir natürlich, als wir bei diesem abundanten Erbrechen einen Serum-Cl-Wert von 263 mg-% (gegen 370 mg-% vorher!) und einen Rest-N von 196 mg-% feststellten, daß es sich um eine „hypo-chlorämische Urämie“ im oben erwähnten Sinne handle und führten der Patientin große NaCl-Mengen in Form von Einläufen

Tabelle 7. N- und Mineralbilanz bei einer 59jährigen Frau mit Urämie.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 900; Reis 30; Weißbrot 60; Backwerk 20; Wurst 40; Wasser 200.
 2. Tag. Milch 900; Reis 60; Wurst 10; Wasser 100.
 3. Tag. Milch 260; Backwerk 20.
 4. Tag. Milch 700.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	Tag	N	Na	K	Ca	Cl
1	711,	0,59	0,94	0,61	1,19	3	1,69	0,23	0,40	0,26	0,23
2	5,82	0,61	0,94	0,69	1,24	4	4,02	0,58	1,09	0,70	0,59

C. Ausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	Harnsäure
1	Harn	175	0,98	0,21	0,21	0,02	0,25	0,04
	Stuhl	205	1,24	0,28	0,44	0,71	0,06	
	Gesamteinfuhr . . .		2,22	0,49	0,65	0,73	0,31	
2	Harn	105	1,00	0,13	0,22	0,02	0,16	0,02
	Stuhl	85	0,44	0,13	0,17	0,17	0,03	
	Erbrochen	1200	3,84	1,47	0,75	1,08	1,00	
	Gesamteinfuhr . . .		5,28	1,73	1,14	1,27	1,19	
3	Harn	90	0,65	0,07	0,20	0,02	0,07	0,02
	Stuhl	155	1,63	0,11	0,44	0,99	0,03	
	Erbrochen	980	5,65	0,41	0,32	0,16	0,37	
	Gesamtausfuhr . . .		7,93	0,59	0,96	1,17	0,47	
4 ¹	Erbrochen	2140	8,13	1,02	0,89	0,71	1,21	

¹ Kein Harn und Stuhl!

D. Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz).

Tag	N	Na	K	Ca	Cl
1	+ 4,89	+ 0,10	+ 0,29	— 0,04	+ 0,88
2	+ 0,54	— 1,12	— 0,20	— 0,58	+ 0,15
3	— 6,24	— 0,36	— 0,56	— 0,91	— 0,24
4	— 4,11	— 0,44	+ 0,20	— 0,01	— 0,62

und intravenösen Injektionen zu, womit wir aber nicht aufhalten konnten, daß die Patientin, wie erwähnt, 2 Tage nachher verstarb. Das weitere Ergebnis der Harn- und Blutuntersuchung belehrte uns eines Besseren. Wir mußten nämlich zu unserem Erstaunen feststellen, daß an den 4 Untersuchungstagen ein nennenswerter Überschuß in der Na- und Cl-Ausfuhr gegen die Einfuhr trotz der großen Menge des Erbrochenen nicht aufgetreten war, besonders die Cl-Ausscheidung ergibt im Mittel der 4 Untersuchungstage eine völlig ausgeglichene Bilanz. Auf die Verhältnisse der übrigen Minerausscheidung soll hier nicht näher eingegangen werden, da bei den ganz abnormen Ausscheidungsverhältnissen durch die schwerst geschädigte Niere, Aussagen, die sich auf das

Gewebe beziehen, daraus allein nicht gemacht werden können. Daß aber auch hier außer mit dem Eindringen von Cl auch mit dem von Na in das Gewebe gerechnet werden muß, ergibt der Serum-Na-Wert, der am letzten Untersuchungstag bloß 227 mg-% betrug, während das Serum-K zu dieser Zeit auf 34 mg-% gestiegen war, was uns die Abwanderung von K aus dem Gewebe in das Blut demonstriert.

Ein zweiter hierher gehöriger Fall sei nur kurz erwähnt. Es handelte sich um eine 46jährige Frau, die seit einer Pneumonie, die sie im 30. Lebensjahr durchgemacht hatte, an Bronchiektasien litt; ein Jahr vor ihrem letzten Aufenthalt an der Klinik war bereits der Verdacht aufgetaucht, daß eine Amyloidose der Niere vorliegen könnte; dafür sprach die hochgradige Albuminurie und die positive Kongorotprobe; der Blutdruck war normal, auch der Rest-N, der Konzentrations- und Dilutionsversuch ergab ungefähr normale Werte. Sie war damals in relativ gutem Zustand aus der Klinik entlassen worden und suchte jetzt neuerlich das Krankenhaus auf, weil sich ganz plötzlich eine komplette Anurie eingestellt hatte. Während der 6 Tage, die die Patientin bis zu ihrem Tode auf der Klinik verbrachte, hat sie nicht ein einziges Mal Harn gelassen. Obzwar wir täglich mehrfach durch Katheterismus Harn zu gewinnen suchten, gelang es uns nie, mehr als 2 ccm Harn abzulassen; dennoch hat die Frau nie erbrochen. Der Blutdruck lag bei 125 mm Hg systolisch und 55 mm diastolisch und sank später bis auf 85 mm systolisch; die Blutkörperchensenkung betrug 136 mm (nach WESTERGREEN) in der Stunde; der Rest-N zeigte 120 mg-% und hielt sich dauernd auf dieser Höhe, der Cl-Gehalt des Plasma betrug zuerst 340 mg-%, nach 2 Tagen 302 mg-% und nach weiteren 3 Tagen — das war am Tage vor dem Tode — 288 mg-%. Wichtig scheint es uns, daß das Ca im Serum zu dieser Zeit bloß 6 mg-% betrug. Die Autopsie (Prof. CHIARI) ergab Bronchiektasien in beiden Lungen und eine ausgedehnte Amyloidose der Parenchymorgane.

Uns scheint der Fall deshalb von Bedeutung, weil er uns wie der vorherige zeigt, daß es *auch ganz ohne NaCl-Verlust nach außen zu einem starken Absinken des Cl-Gehaltes des Plasma kommen kann*, das nur mit einem Eindringen von Cl in die Gewebe erklärt werden kann; in diesem Falle ergab die Untersuchung des Ca, daß entsprechend unserer Erwartung auch dieses aus dem Plasma in das Gewebe eingedrungen war.

Im Zusammenhang mit den eben vorgebrachten Befunden scheinen uns auch Untersuchungen von Interesse zu sein, die wir gemeinsam mit KREN aus der II. Wiener chirurgischen Klinik (Prof. DENK) durchgeführt haben. Auch im *postoperativen Zustand* findet man immer wieder, daß das Serum-Cl die Neigung zeigt abzusinken, während der Rest-N ansteigt, auch hier schien es uns deshalb interessant, ob dieses Absinken des Serum-Cl durch eine Mehrausscheidung von Cl bedingt ist oder ob man auch im postoperativen Zustand damit rechnen kann, daß Cl, Na und Ca ins Gewebe eindringen und dieses dabei an K und PO_4 verarmt; diese Untersuchungen hatten für uns deshalb besonderes Interesse, weil der postoperative Zustand engste Beziehungen zur serösen Entzündung zeigt. Wir haben an 6 Patienten Bilanzversuche ausgeführt, wobei wir die Fälle mehrere Tage vor und nach der Operation untersuchten und zum Teil *Blutanalysen* vornahmen, die deutlich das *Absinken des Na und des Cl* erkennen ließen; während die *Bilanzversuche* ganz wie die bei der Pneumonie schwere K-, N- und PO_4 -Verluste zeigten, hielten sich die *Na- und Cl-Verluste* trotz des völligen Hungerns der Patienten nach der Operation *in sehr engen Grenzen*; um die Schwere dieser Veränderungen zu zeigen, sei einer der untersuchten Fälle in extenso, die restlichen in einer Übersichtstabelle hier kurz wiedergegeben (Tabelle 8 und 8a).

Tabelle 8. N- und Mineralbilanz bei einer 22jährigen Frau mit Narbenstenose des Ductus choledochus vor und nach der Operation.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Weißbrot 110; Wurst 60; Backwerk 110; Milch 1190; Wasser 600.
2. Tag. Weißbrot 40; Wurst 70; Backwerk 215; Reis 10; Milch 1090; Wasser 600.
3. Tag. Operation 550 ccm 5% Dextrose als Tropfklysm.
4. Tag. Dextrose 500 (5%) als Tropfklysm; Tee 1000 ccm.
5. Tag. Dextrose 500 ccm (5%) als Tropfklysm; gezuckerten Tee 1580.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	K	Na	Ca	Cl
1	10,21	1,84	1,74	1,22	2,59
2	10,38	1,69	1,23	1,13	2,15

Die N- und Mineralzufuhr an den folgenden Tagen kann vernachlässigt werden (s. A. Ernährung).

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag		N	K	Na	Ca	Cl	Harnsäure	
1	Harn	630	7,10	2,73	1,83	0,88	2,69	0,36
	Stuhl	290	2,86	0,61	0,34	2,12	0,15	
	Gesamtausfuhr . .		9,96	3,34	2,17	2,20	2,84	
2	Harn	520	4,36	1,66	1,15	0,07	1,82	0,33
	Einlaufstuhl . . .	1250	5,58	0,66	0,51	1,60	0,15	
	Gesamtausfuhr . .		9,94	2,32	1,66	1,67	1,97	
3	Harn	420	6,46	2,82	1,05	0,06	0,36	0,37
4	Operation							0,80
	Harn	795	14,65	4,24	0,99	0,21	1,87	
	Einlaufstuhl . . .	2300	0,44	0,61	0,30	0,34	0,14	
	Gesamtausfuhr . .		15,09	4,85	1,29	0,55	2,01	
5	Harn	1560	14,31	10,52	0,23	0,63	0,66	1,14
	Einlaufstuhl . . .	3950	0,38	0,16	0,27	0,11	0,17	
	Gesamtausfuhr . .		14,69	10,68	0,50	0,74	0,83	

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	K	Na	Ca	Cl
1	+ 0,25	— 1,50	—0,43	—0,98	—0,25
2	+ 0,44	— 0,63	—0,43	—0,54	+ 0,18
3	— 6,46	— 2,82	—1,05	—0,06	—0,32
Operation					
4	—15,09	— 4,85	—1,29	—0,54	—2,01
5	—14,69	—10,68	—0,50	—0,74	—0,83

Es handelte sich um eine 22jährige Frau, die sich ein Jahr vor der Aufnahme an die Klinik wegen Gallensteinanfällen einer Operation unterzogen hatte und seither an häufig wiederkehrendem Ikterus litt. Bei der Aufnahme an die Klinik bestand ein kompletter Verschluß der Gallenwege, der in Zusammen-

hang mit der 1 Jahr zurückliegenden Operation einen Narbenverschluß des Ductus choledochus wahrscheinlich machte. Die Operation bestätigte diese Annahme völlig, durch die Anlegung einer Choledochoduodenostomie gelang es, die Patientin zu heilen. Die Tabelle 8 zeigt, daß die Patientin an den der Operation vorausgehenden Tagen im N- und Cl-Gleichgewicht war und daß die K- und Na-Bilanz ein wenig negativ war; nach der Operation kam es zu massiven N-Verlusten (vgl. M. BÜRGER und GRAUHAN); sie schied während der ersten 3 Tage, ohne daß eine Zufuhr durch die Nahrung erfolgte, 18 g K, das sind mehr als 10% des Gesamt-K-Bestandes des Körpers aus, die Na- und Cl-Ausscheidung hielt sich dabei während dieser Hungerperiode in recht bescheidenen Grenzen.

Daß es sich bei diesen, gemeinsam mit KREN gewonnenen Ergebnissen nicht um einen Einzelfall handelte, zeigt die Tabelle 8a, in der wir die mittlere Ein- und Ausfuhr bei den untersuchten Fällen an den Tagen vor und nach der Operation zusammengestellt haben. Was zunächst die N-Ausfuhr betrifft, so ergibt sich in allen Fällen eine enorme Steigerung nach der Operation, womit wir uns, wie früher erwähnt, mit den Ergebnissen der Untersuchungen von BÜRGER und GRAUHAN in bester Übereinstimmung befinden. Daß dieser N-Verlust nicht auf Kernzerfall zurückzuführen ist, wird daraus wahrscheinlich, daß sich nur in einem Falle eine wesentliche Steigerung der Harnsäureausscheidung nachweisen ließ, während bei den anderen Fällen mitunter sogar ein leichtes Absinken der Harnsäureausscheidung zu beobachten war.

Die Kaliausfuhr ist in allen Fällen nach der Operation trotz des Fehlens jeglicher Ernährung gegenüber der Zeit vor der Operation beträchtlich gestiegen, die Kalibilanz ist dadurch stark negativ. Auch die P-Bilanz, die wir allerdings nicht in allen Fällen erhoben, zeigte beträchtliche Verluste an.

Ganz entgegengesetzt verhalten sich Natrium und Chlor. Hier sehen wir, daß trotz der fehlenden Natrium- und Chlorzufuhr nach der Operation die Verluste in einigen Fällen nicht größer sind als vorher und andere nur wenig darüber hinausgehen, ganz im Gegensatz zum K und P.

Die Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel bei Urämien und im postoperativen Zustand zeigen also, daß es Erkrankungen gibt, welche mit einem Absinken des Serumchlorspiegels einhergehen, ohne daß dabei Chlorverluste nach außen stattfinden. Wenn also unter bestimmten Umständen urämische Erscheinungen auftreten und gleichzeitig eine Verminderung des Serumchlors festzustellen ist, so scheint uns der Schluß, daß Chlorverluste zu diesen urämischen Erscheinungen geführt haben, in keiner Weise statthaft. Auch die experimentellen Untersuchungen sagen darüber nicht viel aus, weil dabei die Versuchstiere zur Erzeugung des Cl-Mangel schwerst geschädigt werden müssen. Pylorusstenosen und hohe Dünndarmverschlüsse hatten wir leider noch nicht Gelegenheit zu untersuchen; ob dabei die Cl-Verluste selbst bei schwerem Erbrechen (vgl. unseren Fall mit einer Brechmenge von über 2 Liter im Tag) so beträchtlich sind, daß sie zu dem starken Absinken des Cl im Blut führen müssen, soll deshalb dahingestellt bleiben. Jedenfalls glauben wir aber, daß man gut daran tun würde, mit der Diagnose „Azotémie par manque de sel“ recht sparsam umzugehen, da sie in vielen Fällen sicherlich zu Trugschlüssen führt. Wie weit diese Überlegungen therapeutisches Interesse haben, können wir noch

Tabelle 8a. N- und Mineralbilanz bei 6 Fällen

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Diagnose	Operation	Anästhesie	
I	22	♀	Narbenstenose des Ductus choled.	Choledochoduodenostomie	Lachgas	vor Operation nach Operation
II	47	♂	Polypöses Magencarcinom	Probe-laparatomie	Äther	vor Operation nach Operation
III	59	♂	Stenosierendes Magencarcinom	Gastroenterostomie	Äther	vor Operation nach Operation
IV	64	♂	Cholelithias-Pankreascarcinom	Cholecystoduodenostomie	Lachgas	vor Operation nach Operation
V	64	♀	Struma substernalis	Strumektomie	Novocain	vor Operation nach Operation
VI	67	♀	Status post Nephrektomiam Cholecystitis purulenta et ulcerosa	Cholecystektomie	Äther	vor Operation nach Operation

nicht angeben; sicher ist die Tatsache, daß man bei chronischen Nephritiden mit niedrigem Serum-Cl durch forcierte NaCl-Zufuhr den Cl-Spiegel des Serum heben kann, wobei man gewöhnlich (vgl. auch MACH und SCICLONOFF) schwere Ödeme auftreten sieht; vor dem Untergang retten kann man aber eine Urämie damit kaum. Wie weit die günstigen Ergebnisse der intravenösen Zufuhr von konzentrierten NaCl-Lösungen, die an den chirurgischen Kliniken sehr beliebt ist, auf die osmotischen Wirkungen zurückzuführen sind, die vielleicht auch mit konzentrierten Zuckerlösungen zu erzielen wären, oder ob die Wirkung von Dauertropfinfusionen mit NaCl-Lösungen nicht hämodynamische Hintergründe hat und nicht von der Zufuhr des NaCl an sich abhängt, getrauen wir uns nicht ohne genaue Untersuchung zu behaupten, daß aber das NaCl an sich der ausschlaggebende Faktor bei der Wirkung ist, scheint uns in keiner Weise bewiesen.

Die Angaben des Schrifttums sowie unsere Untersuchungen erlauben es jedenfalls, die Behauptung aufzustellen, daß *Krankheiten der verschiedensten Art mit einer Transmineralisierung der Gewebe* einhergehen. Dabei ist festzustellen, daß die *Mineralstoffe in 2 Gruppen* zerfallen, auf der einen Seite stehen *Na, Cl und Ca*, auf der anderen *K und PO₄*, während die *Gewebe bei Erkrankungen Na-, Cl- und Ca-reicher* werden, *verarmen sie an K und PO₄*; das Blut zeigt das *gegenteilige Verhalten*, bei Na-, Cl- und Ca-Anreicherung der Gewebe zeigt es die Tendenz, an diesen Stoffen zu verarmen, während es dabei an K zunimmt, doch können diese Differenzen im Plasma durch die feinen Regulationsmechanismen des Blutes viel leichter ausgeglichen werden. Bilanzversuche zeigen das gleiche Bild; bei den verschiedensten Erkrankungen werden Na und Cl (vielleicht auch Ca) in vermindertem Maße ausgeschieden, während große K- und PO₄-Verluste festzustellen sind. Welcher Mechanismus diesen Veränderungen zugrunde liegt und welche möglichen Folgen sie nach sich ziehen können, soll versucht werden, im nachfolgenden auseinanderzusetzen.

vor und nach Operation. Mittelwerte.

Einfuhr in g						Harn- menge	Ausfuhr in g						Harn- säure	Bilanz					
N	K	Na	Ca	Cl	P		N	K	Na	Ca	Cl	P		N	K	Na	Ca	Cl	P
10,3	1,7	1,5	1,2	2,4	—	570	10,0	2,4	1,9	1,9	2,4	—	0,34	+ 0,3	-0,7	-0,4	-0,7	—	—
—	—	—	—	—	—	920	12,8	5,1	0,9	0,4	1,1	—	0,77	-12,8	-6,1	-0,9	-0,4	-1,1	—
15,8	1,9	2,9	1,2	5,6	0,7	1750	17,0	3,6	5,5	0,9	10,6	1,1	0,79	- 1,2	-1,7	-2,6	+0,3	-5,0	-0,4
—	—	—	—	—	—	630	14,0	4,9	2,7	0,9	5,4	0,7	0,31	-14,0	-4,9	-2,7	-0,9	-5,4	-0,7
12,5	2,4	2,6	0,8	4,3	0,4	530	8,1	2,1	2,3	0,3	3,6	0,8	0,16	+ 4,4	+0,3	-0,3	+0,5	+0,7	-0,4
—	—	—	—	—	—	430	7,5	2,7	1,8	0,2	1,2	0,7	0,13	- 7,5	-2,7	-1,8	-0,2	-1,2	-0,7
8,7	1,4	1,7	0,9	3,6	—	750	11,7	3,5	5,3	0,9	5,5	—	0,44	- 3,0	-2,1	-3,6	—	-1,9	—
—	—	—	—	—	—	650	9,5	3,7	1,2	0,2	2,4	1,4	0,59	- 9,5	-3,7	-1,2	-0,2	-2,4	-1,4
12,7	1,9	1,8	1,2	3,5	0,6	430	6,5	1,3	1,8	0,5	3,0	0,4	0,21	+ 6,2	+0,6	—	+0,7	+0,5	+0,2
—	—	—	—	—	—	800	19,4	1,4	1,6	0,2	1,2	—	0,16	-19,4	-1,4	-1,6	-0,2	-1,2	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	780	11,0	2,7	0,5	0,3	0,3	—	0,46	-11,0	-2,7	-0,5	-0,3	-0,3	—

III. Regulationsmechanismen des Mineralstoffwechsels.

1. Zentralnervöse Einflüsse.

Die Art und Weise, in der es dem gesunden Organismus gelingt, trotz verschiedenster Zufuhr von Mineralstoffen den Bestand der Gewebe und des Blutes so außerordentlich konstant zu erhalten, ist noch keineswegs aufgeklärt.

Daß eine *zentralnervöse Regulation des Salzhaushaltes* vorliegt, ist seit den berühmten Untersuchungen CLAUDE BENARDS bekannt, der zeigen konnte, daß es durch Einstich in die Medulla oblongata zu einer deutlich gesteigerten Kochsalzausscheidung und einer erhöhten Diurese kommt. Später hat sich für das Problem von der zentralnervösen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels eine ganze Reihe von Forschern interessiert und es gelang ihnen immer neue Arten der Beeinflussung durch die Reizung verschiedener Zentren festzustellen. Zu den bekanntesten Arbeiten auf diesem Gebiete gehören die von JUNGSMANN und MEYER, die durch Einstich an einer ganz bestimmten Stelle im Gehirn eine isolierte NaCl-Mehrausscheidung erzwingen konnten, während REYNOLDS und SPIEGEL z. B. durch Striatumstich gesetzmäßige Veränderungen hervorriefen; auch TOKAY kam zu den gleichen Ergebnissen, TSUKUDA sowie CONDORELLI fanden im Thalamus Zentren, bei deren Reizung Veränderungen des K, PO₄ und Ca-Gehaltes des Blutes festzustellen waren; JUNGSMANN und MEYER konnten Veränderungen bei Reizung des Bodens des 4. Ventrikels beobachten und F. HOFF zeigte, daß durch Luftfüllung der Ventrikel beim Menschen Veränderungen des Ca- und K-Gehaltes im Blute zu erzielen sind. Besonders im Hinblick auf die Arbeiten von v. KRAUS und ZONDEK, die fanden, daß Na eine den Nervus sympathicus und K eine den Nervus parasympathicus tonisierende Wirkung hat, glaubt LESCHKE sogar sagen zu können, daß das Zwischenhirn bei der Besprechung des Salzstoffwechsels an die Spitze gestellt werden muß. Wenngleich jedenfalls die Tatsache,

daß zentralnervöse Faktoren auf die Mineralbewegungen im Körper Einfluß haben, sicherlich nicht zu leugnen ist, scheint es uns noch keineswegs geklärt, wie hoch die Bedeutung dieser Regulationsmechanismen veranschlagt werden muß.

2. Die Leber.

Von großer Bedeutung für die Regulation des Mineralstoffwechsels ist die *Leber*; das haben vor allem die berühmten Untersuchungen von PICK und seiner Schule (MAUTNER, MOLITOR u. a.) über die Lebervenenperre gezeigt. PICK und MAUTNER konnten nämlich beweisen, daß in den Lebervenen muskuläre Sperrvorrichtungen existieren, welche den Zu- und Abfluß von Wasser und Mineralstoffen zu regulieren imstande sind. PICK zeigte aber auch, daß die Beeinflussung durch die Leber nicht bloß eine rein mechanische ist, sondern daß dabei auch hormonale Faktoren mitwirken, eine Ansicht, die durch die Untersuchungen R. BAUERS gestützt wird, der zeigte, daß Fälle von sog. „hypochlorämischer Urämie“ durch Injektionen von Leberpräparaten günstig zu beeinflussen sind. Auch durch die bekannten Untersuchungen von SIEDEK und von BECKMANN konnten Zusammenhänge zwischen Leber und Mineralstoffwechsel eindeutig festgestellt werden.

BECKMANN durchspülte die überlebende Leber mit Lösungen von Na- und K-Salzen und fand zunächst bei der normalen Leber, daß der Na-Gehalt des Blutes dabei in der Vena hepatica bei der Durchspülung mit Na abnahm, während bei der Durchspülung mit K der K-Gehalt des Hepaticablutes stieg. Durch verschiedenartige Schädigungen der Leber konnte er zeigen, daß das Verhalten bei schwer geschädigter Leber ein anderes ist. Wenn gleich wir es im Sinne unserer vorhergehenden Ausführungen nicht für ganz ausgeschlossen halten, daß bei BECKMANNs „Normalversuchen“ bereits eine gewisse Leberschädigung mitspielte und daß dadurch Na in die Leber bei der Durchspülung eindrang, während die Leber an K verarmte, so ist jedenfalls durch den Nachweis, daß Schädigungen der Leber schwerster Art zu anderen Resultaten führen, der Einfluß der Leber auf den Mineralstoffwechsel durch die Untersuchungen BECKMANNs sichergestellt.

3. Inkretdrüsen.

Von großer Bedeutung für die Regulation des Mineralstoffwechsels sind die *Inkretdrüsen*. Wohl am bekanntesten ist die Rolle der *Epithelkörperchen*, von denen MACCOLLUM und VÖGTLIN schon vor fast 30 Jahren gefunden haben, daß ihre Entfernung ein rasches Absinken des Blut-Ca nach sich zieht. An diese Feststellung schlossen sich eine Reihe von Beobachtungen, die den wichtigen Einfluß des Organes bei Hypo- und Hyperfunktion aufzuklären suchten. Bahnbrechend waren die Untersuchungen EPPINGERS, als er zeigte, daß der *Schilddrüse* nachhaltige Wirkungen auf den Salz- und Wasserwechsel zuzuschreiben sind. Er fand, daß unter der Wirkung von Schilddrüsen-Extrakten die Kochsalzausscheidung beim normalen und schilddrüsenlosen Individuum stark gesteigert wird. An diese Befunde knüpfte eine gewaltige Zahl von Arbeiten an, die die Beobachtungen EPPINGERS bestätigten und erweiterten (Literatur bei REISS). Eine der Schilddrüse entgegengesetzte Wirkung kommt nach VAN DEN VELDEN dem Pituisan zu.

Auch von den anderen Inkretdrüsen muß angenommen werden, daß sie einen nachhaltigen Einfluß auf den Mineralstoffwechsel haben; die Zusammenhänge, sind trotz der vielen Befunde, die gesammelt wurden, durchaus nicht klar. Wichtig scheint uns besonders der Einfluß der *Nebennieren* auf den Mineralstoffwechsel zu sein, da das Cortin nach KELLERS Meinung starken Einfluß

auf die elektrostatischen Kräfte in den Geweben nimmt (s. später). Der Einfluß der Nebennieren auf den Mineralhaushalt ergibt sich auch daraus, daß wie bekannt NaCl-Zulagen imstande sind, beim Morbus ADDISON sehr günstig zu wirken. Wir haben, da klinische Bilanzversuche über den Mineralstoffwechsel bei Nebennierenerkrankungen recht spärlich sind in 2 Fällen Bilanzversuche durchgeführt, um zu erfahren, ob dabei bilanzmäßig zu erfassende Störungen auftreten und ob diese Störungen den von uns bei den verschiedensten anderen Erkrankungen gefundenen Veränderungen entsprechen¹.

Im ersten Falle handelte es sich um eine 38jährige Hausgehilfin, welche außer Masern und gelegentlichen Tonsillitiden keine schwereren Erkrankungen durchgemacht hatte. Ein Jahr vor der Untersuchungszeit fiel ihr und ihrer Umgebung eine dunklere Färbung der Haut auf, sie legte dem aber zunächst keine Bedeutung bei, weil sie sich vollkommen wohl fühlte. Einige Monate nachher begann sie sehr schwach und abgeschlagen zu werden, sie verlor bis zum Beginn unserer Untersuchung über 12 kg an Gewicht, jetzt wog sie etwa 58 kg. Da sich Erbrechen hinzugesellte und die Schwäche recht hohe Grade erreicht, entschloß sie sich, die Klinik aufzusuchen. Die normal gebaute, nicht sehr stark abgemagerte Patientin zeigte bei der Einlieferung in das Spital eine recht hochgradige Adynamie, die später (unter Cortinzufuhr) ganz beträchtlich abnahm; besonders die Haut des Gesichtes war dunkelbraun, auch die circumanale und circummamilläre Partie wies starke Pigmentationen auf, die Mundschleimhaut war fleckweise dunkel verfärbt. Die Blutdruckmessung ergab 80—90 mm Hg systolisch und 55—65 mm Hg diastolisch, das Blutbild zeigte 5800000 Erythrocyten. Der Nüchternblutzucker lag bei 90 mg-%, die mittlere Temperatur war dauernd recht niedrig; die übrigen Untersuchungen, z. B. auch die Röntgenaufnahme der Nebennieren, ergaben normale Verhältnisse. Unter Cortintherapie trat eine ganz wesentliche Besserung auf, so daß die Patientin in recht gutem Zustande nach Hause entlassen werden konnte. Es kann wohl nach dem Mitgeteilten kein Zweifel sein, daß es sich um einen Morbus Addison, wenn auch nicht allzu schweren Grades handelte.

Wir gingen bei der Patientin in gewohnter Weise vor und ließen sie (Tabelle 9) beliebige Mengen Wurst, Brot, Milch, Äpfel und Reis zu sich nehmen. Die zugeführte Calorienmenge schwankte an den verschiedenen Untersuchungstagen zwischen 1650 und 3100 und lag im Mittel bei 2400, was für eine 58 kg schwere Frau bei Bettruhe wohl mehr als ausreichend zu nennen ist. Die Kost enthielt im Mittel 13,1 g N entsprechend etwa 82 g Eiweiß, daneben reichlich Kohlehydrate; der Vitamingehalt kann durch die Zulagen von Obst und Milch zumindest für den gesunden Menschen als vollkommen ausreichend bezeichnet werden, der Gehalt an K ist mit 2 g ebenso wie der an Ca mit 1,3 g im Tagesmittel als normal zu bezeichnen, nicht sehr hoch aber keineswegs sehr niedrig war die Na- und Cl-Zufuhr, die sich im Mittel auf 1,9 g bzw. auf 3,8 g stellte. Trotz der reichlichen Calorienzufuhr, trotz der günstigen Eiweißausnutzung (von den in den 10 Tagen zugeführten 131 g N wurden nur 6,7, also bloß 5%, im Stuhl ausgeschieden) und trotz der im Mittel ausgeglichenen N-Bilanz (+0,3 g im Tagesmittel) hat die Patientin während der Untersuchungszeit etwas über 1 kg an Gewicht verloren. Die Betrachtung der Mineralbilanz ergibt die auffällige Tatsache, daß an allen Untersuchungstagen eine deutlich negative K- und Na- (im Mittel —1,3 bzw. —1,4 g) und im Durchschnitt der Untersuchungstage auch eine deutlich negative Cl-Bilanz (im Mittel —1,2 g) nachzuweisen war, während die Ca-Bilanz im Durchschnitt deutlich positiv (+0,56 g) war. Es liegt also zumindest in diesem Falle eine andere Art der Störung des Mineralhaushaltes vor als wir sie bei Infektionen und Intoxikationen der

¹ Anmerkung in der Korrektur: Eine ausgezeichnete Darstellung dieses Problems gab in letzter Zeit THADDEA (Die Nebennierenrinde).

Tabelle 9. N- und Mineralbilanz bei einer 38jährigen Frau mit Morbus Addisoni.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 1500; Wurst 100; Reis 300; Brot 220; Wasser 250.
2. Tag. Milch 1500; Wurst 180; Reis 320; Brot 170; Wasser 650.
3. Tag. Milch 1500; Wurst 200; Reis 200; Brot 110; Äpfel 300; Wasser 500.
4. Tag. Milch 1000; Wurst 60; Reis 90; Brot 90; Äpfel 300; Wasser 800.
5. Tag. Milch 1000; Wurst 200; Reis 80; Brot 40; Äpfel 350; Wasser 800.
6. Tag. Milch 1300; Wurst 200; Brot 190; Äpfel 430; Wasser 930.
7. Tag. Milch 1500; Wurst 200; Brot 170; Äpfel 500; Wasser 650.
8. Tag. Milch 1380; Reis 180; Brot 120; Äpfel 380; Wasser 650.
9. Tag. Milch 1000; Wurst 190; Brot 180; Äpfel 300; Wasser 540.
10. Tag. Milch 950; Wurst 120; Brot 140; Reis 150; Äpfel 140; Wasser 350.

B. Gesamtzufuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	Tag	N	Na	K	Ca	Cl
1	13,44	2,36	2,39	1,48	5,82	6	16,62	1,55	1,49	1,04	3,64
2	12,50	2,27	2,30	1,45	5,24	7	17,47	2,14	2,48	1,55	3,54
3	15,37	2,58	2,44	1,62	5,34	8	13,55	2,14	2,26	1,43	3,52
4	9,70	1,32	1,60	1,07	2,68	9	12,58	1,73	1,67	1,05	2,88
5	10,09	1,12	1,69	1,08	2,29	10	9,97	1,84	1,55	1,00	3,24

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag		N	Na	K	Ca	Cl	Harnsäure	
1	Harn	1190	9,44	3,41	3,28	0,07	5,40	0,45
	Stuhl	52	1,40	0,04	0,19	0,09	0,06	
	Gesamtausfuhr . .		10,84	3,45	3,47	0,16	5,46	
2	Harn	1260	11,18	3,83	2,95	0,11	5,62	0,48
	Stuhl	85	1,29	0,07	0,38	1,44	0,11	
	Gesamtausfuhr . .		12,47	3,90	3,33	1,55	5,73	
3	Harn	1210	12,60	3,54	3,96	0,20	5,16	0,44
4	Harn	1020	9,52	2,68	2,68	0,17	4,78	0,37
	Stuhl	80	1,18	0,06	0,27	1,77	0,03	
	Gesamtausfuhr . .		10,70	2,74	2,95	1,94	4,81	
5	Harn	1140	10,92	2,99	2,50	0,13	4,93	0,41
	Stuhl	135	1,38	0,09	0,33	2,16	0,05	
	Gesamtausfuhr . .		12,40	3,08	2,83	2,29	4,98	
6	Harn	1520	15,28	3,51	3,34	0,10	5,50	0,46
7	Harn	1620	13,62	3,24	3,34	0,10	4,95	0,32
8	Harn	1470	16,49	3,60	2,82	0,10	5,32	0,38
	Stuhl	55	0,88	0,05	0,24	0,18	0,02	
	Gesamtausfuhr . .		17,37	3,65	3,06	0,28	5,34	
9	Harn	1520	12,79	3,39	3,94	0,11	5,50	0,58
	Stuhl	153	0,62	0,88	0,26	1,44	0,01	
	Gesamtausfuhr . .		13,41	3,47	4,20	1,55	5,51	
10	Harn	980	10,30	2,29	2,75	0,09	3,48	0,31

Tabelle 9 (Fortsetzung).

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz).

E. Körpergewicht.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	Tag	kg
1	+2,96	—1,09	—1,08	+1,32	+0,36	1	57,05
2	+0,03	—1,63	—1,03	—0,10	—0,46	2	57,10
3	+2,77	—0,96	—1,52	—1,42	+0,18	3	57,10
4	—1,00	—1,42	—1,35	—0,87	—2,13	4	56,80
5	—1,64	—1,96	—1,24	—1,21	—2,69	5	56,80
6	+1,34	—1,96	—1,85	+0,94	—1,86	6	56,40
7	+3,85	—1,10	—0,86	+1,45	—1,41	7	56,25
8	—3,82	—1,51	—0,80	+1,15	—1,82	8	56,35
9	—0,83	—1,74	—2,58	—0,50	—2,63	9	56,30
10	—0,33	—0,45	—1,20	+0,91	—0,24	10	56,00

verschiedensten Art beobachten können. Während nämlich bei dem Morbus Addison eine Verarmung des Gewebes an K, Na und Cl anzunehmen ist, hatten wir bei jenen mit einer Na- und Cl-Anreicherung bei K- und PO_4 -Verarmung zu rechnen. Ob es sich bei unserer Untersuchung um eine einzelne Beobachtung handelt oder ob sich der Morbus Addison ganz im allgemeinen so verhält, muß natürlich dahingestellt bleiben, es spricht manches dafür, daß es sich um eine allgemeine Erscheinung dabei handeln könnte, doch müssen wir es uns versagen, auf die Gründe, die uns zu dieser Annahme bewegen, näher einzugehen, da es sich, wie gesagt, nur um die Untersuchung eines einzelnen Falles handelt.

Mehrere Monate nach der ersten Entlassung suchte die Patientin das Krankenhaus neuerlich auf. Sie hatte die ihr empfohlene Behandlung nicht eingehalten und war stark heruntergekommen, besonders hochgradig war die Adynamie. Sie wurde jetzt mit großen Cortingaben und Kochsalzzulagen behandelt (20 g im Tag), wobei sie lange Zeit hindurch täglich über 10 g Kochsalz retinierte; während dieser Zeit trat eine ganz wesentliche Besserung des Befindens der Patientin ein, sie konnte das Bett verlassen und häusliche Arbeiten verrichten, der Blutdruck stieg auf normale Werte an, sie nahm an Körpergewicht zu. Auch der Umstand, daß sich der Zustand der Patientin während der Retention von großen Kochsalzmengen wesentlich besserte, während wir sonst beim Eindringen von Kochsalz in den Organismus eine Verschlechterung des klinischen Bildes sehen, beweist, daß bei diesem Zustande eine ganz andere Art der Mineralstofflösung vorliegt, als bei den mit seröser Entzündung einhergehenden Erkrankungen.

In einem zweiten Fall von inkretorischer Störung, den wir untersucht haben, können wir uns kurz fassen, da wir über den Fall bereits an anderer Stelle wegen einer Reihe von Auffälligkeiten, die er bot (Hydroperikard usw.) berichtet haben¹. Es handelte sich um eine 59jährige Frau, bei der die Differentialdiagnose zwischen hypophysärer Kachexie (SIMMONDS) und multipler Blutdrüsensklerose (FALTA) nicht leicht zu stellen war; wegen der besonders starken Mitbeteiligung der Schilddrüse und der Nebennieren an dem Prozeß entschlossen wir uns zur Annahme einer Blutdrüsensklerose; die Autopsie (Prof. CHIARI) bestätigte unsere Diagnose.

Auch dieser Patientin wurde ähnlich wie in den früheren Fällen Milch, Brot, Wurst, Reis und Backwerk vorgesetzt. Die bloß 40 kg schwere Patientin,

¹ Z. klin. Med. 130, 601 (1936).

die dauernd an Gewicht verlor, nahm ständig nur relativ kleine Nahrungsmengen zu sich, als extrem niedrig können diese allerdings nicht bezeichnet werden, da — wie die Tabelle 10 zeigt — der Kaloriengehalt der Kost im Mittel der Untersuchungstage immerhin 1300 betrug. Bei der Betrachtung der übrigen Tabelle wollen wir zunächst den 6. Untersuchungstag weglassen, da an diesem 20 Einheiten

Tabelle 10. N- und Mineralbilanz bei einer 59jährigen Frau mit multipler Blutdrüsensklerose.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 150; Kaffee 250; Brot 40; Wurst 100; Backwerk 100; Reis 100.
2. Tag. Milch 220; Kaffee 350; Brot 30; Wurst 80; Backwerk 100; Reis 100.
3. Tag. Milch 250; Kaffee 250; Brot 40; Wurst 80; Backwerk 100; Reis 100.
4. Tag. Milch 250; Kaffee 400; Backwerk 200; Reis 100; Wasser 100.
5. Tag. Milch 250; Kaffee 400; Backwerk 200; Reis 100; Wasser 100.
6. Tag. Milch 300; Kaffee 380; Brot 70; Wurst 100; Backwerk 100; Reis 100; 20 Einheiten Cortin „DEGEWOP“ intravenös.
7. Tag. Milch 350; Kaffee 300; Brot 90; Wurst 100; Backwerk 100; Reis 100.

B. Zufuhr in Gramm.

Tag	N	K	Na	Cl	Ca	P	Tag	N	K	Na	Cl	Ca	P
1	4,77	0,42	0,80	1,71	0,25	0,21	5	4,83	0,72	0,34	0,92	0,62	0,18
2	4,30	0,68	0,74	1,59	0,38	0,20	6	5,80	0,79	0,97	2,34	0,53	0,27
3	3,37	0,69	0,74	1,64	0,36	0,18	7	6,32	0,84	0,99	2,53	0,56	0,27
4	4,83	0,72	0,44	0,92	0,62	0,18							

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag		N	K	Na	Cl	Ca	P	Harnsäure
1	Harn	360	5,20	0,67	0,65	0,68	0,03	0,28
	Stuhl	80	1,12	0,54	0,04	0,02	1,05	0,06
	<i>Gesamtausfuhr</i>		6,32	1,21	0,69	0,70	1,08	0,34
2	Harn	190	2,57	0,18	0,52	0,57	0,02	0,12
	Stuhl	65	0,20	0,01	0,02	0,01	0,03	0,01
	<i>Gesamtausfuhr</i>		2,77	0,19	0,54	0,58	0,05	0,13
3	Harn	270	3,15	0,77	0,73	1,23	0,02	0,18
	Stuhl	35	0,34	0,09	0,07	—	0,17	0,01
	<i>Gesamtausfuhr</i>		3,49	0,86	0,80	1,23	0,19	0,19
4	Harn	310	3,07	0,92	0,92	1,91	0,02	0,13
	Stuhl	50	0,80	0,23	0,06	0,01	0,97	0,05
	<i>Gesamtausfuhr</i>		3,87	1,15	0,98	1,92	0,99	0,18
5	Harn	270	2,40	0,65	1,03	1,57	0,02	0,11
	Stuhl	45	0,75	0,17	0,08	0,01	0,54	0,03
	<i>Gesamtausfuhr</i>		3,15	0,82	1,11	1,58	0,56	0,14
6 Cortin	Harn	370	3,19	0,89	1,13	1,91	0,02	0,18
	Stuhl							
	<i>Gesamtausfuhr</i>							
7	Harn	515	3,72	0,88	1,78	2,56	0,02	0,22
	Stuhl	725	1,97	0,66	0,32	0,02	1,44	0,06
	<i>Gesamtausfuhr</i>		5,69	1,54	2,10	2,58	1,46	0,28

Tabelle 10 (Fortsetzung).

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

E. Körpergewicht.

Tag	N	K	Na	Cl	Ca	P	Tag	kg
1	—1,55	—0,79	+0,11	+1,01	—0,83	—0,13	1	38,75
2	+1,53	—0,11	+0,20	+1,58	+0,33	+0,77	2	38,45
3	—0,12	—0,17	—0,06	+0,41	+0,17	—0,01	3	38,50
4	+0,96	—0,43	—0,54	—1,03	—0,37	0	4	38,50
5	+1,68	—0,30	—0,77	—0,66	+0,66	+0,04	5	38,50
6	+2,61	—0,05	—0,16	+0,43	+0,51	+0,09	6	38,50
Cortin								
7	+0,73	—0,72	—1,11	—0,05	—0,90	—0,01	7	39,50

Cortin (DEGEWOP) intravenös verabreicht wurden. Es zeigte sich zunächst, daß eine hochgradige Herabsetzung des N-Umsatzes bei der Patientin festzustellen ist; obzwar ihr durchschnittlich bloß 4,7 g N, entsprechend ungefähr 29 g Eiweiß, zugeführt wurden, ist die N-Bilanz an 4 von diesen 6 Tagen deutlich positiv, im Durchschnitt ist sogar ein, allerdings geringer N-Ansatz zu berechnen; diese N-Bilanz dürfte wohl auf die schwere Schilddrüsenschädigung zurückzuführen sein.

Das K zeigte an allen Untersuchungstagen wieder eine negative Bilanz ebenso im Durchschnitt das Na (—0,4 g), hingegen ist hier die Cl-Bilanz ausgeglichen, auch die P-Bilanz ist trotz der geringen zugeführten Menge im Gleichgewicht. Die Cortingaben scheinen immerhin einen gewissen Einfluß auf diese Verhältnisse genommen zu haben, da gerade die K-Bilanz tatsächlich an diesen Tagen fast nicht mehr negativ ist, auch die N-Bilanz scheint vielleicht durch das Cortin beeinflußt zu sein.

In der Literatur finden sich übrigens auch andere Hinweise, die für einen Zusammenhang zwischen Nebennierentätigkeit und Mineralstoffwechsel sprechen; so fanden z. B. URECHIA, BENETATO und RETEZEANU, daß der K-Gehalt des Blutes nach Nebennierenexstirpation auf das 2—9fache anstieg; wenn es sich dabei nicht um durch die Operation bedingte Veränderungen handelte, was allerdings bei den großen Ausschlägen nicht sehr wahrscheinlich ist, so würden diese Resultate sowie die Beobachtungen SUGIMOTOS der bei nebennierenlosen Tieren den Muskel-K-Gehalt abnehmen und nach Zufuhr von Nebennierenpulver wieder steigen sah, mit der vermehrten K-Ausscheidung bei unserem Falle und mit der verminderten nach Cortinbehandlung gut übereinstimmen. Auch der Einfluß, den Cortin auf die elektrostatische Spannung in den Geweben nach R. KELLER hat, würde das angegebene Verhalten des K erklären und die Ansicht KELLERS bestätigen, wieso es aber dabei auf der Höhe der Erkrankung zu Na-Verlusten kommt, bliebe ganz unklar.

Was nun diese erhöhte Na-Ausfuhr, die wir in beiden Fällen fanden, und die erhöhte Cl-Abgabe, die wir im ersten Falle sahen, betrifft, so stehen sie in guter Übereinstimmung mit dem besonders von LOEB, ATCHLEY und STAHL betonten Absinken des Na-Gehaltes im Blut und der günstigen Wirkung des NaCl bei Morbus Addison; eine Erklärung für dieses Verhalten steht freilich noch aus.

Wir haben uns bei diesen Untersuchungen deshalb etwas länger aufgehalten, weil sie uns zu beweisen scheinen, daß es sich hier um einen ganz anderen Mechanismus handeln muß als den, den wir bei Krankheiten mit seröser Entzündung

kennengelernt haben; während bei diesen die K-Gruppe und die Na-Gruppe in einem gewissen Gegensatz stehen, in dem Sinne, daß einer Vermehrung der einen eine Verminderung der anderen in den Geweben entspricht, scheint es bei manchen inkretorischen Störungen, besonders bei Nebennierenkrankungen zu einer Verarmung der Gewebe an beiden zu kommen.

4. Weitere Faktoren.

Von ganz außerordentlicher Vielseitigkeit sind die Zusammenhänge, die zwischen der Funktion der *Nieren* und der Ausscheidung der Mineralstoffe bestehen. Es würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten, wenn wir darauf auch nur auszugsweise eingehen wollten. Es scheint uns aber wichtig, den schon von mancher Seite vorgebrachten Hinweis zu wiederholen, daß man gerade bei der Besprechung von Einflüssen der Niere auf den Mineralstoffwechsel zu überlegen hat, wieweit bestimmte Veränderungen durch die Störung des Ausscheidungsorganes und wieweit sie durch Veränderungen der übrigen Körpergewebe bedingt sind. Gerade die Resultate der Untersuchungen, über die wir auf S. 243 berichteten, zeigten, daß es sich dabei um extrarenale Schädigungen in dem Sinne handelt, daß Kochsalz in alle Gewebe des Körpers, nicht in die Niere allein eingedrungen ist. Unterstreichen müssen wir ferner die Tatsache, daß von vielen Autoren durch Untersuchungen des Blutes und des Harnes bei einem großen Teil der Nierenkranken (besonders bei der Gruppe der Nephritiden) Veränderungen gefunden wurden, die zwanglos als der Ausdruck der von uns betonten Art der Transmineralisation bei mit Capillarschäden einhergehenden Erkrankungen gedeutet werden können.

Abgesehen von dieser cerebralen, hepatalen, renalen und inkretorischen Beeinflussung des Mineralstoffwechsels wurden auch manche andere Mechanismen entdeckt, die bei der Regulierung des Mineralstoffwechsels unter physiologischen Bedingungen in Betracht kommen. Sehr wichtig sind hier die Untersuchungen OEHMES, der zeigte, daß die *Art der Mineralausscheidung von der Art der neben den Mineralstoffen zugeführten Nahrungsmitteln* abhängt, auch zwischen Mineralstoffwechsel und der *Vitaminzufuhr* scheinen gewisse Beziehungen zu bestehen (SHUGA). Aber alle diese Untersuchungen stehen anscheinend höchstens in ganz losem Zusammenhang mit der beobachteten Transmineralisation bei Infekten und ähnlichen Erkrankungen; sie geben uns zumindest keine ausreichende Erklärung für die merkwürdige Gegensätzlichkeit, die zwischen dem Na, Cl, Ca auf der einen und dem K und der PO_4 auf der anderen Seite besteht.

IV. Der Mechanismus des Zustandekommens und die wahrscheinlichen Folgen der Transmineralisierung.

1. Die „elektrostatische Theorie“.

Von großer Bedeutung für das Verständnis der geschilderten Transmineralisierung scheinen uns die Untersuchungen R. KELLERS in Zusammenhang mit dem Problem von der *gestörten Capillarpermeabilität* zu sein. KELLER geht zunächst von der Grundtatsache aus, daß *zwischen den Parenchymen und dem Blut eine elektrostatische Potentialdifferenz* besteht; wenn man dabei das Blut und das Bindegewebe als einen Pol, die Parenchym als den anderen Pol

betrachtet, so ist festzustellen, daß das Blut und das Bindegewebe immer als der negative, die Gewebe als der im Vergleich zum Wasser positive Pol aufzufassen ist. Dieses Verhalten konnte mit geeigneten Meßmethoden in vielen Versuchen immer wieder gefunden werden (vgl. die mühevollen Untersuchungen GICKLHORNS), auch wir haben uns (siehe „Die seröse Entzündung“, sowie gemeinsame Untersuchungen mit SCHOBER) davon überzeugen können. KELLERS Annahme geht nun dahin, daß durch das elektrische Kraftfeld, das zwischen den Organen in der angegebenen Weise besteht, eine Speicherung von Stoffen, die selbst negativ elektrisch geladen sind (also anodischen Wanderungssinn haben), im relativ positiv elektrischen Gewebe und von solchen, die positiv geladen sind (also kathodischen Wanderungssinn haben), im Blut und Bindegewebe stattfindet. Man wäre also versucht, anzunehmen, daß die Kationen z. B. Na, K, Ca deshalb im relativ positiven Parenchym, die Anionen dagegen im relativ negativen Bindegewebe und Blutserum angereichert werden müßten. Das ist nun, wie wir wissen, keineswegs der Fall, man findet vielmehr, daß das Gewebe reich an K und PO_4 , dagegen arm an Na, Cl und Ca ist, während im Blut das umgekehrte Verhalten zu beobachten ist. Das hat seinen Grund darin, daß man nicht berechtigt ist, die Gesetze, die an verdünnten anorganischen Lösungen von Salzen gewonnen wurden, auf die komplizierten Verhältnisse, wie sie im biologischen Milieu vorliegen, ohne weiters anzuwenden; es müssen nämlich einzelne Elemente im Blut oder im Gewebe nicht in frei diffusibler Form vorliegen, sondern können als nicht dissoziierte Komplexverbindungen auftreten, wobei dann der Wanderungssinn nur mehr von dem ganzen Komplex abhängt, in dem z. B. K oder Cl eingebaut ist, so daß die Wanderung des K zur Anode (also die Anhäufung im Gewebe) ohne weiters erklärt werden könnte. Für diese Annahme, die KELLER getroffen hat, liegen nun eine Reihe wichtiger Hinweise vor; zunächst konnten WAELSCH und KITTL im Kataphoreseversuch zeigen, daß ein großer Teil des im Serum vorhandenen K tatsächlich an der Anode nachgewiesen werden kann, was wohl einer der wichtigsten experimentellen Beweise für die Richtigkeit der Ansichten KELLERS darstellt. Dann aber zeigen die zu Unrecht angegriffenen Untersuchungen von NEUSCHLOSS, daß das K des Muskels zum Großteil nicht auswaschbar ist (eine Annahme, der auch v. FÜRTH beistimmte); die Einwände, die gegen diese von NEUSCHLOSS angeführten Versuche gemacht wurden, gründen sich darauf, daß das K im zerkleinerten Muskel untersucht wurde; solche Untersuchungen sind aber deshalb nicht brauchbar, weil ERNST und seine Mitarbeiter in überzeugenden Versuchen gezeigt haben, daß das K im Muskel zum Großteil nicht diffusibel ist und daß der Anteil des diffusiblen Teiles des K vom Funktionsstand des Muskels in der Weise abhängt, daß der ermüdete Muskel an nicht diffusiblen K verarmt, während an dessen Stelle Na in den Muskel eintritt; wir haben diese Untersuchungen auf S. 232 bereits erwähnt. Vom Na des Muskels hingegen konnte QUAGLIARIELLO zeigen, daß es zur Gänze in ultrafiltrierbarer Form vorhanden ist. Auch von anderen Organen kann bewiesen werden, daß K in nicht diffusibler Form auftritt, das zeigen außer den Versuchen von WAELSCH im Serum, die von PICHLER am Zentralnervensystem, im übrigen auch die Untersuchungen von SCHOLTZ, die zeigten, daß der ultrafiltrierbare Teil des K im Serum durch Ca-Zusatz erhöht werden kann; das Natrium hingegen ist in allen Geweben immer vollständig dissoziiert.

Eine *physikochemische Erklärung* dafür, warum das Na in den Geweben immer dissoziiert ist, während das K anscheinend sehr leicht die Neigung zeigt, in komplexer Bindung aufzutreten, ist bisher noch in keiner Weise gegeben worden; es sei daher eine kurze hypothetische Abschweifung erlaubt, die uns vielleicht zeigt, daß zur Erklärung dieses Verhaltens die bekannten physikalisch-chemischen Gesetze ausreichen¹.

Nach den physikochemischen Erfahrungen ist das K weniger hydratisiert als das Na und daher elektrostatischen Wechselwirkungen — sei es mit freien Ionenladungen oder auch Feldern, die von Dipolen usw. herrühren — leichter zugänglich. Die zur Abtrennung der Solvathülle des K nötige Arbeit ist wesentlich geringer, als z. B. die für das Na. Noch viel komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Anionenhydratation, also z. B. beim Cl, dessen Verhalten auch der elektrostatischen Theorie arge Schwierigkeiten bereitet, weshalb hier nicht näher darauf eingegangen werden soll. Tatsächlich sind K-Salze im allgemeinen schwerer löslich als Na-Salze und die Flockungsgrenze gegenüber negativen hydrophoben Solen etwa auf die Hälfte herabgesetzt. Infolgedessen könnte man annehmen, daß also auch im biologischen Milieu das K leichter gebunden wird, d. h. seine ionische Selbständigkeit leichter aufgibt als das Na-Ion, wodurch der paradoxe Wanderungssinn zustande kommen könnte. Es muß aber hier hinzugefügt werden, daß diese eben betrachteten Unterschiede zwischen K- und Na-Ion aus verdünnten Lösungen abgeleitet sind; man wird aber kaum fehlgehen, wenn man annimmt, daß dieselben Unterschiede in konzentrierten Medien, also z. B. im Serum oder im Gewebe, vorhanden sind, wo sie vielleicht durch die Konkurrenz um die viel geringere freie Wassermenge noch viel schärfer hervortreten könnten als in verdünnten Lösungen. Überdies sind in konzentrierten Lösungen die Möglichkeiten für spezifische Reaktionen gesteigert, so daß der Einbau des K z. B. in O-haltige Gruppen (auch an PO₄ oder Eiweiß) sehr begünstigt sein kann. Vielleicht spielen solche und ähnliche physiko-chemische Gründe bei dem so oft festgestellten Antagonismus zwischen Na und K im lebenden Organismus (HOFMEISTER, LOEB, HÖBER u. v. a.) eine gewisse Rolle.

Ein wichtiger Hinweis für die Richtigkeit der Anschauungen KELLER² ist die Tatsache, daß gerade jene Stoffe, welche im biologischen Milieu anodischen Wanderungssinn zeigen, tatsächlich im Gewebe angereichert sind, dazu gehören K, Zucker, Harnstoff, Sulfate, Phosphate, sowie der nicht dissoziierte Teil des Ca und Mg, während zur kathodischen Gruppe, also zu der im Blut in großer Menge auftretenden, das Na, Cl, der dissoziierte Teil des Ca und des Mg, viele Aminosäuren usw. gehören. Man sieht, daß es sich bei diesen Gruppen um die gleichen handelt, deren Gegensätzlichkeit wir durch viele Gewebsanalysen und Bilanzversuche durchaus bestätigen konnten. Die Bedeutung der elektrostatischen Theorie für die Pathologie liegt nun darin, daß es unter bestimmten krankhaften Bedingungen zu einem Absinken der elektrostatischen Potentiale im Gewebe kommt, wodurch die Möglichkeit entsteht, daß die kathodische Gruppe (also z. B. Na und nicht dissoziiertes Ca) in das Gewebe eindringt, während das Gewebe dabei an Stoffen der anodischen Gruppe (z. B. an K und PO₄) verarmt.

Trotz der unbestreitbaren Vorzüge der elektrostatischen Theorie darf aber nicht vergessen werden, daß es sich in mancher Hinsicht um noch lange nicht bewiesene Hypothesen handelt und daß sich viele Argumente gegen die eben besprochenen Anschauungen vorbringen ließen, so ist z. B. das Verhalten des Cl nach der elektrostatischen Theorie nur recht schwer zu erklären, worauf jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Die Frage, wodurch die elektrostatischen Potentialdifferenzen aufrechterhalten werden, ist noch unbeantwortet; während KELLER der Ansicht zuneigt,

¹ Die nachfolgenden Ausführungen entstammen Überlegungen, die wir gemeinsam mit F. EIRICH aus dem Wiener I. chemischen Universitätslaboratorium (Prof. H. MARK) angestellt haben.

daß die im Gewebe sich ständig abspielenden Reduktionsoxydationsvorgänge auch die Beständigkeit der Potentialdifferenzen bedingen und daß dadurch eben die Verteilung der Mineralstoffe im angegebenen Sinne erfolgt, scheint es uns eher wahrscheinlich, daß die Auslese der Mineralsubstanzen in erster Linie durch die intakte Capillarmembran erfolgt (über die sich dabei ergebenden Fragen s. KAUNITZ und SCHÖBER, sowie im nachfolgenden).

2. Bedeutung von Capillarschäden.

Zwischen den Untersuchungen KELLERS und unseren über seröse Entzündungen ergeben sich enge Zusammenhänge, worauf wir zunächst in der Monographie „Die seröse Entzündung“ und später mehrfach zum Teil gemeinsam mit KREN und SCHÖBER hinweisen konnten. Das Wesen der serösen Entzündung (EPPINGER, RÖSSLE) besteht darin, daß die Blutcapillaren, die unter normalen Umständen für Eiweißkörper des Blutes undurchlässig sind, durch krankhafte Vorgänge für Serumeiweiß durchlässig werden. Während unter normalen Umständen bestimmte „Spannungen“ zwischen Gewebe und Blut bestehen (onkotischer Druck, hydrostatischer Druck, elektrostatische Potentiale usw.), wodurch die normale O₂-Versorgung des Gewebes gewährleistet wird (EPPINGER), tritt durch die Capillarschädigung, die zur serösen Entzündung führt, eine Angleichung der erwähnten Spannungen ein, wodurch der Gewebstoffwechsel sehr geschädigt wird, vor allem weil — wie EPPINGER zeigte — dadurch die O₂-Versorgung des Gewebes schweren Schaden nimmt. Von dem *Absinken der elektrostatischen Potentiale im Gewebe bei seröser Entzündung* konnten wir uns in Tierversuchen und bei Menschen mit Histaminquaddeln gemeinsam mit SCHÖBER überzeugen. Die Tabelle 11, die der Arbeit mit SCHÖBER entnommen ist, zeigt daß es zunächst am Gefäß zu einer Senkung der Potentiale kommt, setzt man den Versuch länger fort, so tritt auch an der Leber das Absinken der Potentialdifferenz gegen Wasser auf; von diesem Verhalten konnten wir uns immer wieder überzeugen. Ähnliche Versuche hat SCHORSTEIN von der „Prager biologisch-physikalischen Arbeitsgemeinschaft“ bei der Narkose von Fischen ausgeführt, also bei einem Zustand, der nach unserer Erfahrung mit seröser Entzündung einhergeht. Auch wir konnten uns durch Untersuchungen an narkotisierten Mäusen von dem Absinken der Potentiale überzeugen (vgl. auch Tabelle 11). Daß bei diesem Zustand eine

Tabelle 11. Verhalten der elektrostatischen Potentialdifferenzen der Leber und der Vena portae gegenüber Wasser bei einer Maus vor und nach Allylformiatvergiftung.

16⁴⁵ Äthernarkose. 16⁵⁰ Leibeshöhle eröffnet.

Zeit	Potentialdifferenz in Millivolt gegen Wasser		Zeit	Potentialdifferenz in Millivolt gegen Wasser	
	Leber	Vena portae außen		Leber	Vena portae außen
16 ⁵⁵	— 12	— 12	17 ²⁰	20 mg Allylformiat subcutan	
17 ⁰⁰	— 12	0	17 ²⁵	+ 4	+ 16
17 ¹⁰	— 12	0	17 ³⁵	+ 4	+ 6
17 ¹⁵	+ 4	+ 16	17 ⁴³	+ 4	+ 6

Das Absinken der Potentiale nach der Allylformiatinjektion tritt zuerst am Blutgefäße auf. Die Vergiftung erfolgt erst, nachdem die durch die Narkose stark gesenkten Potentiale wieder angestiegen sind.

Abwanderung von „kathodischen Substanzen“ in das Gewebe leicht erfolgt, wurde an dem raschen Übertritt elektropositiver Farbstoffe (Fluorescin) in das Gewebe beobachtet; dieses Verhalten ließ es aber als durchaus wahrscheinlich erscheinen, daß bei der Veränderung des Membranpotentials, auf dessen Bedeutung für den Ionendurchtritt besonders MICHAELIS hingewiesen hat, auch die übrigen Substanzen der kathodischen Gruppe (Na, dissoziiertes Ca usw.) in das Gewebe eindringen; tatsächlich kann man sie, wie unsere Gewebsanalysen und Bilanzversuche zeigen, dann im Gewebe in erhöhter Menge nachweisen.

Eine wichtige *Ursache für die Transmineralisierung der Gewebe*, die bei vielen Erkrankungen festzustellen ist, ist also das *Auftreten von Permeabilitätsstörungen der Capillarwände*, die den Übertritt z. B. von Na und Ca in die Gewebe begünstigen und zu einem Verlust der Parenchyme an K und PO_4 führen.

3. Mögliche Folgen der Transmineralisierung.

Die Feststellung der Tatsache und des Mechanismus der Transmineralisierung bei den mit seröser Entzündung einhergehenden Erkrankungen lassen die Frage berechtigt erscheinen, ob diese Veränderungen auch von pathogenetischem Interesse sind, d. h. ob diese Veränderungen zu nachteiligen Folgen für den Organismus führen können.

a) K- und PO_4 -Verluste und Muskelleistung.

Was die *K- und PO_4 -Verluste* betrifft, so spricht vieles dafür, daß dadurch eine *Verschlechterung der Muskularbeit* zustande kommt; HARRISON und PILCHER fanden, daß K-Verlust zu einer leichteren Ermüdbarkeit des Muskels führt, KRÝNSKA und WITANOWSKI zeigten, daß der Herzmuskel nach Verlust eines Drittels seines K zu schlagen aufhört. ZONDEK zeigte ferner, daß das K den Muskel tonisiert, so daß K-Verlust zum Absinken des Tonus führen muß. Auch der PO_4 -Verlust würde in der gleichen Weise wirken, da EMBDEN und seine Mitarbeiter sowie viele andere Untersucher übereinstimmend festgestellt haben, daß PO_4 -Zufuhr die Muskelleistung verbessert, BRUMANN hat übrigens das gleiche vom K gezeigt. ERNST zeigte endlich, daß der K-Gehalt des Muskels um so mehr abnimmt, je größer die Ermüdung ist, an Stelle des K tritt aber Na in den Muskel ein, was mit einer Quellung des Muskels verbunden ist (JAPPELLI, BUGLIA). Der Muskel bei seröser Entzündung hat also in dieser Hinsicht Ähnlichkeit mit einem in einem Dauerermüdungszustand befindlichen Muskel. Der K-Verlust wirkt sich übrigens nicht nur auf den Muskel aus, sondern z. B. auch auf die Leber, da die Leber nur dann imstande ist, Glykogen zu fixieren, wenn sie über genügend K verfügt. Vielleicht wird dadurch zumindest zum Teil die *Glykogenarmut der Leber bei seröser Entzündung* (z. B. nach O_2 -Mangel oder bei Icterus catarrhalis) verständlich.

b) Na-Überwiegen und „trübe Schwellung“.

Den Wirkungen des K entgegengesetzt sind in mancher Hinsicht die des Na. Während nämlich das K eine *Entquellung des Protoplasmas* hervorruft, eine Tatsache auf die SCHADE schon vor langer Zeit hingewiesen hat, führt Na nach alledem, was wir wissen, zu einer *erhöhten Quellbarkeit* der Gewebe, die Zahl der dafür vorliegenden Beweise ist eine so große, daß diese Tatsache einer weiteren

Erörterung kaum bedarf (LOEB, WIDAL, STRAUSS, BLUM, MEYER-BISCH und viele andere). LOEB hat die durch das Natrium bewirkte Quellung sogar an lebenden Zellen nachweisen können. Die physikochemischen Gründe, die zur Quellung von Geweben durch Na führen, sind recht kompliziert; mit dieser Frage haben sich in Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über seröse Entzündung MARK und v. WACEK beschäftigt. Die Tatsache, daß es durch so vielfältige Untersuchungen nachgewiesen ist, daß durch einen Na-Überschuß eine Quellung der Gewebe entsteht, genügt, annehmen zu lassen, daß bei den von uns beschriebenen Veränderungen des Mineralstoffwechsels eine Quellung der Gewebe durch den Verlust an quellungshemmenden K und durch Eindringen des stark quellungsfördernden Na zustande kommt. Im besonderen Falle des O₂-Mangels, der gerade in Hinblick auf EPPINGERs Untersuchungen von besonderem Interesse ist und bei dem wir die Transmineralisation besonders studiert haben, haben ELIAS und KAUNITZ bei Tieren, die unter verdünnter Luft gehalten wurden, eine Schwellung der Erythrocyten und Wasseranreicherung in der Leber und im Gehirn feststellen können, obzwar diese Tiere viel Wasser in der Ausatemungsluft verlieren. Auf das Hirnödem bei O₂-Mangel hat HITZENBERGER hingewiesen. Auch bei allen anderen Formen der serösen Entzündung ist eine solche Quellung der Gewebe morphologisch bekannt, es ist die sog. *trübe Schwellung*, von der wir also annehmen zu können glauben, daß sie wahrscheinlich als eine Folge der durch die Capillarschädigung zustande gekommenen Veränderung des Mineralstoffwechsels aufzufassen ist. RÖSSLE hat übrigens schon vor längerer Zeit das Auftreten von trüber Schwellung nach intravenöser Zufuhr von NaCl-Lösungen beschrieben und hat diese Veränderung mit Capillarschäden in Zusammenhang gebracht.

Was endlich das Eindringen von Ca in die Gewebe betrifft, so scheinen die sich dabei abspielenden Vorgänge recht verwickelt zu sein. Ca ist infolge seiner seit langer Zeit bekannten, Gewebe abdichtenden Wirkung wahrscheinlich ein Antagonist des Na, HOLOBUT beschreibt ausdrücklich eine Verdichtung und Präcipitation des lebenden Muskelprotoplasma durch Ca; im Herzmuskel könnte es der durch den K-Verlust zustandekommenden höheren Ermüdbarkeit vielleicht bis zu einem gewissen Grade entgegenwirken, da GELLHORN beschreibt, daß Ca die Herzmüdbarkeit verzögert. Andererseits aber scheint sein Eindringen nicht ausschließlich von günstigen Wirkungen für die Gewebe begleitet zu sein, da Ca sowohl im Muskel (HÖBER) wie in der Leber (ZONDEK und BENNET; HOCHFELD u. a.) den Glykogengehalt herabsetzt.

Während wir also zunächst nachweisen konnten, daß sehr viele Erkrankungen mit einer charakteristischen „Transmineralisation“ einhergehen, suchten wir darauf den Mechanismus dieses Vorganges zu erklären und glauben jetzt Hinweise dafür gefunden zu haben, daß die gefundenen Veränderungen für die Funktion der Gewebe von großer Bedeutung sind. Es ergibt sich nun die Frage, ob bestimmte Kostformen imstande sind, die bei Infektionen und Intoxikationen sowie Krankheiten ähnlicher Art zustande kommende Transmineralisation zu beeinflussen.

V. Einfluß der Kost auf die Transmineralisierung.

Während wir im vorhergehenden Kapitel zu beweisen suchten, daß eine große Gruppe von Erkrankungen mit charakteristischen Veränderungen des

Mineralgehaltes der Gewebe einhergehen und wir auf die möglichen Folgen dieser Veränderungen aufmerksam machten, ergibt sich im nachfolgenden die Frage, ob es möglich ist, durch Veränderung der Ernährung die Transmineralisation bei den erwähnten Erkrankungen zu beeinflussen, in der Hoffnung, eine Ernährungsform zu finden, welche die für die Funktion der Organe schädliche Transmineralisierung beseitigt. Untersuchungen an gesunden Individuen haben für diese Frage nur sehr beschränkten Wert, weil die Regulationsmechanismen des gesunden Körpers einen optimalen Mineralgehalt des Blutes und der Gewebe an und für sich weitgehend garantieren.

1. Gewebsanalysen.

Gewebsanalysen, die uns in dieser Hinsicht eine Klärung bringen können, liegen so gut wie keine in der Literatur vor. Gegen die im übrigen an gesunden Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen LUTTHLENS, der eine Transmineralisation der Haut durch verschiedene Kostformen feststellen zu können glaubte, wurden von BROWN gewichtige Einwände erhoben; STERN betont außerdem mit Recht, daß der Mineralgehalt der normalen und der kranken Haut ein grundverschiedener ist und daß daher Erfahrungen, die an der gesunden Haut gewonnen wurden, keineswegs auf die kranke übertragen werden dürfen. Immerhin liegen Anhaltspunkte dafür vor, die besonders eine Beeinflussung der Haut durch Veränderungen der NaCl-Zufuhr als gesichert anzunehmen erlauben. KEINING und HOPF konnten durch NaCl-Entzug und durch Zulagen eines Salzgemisches, das als wesentliche Bestandteile K und Ca enthielt, die Entzündungsbereitschaft der Haut herabsetzen, PAPCKE hat in Verfolgung dieser wichtigen Arbeiten die Herabsetzung der Entzündungsbereitschaft mit dem BÖHMERSCHEN Erythrometer direkt messen. URBACH gelang es hingegen durch NaCl-Zulagen zur Kost eine Cl-Anreicherung der Haut festzustellen. Mit den Untersuchungen von KEINING und HOPF stehen die Beobachtungen von SEEGAL und KHORAZO in guter Übereinstimmung, die besagen, daß bei der Ernährung von Ratten mit einer Grünfütter-, also K-reichen Kost, anaphylaktischer Shock (in unserem Sinne also seröse Entzündung) nur sehr schwer auftritt, während bei den mit Brot (also NaCl-reich) gefütterten Ratten sich der Shock sehr leicht auslösen ließ. Auch die Untersuchungen von MARKEES, der mit der Methode der Cantharidenblase arbeitete, zeigten, daß die Entzündungsbereitschaft der Haut durch NaCl-arme Kost herabgesetzt ist. Wir selbst haben bei 3 Patienten zunächst bei gemischter Kost und dann nach einer 14tägigen Periode, in der wir eine streng vegetarische Diät, zum größten Teil als Rohkost, zuführten, Mineralanalysen der Haut durchgeführt, sind aber keineswegs zu einheitlichen Ergebnissen gelangt. In 2 Fällen sahen wir den Ca-Gehalt der Haut nach der vegetarischen Diät deutlich absinken, im 3. Fall hingegen stieg er an.

Von Interesse für unsere Fragestellung sind die Untersuchungen GÉRARDS, der zeigte, daß man bei Hunden *durch K-reiche bzw. K-arme Ernährung den Quotienten K/Na in der Leber* beeinflussen kann. Auch wir haben ähnliche Untersuchungen an Ratten ausgeführt (Tabelle 12). Die Tiere wurden zunächst 4 Wochen bei der gleichen aus Semmelbrösel, Fett und Pferdefleisch bestehenden Kost gehalten, dann wurde den einzelnen Gruppen NaHCO_3 , CaCO_3 und KHCO_3 , in äquimolaren Gaben verabreicht. War es Zufall oder der Einfluß des Na, daß

uns von dieser Gruppe 4 Tiere eingingen, während alle anderen die Versuchszeit von 8 Wochen überlebten? Nach dieser Zeit wurde die Tiere getötet und in 2 Gruppen der Analyse zugeführt, von denen je eine gemeinsam verarbeitet wurde. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen deutlich, daß ähnlich wie bei GÉRARD eine Beeinflussung des Mineralgehaltes der Leber erfolgte; quantitative Schlüsse sollen aus den Ergebnissen natürlich nicht gezogen werden, da sie für die Klinik gar nichts sagen. In einer 2. Versuchsreihe, in der die Zahl der Tiere allerdings geringer war und die deshalb nur mit einem gewissen Vorbehalt wiedergegeben sei (Tabelle 13), haben wir je eine Gruppe von Ratten nach einer 4wöchigen Vorperiode mit einer Standardkost bestehend aus Schweinespeck, Pferdefleisch und Semmeln ernährt und sie nachher der Untersuchung zugeführt. Trotz der geringen Zahl von Tieren scheinen uns die großen Ausschläge, die man bemerken kann, doch etwas auszusagen, insoferne nämlich, als wir früher erwähnt haben, daß K-Zufuhr den Glykogenbestand der Leber erhöht (s. S. 258) und wir hier umgekehrt sehen, daß durch Zufuhr

Tabelle 12. Elektrolytgehalt der Rattenleber bei Zulage äquimolarer Mengen von NaHCO₃, KHCO₃ und CaCO₃ zu einer „Standardkost“.

Zulage	Zahl der Tiere	mg-%			Äquivalentquotient	
		K	Na	Ca	K/Na	K/Ca
Keine . . .	10	225	136	7,1	0,96	31
NaHCO ₃ . .	6	171	119	6,0	0,86	19
KHCO ₃ . .	10	316	133	8,6	1,42	36
CaCO ₃ . . .	10	317	176	7,3	1,05	42

Der Quotient K/Na ist bei K-Zulage zur Kost am höchsten, bei Na-Zulage am niedrigsten.

Tabelle 13. Mineralgehalt von Rattenlebern bei verschiedener Fütterung.

Futter	Zeit in Wochen	Zahl der Tiere	mg-%					Äquivalentquotient		Lebergewicht in g	Die Leber enthält mg					
			K	Na	Ca	Mg	P	K/Na	K/Ca		K	Na	Ca	Mg	P	
Serie I	Speck	2	6	252	82	5,0	25	47	1,78	49	4,88	12,3	4,0	0,24	1,21	2,29
	Fleisch	2	6	298	108	5,5	21,1	31	1,60	53	6,25	18,6	6,8	0,34	1,32	1,94
	Semmel	2	6	255	101	4,0	15,0	26	1,46	62	7,30	18,6	7,4	0,29	1,09	1,09
Serie II	Speck	3	3	285	168	9,6	—	—	0,99	27	—	—	—	—	—	—
	Fleisch	3	2	269	125	7,5	—	—	1,25	35	—	—	—	—	—	—
	Semmel	3	2	313	95	5,4	—	—	1,91	57	—	—	—	—	—	—

großer Kohlehydratmengen der K-Gehalt der Leber gemessen am Ca und vielleicht auch am Na gesteigert werden kann. Diese Beobachtung scheint uns wegen der Wirkung von Kohlehydrat reicher Kost bei parenchymatösen Lebererkrankungen von Bedeutung zu sein. Wir werden durch weitere Analysen die Beweiskraft dieser vorläufig noch spärlichen Versuche zu erhöhen trachten.

Auch Versuche, die gemeinsam mit SELZER an Ratten bei gesalzener Fleischkost und salzloser vegetarischer Kost eben ausgeführt werden, beweisen, daß besonders bei vergifteten Tieren ein nachhaltiger Einfluß der Kost auf den Mineralbestand der Leber, aber auch auf das Gewicht, den Fettgehalt und Trockenrückstand des Organs nachzuweisen ist. Gerade diese zuletzt angeführten, allerdings noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen zeigen die Bedeutung der zugeführten Kost für den geschädigten Organismus besonders deutlich.

2. Mineralbilanzen bei Na-Belastung.

a) Kochsalz.

Besonders bei den vegetarischen Kostformen wird dem Umstand, daß es sich dabei um sehr NaCl-arme Diäten handelt, große Bedeutung beigemessen (v. NOORDEN und viele andere). Über den NaCl-Stoffwechsel liegen eine enorme Zahl von Untersuchungen vor. Für die Veränderungen beim gesunden Menschen haben besonders in letzter Zeit OEHME, EIMER, GLATZEL und viele andere wichtige Beiträge geliefert; bei Herzkranken und Nierenleidenden haben in Zusammenhang mit den Fragen über die Ödementstehung ganz besonders EPPINGER, STRAUSS, VOLHARD, WIDAL die Grundlagen geschaffen. Spärlich sind interessanterweise bilanzmäßige Untersuchungen am kranken Menschen, die die gegenseitigen Beziehungen zwischen Na- und Cl-Stoffwechsel einerseits und dem Stoffwechsel der anderen Minerale andererseits in Zusammenhang betrachten, besonders bei jenen Erkrankungen, die unser besonderes Interesse erwecken (Infektionen, Intoxikationen), ist wenig darüber bekannt, *ob und in welcher Weise NaCl* die bei diesen Erkrankungen festzustellende *Transmineralisierung* beeinflusst.

Wir haben seinerzeit über 3 Fälle berichtet, bei denen wir bei einer Milch-Brottdiät 20 g NaCl im Tage zugelegt hatten und die N-, Na-, K-, Ca- und Cl-Ein- und Ausfuhr untersuchten. Es handelte sich um einen Fall von seröser Meningitis, eine Cholelithiasis mit abklingendem Ikterus und einen Fall mit unklaren Magenbeschwerden. Die Untersuchungen wurden an 5 Tagen durchgeführt und ergaben im wesentlichen das Resultat, daß die Kochsalzzulagen zu einer Na-Retention und zu einer vermehrten K- und N-Ausscheidung führten.

Gegen diese Untersuchungen könnte eingewendet werden, daß sie erstens zu kurzfristig waren, um sichere Schlüsse über die Wirkung der Kochsalzzufuhr zu erlauben, ferner daß die Grundkost dabei eine recht einseitige war, endlich daß die Zahl der Versuche zu gering war, um die erhobenen Befunde zu verallgemeinern. Deswegen haben wir uns entschlossen, weitere Untersuchungen durchzuführen, über die im nachfolgenden berichtet werden soll.

Wir konnten im Laufe der Darstellung mehrfach darauf verweisen, daß die Transmineralisierung, die wir bei den verschiedensten Erkrankungen annehmen, besonders für den Muskel von Bedeutung ist (s. S. 258); es schien uns daher interessant, entsprechende *Untersuchungen bei schweren Erkrankungen der Muskulatur* durchzuführen und den Einfluß des NaCl bei solchen Veränderungen zu erproben; wir wählten zu diesem Zweck 2 Fälle von ERBScher Muskeldystrophie; bei dieser Erkrankung werden über gute Erfolge bei Glykokolldarreicherung berichtet; deswegen haben wir auch den Einfluß des Glykokolls auf die Mineral- und N-Bilanz untersucht, sind aber zu keinem eindeutigen Resultat gekommen; wir geben die dabei erhaltenen Zahlen im nachfolgenden wieder, ohne Schlüsse daraus ziehen zu wollen.

Im ersten Falle handelte es sich um einen 46jährigen Mann, dessen Mutter an einem Rückenmarksleiden gestorben war. Er war 7 Jahre vor der Spitalaufnahme nach einer Erkältung unter rheumatischen Beschwerden erkrankt, seither sind die Oberschenkel-, Becken- und Rückenmuskulatur wesentlich schwächer geworden; seit Jahren bereitete ihm das Stiegensteigen große Beschwerden, er kann sich auch nur sehr schwer bücken.

Die klinische Untersuchung zeigte eine recht beträchtliche, aber nicht extreme Atrophie des Schulter- und Beckengürtels, beim Bücken braucht der Patient fremde Hilfe, um sich aufrichten zu können. Auch nach der Ansicht unseres neurologischen Konsiliarius (Dozent H. HOFF) handelte es sich zweifellos um einen nicht allzu schweren, nur langsam progredienten Fall von ERBScher Muskeldystrophie. Die Untersuchung des Blutbildes, des Harnes, der Wa.R. und die übrigen klinischen Befunde ergaben keine Abweichung von der Norm.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei diesem Falle sind in Tabelle 14 zusammengefaßt. Erwähnenswert ist zunächst der Umstand, daß es sich um einen sehr ausgehungerten, unterernährten Menschen handelte, was vielleicht deswegen von Bedeutung ist, weil auf diese Weise die während des Versuches beobachtete stark positive N-Bilanz erklärt wird. Dem Patienten wurde täglich Milch, Brot, Wurst, Backwerk, Reis und Kompott vorgesetzt, er konnte von diesen Speisen beliebige Mengen zu sich nehmen. Die Menge der verzehrten Lebensmittel wurde natürlich streng festgestellt. Die Tabelle zeigt, daß der Patient trotz des Spitalsaufenthaltes sehr große Nahrungsmittelmengen zu sich nahm, die tägliche Calorienzufuhr lag mit Ausnahme des allerletzten Untersuchungstages über 5000; die an den ersten Tagen zugeführten Na-Mengen (im Mittel 4,3 g) und die Cl-Menge (im Mittel 11,3 g) entsprechen denen einer normalen gemischten Kost; am 4. und 5. Tag wurden zur Kost 15 g NaCl zugelegt. Auch die mittlere K-Zufuhr (3,7 g) sowie die Ca- und P-Zufuhren können als normale bezeichnet werden. An den 3 ersten Tagen dieser sehr reichlichen Ernährung war die N-Bilanz bei dem ausgehungerten Patienten sehr stark positiv, er hatte im Mittel einen N-Gewinn von 10,9 g entsprechend etwa 70 g Eiweiß zu verzeichnen; auch die Cl-Bilanz war positiv, während ein sehr deutlicher K und ein ebensolcher Na-Verlust festzustellen war. Bei der P-Bilanz war ein durchschnittlicher Einfuhrüberschuß von 0,44 g zu verzeichnen. Von dem zugeführten N wurde 17% also eine recht beträchtliche Menge im Kot ausgeschieden, die tägliche K-Ausfuhr im Kot, belief sich auf 1,0 g, die P-Ausfuhr auf 0,42 g.

Tabelle 14. N- und Mineralbilanz bei einem 46jährigen Mann mit *Atrophia musculorum progressiva* (ERB).

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Wurst 150; Reis 200; Backwerk 200; Brot 500; Marmelade 200; Milch 2000; Wasser 400.

2. Tag. Ebenso, nur Brot 445, Wasser 125.

3. Tag. Ebenso wie 1., nur Brot 420; Wasser 125.

4. Tag. Ebenso wie 1., nur Brot 440; Wasser 600; 150 ccm 10% Na-Cl-Lösung.

5. Tag. Ebenso wie 1., nur Brot 340; Wasser 250; 150 ccm 10% Na-Cl-Lösung.

6. Tag. Ebenso wie 1., nur Brot 410; kein Wasser; 150 ccm 10% Glykokollösung.

7. Tag. Ebenso wie 1., nur Brot 445; kein Wasser; 150 ccm 10% Glykokollösung.

8. Tag. Wurst 85; Reis 200; Backwerk 130; Brot 230; Marmelade 200; Milch 2000; 150 ccm 10% Glykokollösung.

B. Gesamtzufuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	
1	29,08	4,74	3,64	1,97	11,67	1,41	5	NaCl	26,97	11,22	4,52	2,14	19,33	1,09
2	28,43	4,62	3,59	1,96	11,20	1,38	6	} Glyko- koll	29,45	7,23	4,90	2,33	10,69	1,12
3	25,65	4,02	3,25	1,61	11,00	1,65	7		28,93	8,36	4,38	1,32	11,13	1,24
4	NaCl	26,38	11,01	3,43	1,53	20,69	1,67		8	21,97	5,23	3,48	1,28	7,77

Tabelle 14 (Fortsetzung).
C. Ausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P
1	Harn	930	12,80	4,87	3,54	0,22	8,46	0,58
	Stuhl	380	4,83	0,17	0,74	3,46	0,07	0,37
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		17,63	5,04	4,28	3,68	8,53	0,95
2	Harn	1130	12,68	6,05	3,76	0,18	8,82	0,60
	Stuhl	377	5,06	0,52	1,15	2,58	0,04	0,47
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		17,74	6,57	4,91	2,76	8,86	1,07
3	Harn	1010	10,38	4,44	3,22	0,14	7,48	0,73
	Stuhl	461	4,56	0,38	1,11	1,63	0,09	0,36
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		14,94	4,82	4,33	1,77	7,57	1,09
4	Harn	1465	14,35	9,26	3,39	0,21	15,20	0,98
	Stuhl	370	3,96	0,21	1,00	2,14	0,10	0,55
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		18,31	9,47	4,39	2,35	15,30	1,53
5	Harn	1830	12,80	9,35	5,60	0,18	15,92	1,02
	Stuhl	383	5,14	0,66	1,18	3,15	0,08	0,38
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		17,94	10,01	6,78	3,33	16,00	1,40
6	Harn	1215	12,20	5,72	3,84	0,19	9,28	0,72
	Stuhl	398	6,22	0,40	0,82	2,22	0,07	0,20
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		18,42	6,12	4,66	2,41	9,35	0,92
7	Harn	1380	16,42	5,44	4,82	0,24	9,00	0,87
	Stuhl	428	5,40	0,54	1,26	3,37	0,09	0,19
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		21,82	5,98	6,08	3,61	9,09	1,06
8	Harn	1250	14,00	4,63	5,50	0,19	8,20	0,96
	Stuhl	525	6,66	0,54	0,61	3,76	0,14	0,31
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		20,66	5,19	6,11	3,95	8,34	1,31

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

E. Körpergewicht.

Tag		N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	kg
1		+ 11,45	— 0,30	— 0,64	— 1,71	+ 3,14	+ 0,46	1	45,90
2		+ 10,69	— 1,95	— 1,32	— 0,80	+ 2,34	+ 0,31	2	46,20
3		+ 10,71	— 0,80	— 1,08	— 0,16	+ 3,43	+ 0,56	3	46,45
4 } NaCl		+ 8,07	+ 1,54	— 0,96	— 0,82	+ 5,39	+ 0,13	4	47,25
		+ 9,03	+ 1,21	— 2,26	— 1,19	+ 3,33	— 0,31	5	47,20
6 } Glyko-		+ 11,03	+ 1,11	+ 0,24	— 0,08	+ 1,34	+ 0,20	6	47,45
7 } koll		+ 7,11	+ 2,38	— 1,70	— 2,29	+ 2,04	+ 0,69	7	47,00
8 }		+ 1,31	+ 0,06	— 2,63	— 2,67	— 0,57	— 0,15	8	46,80

Während der NaCl-Zulagen sank der N-Ansatz von 10,9 g auf 8,5 g ab und stieg am Tage nach dem Aussetzen des NaCl wieder auf 11,0 g an; die folgenden Tage können keine Berücksichtigung finden, da wir, wie gesagt, an diesen Tagen Glykokoll verabreicht haben. Die vorher negative Na-Bilanz wurde jetzt positiv, hingegen stiegen die K-Verluste ein wenig an. Von Bedeutung scheint uns beson-

ders der Umstand, daß die vorher positive P-Bilanz jetzt negativ wurde (im Mittel 0,1 g). Die Ausscheidungsverhältnisse im Stuhl haben sich unter NaCl-Zulagen nicht geändert, es wurde nach wie vor 17% des zugeführten N und 1,0 g K pro Tag ausgeschieden die P-Ausscheidung war kaum im Bereiche des Verwertbaren von 0,43 auf 0,38 g im Mittel gesunken.

Im zweiten Falle handelte es sich um eine 17jährige Frau, deren Vater an einem Diabetes mellitus litt. Sie erkrankte 2 Jahre vor der Aufnahme an unsere Klinik ganz allmählich; sie fühlte sich sehr kraftlos, die Beckenmuskulatur begann abzumagern, schon nach wenigen Monaten bereitete ihr das Aufsetzen aus liegender Stellung Beschwerden, in letzter Zeit auch das Bücken und Treppensteigen. Die klinische Untersuchung ergab bei der 40 kg schweren, 150 ccm großen Patientin außer der Atrophie der Beckenmuskulatur und den damit zusammenhängenden Erscheinungen keine pathologischen Befunde; Harn, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild usw. waren normal. Auch diesen Fall hielt Dozent H. HOFF für eine ERBSche Muskeldystrophie.

Der Patientin wurde die gleiche Kost wie dem vorigen Fall gereicht, sie nahm von den angebotenen Speisen ebenfalls sehr reichliche Mengen (2400 bis 2600 Calorien) zu sich, handelte es sich doch um eine bloß 40 kg schwere Frau. Die bilanzmäßige Übersicht zeigt, daß die Patientin bei einer täglichen N-Zufuhr von 13,9 g im Mittel, an den ersten 3 Tagen eine deutliche positive N-Bilanz aufwies; die N-Ausfuhr im Stuhl ergab, daß von der gesamten zugeführten N-Menge im Mittel der 3 Untersuchungstage 92% resorbiert worden waren. Wieder war wie im ersten Falle die Na- und K-Bilanz negativ, die Cl- und P-Bilanz hingegen positiv, K wurde im Mittel der 3 ersten Tage 0,29 g, P 0,06 g durch den Kot entleert.

Nach der NaCl-Belastung, die wieder 15 g pro Tag betrug, änderte sich das Bild in ganz ähnlicher Weise wie beim ersten Fall; die vorher positive N-Bilanz

Tabelle 15. N- und Mineralhaushalt bei einer 17jährigen Frau mit Atrophia progressiva musculorum (ERB).

A. Ernährung in Gramm.

- 1. Tag. Wurst 100; Reis 100; Backwerk 100; Brot 200; Marmelade 100; Milch 1000; Wasser 500.
- 2. Tag. Wurst 100; Reis 100; Backwerk 100; Brot 170; Marmelade 70; Milch 1000; Wasser 400.
- 3. Tag. Wurst 100; Reis 100; Backwerk 100; Brot 150; Marmelade 80; Milch 900; Wasser 250.
- 4. Tag. Wurst 80; Reis 100; Backwerk 100; Brot 145; Marmelade 100; Milch 1000; Wasser 1000. 150 ccm 10% NaCl-Lösung.
- 5. Tag. Wurst 90; sonst wie gestern.
- 6. Tag. Wurst 100; Reis 100; Backwerk 100; Brot 200; Marmelade 40; Milch 1000; Wasser 250. 150 ccm 10% Glykokollösung.
- 7. Tag. Wurst 70; Reis 100; Backwerk 100; Brot 140; Marmelade 40; Milch 1000; Wasser 400. 150 ccm 10% Glykokollösung.
- 8. Tag. Wurst 55; Reis 100; Backwerk 100; Brot 55; Marmelade 100; Milch 1000. 150 ccm 10% Glykokollösung.

B. Gesamtzufuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	
1	14,89	2,49	2,84	0,99	6,01	0,69	5	NaCl	13,85	9,42	2,28	1,07	14,45	0,55
2	14,46	2,39	1,75	0,97	5,73	0,67	6		16,85	3,97	2,51	1,17	5,98	0,57
3	12,37	2,04	1,52	1,70	5,46	0,75	7	} Glyko- koll	14,43	3,53	2,01	0,64	4,81	0,60
4	NaCl 12,37	8,37	1,67	0,76	14,39	0,80	8		13,47	2,37	1,75	0,62	3,41	0,57

Tabelle 15. (Fortsetzung).
C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P
1	Harn	680	9,38	2,89	2,82	0,15	4,42	0,38
	Stuhl	48	0,78	0,08	0,17	0,38	0,01	0,04
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		10,16	2,97	2,99	0,53	4,43	0,42
2	Harn	710	9,80	3,22	3,02	0,14	5,14	0,40
3	Harn	710	9,12	3,62	2,32	0,07	5,58	0,55
	Stuhl	140	2,46	0,30	0,70	1,19	0,01	0,14
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		11,58	3,92	3,02	1,26	5,59	0,69
4	Harn	1490	13,68	9,39	3,13	0,19	3,82	0,84
	Stuhl	102	1,93	0,39	0,68	1,26	0,01	0,09
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		15,61	9,78	3,81	1,45	3,83	0,93
5	Harn	1550	11,22	8,83	2,98	0,28	14,30	0,92
	Stuhl	100	1,79	0,31	0,55	1,21	0,01	0,08
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		13,01	9,14	3,53	1,49	14,31	1,00
6	Harn	1040	11,90	4,70	2,69	0,16	6,94	0,50
	Stuhl	110	2,05	0,29	0,59	1,21	—	0,07
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		13,95	4,99	3,88	1,37	6,94	0,57
7	Harn	1020	12,15	3,58	2,50	0,15	5,43	0,49
8	Harn	725	10,48	2,41	2,72	0,13	3,86	0,35
	Stuhl	215	4,13	0,12	0,09	1,17	0,62	0,14
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		14,61	2,53	2,81	1,30	4,48	0,49

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag		N	Na	K	Ca	Cl	P
1		+ 4,73	— 0,48	— 0,15	+ 0,46	+ 1,58	+ 0,27
2		+ 4,66	— 0,83	— 1,27	+ 0,83	+ 0,59	+ 0,27
3		+ 0,79	— 1,88	— 1,50	— 0,56	— 0,13	+ 0,06
4	} NaCl	— 3,28	— 1,41	— 2,14	— 0,69	+ 10,56	— 0,12
5		+ 0,84	+ 0,28	— 1,25	— 0,24	+ 0,14	— 0,45
6	} Glyko- koll	+ 2,90	— 1,02	— 0,77	— 0,20	— 0,96	0
7		+ 2,28	— 0,05	— 0,49	+ 0,49	— 0,62	+ 0,11
8		— 1,14	— 0,16	— 1,06	— 0,68	— 1,07	+ 0,08

E.
Körpergewicht.

Tag	kg
1	39,80
2	40,00
3	39,00
4	40,25
5	40,35
6	40,40
7	40,00
8	39,90

wurde jetzt sogar deutlich negativ; der K-Verlust war wieder ein wenig gesteigert, während der Na-Verlust gegenüber der Vorperiode eingeschränkt war. Ganz wesentlich war der Einfuhrüberschuß an Cl, am ersten Tage über 10 g; sehr klar lagen die Verhältnisse der P-Bilanz, an den ersten 3 Untersuchungstagen war diese positiv, an den beiden „Kochsalztagen“ einwandfrei negativ.

Das Ergebnis der Untersuchungen bei den beiden Fällen, über die wir soeben berichtet haben, steht in guter Übereinstimmung mit den von uns seinerzeit angegebenen Verhältnissen. Wieder sehen wir, daß *NaCl-Zufuhr zu einer deutlichen Hemmung des Eiweißansatzes* führt, was in bester Übereinstimmung mit

den Befunden RAGNAR BERG's steht. Sehr bedeutungsvoll scheint uns der schon von v. BUNGE hervorgehobene und dann von vielen anderen (vgl. GLATZEL) bestätigte Umstand, daß zumindest *in den ersten Tagen bei erhöhtem NaCl-Angebot eine Steigerung der K-Ausfuhr* zustande kommt, die wir deswegen als schädlich ansehen müssen, weil sie die Transmineralisierung, die durch den pathologischen Prozeß an und für sich bewirkt wird, noch fördert. Ganz entsprechend den Vorstellungen KELLER's über den gemeinsamen Wanderungssinn des K und der PO_4 zeigt sich in beiden unserer Versuche, daß *die vorher positive P-Bilanz bei NaCl-Zulagen negativ* wird, sicherlich auch zum Schaden der Muskulatur, da die oft bestätigten Befunde EMBDEN's u. v. a. (s. S. 307) die große Bedeutung der peroralen PO_4 -Zulagen nachgewiesen haben. Was im besonderen die Hemmung des N-Ansatzes bei Kranken durch NaCl-Zulagen betrifft, so schien es uns wichtig, auch in einem länger dauernden Versuch zu untersuchen, ob diese (wie nach GLATZEL's Untersuchungen die K-Ausfuhr beim gesunden Menschen) nur passagerer Natur ist oder auch während einer längeren Zeit dauernd anhält. Diese Frage schien uns deswegen von Bedeutung, weil sie für die Ernährung Fiebernder und Rekonvaleszenten von Wichtigkeit ist. Wir haben deshalb eine solche Untersuchung bei einem Fall von Icterus catarrhalis, der uns wegen seiner engeren Beziehung zur serösen Entzündung besonders geeignet erschien, über 15 Tage ausgedehnt.

Es handelte sich um einen 33jährigen Mann, der immer gesund gewesen war. 3 Wochen vor der Spitalaufnahme war ihm aufgefallen, daß der Harn intensiv dunkel gefärbt war, einige Tage nachher trat eine deutliche Gelbfärbung des Gesichtes auf. Er kann sich nicht erinnern, vor der Erkrankung einen Diätfehler gemacht zu haben, hat auch keinerlei Beschwerden, weshalb er seinem Leiden zunächst keine Beachtung schenkte. Da die Gelbsucht aber zunahm und er begann, sich sehr abgeschlagen zu fühlen, sucht er die Klinik auf.

Der Kranke war ein kräftiger Mann von 66 kg Gewicht; er war intensiv ikterisch verfärbt. Die Leber war etwas vergrößert, die Milz deutlich palpabel. Von den übrigen Befunden sei der Serumbilirubinwert, der bei der Aufnahme 9,9 mg-% zeigte, erwähnt; die alimentäre Galaktosurie nach Zufuhr von 40 g ergab eine Ausscheidung von 6,4 g, war also gegen die Norm ganz beträchtlich vermehrt. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) betrug 2 mm in der Stunde. Azorubin wurde durch die Galle nicht ausgeschieden. Der Harn ergab das Vorhandensein von Bilirubin und Urobilinogen, sonst normalen Befund. Schon wenige Tage nach der Erhebung dieser Befunde begann der Icterus langsam abzublassen, am Ende unserer Untersuchungen (nach 15 Tagen) betrug der Serumbilirubinwert 0,5 mg-%, die alimentäre Galaktosurie war auf 1,8 g gesunken, Azorubin wurde 7 Minuten nach der intravenösen Injektion durch die Galle ausgeschieden. Es handelte sich also zweifellos um einen typischen Fall von Icterus catarrhalis, den wir während des Abklingsens in den Versuch stellten.

Bei den Untersuchungen, die in der Tabelle 16 zusammengefaßt sind, wurde darauf geachtet, daß der Patient während der ganzen Untersuchungszeit eine möglichst gleichmäßige, aus Fleisch, Gemüse, Brot, Backwerk, Kompott und Milch bestehende Diät erhielt; der N-, Fett-, Kohlehydrat- und Mineralgehalt wurde möglichst gleichmäßig bemessen; da der Appetit des Rekonvaleszenten ein ausgezeichneter war, führten wir ihm über sein Verlangen recht beträchtliche Nahrungsmengen zu, so daß die Calorienmenge etwa 4500 im Tage betrug. Es wurde täglich die zugeführte Nahrungsmenge auf ihren N-Gehalt untersucht, ebenso die im Harn und Stuhl ausgeschiedene N-Menge. An 8 von den 15 Untersuchungstagen erhielt der Patient Kochsalzzulagen von 20 g im Tag, die in die vorher schwach gewürzte Kost (sie enthielt etwa 5 g NaCl im Tag) gemischt

Tabelle 16. N-Bilanz bei einem 33jährigen Mann mit Icterus catarrhalis vor, während und nach Kochsalzbelastung.

A. Ernährung in Gramm.

Die Zufuhr schwankte an den einzelnen Tagen nur wenig um: Fleisch (gekocht, gewogen) 100; Brot 250; Milch 1000; Kompott 150; Gemüse 600—800; Backwerk 300. Am 6., 7., 8., 9. und 10., sowie am 13., 14. und 15. Untersuchungstage wurden je 20 g Kochsalz zur Kost zugelegt. Die Grundkost war schwach gesalzen.

B. N-Zufuhr, Ausfuhr und Bilanz in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	Zulage	Zufuhr	Ausfuhr				Gesamt- ausfuhr	Bilanz
			Harn		Stuhl			
			Menge	N	Menge	N		
1	—	22,59	1400	25,80	245	0,86	26,66	— 4,07
2	—	20,35	1105	14,71	301	6,84	21,55	— 1,20
3	—	22,79	860	14,89	271	4,09	18,98	+ 3,81
4	—	35,28 ¹	780	13,85	255	3,15	17,00 ¹	+18,28 ¹
5	—	26,30	1170	16,69	250	4,05	20,74	+ 5,56
6	20 g NaCl	25,62	1330	16,45	268	3,86	20,31	+ 5,31
7	20 g NaCl	18,53	1295	14,98	217	8,40	23,38	— 4,85
8	20 g NaCl	22,41	1620	19,32	121	2,07	21,39	+ 1,02
9	20 g NaCl	24,76	1130	23,20	—	—	23,20	+ 1,56
10	20 g NaCl	22,80	2580	16,25	380	6,27	22,52	+ 0,28
11	—	21,81	1180	10,72	200	3,50	14,22	+ 7,59
12	—	24,38	1250	11,68	235	3,62	15,30	+ 9,08
13	20 g NaCl	22,71	2420	20,27	336	6,67	26,94	— 4,23
14	20 g NaCl	25,88	1535	17,65	277	5,61	23,26	+ 2,62
15	20 g NaCl	23,16	1750	15,92	317	4,43	20,35	+ 2,81

¹ Bei der Errechnung der Mittelwerte (im Text) nicht berücksichtigt.

wurden. Die Gleichmäßigkeit der Kost ergibt sich daraus, daß wir im Mittel der 7 NaCl-armen Tage 22,8 g N zuführten, während der Kochsalztage hingegen im Mittel 23,2 g N; die Differenz muß wohl nicht in Betracht gezogen werden. Die N-Ausscheidung durch den Stuhl war eine recht beträchtliche, wenn man in Betracht zieht, daß es sich um eine gemischte, gekochte Kost handelte. Im Mittel der 7 NaCl-armen Tage wurden 16%, im Mittel der NaCl-reichen Tage sogar 20% der gesamten zugeführten N-Menge durch den Kot ausgeschieden. Die N-Bilanz, deretwegen wir den Versuch durchführten, ergab, daß der rekonvaleszente Patient im Mittel der kochsalzarmen Tage 3,6 g N ansetzte, während er an den Tagen mit NaCl-Zulage im Mittel bloß eine positive Bilanz von 0,6 g aufzuweisen hatte. Es ergibt sich also, daß *auch bei längerer Beobachtungszeit NaCl imstande ist, bei kranken Menschen den N-Ansatz zu hindern.*

b) Versuche mit NaHCO₃.

Mit Rücksicht darauf, daß wir bei unseren Gewebsanalysen und Bilanzversuchen immer wieder sahen, daß unter krankhaften Bedingungen das Na in die Gewebe eindringt, schien uns die Feststellung von Bedeutung, ob *ähnlich wie NaCl auch NaHCO₃ wirkt.* Damit mußte nämlich sichergestellt werden, ob es besonders die Na-Zufuhr ist, die die von uns beobachteten Veränderungen hervorruft. Eine genaue bilanzmäßige Untersuchung über die Wirkung von

NaHCO₃-Gaben (30 g pro Tag, wie in unseren Versuchen) liegt aus letzter Zeit von JOOS und MECKE vor, die zeigt, daß es nach NaHCO₃-Zufuhr bei normalen Menschen zu einer raschen Ausscheidung des zugeführten Na durch die Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen kommt; die Regulationsmechanismen des gesunden Menschen sind leicht imstande, mit der zugeführten NaHCO₃-Menge fertig zu werden. Besonders genau studiert haben JOOS und MECKE auch die Veränderungen des Serum; es kommt nach der Zufuhr zum Auftreten einer deutlichen Alkalose und zu charakteristischen Veränderungen der übrigen Mineralstoffe. Aus eingangs angegebenen Gründen haben wir Untersuchungen des Serum nicht ausgeführt, sondern uns nur mit bilanzmäßigen Untersuchungen bei 4 Fällen beschäftigt, über die im nachfolgenden berichtet werden soll.

Im ersten Falle (Tabelle 17) handelte es sich um eine 28 Jahre alte Frau aus gesunder Familie. Nach der Geburt eines Kindes, 3 Jahre vor der Spitalaufnahme, waren bei der Patientin zum ersten Male typische Gallensteinkoliken aufgetreten; 14 Tage vor der Aufnahme an unserer Klinik setzte wieder ein Anfall ein, der mit starkem Fieber und Erbrechen einherging, am Tage nach dem Abklingen des Anfalles begann sich eine Gelbsucht bemerkbar zu machen, die seither an Intensität zunahm.

Bei der klinischen Untersuchung ergab sich eine deutliche Druckempfindlichkeit im rechten Oberbauch, die Gallenblase war als unscharf begrenzter Tumor tastbar. Es bestand ein recht hochgradiger Ikterus; das Serumbilirubin ergab einen Wert von 11 mg-%; die Temperatur stieg in den Abendstunden auf über 38° C; die Duodenalsondierung ergab farbstofflosen Saft, im Harn und Stuhl war Urobilinogen nicht nachweisbar; die Galaktosurie nach peroraler Zufuhr von 40 g Galaktose betrug 0,7 g; es konnte also keine Frage sein, daß es sich um eine Cholecystitis-Cholelithiasis handle. Am 4. Tage des Spitalaufenthaltes konnten wir 24 Stunden nach einer Magnesiumsulfatpülung des Duodenums am Auftreten von Urobilinogen im Harn eine Lockerung des kompletten Gallenwegverschlusses feststellen; von diesem Moment sank die Temperatur und der Ikterus nahm sehr rasch ab.

Am zweiten Tag nach der Lockerung des Verschlusses wurde mit der Stoffwechselluntersuchung bei der Patientin begonnen. Als Kost wurden ihr Milch,

Tabelle 17. N- und Mineralbilanz bei einer 28jährigen Frau mit Cholelithiasis vor, während und nach NaHCO₃-Belastung bei einer aus Milch, Brot und Wurst bestehenden Diät.

A. Einfuhr in Gramm.					B. Ausfuhr in Gramm.						
Tag		Na	K	Cl	N	Tag		Na	K	Cl	N
1		1,79	1,99	7,96	21,22	1		7,26	2,66	10,22	12,25
2		2,55	3,19	7,06	21,46	2		5,03	3,86	7,38	12,70
3	} 20 g NaHCO ₃	10,87	3,19	6,96	21,46	3	} NaHCO ₃	6,66	5,07	4,29	15,21
4		10,87	3,09	6,96	20,06	4		7,07	4,20	5,26	18,59
5		3,02	4,38	7,79	21,27	5		5,72	6,13	6,70	16,61

C. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm. (+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)					D. Flüssigkeitsbilanz und Körpergewicht.					
Tag		Na	K	Cl	N	Tag		Gewicht kg	Flüssig- keits- zufuhr ccm	Harn- menge
1		—5,47	—0,67	—2,26	+8,98	1		60,10	2000	1700
2		—2,48	—0,67	—0,32	+8,76	2		59,80	2000	1200
3	} NaHCO ₃	+4,21	—1,88	+2,67	+6,25	3	} NaHCO ₃	60,00	2550	1460
4		+3,80	—1,11	+1,70	+1,47	4		60,60	2500	1580
5		—2,70	—1,75	+1,09	+4,66	5		60,40	2300	1340

Brot, Wurst zugeführt, in diesem Falle wurde das Nahrungsquantum mit 2 Liter Milch, 250 g Wurst und 200 g Brot bemessen, nur am letzten Tage wurde außerdem noch 100 g Brot verabreicht. Die derart zugeführte Calorienmenge beträgt im Tag ungefähr 3000; die Patientin nahm die Nahrung mit bestem Appetit zu sich. Auch hier kann behauptet werden, daß es sich um eine Rekonvaleszente handelte.

Aus der Tabelle ergibt sich zunächst daß die Patientin an den beiden Vortagen eine stark positive N-Bilanz aufwies (an beiden Tagen fast 9 g entsprechend 50—60 g Eiweiß), ein Befund, der wie bekannt, im Zustande der Rekonvaleszenz oft erhoben wird; an den beiden Tagen, an denen wir NaHCO_3 zulegten, sank der N-Ansatz zunächst auf 6 und dann auf 1,5 g im Tag ab und stieg nach Aussetzen des NaHCO_3 wieder auf 4,6 g an. Die Na-Bilanz war ebenso wie die Cl-Bilanz zunächst stark negativ, die Kranke schied also beträchtliche Mengen NaCl überschießend aus, wahrscheinlich handelte es sich um jene Menge, die während des Fiebers in die Gewebe eingedrungen war. Bei der NaHCO_3 -Belastung wurde die NaCl-Bilanz sofort wieder stark positiv, es wurde dabei, was hervorgehoben werden muß, nicht bloß Na, sondern auch Cl im Verhältnis zur Einfuhr in ganz wesentlich verminderter Menge ausgeschieden. Die K-Ausfuhr, die an den beiden Vortagen die K-Einfuhr nur wenig überschritten hatte, nahm nach der Zulage von NaHCO_3 ganz beträchtlich zu. Die Veränderungen der Wasserbilanz und des Körpergewichtes sind der Tabelle zu entnehmen.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine 38jährige Frau, die in der Kindheit sehr viele Infektionskrankheiten durchgemacht hatte; 6 Jahre vor dem jetzigen Spitalaufenthalte war sie wegen einer Nephroptose behandelt worden, seit 3 Jahren litt sie an ständigen rheumatischen Beschwerden, die zu Verunstaltungen der Hände und Beine geführt haben. Der klinische Befund ergab die Zeichen einer mittelschweren, primärchronischen Polyarthrit. Der Harnbefund war normal, die Leukocytenzahl betrug 5000 im Kubikmillimeter, die Blutkörperchengeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) 6 mm in der Stunde. Die Patientin zeigte niemals Temperaturen über $36,6^{\circ}\text{C}$, es verdient festgehalten zu werden, daß nur an den beiden Tagen, an denen wir ihr NaHCO_4 verabreichten, die Temperatur auf $37,3^{\circ}$ anstieg.

Bei dieser Patientin wurde während 8 Tagen die Ein- und Ausfuhr bilanzmäßig untersucht. Sie erhielt wieder eine Kost, die aus Wurst, Backwerk, Reis, Brot und Milch bestand, die Menge konnte sie frei wählen; mit Ausnahme des dritten Untersuchungstages, an dem sie sich recht schlecht fühlte, betrug die Calorienzufuhr über 3000, davon als Eiweiß (entsprechend der N-Zufuhr von etwa 10 g im Mittel) ungefähr 60—70 g. In der Vorperiode ist die N-Bilanz eindeutig positiv, die K-Bilanz ist ungefähr ausgeglichen, sie verliert im Mittel geringe Na-Mengen, an Cl ist ein Einfuhrüberschuß festzustellen. Schlagartig ändert sich das Bild bei NaHCO_3 -Zufuhr; zugleich mit einer starken positiven Na-Bilanz tritt eine stark negative N- und K-Bilanz ($-1,6$ g pro Tag) auf, die Cl-Bilanz hat sich nicht wesentlich geändert, sie ist nach wie vor deutlich positiv. Sofort nach dem Aussetzen der NaHCO_3 -Zufuhr ist das Verhalten wieder ein ganz anderes, die N-Bilanz wird zugleich mit der überschießenden Na- und dem Ansteigen der Cl-Ausscheidung so wie die K-Bilanz positiv. Zu beachten sind ferner die Verhältnisse der Harnsäureausscheidung; sie beträgt im Mittel der 4tägigen Vor- und 2tägigen Nachperiode 0,24 pro Tag und steigt an den beiden NaHCO_3 -Tagen, an denen übrigens wie erwähnt Temperatursteigerungen auftraten, im Mittel auf 0,46 g, also fast auf das Doppelte an.

Tabelle 18. N- und Mineralbilanz bei einer 38jährigen Frau vor, während und nach Belastung mit NaHCO_3 .

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 1000; Backwerk 200; Reis 200; Wurst 100; Brot 140;
2. Tag. Milch 1500; Backwerk 200; Reis 300; Wurst 100; Brot 165; Wasser 370.
3. Tag. Milch 400; Backwerk 100; Reis 300.
4. Tag. Milch 1300; Brot 200; Wurst 100; Backwerk 200; Reis 300; Wasser 350.
5. Tag. Milch 1500; Reis 300; Backwerk 200; Brot 20; NaHCO_3 30; Wasser 600.
6. Tag. Milch 1000; Backwerk 200; Reis 300; NaHCO_3 30; Wasser 600.
7. Tag. Milch 1500; Backwerk 200; Brot 110; Reis 300; Wasser 250.
8. Tag. Milch 1500; Backwerk 200; Brot 100; Reis 300.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	K	Na	Ca	Cl	
1	11,19	1,75	1,94	1,22	4,86	
2	14,53	2,53	1,80	6,20		
3	4,38	0,66	0,76	0,48	2,61	
4	13,80	2,26	2,53	1,58	6,34	
5	} NaHCO_3	11,47	1,42	9,44	1,95	4,13
6		8,59	0,95	9,14	1,31	3,42
7		13,49	3,06	2,36	1,91	4,65
8		13,38	3,04	2,32	1,91	4,56

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag	N	K	Na	Ca	Cl	Harnsäure	Harnmenge
1	3,16	0,76	0,85	0,18	1,53	0,10	250
2	9,11	2,32	3,94	0,55	6,70	0,40	780
3	8,07	2,91	1,80	3,08	2,36	0,21	360
4	9,03	2,27	2,44	0,41	3,77	0,23	640
5	12,01	3,21	8,02	4,81	2,57	0,51	1020
6	10,22	2,18	5,90	0,16	2,06	0,45	1460
7	9,36	1,20	3,81	0,26	4,24	0,25	890
8	10,105	2,43	3,92	2,80	5,18	0,27	860

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	K	Na	Ca	Cl	
1	+8,03	+0,99	+1,09	+1,04	+3,33	
2	+5,42	+0,21	-1,37	+1,25	-0,50	
3	-3,69	-2,25	-1,04	-2,60	+0,25	
4	+4,77	-0,01	+0,09	-1,17	+2,57	
5	} NaHCO_3	-0,54	-1,79	+1,42	-2,86	+1,56
6		-1,63	-1,23	+3,24	+1,15	+1,36
7		+4,13	+1,86	-1,45	+1,65	+0,41
8		+3,23	+0,61	-1,60	-0,89	-0,62

Der dritte dieser Fälle betraf einen 21jährigen Studenten, der seit seiner Kindheit häufig an Tonsillitiden litt. Auch diesmal war er einige Tage vor seiner Aufnahme auf die Klinik mit heftigen Halsschmerzen und Fieber bis über 38°C erkrankt. Bei der ersten Untersuchung an der Klinik waren beide Tonsillen gerötet, geschwollen und mit eitrigen Belägen bedeckt, der Patient fieberte bis 38° und zeigte eine auffallende Tachykardie bei zwar reinen, aber sehr leisen Herztönen. Die Harnuntersuchung ergab Spuren Eiweiß, sonst normalen Befund, die Leukocytenzahl betrug 11000 im Kubikmillimeter, die Blutkörperchengeschwindigkeit 23 mm in der Stunde. Einen sehr wichtigen Hinweis gab uns das Elektrokardiogramm, es zeigte Sinusrhythmus, Überleitungszeit 0,18 Sekunden, plumpe, nicht verbreitete QRS-Komplexe, tief negatives T in Ableitung II. Dieser Befund ergab in Zusammenhang mit den anderen Untersuchungsergebnissen die Diagnose: Angina lacunaris, Myokarditis. 3 Tage nach der Einlieferung in das Spital war die Temperatur auf $37,3^\circ$ gesunken, die Mandelbeläge ziemlich abgeklungen, zu dieser Zeit wurde der Patient, der jetzt als Rekonvaleszenter zu betrachten war, in den Versuch gestellt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 19 zusammengefaßt. Wieder wurde Milch, Brot und Wurst als „Standardkost“ gereicht, die tägliche Calorienzufuhr lag dem jetzt kräftigen Appetit des Patienten entsprechend über 3000 Calorien im Tag. Selbst wenn wir von dem ersten Untersuchungstag

Tabelle 19. N- und Mineralbilanz bei einem 21jährigen Mann vor, während und nach Belastung mit NaHCO_3 (Zustand nach Tonsillitis und Myokarditis).

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 2000; Brot 200; Wurst 250; Wasser 900.
2. Tag. Milch 1900; Brot 200; Wurst 250; Wasser 925.
3. Tag. Milch 2000; Brot 160; Wurst 160; Wasser 1200; NaHCO_3 30.
4. Tag. Milch 2000; Brot 155; Wurst 185; Wasser 1600; NaHCO_3 30.
5. Tag. Milch 2000; Brot 200; Wurst 250.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag		N	Na	K	Cl	Tag		N	Na	K	Cl
1		21,22	2,24	3,06	5,87	4	NaHCO_3	19,32	10,78	3,21	4,66
2		21,50	2,18	2,88	5,75	5		10,50	2,72	3,20	5,67
3	NaHCO_3	18,62	10,75	3,20	4,44						

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Cl
1		Harn	310	1,61	0,69	1,06
		Stuhl	183	2,70	0,18	0,67
		Gesamtausfuhr		4,31	0,87	1,30
2		Harn	1900	12,80	5,31	7,12
		Stuhl	115	1,22	0,11	0,36
		Gesamtausfuhr		14,02	5,44	4,61
3	NaHCO_3	Harn	1890	15,41	9,18	3,66
		Stuhl	90	0,48	0,22	0,03
		Erbrochen	235	1,28	0,79	0,12
		Gesamtausfuhr		17,17	10,19	4,38
4	NaHCO_3	Harn	1770	20,70	9,90	3,01
		Stuhl	95	1,40	0,22	0,39
		Gesamtausfuhr		22,10	10,12	3,10
5		Harn	1370	16,00	4,78	1,92
		Stuhl	250	2,38	0,30	1,48
		Gesamtausfuhr		18,38	5,08	4,30

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.

(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag		N	Na	K	Cl	Tag		N	Na	K	Cl
1		+16,91	+1,37	+1,76	+4,75	4	NaHCO_3	— 2,78	+0,66	+0,11	+0,63
2		+ 7,48	—3,26	—1,73	—1,41	5		+ 2,12	—2,36	—1,10	+3,63
3	NaHCO_3	+ 1,45	+0,76	—1,18	+0,49						

absehen, an dem die N-Ausfuhr bei dem Patienten extrem niedrig war (ein Versuchsfehler kommt allerdings kaum in Frage), ergibt sich eindeutig, wenn man die Tage mit und ohne NaHCO_3 -Zufuhr miteinander vergleicht, daß der N-Ansatz, der ohne NaHCO_3 -Zufuhr ein beträchtlicher war, gehemmt wird; die an den Tagen ohne NaHCO_3 -Zulagen negative Na-Bilanz ist unter NaHCO_3 deutlich positiv, schwankend sind in diesem Fall die Cl- und K-Werte.

Da wir besonders an den Verhältnissen der N-Ausscheidung das größte Interesse hatten, haben wir bei einem Fall die N-Ausscheidung ohne und mit NaHCO_3 -Zulage bei einer abwechslungsreicheren Kost als bei den früheren Fällen untersucht. Es handelte sich um eine 40jährige Frau, die 3 Jahre vor der jetzigen Spitalaufnahme wegen Nierensteinen operiert worden war. 4 Tage bevor sie die Klinik aufsuchte, fühlte sie sich müde „wie zerschlagen“, hatte Fröstelgefühl und Fieber bis 39°C . Bei der Aufnahme auf die Klinik konnten wir außer dem Fieber und einer leichten Bronchitis keine pathologischen Befunde erheben, so daß wir annahmen, daß es sich um eine Grippe handle. Tatsächlich konnte die Patientin nach Abschluß des mit ihr vorgenommenen Stoffwechselversuchs die Klinik geheilt verlassen.

Tabelle 20. N-Bilanz bei einer 40jährigen Frau vor, während und nach Belastung mit NaHCO_3 (Grippe).

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 1000; Brot 190; Fleisch 100; Gemüse 600; Marmelade 70; Backwerk 190.
2. Tag. Milch 1000; Brot 180; Backwerk 200; Reis 160; Marmelade 100; Fleisch 100; Wasser 250.
3. Tag. Milch 5000; Brot 250; Marmelade 100; Backwerk 260; Gemüse 600; Fleisch 100; Wasser 650; NaHCO_3 20.
4. Tag. Milch 1000; Brot 250; Marmelade 100; Backwerk 290; Kartoffel 600; Fleisch 100; Wasser 900; NaHCO_3 30.
5. Tag. Milch 1000; Fleisch 100; Marmelade 100; Reis 300; Backwerk 190; Brot 250; Wasser 650.
6. Tag. Milch 1000; Brot 250; Marmelade 150; Kartoffelpüree 600; Fleisch 100; Backwerk 330.

B. Stickstoff-Ein- und Ausfuhr, sowie Bilanz in Gramm.

Tag		Einfuhr	Ausfuhr				Gesamt- ausfuhr	Bilanz
			Harn		Stuhl			
			Menge	N	Menge	N		
1		17,12	620	10,29	39	0,70	10,99	+6,13
2		16,75	735	14,73	35	0,63	15,36	+1,39
3	} NaHCO_3	18,85	1070	16,00	53	0,62	16,62	+2,23
4		18,30	1300	15,57	66	0,69	16,26	+2,04
5		18,29	1250	14,60	80	1,44	16,04	+2,25
6		19,12	1120	12,00	93	2,56	14,56	+4,56

Diese Frau erhielt, wie sich aus der Tabelle 20 ergibt, eine aus Milch, Brot, Fleisch, Gemüse, Kompott und Backwerk bestehende, möglichst gleichmäßige Kost, die ungefähr 3 g NaCl enthielt. Es wurde dabei im Tag etwa 3000 Calorien in der Nahrung zugeführt. Die N-Bilanz zeigte, daß die Patientin im Mittel der NaHCO_3 -freien Tage 3,6 g N ansetzte, während an den beiden Tagen mit NaHCO_3 -Zulage der N-Ansatz, wenn auch nicht übermäßig, so doch immerhin deutlich auf 2,1 g absank.

Wenn wir uns überlegen, zu welchem Resultat uns diese Bilanzversuche die an 10 Kranken und Rekonvaleszenten mit NaCl oder NaHCO_3 -Zulagen angestellt wurden, geführt haben, so ergeben sich für die mit Capillarläsion (seröse Entzündung) einhergehenden Erkrankungen, folgende Tatsachen. Wir glauben gezeigt zu haben, daß bei diesen Erkrankungen Transmineralisation in der Weise vorliegt, daß das Gewebe an K und PO_4 verarmt, während Na, Cl und das nicht dissoziierte Ca in die Parenchyme eindringt; auch andere Mineralstoffbewegungen spielen dabei sicherlich eine Rolle, doch soll darauf mangels

eigener Befunde nicht eingegangen werden. Wir haben uns darauf bemüht, den Mechanismus dieser Vorgänge klarzulegen und haben darauf verwiesen, daß diese Transmineralisierung durch ihre K- und PO_4 -Verluste sowie durch das Eindringen von Na und Cl zu schweren Schäden für das Gewebe führt, besonders das Auftreten von „trüber Schwellung“ haben wir betont. Es ist nun von großer Wichtigkeit, daß wir zeigen konnten, *daß durch NaCl, besonders durch Na-Zulagen zur Kost diese Veränderungen verstärkt werden können, indem Na-Zulage zur Kost zu einer Verstärkung der K- und P-Ausfuhr und zu positiver Na- und Cl-Bilanz führt*, daß also die Gewebe durch die Na-Zufuhr noch stärker an K und P verarmen, während ihr Gehalt an Na steigt, was eine *Verhinderung des Heilungsprozesses* bedingen muß. Von großem Interesse scheint uns ferner der Umstand, daß *Na den N-Ansatz zu hemmen* imstande ist; dieser Umstand scheint uns bei Zuständen, die an und für sich mit starken N-Verlusten einhergehen (z. B. Fieber) oder bei Zuständen, von denen ein N-Ansatz besonders erwünscht ist, eine Rolle zu spielen, da Na-Entzug den N-Ansatz fördern muß (Rekonvaleszenz). Daß ähnliche Veränderungen auch beim gesunden Menschen auftreten, halten wir nach den vorliegenden Literaturangaben für nicht sehr wahrscheinlich; die Regulationsmechanismen des gesunden Körpers reichen eben aus, um sich gegen die schädlichen Wirkungen des ihm unentbehrlichen NaCl zu schützen. v. KORANYI hat daher mit Recht gesagt: „Nicht dasjenige NaCl wirkt schädlich, das den Körper durchläuft, sondern dasjenige, welches irgendeinem Fehler des NaCl-Haushaltes zufolge retiniert wird.“ Einen solchen „Fehler“ glauben wir in der Störung der Capillarpermeabilität erblicken zu können.

VI. Über die Wirkungen der vegetarischen Kostformen auf den Gesunden.

Bei der sich nun ergebenden Frage, ob es Kostformen gibt, die imstande sind, der beschriebenen Transmineralisierung entgegenzuwirken, war es nahelegend, vor allem an eine vegetarische Kost zu denken, die von vielen Autoren als ausgezeichnete „Heildiät“ bei Erkrankungen der verschiedensten Art angesprochen wird. Deswegen wollten wir die Wirkungen dieser Kostform auf die Mineral- und N-Bilanz bei verschiedenen Erkrankungen beobachten. Zum Verständnis der durch vegetarische Kostformen bei kranken Menschen hervorgerufenen Veränderungen ist die Kenntnis ihrer Wirkungen beim Gesunden unerlässlich, da die Eigentümlichkeiten dieser Kost schon beim Gesunden bestimmte, charakteristische Veränderungen herbeiführen; darüber hinaus hat sie aber beim Kranken eine Reihe von Wirkungen, die durch die intakten Regulationsmechanismen des gesunden Organismus nicht zum Ausdruck kommen.

Wieweit eine rein vegetarische Kostform dem gesunden Menschen zuträglich ist, gehört zu den umstrittensten Gebieten der Physiologie; es ist leider eine nicht hinwegzuleugnende Tatsache, daß gerade auf diesem Gebiet in den Arbeiten vieler Autoren auch ein guter Teil metaphysischer Vorstellungen einen weiten Raum einnimmt; eine große Zahl von Behauptungen, die aufgestellt wurden, sind rein spekulativer Natur und entbehren jedes realen Hintergrundes. Dabei sind trotz der ungeheuren Arbeit, die zur Klärung des Einflusses vegetarischer Diät auf den normalen Menschen angewendet wurde, eigentlich nur die mit dem Eiweiß- und Kochsalzproblem zusammenhängenden Fragen ausgiebig unter-

sucht, während große Gebiete, deren Bedeutung für das Wesen dieser Kostform außerordentlich umkämpft ist, chemisch-experimentell noch fast jungfräulichen Boden darstellen. Die Frage z. B., ob durch vegetarische Kostform eine „Transmineralisation“ des Organismus bewirkt werde, ist außer durch die an der Kaninchenhaut gewonnenen Resultate LUTHLENS, die leider nicht unwidersprochen geblieben sind, kaum jemals durch genaue Analysen der Gewebe bearbeitet worden. Auch Bilanzversuche, die abgesehen von N- und NaCl-Untersuchungen, z. B. die übrigen Mineralien mit in den Kreis der Untersuchungen zogen, liegen nur ganz vereinzelt vor. Ein weiterer Mangel der Untersuchungen über vegetarische Diät liegt unseres Erachtens darin, daß bei den chemisch-experimentellen Untersuchungen, die angestellt wurden (im Gegensatz zu den vortrefflichen klinischen Beobachtungen) sehr häufig nicht darauf geachtet wurde, daß diese Diätform, wie sich aus den klinischen Untersuchungen ergibt, bei gesunden und kranken Menschen ganz verschieden wirkt, wodurch viele widersprechende Angaben über die Stoffwechselwirkung dieser Kostform zustande kamen. Da es unsere Absicht ist, gerade die Unterschiede in der Wirkung auf den kranken und gesunden Menschen hervorzukehren, müssen wir eben die Bedeutung einer vegetarischen Kostform für den gesunden Menschen besprechen. Wir nehmen dabei an, daß es sich um eine Kost handelt, bei der die Nahrung ausschließlich in Form von pflanzlichen Produkten zum sehr großen Teil in ungekochtem Zustande gereicht wird.

1. Nährwert.

Es hat lange Zeit gedauert bis es gelang, über das *energetische Problem* bei den vegetarischen Kostformen ins Reine zu kommen; abgesehen nämlich von der von einer gemischten Kost verschiedenen Ausnützung der einzelnen Nährstoffe, über die noch zu sprechen sein wird, und abgesehen von dem großen Sättigungsgefühl, das durch vegetarische Diät erreicht wird, wurde von mancher Seite behauptet, daß der menschliche Organismus imstande sein soll, sein Nahrungsbedürfnis besonders unter strenger Rohkost mit einer geringeren Calorienmenge zu decken als bei einer gemischten Kost, daß also dieser Kostform ein besonders hoher „Anschlagswert“ zukomme. Es waren nicht nur klinische Beobachtungen, sondern auch experimentelle Untersuchungen, die diese Ansicht nahe zu legen schienen; FRIEDBERGER, der später seine Ansicht allerdings widerrief, und noch vor wenigen Jahren KANAI glaubten, den Beweis für den höheren Anschlagswert erbringen zu können, auch BIRCHER-BENNER, einer der Entdecker der Heilwirkung der Rohkost, stand dieser Ansicht nicht ferne. Es kann heute nach den strengen Berechnungen und Versuchen von SCHEUNERT und von EIMER als sichergestellt gelten, daß der *vegetarischen Diät ein besonderer biologischer Nährwert nicht zukommt*; die zur Abdeckung der Calorienbedürfnisses nötige Menge unterscheidet sich nicht von der bei einer gemischten Kost. Das ergibt sich auch daraus, daß der gesamte Umsatz unter vegetarischer Diät nicht verändert ist (KLEWITZ, HERBST u. a.); auch bei dieser Frage scheint das Zusammenwerfen von Experimenten unter physiologischen und pathologischen Versuchsbedingungen große Verwirrung gestiftet zu haben. Es kommt nämlich vor (vgl. Beschreibung zu Tabelle 22 auf S. 291), daß manche Kranke trotz Zufuhr hoher Calorienmengen bei gemischter Kost ständig an Gewicht verlieren, während sie trotz geringer Calorienzufuhr und stärkerer Diurese

unter strenger vegetarischer Diät zunehmen; das bedeutet aber keineswegs einen höheren biologischen Anschlagswert der Kost, sondern ist zwanglos mit der durch die Kostzufuhr bedingten Hebung des Allgemeinbefindens zu erklären, das jetzt bei genügender, wenn auch geringerer Calorienzufuhr als vorher eine Steigerung des Körpergewichtes gestattet. Wenngleich also dieses Argument vieler Freunde des Vegetarismus nicht stichhältig ist, so kann heute auch die gegenteilige Behauptung zurückgewiesen werden. Es wurde nämlich von den Gegnern des Vegetarismus oft und oft angeführt, daß besonders Rohkost eine Hungerkost ist, weil es infolge des großen Nahrungsvolumen nicht möglich sein sollte, genügend große Nahrungsmengen zuzuführen; es kann besonders nach den Untersuchungen von BIRCHER-BENNER, sowie von EIMER als erwiesen gelten, daß bei richtiger Zufuhr von vegetarischer Diät, besonders auch von Rohkost, leicht eine genügende Calorienzufuhr gewährleistet werden kann, und SCHITTENHELM hat diese Debatte wohl abgeschlossen, indem er sagte, daß *Rohkost, richtig gereicht, keine Hungerkost ist.*

2. Eiweißumsatz.

Am meisten untersucht und am meisten umstritten sind die Verhältnisse des *Eiweißumsatzes bei vegetarischen Kostformen.* Es ist natürlich unmöglich, auch nur auszugsweise auf die vielen Arbeiten auf diesem Gebiete einzugehen, wir müssen uns darauf beschränken, nur jene Gesichtspunkte zu streifen, die für die klinische Anwendung von Bedeutung sein können.

CHITTENDER, HINDHEDE, BIRCHER-BENNER, RÖSE u. a. glaubten, daß der geringe Eiweißgehalt ein besonderer Vorteil der vegetarischen Kostform ist; HINDHEDE im besonderen geht so weit, daß er behauptet, daß der große Eiweißgehalt unserer normalen gemischten Kost, den KESTNER für die Ernährung des Intellektuellen für unbedingt nötig hält, vielleicht die Schuld trage an dem Überhandnehmen von Tuberkulose und manchen anderen Infektionskrankheiten, da ganze Völker, die den „Eiweißmißbrauch“ nicht kennen, von dieser Geißel der Menschheit frei sind. Exakte Beweise allerdings, daß eine normale gemischte Kost für den gesunden Menschen abträglich ist, konnten nicht erbracht werden, da sich die Vertreter dieser Ansicht höchstens auf Versuche mit ganz einseitiger Ernährung (Tod des Arztes STEFANSSONS nach ausschließlicher Fleischkost) berufen konnten. Aber auch die Argumente der Gegner der Einschränkung der Eiweißzufuhr sind nicht durchaus überzeugend, denn die Versuche von RÖSE, der nach langer Zufuhr von sehr eiweißarmer Kost an der Grenze des prämortalen N-Zerfalles stand, sowie jene von SÜSSKIND, der unter ähnlichen Versuchsbedingungen zusammenbrach, sagen deswegen wenig aus, weil hier die Eiweißarmut der Kost mächtig übertrieben wurde. Die Frage also, ob es gelingt, mit einer relativ eiweißreichen vegetarischen Kost das Auslangen zu finden, scheint uns trotz der ungeheuren Mühe, die zur Klärung dieser Frage verwendet wurde und trotz der heroischen Experimente, deren sich manche Forscher (HINDHEDE, BIRCHER-BENNER, RÖSE, SÜSSKIND) unterzogen haben, noch immer nicht entschieden. Auch ob das pflanzliche Eiweiß bei jahrelanger Ernährung biologisch als vollwertig angesehen werden kann, ist eigentlich noch nicht eindeutig beantwortet. KÖNIG, OBSORN, MENDEL, MCCOLLUM u. a. glauben, daß es bei langer Verwendungsdauer nicht alle Qualitäten des tierischen Eiweißes ersetzen kann, was wieder von den Anhängern der vegetarischen Kostform heftig bestritten

wird. Strikte Beweise scheinen uns auch dafür weder in der einen noch in der anderen Hinsicht vorzuliegen.

Als gesicherte Tatsache kann angenommen werden, daß für kürzere (einige Wochen) dauernde Abschnitte eine vegetarische Diät in Hinblick auf ihren Eiweißgehalt in keiner Weise zu Bedenken Anlaß geben kann. Die schönen Versuche von EIMER und PAUL zeigten, daß unter strenger Rohkost sportliche Höchstleistungen erzielt werden konnten, außerdem konnte EIMER in einwandfreien Untersuchungen nachweisen, daß es trotz des mitunter nicht unbeträchtlichen N-Verlustes durch den Stuhl¹ unter Rohkost gelingt, sogar N-Ansatz zu erzielen; wir selbst konnten uns von diesem Verhalten zu wiederholten Malen überzeugen und wollen diese Tatsache, auf die bei der Besprechung von Bilanzversuchen an Kranken noch näher eingegangen werden soll, besonders unterstreichen, da sie uns gerade von klinischen Gesichtspunkten aus außerordentlich wichtig erscheint.

Die Untersuchungen RAGNAR BERGS, sowie die Ansichten von RUDOLF KELLER und eigene Versuche veranlaßten uns, ganz besonders auf das „Milieu“, in dem Eiweiß gereicht wird, zu achten. Wir denken dabei weniger daran, daß zur Kost genügend Kohlehydrate und Fett zugelegt sein müssen, auch die genügende Verabreichung von Vitaminen und Wasser wollen wir voraussetzen und uns nur der Frage zuwenden, ob sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß der Eiweißbedarf von der Zufuhr an Mineralstoffen abhängt. RAGNAR BERG hat bekanntlich die Theorie aufgestellt, daß ein *Überschuß an sauren Valenzen* in der Asche der Kost zu einem *erhöhten Eiweißumsatz* führt, dadurch, daß zur Absättigung dieser sauren Produkte Eiweiß eingeschmolzen werden muß, das als Ammoniak im Harn erscheint, während die Zufuhr von reichlich „basischen“ Produkten den Eiweißverbrauch stark einschränkt. Als saure bzw. basische Nahrungsmittel werden solche angesehen, bei denen im Aschenrückstand die sauren bzw. basischen Ionen überwiegen. Es kann also eine Kost durch ihren Gehalt an organischen Säuren ohne weiters sauer schmecken und doch im Sinne BERGS eine basische sein, dadurch daß nach Verbrennung der organischen Säuren reichlich Kationen (K, Na, Ca, Mg) zurückbleiben. Als saure Nahrungsmittel bezeichnet BERG, der diese Frage in mühevollen, langwierigen Untersuchung studiert hat, z. B. Fleisch, Mehl, Reis, Hülsenfrüchte, während als basische, vor allem Grüngemüse, Obst, Milch u. a. aufzufassen sind. Wenngleich der Theorie BERGS oft widersprochen wurde (ZUNTZ und RUBNER, JANSEN, GRAFE, SCHMITZ u. a.) und wenngleich wir selbst die Theorie BERGS in ihrer ursprünglichen Fassung auch nicht ohne gewisse Einschränkungen akzeptieren können, haben auch wir (s. später) immer wieder die Erfahrung gemacht, daß bei *gleichem N-Gehalt der Kost mit einer Obst-Gemüse-Diät N-Gleichgewicht, ja sogar Eiweißansatz bei manchen Kranken erzielt werden kann, bei denen bei gemischter Kost eine negative N-Bilanz nachzuweisen war*; auch Untersuchungen von MALTEN zeigten diese Tatsache, da er fand, daß bei Rohkost die Ammoniak-Ausscheidung zugleich mit der

¹ Mit solchen Experimenten haben sich HEUPKE und THIEL, sowie KLEWITZ und HABS besonders beschäftigt; sie zeigten, daß der N-Verlust durch den Stuhl, der normalerweise etwa 10% der zugeführten Menge beträgt, beim gesunden Menschen bei Rohkost gewöhnlich auf etwa 20%, in Ausnahmefällen sogar bis gegen 50% ansteigen kann. Über unsere Untersuchungen an Kranken siehe später.

Gesamt-N-Ausfuhr deutlich absank. Im übrigen fanden auch eine ganze Reihe anderer Autoren bei N-armen vegetarischen Diätformen, wenn sie nicht allzulange verabreicht wurden, N-Gleichgewicht (JAFFA, CAJORI, ALBU, CASPARI und GLÄSSNER, ILSHÖFER). Nicht ganz in Einklang mit BERG's Ansicht ist der Umstand zu bringen, daß wir bei Zulagen von Natriumbicarbonat zur Kost sahen, daß die N-Ausfuhr stieg (s. S. 274), daß also trotz Zulage von basischen Valenzen größerer N-Verlust auftrat. Allerdings erklärt R. BERG mit vollem Recht (briefliche Mitteilung), daß die Zufuhr großer Mengen von Natriumbicarbonat nicht als physiologisch betrachtet werden kann und daß die Basenzufuhr in einer Weise zu erfolgen hat, die eher den Verhältnissen im Organismus entspricht.

Für die Klinik ergeben sich jedenfalls aus dem eben Angeführten einige wichtige Hinweise; zunächst kann es als sicher gelten, daß es zumindest während einiger Wochen bei der Verabreichung von vegetarischer Kost möglich ist, mit relativ sehr geringen N-Mengen das Auslangen zu finden, ohne in eine negative N-Bilanz zu kommen, ferner daß ebenfalls in den ersten Wochen der Verabreichung eine Verminderung der Leistungsfähigkeit durch die Art des zugeführten Eiweißes nicht zu befürchten ist; wir werden später sehen, daß man daraus sehr gute Nutzanwendungen für die Therapie ziehen kann und daß sich daraus für das Fieber in Zusammenhang mit den dabei festzustellenden Mineralstoffwechselstörungen die Indikation zur Verabreichung NaCl-armer, vegetarischer Kost ableiten läßt.

3. Kohlehydrate und Fett.

Die Art der *Kohlehydratzufuhr bei vegetarischen Kostformen* unterscheidet sich recht weitgehend von der bei gemischter Kost; zunächst ist der Anteil der Kohlehydrate an der Calorienmenge ein größerer, außerdem besteht ein großer Teil davon aus *Cellulose*. Während von mancher Seite der Vorwurf erhoben wurde, daß die Kohlehydratausnützung besonders bei der Rohkost nicht sehr gut ist, haben in letzter Zeit HEUPKE und THIEL gezeigt (vgl. auch EIMER), daß das keineswegs der Fall ist, sondern daß sich die Kohlehydratausnützung dabei nicht wesentlich von der bei der gemischten Kost unterscheidet. Der Umstand, daß die Kost sehr cellulosereich ist, muß besonders für den Kliniker in sehr vielen Fällen als großer Vorteil gebucht werden, da sie, wie immer wieder hervorgehoben wird, dadurch kräftige Peristaltik und reichliche Stuhlentleerung hervorruft. Wegen des großen Cellulosegehaltes wird gegen vegetarische Kostformen oft der Einwand erhoben, daß sie zu Verdauungsbeschwerden führen können, indem sie Meteorismus, Durchfälle, erhöhte Flatulenz, Gärungsdyspepsien u.s.f. erzeugen sollen; von den Anhängern besonders der Rohkost wurde sogar das Auftreten dieser als „Heilkrise“ bezeichneten Zustände mitunter direkt gefordert. Wir selbst haben ebenso wie EIMER uns von dem Vorkommen dieser Störungen nur in Ausnahmefällen überzeugen können und auch da gelingt es eigentlich immer durch entsprechend sorgfältige Auswahl der Kost und durch Aufforderung der Patienten, gut zu kauen, die Darmbeschwerden hintanzuhalten. Gemeinsame Versuche mit LEINER (s. S. 304) haben uns sogar gezeigt, daß die Flatulenz bei der Mehrzahl der Menschen durch vegetarische Kost nicht nur nicht vermehrt, sondern sogar vermindert wird. Auch dem durch den großen Cellulosegehalt bedingten erhöhten CO₂-Gehalt der Darmgase muß Beachtung geschenkt werden. Von maßgebender Seite wurde sogar darauf verwiesen (v. NOORDEN), daß

es gelingt mit entsprechender vegetarischer Diät Durchfallskrankheiten günstig zu beeinflussen und von HEISLER und MORO, sowie von v. PFAUNDLER wurden Apfelkuren bei Durchfallskrankheiten (allerdings im Hinblick auf ihren Pektin-gehalt) als Therapie der Wahl bezeichnet. Der große Kohlehydratgehalt, besonders der Reichtum an Cellulose wird also dem Kliniker bei einer großen Reihe von Erkrankungen sehr willkommen sein.

RUBNER bemängelt besonders den großen *Fettgehalt* mancher vegetarischen Kostform. Obzwar HEUPKE und THIEL gezeigt haben, daß auch das Fett bei Rohkost sehr gut ausgenützt wird, muß bei der klinischen Anwendung der Kost auf den mitunter bis zu 70% der Gesamtkalorienzahl betragenden Fettgehalt einiger vegetarischer Gerichte Rücksicht genommen werden, da manche Menschen einen so hohen Fettgehalt an und für sich sehr unangenehm empfinden und besonders bei manchen Erkrankungen der Leber und des Magen-Darmtraktes solche Fettmengen direkt schädlich sein können.

4. Vitamingehalt.

Recht dunkel sind unsere Vorstellungen noch über die *Bedeutung des Vitamingehaltes* der Rohkost; während von den Anhängern der vegetarischen Kostformen der Vitaminreichtum dieser Diät besonders gefeiert wird, wird von den Kritikern mit Recht hervorgehoben, daß der Vitaminbedarf des erwachsenen, gesunden Menschen keineswegs sehr groß ist und daß es gar nicht ausgemacht ist (GRAFE), ob sich ein dauernder Überschuß an zugeführten Vitaminen nicht ebenso schädlich auswirken könnte wie ein dauernder Mangel (vgl. die Knochenveränderungen nach D-Hypervitaminose). Auch bei der Frage nach der Bedeutung des Vitaminreichtums der vegetarischen Diäten, insbesondere der Rohkost muß unseres Erachtens *streng unterschieden* werden, ob es sich um eine *Dauerernährung für den gesunden Menschen oder um eine Heildiät handelt*. Während man die Bedeutung der besonders hohen Vitaminszufuhr beim gesunden Menschen sicherlich ablehnen kann (DURIG, v. NOORDEN, STEPP, STRAUSS), ist diese Frage bei Kranken noch keineswegs entschieden. Die Angaben aus letzter Zeit, die dafür plädieren, daß bei manchen Erkrankungen zwar keine Avitaminosen sensu strictiori, aber Hypovitaminosen vorliegen, oder die Unfähigkeit des Organismus, bestimmte Vitamine zu speichern, sind recht zahlreich und können auch auf ein großes experimentelles und klinisches Tatsachenmaterial hinweisen. Man denke nur die Erfolge, die mit C-Vitamin bei manchen mit Gefäßveränderungen einhergehenden Prozessen erzielt wurden, die gerade unser lebhaftes Interesse wegen der Zusammenhänge solcher Erkrankungen mit seröser Entzündung erregt haben und deshalb besonders wichtig sind, weil gerade das C-Vitamin durch das Kochen der Speisen geschädigt werden kann (STEPP). Man denke ferner z. B. an manche mit Hemeralopie einhergehende Leberveränderungen, die durch Zufuhr von A-Vitamin prompt geheilt werden können, auch die Beeinflussung von Neuritiden durch das B-Vitamin oder die des Morbus Basedow durch Vitaminszufuhr (FALTA) sowie die von Magenkrankheiten (BOLLER) kann hier erwähnt werden. Eine besondere Stütze für diese Ansicht kann in den in allerletzter Zeit erschienenen Untersuchungen von RUSZNYÁK und SZENT-GYÖRGY erblickt werden. Den Autoren gelang es nämlich, in Citronen eine Substanz nachzuweisen, die in geradezu spezifischer Weise imstande sein soll, Capillarpermeabilitätsstörungen zu beheben; die Autoren nehmen an, daß es

sich um einen Körper von Vitamincharakter handelt und nannten ihn Vitamin P. Es liegt also durchaus im Bereiche des Möglichen, daß der *Vitaminreichtum der Rohkost bei manchen Erkrankungen*, natürlich ganz abgesehen von den bekannten Avitaminosen, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim normalen Menschen eine *recht weitgehende Bedeutung* hat.

5. Wasserhaushalt.

Mit der Wirkung vegetarischer Kostform, besonders der Rohkost auf den *Wasserhaushalt* des gesunden Menschen haben sich besonders EIMER und seine Mitarbeiter beschäftigt, auch die Untersuchungen GLATZELS über Kartoffeldiät und ähnliche Kostformen müssen hier erwähnt werden. Es wird von allen Untersuchern hervorgehoben, daß der große Wasserreichtum dieser Kostform (der bis 80% des Gesamtgewichts der Kost beträgt) dazu führt, daß jedes Verlangen nach sonstiger Flüssigkeitszufuhr (nach FRIEDBERGER z. B. auch nach Alkohol) unterdrückt wird; da es durch die diuretische Wirkung der Kost, deren Gründe selbst wieder mannigfaltige und noch näher zu besprechende sind, zu einem starken Flüssigkeitsverlust des Körpers kommt, resultiert auch beim normalen Menschen beim Übergang zur Rohkost ein recht beträchtlicher Gewichtssturz, der nach EIMER und VOIGT nur ganz wenige Tage anhält. RAGNAR BERG spricht wegen dieser Wirkung trotz des großen Wassergehaltes der Kost die Rohkost direkt als Trockenkost an (briefliche Mitteilung).

Wir selbst fanden in einem großen Teil unserer an normalen Versuchspersonen erhobenen Befunde ein Verhalten, das den Angaben EIMERS entspricht, in vielen Fällen allerdings, besonders bei Menschen mit Neigung zu Fettansatz, auch ohne direkte Fettsucht, konnten wir in den ersten Tagen der Kostverabreichung einen Gewichtssturz durch Wasserverlust nicht erzielen (wohl aber später), auch viele Fälle mit Hydrops (s. S. 312) setzten der Entwässerung am Beginn der Diät einen gewissen Widerstand entgegen, auch wenn man schlagartig von einer gesalzenen, gemischten Kost zu einer streng vegetarischen, kochsalzarmen übergeht (vgl. auch EIMER). Im übrigen lassen manche Angaben in der Literatur daran denken (vgl. BERG, GLATZEL, KELLER, OEHME), daß die Beeinflussung des Wasserhaushaltes durch vegetarische Kostformen auch bei weitgehender Kochsalzarmut der Diät sehr stark von der Zusammenstellung der einzelnen Speisen abhängt, besonders von ihrem K-Gehalt und wahrscheinlich auch von ihrem Gehalt an Eiweiß, Fett und Kohlehydraten. Wenn man z. B., wie STÖHR es tat, aus einer im wesentlichen als gemischte Kost anzusprechenden Diätform einfach das NaCl wegläßt, so sind die Folgen ganz andere als beim Übergang zu einer vegetarischen Diät, eine stärkere Wasserausscheidung wie z. B. unter Rohkost tritt dabei keineswegs ein. Für den Kliniker ist es jedenfalls von Wichtigkeit, daß Diätformen, die im wesentlichen aus frischem Gemüse und Obst bestehen, auch beim gesunden Menschen eine starke diuretische Wirkung aufweisen.

6. Mineralstoffwechsel.

Zu den umstrittensten Kapiteln gehört die Frage, wie weit es möglich ist, den *Mineralstoffwechsel des Gesunden durch vegetarische Kostform zu beeinflussen*; besonders die Frage, wie weit eine „Transmineralisation“ der Gewebe auftritt, wird immer wieder debattiert. Sieht man von der großen Literatur über die

Bedeutung des NaCl ab, so muß man die Feststellung machen, daß das Tatsachenmaterial, auf das sich die meisten Hypothesen stützen, ein außerordentlich geringes ist und daß außerdem — wieder abgesehen vom NaCl — die Mineralstoffe recht summarisch behandelt werden, ohne daß auf die Bedeutung der einzelnen näher eingegangen wird.

Bei der Bedeutung, die dem NaCl für die *Bildung von Flüssigkeitsansammlungen* im Organismus zukommt (EPPINGER, v. KORANYI, STRAUSS, VOLHARD, WIDAL u. a.) hat die außerordentliche *NaCl-Armut der vegetarischen Kostform* seit langer Zeit die Aufmerksamkeit der Kliniker erregt. Umstritten ist bis heute die Frage, ob die Kochsalzarmut dieser Kost einen Vorteil für den gesunden Menschen besonders bei längerer Verabreichung bedeutet, bzw. ob der Salzzusatz in den bei uns üblichen Mengen (etwa 10—20 g pro Tag) einen Nachteil für den gesunden Menschen nach sich zieht, was von BIRCHER-BENNER sowie von RAGNAR BERG angenommen wird. Diese Autoren sehen in dem Kochsalzabusus eine wichtige Ursache für die Entstehung vieler chronischer Erkrankungen (Nierenkrankheiten, Chlorose, „Schädigung der Konstitution“ usw.). Auch KELLER hält den übermäßigen Genuß von Kochsalz für die Hauptursache vieler Kulturkrankheiten.

Daß das *Kochsalz für den tierischen Organismus lebensnotwendig* ist, ergibt sich aus vielen experimentellen Beobachtungen. JOHN sowie SCHOORL beobachteten, daß kochsalzfrei ernährte Ratten im Wachstum zurückblieben, EIMER beobachtete, daß kochsalzfrei ernährte Tiere fast so rasch eingingen wie hungernde. Dennoch ist eine *befriedigende Erklärung für das Kochsalzbedürfnis*, das sich, wie KELLER hervorhebt, auch daraus ergibt, daß ein großer Teil unserer Drüsen ständig mit der Rückresorption von Kochsalz beschäftigt ist, *noch nicht gegeben worden*; v. BUNGE hat gezeigt, daß ein Bedürfnis nach Kochsalz nur bei vegetarisch lebenden Völkern (außer den Reis essenden) vorliegt, während solche die sich von animalischer Kost ernähren, ihre Speisen nicht salzen. Da er außerdem im Selbstversuch sah, daß große Kochsalzgaben die K-Ausscheidung fördern, nahm er an, daß der hohe K-Gehalt der vegetarischen Kost das Kochsalzbedürfnis erkläre, weil die Kochsalzzufuhr die Ausscheidung des überschüssigen K erleichtert; umgekehrt könne durch Kalisalze eine vermehrte NaCl-Ausscheidung erzwungen werden. Obzwar es sicher ist, daß am Beginn einer vegetarischen Kostperiode eine stark negative Kochsalzbilanz auch beim gesunden Menschen auftritt (OEHME, MILLER, GLATZEL und MECKE u. a.; EIMER fand sogar Mehrausscheidung von 20—30 g NaCl), stellt sich bereits nach wenigen Tagen (GLATZEL u. a.) ein Gleichgewicht ein, bei dem sowohl bei Zufuhr von Na als auch von K die Mehrausfuhr des anderen Elementes aufgehoben ist; auch andere Untersucher außer GLATZEL (RICHARDS, GODELEN und HUSBAND) konnten die BUNGESche Theorie in ihrer ursprünglichen Fassung nicht bestätigen; v. NOORDEN hält ebenfalls nicht an ihr fest, nimmt aber an, daß das Kochsalzbedürfnis weitgehend von der Zufuhr anderer Mineralstoffe abhängt. Auch gegen die Theorie v. WENDTS, der annahm, daß die Aufnahme von Kochsalz zur Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes erfolgt, wurden schwere Bedenken geäußert. Sehr viel für sich hat KELLERS Annahme, der das Kochsalzbedürfnis damit erklärt, daß dieses Salz der wichtigste Elektrolyt des Organismus ist, der die elektrische Leitfähigkeit der Körpersäfte erhält; gegen das Kochsalz treten in dieser Beziehung alle übrigen Salze weit in

den Hintergrund. Dieser Standpunkt hat mit dem EIMERS Ähnlichkeit, der die Bedeutung des Kochsalzes in der Regulierung der molekularen Konzentration der Gewebssäfte und des osmotischen Zustandes des Blutes erblickt.

Gegen alle diese Ansichten muß leider der Einwand erhoben werden, daß es sich um keineswegs bewiesene Theorien handelt, nur GLATZEL hat in den letzten Jahren experimentell viele Hinweise geliefert, die zur Erklärung des Kochsalzbedürfnisses beitragen; er konnte wahrscheinlich machen, daß manche Verbrennungen im Körper unter Kochsalzzufuhr rascher verlaufen, was auch deshalb sehr wahrscheinlich ist, weil ZUNTZ, BING, STRAUB, sowie WALDGOTT und STECK fanden, daß nach Kochsalzzulage eine Steigerung des Grundumsatzes auftritt. Besonders interessant sind die Tatsachen, die GLATZEL über die Zusammenhänge zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Kochsalz fand, er zeigte nämlich, daß die diastatische Wirkung des Speichels und der Leber weitgehend vom Kochsalzgehalt abhängen. Wenngleich, wie GLATZEL selbst betont, die Wirkungen des Kochsalzes damit noch lange nicht erschöpft sein können, sind sie doch von größter Bedeutung, da sie experimentell gut fundiert sind.

Die Frage also, in welcher Menge Kochsalz nötig ist, kann bisher nicht beantwortet werden. KLINKE betont ausdrücklich, daß die Regulationsbreite des normalen Organismus dafür sehr groß ist. Von klinischen Gesichtspunkten sehr wichtig ist die Feststellung (vgl. v. NOORDEN), daß die Zufuhr einer Kost mit einem Kochsalzgehalt von weniger als 1 g pro Tag auch während längerer Zeit (Wochen, Monate) in keiner Weise schädlich wirkt, ferner der Umstand, daß die Zufuhr von K in jeder Form auch beim nicht Kochsalz retinierenden gesunden Menschen zunächst zu einer beträchtlichen Kochsalzausschwemmung führt. Ob eine beträchtliche Kochsalzzufuhr, von extremen Graden abgesehen, beim Gesunden schädlich wirkt, oder ob das Kochsalz erst als Krankheitsursache angesehen werden kann, wenn bereits eine Schädigung der Gewebe vorliegt (v. KORANYI), kann bisher nicht entschieden werden. Sichere Anhaltspunkte dafür, daß die Zufuhr von Kochsalz, wie sie in unserer gemischten Kost üblich ist, beim Gesunden irgendeine Schädigung hervorruft, liegen in keiner Weise vor. Nur beim wachsenden Menschen scheint es sicher zu sein, daß Kochsalz auch in relativ geringer Menge direkt giftig wirken kann; dafür spricht die Beobachtung der Kinderärzte über das Kochsalzfiieber (FINKELSTEIN, RIETSCHL), bei dem MORAWITZ und NONNENBRUCH eine Giftwirkung des Na im Gewebe annehmen; auch experimentelle Untersuchungen von SCHAAF und ORMONDT ergaben, daß bei Ferkeln Salzzulage zur Kost sehr schädlich wirkt, besonders, daß das Wachstum gehemmt wird. Andererseits konnte aber JOHN sowie LUNDIN zeigen, daß auch langdauernde nicht unbeträchtliche Kochsalzzulagen zur Kost bei gesunden Ratten und Schafen gar keine schädliche Wirkung hatten, ja LINTZ sowie CASSINIS glaubten sogar durch Zufuhr von Kochsalz eine Leistungssteigerung bei marschierenden Soldaten beobachten zu können. Mit Sicherheit läßt sich also bloß aussagen, daß *zwischen dem Kochsalzhaushalt gesunder und kranker Menschen ein prinzipieller Unterschied* besteht.

Die Zahl der exakten Untersuchungen, die sich mit dem Mineralstoffwechsel (abgesehen vom Kochsalz) bei vegetarischen Kostformen beschäftigen, ist, so paradox dies klingen mag, trotz der immer wieder zu lesenden Hinweise auf die Bedeutung des Mineralgehaltes der vegetarischen Kost sehr spärlich. Der Mineralreichtum der Kost wird von vielen Untersuchern immer wieder betont

— LAHMANN war wohl einer der ersten, der es für wichtig ansah, daß besonders bei Rohkost die Nährsalze „unvermindert und in ursprünglicher Form“ in den Körper gelangen — von vielen anderen aber wird darauf hingewiesen, daß die normale gemischte Kost so viele Mineralstoffe enthält, daß sie für den gesunden Menschen vollständig ausreichen. KELLER setzt sich für vegetarische Kostform in Hinblick auf ihren Mineralgehalt deshalb ein, weil er der Ansicht ist (worin er übrigens außer LAHMANN z. B. auch BIRCHER-BENNER und R. BERG nahesteht), daß die Industrialisierung der Lebensmittelerzeugung (Konserven usw.) dazu geführt hat, daß dem Kulturmenschen zu viel Kochsalz zugeführt wird, während die für den Organismus nötigen „Gewebsalze“ (z. B. K, PO₄, Vitamine usw.) dabei arg vernachlässigt werden, was mit der Zeit zu verschiedenen Erkrankungen führen soll. R. BERG wiederum sieht im Säureüberschuß (s. vorne) die Gefahr der kochsalzreichen, gemischten Kost und betont den Nutzen von vegetarischen Kostformen wegen des „Basenüberschusses“, den sie enthalten. Ob tatsächlich eine Änderung der Ernährung (außer in ganz extremen Graden) beim gesunden Menschen zu einer Änderung seiner Mineralbestände führt oder ob die Regulationsmechanismen des Mineralstoffwechsels so fein sind (vgl. z. B. STRAUB), daß der Körper Veränderungen der Mineralzufuhr auch durch längere Zeit ohne weiteres ausgleichen kann, ist leider sehr wenig bekannt. Die Untersuchungen LUTHLENS über die Veränderungen des Mineralgehaltes der Haut von Kaninchen bei verschiedenen Kostformen sind einerseits, wie bereits früher erwähnt, nicht unwidersprochen geblieben (BROWN), andererseits eignet sich die Haut nicht sehr gut zum Studium dieser Frage. Viel aufschlußreicher sind LUTHLENS Bilanzversuche an Kaninchen mit Hafer- und Grünfütterernährung besonders die bei gleichzeitiger Säurezufuhr an die Tiere. Andere Organanalysen liegen z. B. von SMITH und SMITH vor, die zeigten, daß bei Ratten, die lange Zeit hindurch mit einer mineralarmen Kost ernährt worden waren, sich der gesamte Mineralbestand des Blutes und der Gewebe gegenüber den Kontrolltieren nur sehr wenig änderte; hingegen fanden ebenfalls bei Ratten ROBERTSON und DOYLE bei mineralarmer Ernährung schwere Störungen des Mineralstoffwechsels z. B. Osteoporose. Bilanzversuche, die außer der Kochsalzausfuhr auch andere Mineralstoffe, besonders z. B. das Kalium berücksichtigen, sind ebenfalls recht spärlich. GLATZEL fand z. B., daß bei einer Kartoffelkost sehr bald K-Gleichgewicht eintritt, auch WILLI fand in Selbstversuchen bei einer Rohkost K-Gleichgewicht nach relativ kurzer Zeit. Auch Untersuchungen der Ca- und P-Ausscheidung haben bisher nicht zu durchsichtigen Resultaten geführt. EIMER versucht diesem Problem durch die Bestimmung der Alkalireserve des Blutes bei gesunden Versuchspersonen nahezukommen; auch dabei zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen gemischter und vegetarischer Kost. Interessant sind Untersuchungen von KEINING und HOPF; diese Autoren fanden nämlich, daß Zufuhr bestimmter Salze (K, Ca, Mg) die Anfälligkeit für gewisse entzündliche Hauterkrankungen herabsetzt, während umgekehrt Kochsalz diese steigert. Obzwar man darüber streiten könnte, ob die Versuchspersonen KEININGS und HOPFS im anfallsfreien Stadium als gesunde Menschen anzusehen sind, so sind die Untersuchungen auch an dieser Stelle von größtem Wert, weil es sich bei den „anfallsverhindernden“ Salzen gerade um jene handelt, welche in der vegetarischen Kost in großer Menge enthalten sind; allerdings muß hier berücksichtigt werden, daß

die Wirkungsweise der einzelnen Salze sehr weitgehend von der übrigen Nahrungszufuhr abhängt und daß die einzelnen Salze in „verschiedenem Milieu“ geradezu entgegengesetzte Wirkung entfalten können (OEHME). Auch wenn man im übrigen annimmt, daß vegetarische Kostform zu einer Transmineralisation, z. B. zu einer K-Anreicherung beim Gesunden führt, ist damit noch keineswegs gesagt, daß das beim gesunden Menschen einen Vorteil bedeutet; man denke nur daran, daß z. B. GÉRARD schwere Schäden nach Überfütterung mit K gesehen hat oder daß KATASE annehmen zu können glaubt, daß eine Veränderung des Quotienten $\frac{K}{Na}$ im Gewebe zugunsten des K krebsfördernd wirkt (vgl. auch O. ECKSTEIN).

Sehr betont wurde im Hinblick auf die Prophylaxe und die Bekämpfung der Gicht der niedrige *Puringehalt* der vegetarischen Kostform; die Zusammenstellung des Puringehaltes der einzelnen Nahrungsmittel gibt darüber weitgehende Aufschlüsse.

7. Magen-Darmtrakt.

Sehr vielseitig sind die Einflüsse besonders der Rohkost auf den *Magen-Darmtrakt*, SCHEUNERT hat ganz besonders darauf verwiesen; diese allein würden ihr eine wichtige Stellung bei der Behandlung vieler Erkrankungen in der Klinik sichern. Die Zufuhr besonders ungekochter Vegetabilien zwingt zunächst zu erhöhtem Kauen und führt dadurch zu erhöhtem Speichelfluß. Ihre Einwirkung auf den Magen wurde zuweilen bekräftigt, viele Rohkostgerichte sollten angeblich schwer verdaulich sein, ganz besonders glaubte man fürchten zu müssen, daß die Cl-Armut der Kost zum Versiegen der Magensaftsekretion führe. Mit der Verdaulichkeit der Vegetabilien haben sich besonders HAWK und seine Mitarbeiter beschäftigt, die zeigen konnten, daß die Verweildauer von Gemüsen und Früchten im Magen durchaus keine besonders lange, ja in vielen Fällen sogar eine recht kurze ist, so daß Besorgnisse wegen Schwerverdaulichkeit und schlechter Verträglichkeit von seiten des Magens auch für Kranke kaum in Betracht kommen. SCHEUNERT verweist besonders auf diese Untersuchungen, weil sie, wie gesagt, zeigen, daß die Verweildauer von Rohgemüse eine recht kurze (1—2 Stunden) ist, während sich Fleisch oder Eier 2—3 Stunden im Magen aufhalten. Der Magen hat nach SCHEUNERT'S Ansicht überhaupt eine vorwiegend mechanische Aufgabe bei der Bewältigung von vegetarischer Kost, da diese Nahrungsmittel in ihm nur wenig verändert werden. Was nun die Angst vor den Schädigungen der Magensaftproduktion betrifft, kann seit den Untersuchungen von v. NOORDEN, EIMER, GRAFE, STRAUSS, MAGNUS-LEVY u. a. auch diese als ganz unberechtigt angesehen werden. EIMER hat sogar beweisen können, daß Rohkost zu einer Steigerung der Magensaftsekretion zumindest in den ersten Wochen der Verabreichung führt; er glaubt, daß diese für den ersten Blick paradoxe Wirkung damit zu erklären ist, daß manche Gemüse Extraktivstoffe besitzen, die die Magensaftsekretion sehr stark anregen (nach BICKEL z. B. der Spinat, nach GUTZEIT viele Obstsäfte). GRAFE schätzt die Zeit, nach der es zu einer Störung der Magensaftsekretion kommen könnte, zumindest auf 6 Monate; im übrigen haben aber Untersuchungen an seit Jahren vegetarisch und kochsalzarm lebenden Personen gezeigt, daß auch bei diesen die Salzsäureproduktion vollständig normal war.

Die Wirkung der Rohkost auf den Darm haben wir bereits bei der Besprechung ihres großen Cellulosegehaltes erwähnt, sie steht in dieser Beziehung der Schrotkost (v. NOORDEN, SALOMON) sehr nahe und kann geradezu als das Mittel der Wahl bei hartnäckiger Obstipation angesehen werden. Daß wir ebenso wenig wie EIMER bei Menschen mit normaler Stuhlentleerung — mit Ausnahme ganz seltener Fälle — Beschwerden im Sinne von Diarrhöen, Meteorismus, Gärungsdyspepsien gesehen haben, wurde bereits erwähnt (s. S. 278). Daß die vegetabilische Kost aber nicht bloß mechanisch auf den Darm einwirkt, ergibt sich aus Befunden von POTZ, der zeigte, daß die im Stuhl ausgeschiedenen Bakterienmengen unter vegetarische Diät deutlich vermindert sind. Von manchen Autoren wird im übrigen die Rohkost deswegen als gefährlich hingestellt, weil die Zufuhr ungekochter Gerichte manchen Darminfektionen Vorschub leisten soll (Paratyphus, Typhus, Taenien usw.). Obzwar wir zu langes Waschen der Gemüse und Früchte wegen der großen Verluste, die man dabei besonders an Mineralstoffen hinnehmen muß, vermeiden (nach KOSTYTSCHEW und ELIASBERG sowie nach BERG beträgt schon beim Waschen mit kaltem Wasser der Verlust 20—50% des Trockenrückstandes!), haben wir derartige Schäden trotz sehr häufiger Verabreichung ebenso wie die meisten anderen Autoren niemals gesehen. Besonders im Krankenhaus wird es durch entsprechende Küchentechnik wohl immer möglich sein, die Infektionsgefahr zu vermeiden.

8. Blutgefäße und Blutdruck.

Ein gewisser *Einfluß* scheint vegetarischen Kostformen zweifellos auf die *Blutgefäße und den Blutdruck* auch bei gesunden Menschen zuzukommen. RAAB zeigte, daß die Hypertonie bei Völkern, die vegetarisch leben, ein weit seltenerer Befund ist als bei Menschen, die reichlich Milch, Eier und Fleisch genießen; er glaubt dabei dem hohen Cholesteringehalt dieser Nahrungsmittel eine wichtige pathogenetische Bedeutung für die Blutdrucksteigerung zusprechen zu können; auch SAILE kam bei Untersuchungen an Mönchen, die teils vegetarische teils gemischte Kost nahmen, zu dem gleichen Resultat; WILLI fand im Selbstversuche ein Absinken des Blutdruckes unter vegetarischer Diät womit wieder die Angabe BAYERS in guter Übereinstimmung steht, daß Kaninchen bei einer im Sinne R. BERGS „sauren“ Kost einen höheren Blutdruck aufweisen als bei einer „alkalischen“. Sehr interessant sind in dieser Hinsicht Untersuchungen, die von GÄNSSLEN und von L. FISCHER angestellt wurden, die beide zu ähnlichen Resultaten kamen. Bei Menschen, die längere Zeit eine ausgesprochene Fleischkost genossen hatten, sieht man bei capillarmikroskopischen Untersuchungen eine Schlängelung und Erweiterung der Capillaren, es kam zu kleinen Blutaustritten, ja sogar zu skorbutähnlichen Bildern. Gingen diese Menschen dann zu einer vegetarischen Kost über, so streckten und verlängerten sich die pathologisch veränderten Capillaren. So wichtig und interessant diese Befunde auch sind, so ist es allerdings nicht entschieden, ob die während der Fleischperiode gewählte Kost nicht zu einseitig war, um den, von den Autoren übrigens gar nicht ausgesprochenen Schluß zu ziehen, daß wegen der nachgewiesenen Veränderungen die Verabreichung von vegetarischer Kost beim Gesunden, die ja auch ihre Gefahren birgt, deswegen schon indiziert ist.

Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich wohl, daß ein Beweis dafür, daß vegetarische, kochsalzarme Kost besonders auch Rohkost für den gesunden Menschen als Dauerkost ausgesprochen zuträglich ist, zwar in keiner Weise als erbracht gelten kann, daß aber andererseits auch die Gefahren einer solchen Kostform, wenn sie entsprechend zusammengestellt ist, sicherlich von mancher Seite stark überschätzt werden. Für die Krankenernährung kann jedenfalls als gesichert angenommen werden, daß die Verabreichung in den ersten Wochen bis Monaten durchaus unschädlich ist und daß die Wirkung, die schon beim Gesunden auf den Eiweiß-, Wasser- und Kochsalzhaushalt auftritt, sowie ihre Zusammensetzung und der Einfluß, den sie auf die Blutgefäße und den Magen-Darmtrakt hat, sie für die Behandlung vieler Erkrankungen geradezu als prädestiniert erscheinen lassen muß. Ganz abgesehen von den Wirkungen der Rohkost auf den gesunden Menschen ergeben sich aber eine große Reihe von Wirkungen auf den kranken Organismus, die beim Gesunden durch die wunderbaren Regulationsmechanismen des Körpers nicht zum Ausdruck kommen; es muß die Aufgabe der folgenden Ausführungen sein, gerade darauf besonders einzugehen, weil unserer Meinung nach der *Unterschied in der Wirkungsweise auf den gesunden und kranken Menschen von entscheidender Bedeutung* ist.

VII. Einfluß vegetarischer Diät auf den N- und Mineralhaushalt bei Kranken.

1. Bilanzversuche.

Auch bei den Untersuchungen über den Einfluß der vegetarischen Kost verfolgten wir, wie früher erwähnt, die bilanzmäßigen Veränderungen des N-, Na-, K-, Ca-, Cl- und P-Stoffwechsels, worüber im nachfolgenden berichtet werden soll. Wir haben bei 6 Fällen den Einfluß dieser Diät auf den N- und Mineralhaushalt in allerdings kurzfristigen Stoffwechselversuchen studiert und sind zu den folgenden Ergebnissen gelangt.

Im ersten Falle handelte es sich um einen 54jährigen Mann, der seit vielen Jahren schweren Alkoholmißbrauch betrieb (etwa 5 Liter Bier und $\frac{1}{2}$ Liter Rum täglich); der Patient begann 3 Wochen vor dem jetzigen Spitalaufenthalt stark zu husten, später gesellte sich stechender Schmerz im Rücken und starke Atemlosigkeit hinzu. Bei der Einlieferung auf die Klinik fieberte der Patient, die Temperatur lag dauernd zwischen 38 und 39° C. Es bestanden charakteristische Erscheinungen des Alkoholmißbrauches (grobwelliger Tremor, Vomitus matutinus). Die linke Pleurahöhle beherbergte einen beträchtlichen Erguß, der sich bei der Probepunktion als klare Flüssigkeit von Exsudatcharakter erwies; auskultatorisch war außerdem abgeschwächtes Bronchialatmen und klein- bis mittelblasiges, klingendes Rasseln zu hören. Der Harn zeigte ebenso wie das Blutbild keine Auffälligkeiten, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) betrug 88 mm in der Stunde. Tuberkelbacillen konnten im Sputum zwar nicht nachgewiesen werden, doch ergab die Röntgenuntersuchung nach dem Zurückgehen des Ergusses sichere Zeichen für das Bestehen eines tuberkulösen Prozesses in der Lunge. Hervorzuheben ist noch, daß der Patient zunächst dauernd hoch fieberte, nach Verabreichung der lactovegetabilischen Diät begann das Fieber abzusinken, es stieg am 5. Tage des Versuches nur mehr auf 37,2° und blieb dann, allerdings bei Zugabe einer mittleren Pyramidonmenge (1,5 g pro Tag), ganz aus.

Die Ergebnisse des Versuches sind in Tabelle 21 (vgl. auch Tabelle 28, Fall 1) zusammengefaßt; der Patient erhielt zunächst eine Kost bestehend aus 300 ccm Milch, schwarzem Brot, Wurst, gesalzenen Reis und Backwerk; die tägliche Calorienmenge lag im Mittel der 3 Vortage um 1800; die N-Zufuhr betrug 7,0 g

(entsprechend etwa 45 g Eiweiß), die N-Ausfuhr durch Harn und Kot war beträchtlich größer (im Mittel um 3,0 g) als die in der Einfuhr; der Na- und Cl-Gehalt der Kost (0,9 bzw. 2,0 g im Mittel) muß ein niedriger genannt werden, was festgehalten werden soll, da sich aus diesem Umstand ergibt, daß die später zu besprechenden Veränderungen unter lactovegetabilischer Kost nicht allein auf die NaCl-Armut dieser Kost zurückgehen. Die Na- und Cl-Bilanz war bei dieser NaCl-armen Kost an allen 3 Untersuchungstagen leicht negativ; die zugeführte Kost war recht K-arm (0,6 g pro Tag) und enthielt 0,8 g P; sowohl die K- wie auch die P-Bilanz waren sehr deutlich negativ. Die tägliche Harnmenge lag bei 460 ccm.

Nach dem dritten Versuchstag wurde ganz unvermittelt auf eine lactovegetabilische Kost übergegangen, die vom Patienten vollständig beschwerdefrei vertragen wurde. Die Art der gewählten Speisen ist aus der Tabelle 21 zu entnehmen. Die Milchzufuhr wurde von 500 auf 1000 ccm gesteigert, großen Wert legten wir auf die Verabreichung von rohen Früchten und Gemüsen (Äpfel, Salat, Schnittbohnen, Fruchtsäfte); der zugeführte Reis war natürlich salzfrei zubereitet. Die zugeführte Calorienmenge war etwas geringer als in der Vorperiode, sie betrug im Mittel 1600—1700 pro Tag. Die N-Menge dieser Kost lag im Mittel bei 8,0 g pro Tag, entspricht also recht gut der Menge, die HABS in seinen Rohkostversuchen den Versuchspersonen zuführte. Die N-Bilanz änderte sich schlagartig nach der Zufuhr dieser Kost, sie war am 1. Tage ausgeglichen, am 2. und 3. Tag war die zugeführte Menge höher als die ausgeschiedene, am 4. und 5. Tag war die Bilanz wieder negativ, immerhin war der N-Verlust im Mittel auf 0,4 g gesunken, es bestand also praktisch N-Gleichgewicht während vorher die Bilanz stark negativ war. Die zugeführte Na- und Cl-Menge sowie die Bilanz dieser Mineralstoffe unterschieden sich nicht

Tabelle 21. N- und Mineralbilanz bei einem 54jährigen Mann mit Phthisis pulmonum bei milder, gemischter und bei vegetarischer Kost.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 500; Brot 130; Backwerk 30; Reis 10; Wurst 150; Wasser 1000.
2. Tag. Milch 250; Brot 170; Backwerk 130; Reis 40; Wurst 185; Wasser 1000.
3. Tag. Milch 500; Brot 130; Backwerk 100; Reis 140; Wurst 130; Wasser 1150.
4. Tag. Milch 1000; Reis 80; Topfen 50; Äpfel 80; Grüner Salat 100; gebratene Kartoffeln 100; Schnittbohnen 100; Zwieback 50; Fruchtsaft 300; Wasser 375.
5. Tag. Milch 1000; Fruchtsaft 200; Reis 50; gebratene Kartoffel 100; grüner Salat 200; Schnittbohnen 195; Backwerk 30; Wasser 250.
6. Tag. Milch 1000; Zwieback 15; Topfen 50; Äpfel 170; Reis 85; grüner Salat 200; Schnittbohnen 200; gebratene Kartoffeln 90; Fruchtsaft 300; Wasser 250.
7. Tag. Milch 1000; Reis 60; grüner Salat 200; Zwieback 20; Fruchtsaft 300; Äpfel 150; Backwerk 100; Wasser 250.
8. Tag. Milch 800; Fruchtsaft 300; Reis 30; Topfen 50; gebratene Kartoffel 30; Schnittbohnen 200; Äpfel 120; grüner Salat 200.

B. Gesamtzufuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	6,42	0,70	0,43	0,31	1,73	0,68	5	8,42	0,71	1,78	0,93	1,41	0,86
2	7,17	0,92	0,34	0,20	2,05	0,83	6	9,37	0,79	1,97	1,06	1,57	1,13
3	7,34	1,19	0,88	0,54	2,34	0,79	7	7,24	0,77	1,86	0,79	1,28	0,80
4	8,71	0,63	1,83	1,07	1,75	0,89	8	6,73	0,55	1,49	0,80	1,17	0,96

Tabelle 21 (Fortsetzung).
C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure
1	Harn	525	8,60	1,73	1,57	0,15	2,38	0,68	0,23
	Stuhl	125	1,02	0,27	0,26	0,12	0,09	0,25	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		9,62	2,00	1,83	0,27	2,47	0,93	
2	Harn	450	8,46	1,02	1,34	0,19	1,98	0,53	0,19
	Stuhl	290	1,59	2,72	0,47	0,32	0,16	0,48	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		10,05	1,74	1,81	0,51	2,14	1,01	
3	Harn	420	8,24	0,92	0,72	0,18	2,18	0,62	0,18
	Stuhl	225	2,01	0,30	0,25	0,39	0,20	0,31	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		10,25	1,22	0,97	0,57	2,38	0,93	
4	Harn	380	7,41	1,04	1,56	0,21	1,69	0,26	0,17
	Stuhl	210	1,30	0,65	0,28	0,76	0,13	0,38	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		8,71	1,69	1,84	0,97	1,82	0,64	
5	Harn	360	6,72	0,82	1,43	0,13	1,10	0,24	0,21
	Stuhl	250	1,52	0,49	0,31	1,00	0,18	0,38	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		8,24	1,31	1,74	1,13	1,28	0,62	
6	Harn	430	5,83	0,41	1,59	0,11	1,19	0,34	0,19
	Stuhl	340	1,65	0,91	0,57	0,94	0,17	0,36	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		7,48	1,32	2,16	1,05	1,36	0,70	
7	Harn	450	7,25	0,27	1,60	0,09	0,99	0,30	0,24
	Stuhl	265	1,64	0,63	0,52	1,33	0,20	0,34	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		8,89	0,90	2,12	1,42	1,19	0,64	
8	Harn	410	7,08	0,15	1,42	0,08	0,82	0,30	0,19
	Stuhl	379	1,52	1,03	0,94	2,03	0,20	0,49	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		8,60	1,18	2,36	2,11	1,02	0,79	

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

E. Körpergewicht.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	kg
1	— 3,20	— 1,30	— 1,40	+ 0,04	— 1,74	— 0,25	1	60,50
2	— 2,88	— 0,82	— 1,47	— 0,31	— 0,09	— 0,18	2	60,00
3	— 2,91	— 0,03	— 0,11	— 0,03	— 0,04	— 0,14	3	60,00
4	0	— 1,03	— 0,01	+ 0,10	— 0,07	— 0,25	4	59,50
5	+ 0,18	— 0,60	+ 0,04	— 0,20	+ 0,13	+ 0,24	5	59,40
6	+ 1,89	— 1,37	— 0,19	+ 0,01	+ 0,21	+ 0,43	6	59,40
7	— 1,65	— 0,13	— 0,26	— 0,63	+ 0,09	— 0,16	7	59,50
8	— 1,87	— 0,63	— 0,87	— 1,31	+ 0,15	+ 0,17	8	59,50

wesentlich von der Vorperiode, hingegen betrug die K-Zufuhr jetzt 1,8 g der K-Verlust ist auf 0,2 g im Mittel zurückgegangen; die P-Bilanz, die an allen 3 Tagen der Vorperiode deutlich negativ gewesen war, war jetzt trotz der ungefähr gleichen P-Zufuhr an allen 5 Untersuchungstagen deutlich positiv. Die mittleren Harnmengen waren interessanterweise ein wenig zurückgegangen,

sie betragen jetzt 410 ccm pro Tag; die Harnsäureausscheidung hat sich gegenüber der Vorperiode nicht geändert. Als die wichtigsten Ergebnisse dieses Versuches sollen die Änderungen der N-, K- und P-Bilanz nochmals ausdrücklich betont werden, ihre Bedeutung wird erst in Zusammenhang mit der Tabelle 28 (s. S. 306) besprochen. Auch auf die Veränderungen der Ausfuhr im Stuhl wird erst später im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen eingegangen werden (Tabelle 27, s. S. 303).

Im zweiten Falle handelte es sich um eine 19jährige Schneiderin aus gesunder Familie, die abgesehen von den üblichen Kinderkrankheiten angeblich immer gesund gewesen war. 14 Tage vor der Spitalaufnahme traten stechende Schmerzen im Rücken, Fieber zwischen 39–40° C und starke Nachtschweiße auf, sie nahm seit dieser Zeit 3 $\frac{1}{2}$ kg an Gewicht ab. Die klinische Untersuchung ergab über der linken hinteren Thoraxhälfte eine Dämpfung, die die charakteristischen Zeichen des Ergusses bot, der auch röntgenologisch sichergestellt werden konnte; über der Dämpfung war das Atemgeräusch kaum hörbar. Die Probeponktion des Ergusses ergab eine klare Flüssigkeit von Exsudatcharakter, der Harn normalen Befund, die Leukocytenzahl betrug 8000, die Blutkörperchengeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) 102 mm in der Stunde. Als Temperatur wurde am 1. Tage des Spitalaufenthaltes 39° gemessen, sie sank spontan ab und hielt sich bis zum Einsetzen der vegetabilischen Diät durch längere Zeit auf 37,5°. Vom 3. Tage der Kostverabreichung stieg sie nicht mehr über 37,1° an, erreichte aber am Tage nachdem wir die Diät absetzten und zu einer gemischten Kost übergingen, wieder 37,5°. Ob es sich bei diesen sehr geringen Temperaturschwankungen um ein „post“ oder „propter hoc“ gehandelt hat, mag dahingestellt bleiben.

Die Ergebnisse des 9tägigen Bilanzversuches sind in den Tabellen 22 (und 28 Fall 2) zusammengefaßt. An den 3 Vortagen erhielt die Patientin wieder Brot, Wurst, Backwerk, gesalzenen Reis und höchstens 500 ccm Milch, die durchschnittliche Calorienzufuhr betrug etwa 2800, während wir in der

Tabelle 22. N- und Mineralbilanz bei einer 19jährigen Frau mit Pleuritis exsudativa bei milder, gemischter und bei vegetarischer Kost.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 500; Brot 230; Wurst 280; Backwerk 80; Reis 100; Wasser 1250.
2. Tag. Milch 250; Brot 230; Wurst 190; Backwerk 200; Wasser 1000.
3. Tag. Milch 500; Brot 80; Wurst 200; Reis 160; Backwerk 200; Wasser 650.
4. Tag. Milch 550; Reis 130; Marmelade 50; Topfen 50; Backwerk 100; Äpfel 250; grüner Salat 200; Bratkartoffeln 100; Schnittbohnen 100; Zwieback 150; Fruchtsaft 300; Wasser 125.
5. Tag. Milch 750; Reis 110; Marmelade 50; Topfen 50; Backwerk 100; grüner Salat 200; Bratkartoffeln 180; Schnittbohnen 100; Wasser 125.
6. Tag. Milch 1000; Marmelade 50; Reis 100; grüner Salat 200; Äpfel 320; Schnittbohnen 90; Bratkartoffeln 200; Zwieback 150; Topfen 50; Backwerk 100; Fruchtsaft 300; Wasser 125.
7. Tag. Milch 1000; Marmelade 50; Topfen 50; grüner Salat 200; Zwieback 150; Äpfel 250; Fruchtsaft 300; Backwerk 100.
8. Tag. Milch 800; Marmelade 50; Topfen 50; Bratkartoffeln 200; Schnittbohnen 150; Zwieback 150; Äpfel 250; grüner Salat 200.

B. Gesamtzufuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	10,24	1,45	0,52	0,35	3,09	1,18	5	8,94	0,86	1,52	0,90	1,63	1,02
2	8,21	0,95	0,41	0,22	2,31	0,94	6	13,29	1,07	2,27	1,07	1,96	1,59
3	10,51	1,42	0,95	0,57	2,44	2,94	7	10,36	0,69	2,10	0,87	1,35	1,18
4	10,64	0,96	1,47	0,69	1,78	1,29	8	9,56	0,63	1,71	0,81	1,35	1,41

Tabelle 22 (Fortsetzung).

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure
1	Harn	710	10,60	1,15	1,82	0,53	2,06	0,80	0,23
2	Harn	650	9,70	2,14	1,11	0,38	3,57	1,01	0,20
3	Harn	610	7,70	1,73	1,13	0,33	2,62	0,82	0,23
	Stuhl	120	2,11	0,14	0,29	0,95	0,05	0,18	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		9,81	1,87	1,42	1,28	2,67	1,00	
4	Harn	640	8,01	2,13	1,27	0,33	3,72	0,44	0,23
5	Harn	685	7,21	1,75	1,45	0,35	2,48	0,50	0,24
	Stuhl	75	1,71	0,07	0,21	0,65	0,02	0,11	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		8,91	1,82	1,66	1,00	2,50	0,61	
6	Harn	910	3,61	0,46	0,91	0,17	1,29	0,83	0,40
	Stuhl	60	1,43	0,10	0,22	0,43	0,02	0,12	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		5,04	0,56	1,13	0,60	1,31	0,95	
7	Harn	1070	3,75	0,60	1,37	0,21	1,98	0,67	0,37
	Stuhl	60	1,12	1,10	0,24	0,57	0,01	0,08	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		4,87	1,60	1,61	0,58	1,99	0,75	
8	Harn	550	1,93	0,38	1,48	0,13	1,06	0,36	0,23
	Stuhl	193	3,71	0,29	0,83	2,00	0,10	0,22	
	<i>Gesamtausfuhr</i>		5,64	0,67	2,31	2,13	1,16	0,58	

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	— 0,36	+ 0,30	— 1,30	— 0,18	+ 1,03	+ 0,38
2	— 1,49	— 1,19	— 0,70	— 0,16	— 1,26	— 0,07
3	+ 0,70	— 0,45	— 0,40	— 0,71	— 0,23	— 0,66
4	+ 2,63	— 1,17	+ 0,20	+ 0,36	— 1,94	+ 0,85
5	+ 0,03	— 0,96	— 0,14	— 0,10	— 0,87	+ 0,41
6	+ 8,25	+ 0,51	+ 1,10	+ 0,47	+ 0,65	+ 0,64
7	+ 5,49	+ 0,08	+ 0,49	+ 0,09	— 0,64	+ 0,43
8	+ 3,92	— 0,04	— 0,60	— 1,32	+ 0,19	+ 0,93

E. Körpergewicht.

Tag	kg
1	46,30
2	46,70
3	46,70
4	47,00
5	47,20
6	47,20
7	47,50
8	47,70

Versuchsperiode mit lactovegetabilischer Kost mindestens 500 ccm Milch, ungesalzenen Reis, Kompott, Topfen, Äpfel, Salat, Kartoffeln, Backwerk, Schnittbohnen, etwas salzfreien Zwieback und Fruchtsäfte zuführten; die Kost enthielt also reichliche rohe Nahrungsmittel; der Caloriengehalt dieser Kost lag nicht unbeträchtlich niedriger als der der Vortage, er betrug im Mittel 2200. Die Calorienzahlen sind wie in den übrigen Versuchen nach den Tabellen vor SCHALL und HEISLER berechnet. Wir sind dabei insoferne sehr vorsichtig vorgegangen als wir die Calorienzahl der Vorperiode eher zu niedrig, die der Nachperiode eher zu hoch eingeschätzt haben. Obzwar es sich natürlich nu

um einen recht groben Annäherungswert handelt, glauben wir doch mit Sicherheit annehmen zu können, daß der Calorienwert der Nachperiode deutlich geringer als der der Vorperiode war; die Ursache, weswegen wir dies besonders betonen, ergibt sich aus den folgenden Ausführungen.

Die in der Vor- und Nachperiode zugeführten N-Mengen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander (im Mittel 9,7 gegenüber 10,6 g), trotzdem sind die Unterschiede in der N-Bilanz eklatant; während vorher die N-Bilanz negativ war, ist sie nachher an allen Tagen positiv, der mittlere Verlust betrug vorher 0,3 g im Tag, während sie nachher im Mittel 4,1 g N ansetzte.

Auch die in der Vorperiode gereichte Kost muß als NaCl-arm angesprochen werden, sie enthielt im Mittel 1,3 g Na und 2,8 g Cl, während in der lactovegetarischen 0,8 g Na und 1,6 g Cl enthalten waren. Bei der Betrachtung der Na- und Cl-Ausscheidung zeigt sich das von GLATZEL an gesunden Menschen festgestellte Verhalten, das er der Theorie v. BUNGES entgegenhielt. Es ergibt sich nämlich, daß zwar in den ersten Tagen nach der Verabreichung der lactovegetarischen Diät ein beträchtlicher Na- und Cl-Verlust auftritt, daß aber die Ausscheidung vom 3. Tage an ganz beträchtlich absinkt, so daß an diesen Tagen die Na- und Cl-Bilanz ausgeglichen ist.

Die K-Zufuhr beträgt in der Vorperiode 0,6 und nachher 1,8 g im Mittel; während die Bilanz vorher deutlich negativ ist ($-0,9$ g, es wurde also im Mittel $2\frac{1}{2}$ mal mehr ausgeschieden als eingeführt), ist die K-Bilanz nachher leicht positiv ($+0,2$ g pro Tag), Beziehungen zur Verminderung der NaCl-Ausfuhr an den letzten Tagen sind nicht nachweisbar. Von besonderem Interesse scheinen uns die Verhältnisse der P-Bilanz; während sich vorher ein geringer P-Verlust im Mittel der 3 Untersuchungstage ergibt, ist die Bilanz nachher deutlich positiv ($+0,2$ g pro Tag). Die Harnsäureausscheidung hat sich so wie im vorigen Versuch nicht wesentlich geändert.

Von Bedeutung scheinen uns die Verhältnisse der Wasserbilanz und der Gewichtsveränderungen der Patientin zu sein. Wie sich aus der Tabelle 22 ergibt, war die Trinkmenge während der lactovegetarischen Periode wesentlich geringer als die in den vorhergehenden Tagen eine Beobachtung, die von allen Untersuchern immer wieder gemacht wurde — dabei ist zwar in der Tabelle der relative hohe Flüssigkeitsgehalt der Speisen nicht in Rechnung gestellt, immerhin war aber die Flüssigkeitszufuhr in der Nachperiode keineswegs höher als vorher. Die Harnmenge ist trotzdem in der Nachperiode gestiegen (im Mittel 660 gegen 770 ccm); dennoch hat das Gewicht der Patientin während dieser Zeit um 1 kg zugenommen und das, trotz der in dieser Zeit geringeren Calorienzufuhr. Dem Einwand, daß vielleicht der Pleuraerguß gewachsen wäre, ist entgegenzuhalten, daß dagegen die Mehrausfuhr von Wasser bei verminderter Zufuhr spricht und daß die Röntgenuntersuchung eine zwar nicht starke aber immerhin merkbare Abnahme des Ergusses nachwies. Der Umstand, daß es also hier trotz der verringerten Calorienzufuhr, trotz der vermehrten Diurese und der verminderten Wasserzufuhr zu einer Zunahme des Körpergewichtes gekommen ist, ließe an die von manchen Autoren aufgestellte Behauptung denken (s. S. 275), daß der vegetarischen Kost (besonders der Rohkost) ein besonderer „biologischer Anschlagswert“ zukommt. Abgesehen davon, daß, wie erwähnt, SCHEUNERT sowie EIMER nachweisen konnten, daß ein solcher beim gesunden Menschen nicht besteht, glauben wir, daß es auch in diesem

Falle nicht nötig ist, einen solchen anzunehmen. Schließlich war die Calorienzufuhr bei der etwa 47 kg schweren Patientin in der vegetarischen Kostperiode mit 2200 pro Tag reichlich bemessen; da es unter dieser Diät zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens kam, hat die Patientin eben, wie auch die N-Bilanz ergibt, Körpersubstanz angesetzt wozu sie vorher trotz der höheren Calorienzufuhr infolge des schlechteren Allgemeinbefindens nicht befähigt war. Von Wichtigkeit erscheint es uns, auf die auch in diesem Falle festzustellende Tatsache zu verweisen, daß die vorher negative N-, K- und P-Bilanz unter der lactovegetarischen Kost positiv wurde, während gleichzeitig an den ersten Tagen der Kostverabreichung eine starke Na- und Cl-Ausfuhr stattfand (über die Ausscheidungsverhältnisse im Stuhl vgl. Tabelle 27).

Im dritten Fall handelte es sich um eine 58jährige Frau, bei der 17 Jahre vor dem jetzigen Aufenthalt im Krankenhaus eine substernale Struma entfernt wurde. 10 Jahre nachher stand sie wegen eines Gallensteinleidens in Behandlung. Die Erkrankung, deretwegen sie die Klinik aufsuchte, hatte vor 2 Jahren begonnen; damals trat zunehmende Atemlosigkeit bei relativ geringen Anstrengungen, Druckgefühl in der Herzgegend und zuweilen leichte Schwellungen in der Knöchelgegend auf.

Bei der Einlieferung auf die Klinik fielen uns zunächst die Vergrößerung der Gesichtszüge (große Nase, starkes Kinn), ferner die dicken Finger und Zehen auf, weswegen wir eine Röntgenaufnahme des Schädels vornahmen, die folgende Befunde ergab (Dozent ZDANSKY): Beträchtliche Exkavation der Sella turcica mit starker Verdünnung des Dorsum sellae; der Sellaboden zeigt im hinteren Abschnitt eine Usur, die Keilbeinhöhle ist von oben her eingeeengt. Kein Zeichen für Hirndruck; mächtige Stirnhöhle. Diagnose: intrasellarer Tumor. Es konnte also kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich in unserem Fall um eine Akromegalie handelte (Symptome für einen Morbus CUSHING, an den man wegen des sofort zu erwähnenden Hochdruckes hätte denken können, waren in keiner Weise vorhanden). Der Prozeß war ein seit Jahren stationärer, eigentlich ein Zufallsbefund, da sich aus Photographien ergab, daß die akromegalen Züge seit ihrer Jugend nicht wesentlich zugenommen hatten und auch von den vielen Ärzten, die sie vor uns untersucht hatten, nie an Akromegalie gedacht worden war. Auch Stoffwechseluntersuchungen (Blutzuckerkurve, Adrenalin- und Insulinbelastung, Grundumsatz usw.) ergaben völlig normales Verhalten.

Die übrigen Untersuchungen ergaben das Bestehen eines Hochdruckes (systolischer Druck 220 mm Hg, diastolischer 120); das Herz zeigte sich bei der Röntgenuntersuchung hypertrophisch, der linke Ventrikel dilatiert; die Untersuchung des Harnes ergab Spuren Eiweiß, sonst ebenso wie der Wasser- und Durstversuch normales Verhalten; die Untersuchung des Serums zeigte: Rest-N 40, Cholesterin 170, Na 356, Cl 334, K 22, Ca 11 mg-%; Blutjod 8 γ -%; die Wa.R. war negativ, das Blutbild ergab normales Verhalten, die Blutkörperchengeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) betrug 30 mm in der Stunde. Es kann wohl als sicher angenommen werden, daß es sich um eine genuine Hypertrophie handelte, bei der mehr minder als Nebenbefund ein intrasellarer Tumor festgestellt werden konnte. Die Möglichkeit, daß diese beiden Erkrankungen in Zusammenhang standen, ist nach dem Gesagten wohl gering, aber mit Sicherheit immerhin nicht auszuschließen.

Die der Patientin in der Vor- und in der Versuchsperiode an je 3 Tagen zugeführte Kost war die gleiche, wie die im letzten Fall verabreichte; die tägliche Calorienzufuhr stellte sich in den ersten 3 Tagen im Mittel auf 2700 nachher lag sie etwa bei 2300. Die N-Bilanz wies in der Vorperiode bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 11,4 g starke Schwankungen auf, im Mittel der 3 Versuchstage bestand jedenfalls ein N-Defizit von 1,9 g im Tag, während in der Nachperiode trotz der etwas geringeren N-Zufuhr (10,3 g) die Bilanz im Mittel ausgeglichen war (+0,2 g). Auch diese Patientin erhielt in den ersten 3 Tagen eine schwach gesalzene Kost (im Mittel 1,5 g Na und 3,3 g Cl); sie hatte dabei mäßigen Na-Verlust und war mit dem Cl im Gleichgewicht, während nachher bei dem Na-Gehalt von 0,4 und einem Cl-Gehalt von 1,4 g im Tagesmittel

Tabelle 23. N- und Mineralbilanz bei einer 58jährigen Frau mit Hypertonie bei milder, gemischter und bei vegetarischer Diät.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 500; Brot 170; Reis 70; Backwerk 200; Wurst 200; Wasser.
2. Tag. Milch 500; Wurst 200; Reis 40; Backwerk 200; Brot 90; Wasser 580.
3. Tag. Milch 500; Backwerk 200; Wurst 200; Brot 210; Reis 60; Wasser 500.
4. Tag. Milch 820; Reis 150; Bratkartoffeln 60; Zwieback 65; Äpfel 300; Topfen 50; Marmelade 50; grüner Salat 200.
5. Tag. Milch 800; Zwieback 70; Reis 120; Bratkartoffeln 200; Backwerk 200; grüner Salat 200; Marmelade 50; Topfen 50; Äpfel 300.
6. Tag. Milch 1000; Reis 170; Zwieback 70; Bratkartoffeln 70; Marmelade 50; Topfen 50; Backwerk 200; grüner Salat 200.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	11,75	1,51	1,06	0,53	3,43	1,08
2	10,49	1,25	1,03	1,51	2,78	0,85
3	12,09	1,59	1,08	0,53	3,64	1,15
4	8,28	0,38	1,71	0,91	1,29	1,21
5	11,00	0,46	1,88	0,88	1,34	1,51
6	11,56	0,44	1,94	1,10	1,53	1,31

C. Gesamtausfuhr in Gramm¹.

Tag	Harnmenge	N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure
1	1000	9,58	2,60	2,56	0,13	3,19	0,79	0,26
2	1050	19,83	2,74	3,88	4,75	4,70	1,47	0,53
3	890	10,40	2,20	1,71	0,20	2,08	1,02	0,34
4	1120	10,40	2,64	2,18	0,21	3,67	1,17	0,49
5	1230	10,03	2,06	2,86	4,18	3,21	1,26	0,34
6	970	9,98	1,14	2,16	0,08	2,20	1,04	0,42

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	+ 1,17	— 1,09	— 1,50	+ 0,40	+ 0,24	+ 0,29
2	— 9,34	— 1,49	— 2,85	— 4,24	— 1,92	— 0,62
3	+ 1,69	— 0,61	— 0,63	+ 0,23	+ 1,56	+ 0,13
4	— 2,12	— 2,26	— 0,47	+ 0,70	— 2,38	+ 0,04
5	+ 0,97	— 1,60	— 0,78	— 3,30	— 1,87	+ 0,25
6	+ 1,58	— 0,70	— 0,22	+ 0,92	— 0,67	+ 0,27

E. Körpergewicht.

Tag	kg
1	67,10
2	66,80
3	66,80
4	66,85
5	66,70
6	66,90

¹ Auf die gesonderte Angabe der im Harn und Stuhl ausgeschiedenen Mengen wurde verzichtet, da die Patientin in der Vor- und Nachperiode nur je einmal Stuhl abgesetzt hat.

ein stärkerer Na- und ein Cl-Verlust von 1,6 g zu verzeichnen ist. Die stärkste Na- und Cl-Ausscheidung entfiel wieder auf den ersten Untersuchungstag nach dem Übergang zur vegetarischen Kost, am 3. Tag waren die Differenzen nur mehr recht gering.

Sowohl in der Vorperiode bei einer Zufuhr von 1,1 g K im Mittel wie nachher bei einer mittleren Zufuhr von 1,8 g bestand negative K-Bilanz, doch beliefen sich die K-Verluste vorher auf 1,6 g, nachher hingegen bloß auf 0,6 g im Tagesmittel. Die P-Bilanz zeigte vorher einen geringen Verlust (0,1 g im Tagesmittel), nachher war sie bei etwas gesteigerter P-Zufuhr um den gleichen Betrag positiv. Die Harnsäureausscheidung zeigte wie in den übrigen Fällen vor- und nachher keine verwertbaren Differenzen. Das Körpergewicht hielt sich die ganze Zeit auf ungefähr 67 kg. Wieder haben wir, wie in den bisherigen Fällen, als Ergebnis der Kostveränderung eine Besserung der N-, K- und P-Bilanz sowie eine stärkere Na- und Cl-Ausscheidung festzustellen.

Bei den bisher besprochenen Fällen haben wir zunächst eine zwar gemischte aber relativ NaCl-arme Kost zugeführt, während wir nachher eine noch NaCl-ärmere, rein lactovegetabilische Diät verabreichten, die ziemlich reichliche

gekochte Nahrungsmittel (Reis, Brot, Backwerk), daneben größere Mengen Milch (1 Liter) sowie etwas Topfen enthielt, der Gehalt an Rohprodukten war zwar ein beträchtlicher, machte aber immerhin nur einen Teil der zugeführten Mengen aus. In den nächsten Versuchen hingegen war die in der Vorperiode zugeführte Kost viel stärker gesalzen, sie enthielt jetzt etwa 10 g NaCl im Tag, also jene Menge, die in einer normalen, gemischten Kost enthalten ist. Bei der diesen Fällen zugeführten vegetarischen Kost trat hingegen die Zufuhr von Milchprodukten stark in den Hintergrund, während reichlich Gemüse und Früchte verabreicht wurden (Salate, Tomaten, Äpfel, Kartoffeln, Fruchtsäfte). Von Rohkost sensu strictiori kann man eigentlich nur im letzten der beschriebenen Fälle sprechen. Diese Feststellung scheint uns deswegen von Bedeutung, weil die Effekte die wir in den drei ersten Fällen beobachten konnten,

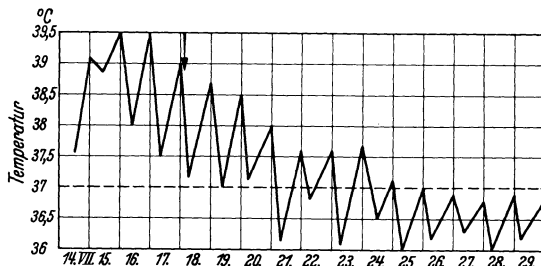


Abb. 1. Temperaturkurve bei einer 26jährigen Frau mit Pleuritis vor und nach vegetarischer Kost; der Beginn der Darreichung der vegetarischen Kost wird durch den Pfeil vermerkt. Vorher bestanden dauernd Temperaturen über 39° C.

wohl nicht durch die NaCl-Armut der vegetarischen Diät allein zu erklären sind, da sie sich von den an den Vortagen gereichten Kost in diesem Punkte wie gesagt nicht allzusehr unterschied.

Im vierten Falle handelte es sich um eine 26jährige Frau, die im 7. Jahr eine Scarlatina mit anschließender Nephritis und später auch die üblichen anderen Kinderkrankheiten durchgemacht hatte. 5 Monate vor der jetzigen Aufnahme in das Krankenhaus war sie mit stechenden

Schmerzen im Rücken, Fieber und Husten erkrankt; es bestanden ständige Nachtschweiße. Nach vorübergehender Besserung waren die Beschwerden vor einigen Tagen ganz besonders stark aufgetreten, sie fieberte seither ständig bis fast 40° C. Die klinische Untersuchung ergab über der linken Thoraxhälfte die Zeichen eines Ergusses, durch die Probepunktion konnte das Vorhandensein einer klaren Flüssigkeit von Exsudatcharakter erwiesen werden. Der Harn zeigte keinen pathologischen Befund, die Leukocytenzahl betrug 5100, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) 101 mm in der Stunde; Tuberkelbacillen konnten im Sputum auch nach Antiforminanreicherung nicht nachgewiesen werden, die Wa.R. war negativ.

Über den Fieberverlauf bei der Patientin werden wir durch die Abb. 1 orientiert. Schon vor dem Spitalaufenthalt hatte bei der Patientin hohes Fieber bestanden und, wie die Kurve zeigt, überschritt die Temperatur bis zum Einsetzen der „Rohkost“ täglich 39° C, von diesem Tage an setzte eine lytische Entfieberung ein. Bereits am 4. Tage überschritt die Temperatur nicht mehr 37,5° und nach weiteren 3 Tagen war sie völlig entfiebert. Auch nachher trat bei 3wöchiger Beobachtung unter dieser Kost keine Temperatursteigerung mehr auf. Der Flüssigkeitserguß in der linken Pleuraseite nahm dauernd ab, ein kleiner Rest bestand jedoch auch noch bei der Spitalsentlassung. Eine Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die man bei der zweifelsfreien Besserung des Prozesses hätte erwarten können, trat nicht auf, sie lag nach wie vor über 100 mm in der Stunde.

Die Ergebnisse des 7tägigen Stoffwechselversuches sind in der Tabelle 24 (vgl. auch Tabelle 28, Fall 4) wiedergegeben. Die Calorienzufuhr während der drei ersten Tage betrug im Mittel etwa 1300, nachher war sie etwas höher (etwa 1500), weil die Patientin der ihr jetzt gebotenen Kost besonders beim

Tabelle 24. N- und Mineralbilanz bei einer 26jährigen Frau mit Pleuritis exsudativa bei gewürzter, gemischter und bei vegetarischer Kost.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 250; Brot 130; Wurst 110; Käse 20; Suppe 140; Reis 70; Senf 10; Wasser 850.
2. Tag. Milch 250; Brot 100; Reis 130; Käse 15; Wurst 80; Suppe 250; Wasser 850.
3. Tag. Milch 250; Suppe 250; Reis 50; Brot 130; Wurst 65; Käse 10; Wasser 650.
4. Tag. Milch 1000; Apfelkompott 60; Feigencreme 100; Fruchtsaft 300; Tomaten 200; Bratkartoffeln 150; grüner Salat 100; Zwieback 40.
5. Tag. Milch 875; Apfelkompott 170; Fruchtsaft 300; Feigencreme 100; Tomaten 100; grüner Salat 110; Bratkartoffeln 200; Zwieback 25; Topfen 50; Wasser 200.
6. Tag. Milch 900; Fruchtsaft 300; Topfen 50; Apfelkompott 50; Feigencreme 100; Tomaten 200; grüner Salat 200; Bratkartoffeln 100; Zwieback 55.
7. Tag. Milch 1000; Fruchtsaft 300; Apfelkompott 50; Zwieback 15; Tomaten 200; Bratkartoffeln 200; grüner Salat 100; Feigencreme 100; Topfen 50; Wasser 100.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	8,23	2,95	0,92	0,41	6,69	1,25	5	8,73	0,37	1,84	1,01	1,82	1,99
2	6,81	3,17	0,75	0,36	6,54	1,03	6	8,62	0,38	1,74	0,95	1,10	1,46
3	6,61	3,04	0,76	0,38	5,99	0,88	7	8,88	0,42	1,80	1,03	1,07	1,68
4	8,07	0,39	1,90	1,10	1,80	1,63							

C. Ausfuhr in Gramm.

Tag		N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure	
1	Harn	810	14,38	2,28	2,41	0,09	4,20	1,04	0,46
	Stuhl	12	0,13	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	
	Gesamtausfuhr . .		14,51	2,29	2,43	0,11	4,21	1,06	
2	Harn	750	6,40	2,03	0,96	0,07	3,58	0,45	0,35
	Stuhl	270	3,62	0,36	0,65	0,43	0,17	0,43	
	Gesamtausfuhr . .		10,02	2,39	1,61	0,50	3,75	0,88	
3	Harn	920	11,82	3,67	2,09	0,11	5,05	0,58	0,39
	Stuhl	190	2,54	0,25	0,46	0,30	0,12	0,30	
	Erbrochen	110	0,13	0,05	0,02	0,01	0,11	0,06	
Gesamtausfuhr . .		14,49	3,97	2,57	0,43	5,28	0,94		
4	Harn	675	10,21	2,69	1,53	0,07	3,40	0,45	0,34
	Stuhl	180	0,27	0,14	0,59	0,38	0,13	0,15	
	Gesamtausfuhr . .		10,48	2,83	2,12	0,45	3,53	0,60	
5	Harn	425	5,95	0,65	1,24	0,06	1,19	0,31	0,17
	Stuhl	120	0,90	0,03	0,09	0,15	0,06	0,13	
	Gesamtausfuhr . .		6,85	0,68	1,33	0,21	1,25	0,44	
6	Harn	1120	13,92	1,67	3,02	0,15	2,38	0,83	0,45
	Stuhl	70	0,66	0,02	0,28	0,37	0,07	0,19	
	Gesamtausfuhr . .		14,58	1,69	3,30	0,52	2,45	1,02	
7	Harn	1120	12,02	0,83	4,60	0,12	1,43	0,76	0,3
	Stuhl	480	4,39	0,36	1,39	2,78	0,37	1,00	
	Gesamtausfuhr . .		16,41	1,19	5,99	2,90	1,80	1,76	

Tabelle 24 (Fortsetzung).

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	-6,28	+0,66	-1,51	+0,30	+2,48	+0,09
2	-3,21	+0,78	-0,86	-0,14	+2,79	+0,13
3	-7,88	-0,93	-1,81	-0,04	+0,71	-0,06
4	-3,01	-2,44	-0,22	+0,65	-1,73	+1,03
5	+1,88	-0,31	+0,51	+0,80	+0,57	+1,55
6	-5,92	-0,31	-1,56	+0,43	-1,35	+0,44
7	-7,53	-0,77	-3,99	-1,87	-0,73	-0,08

E. Körpergewicht.

Tag	kg
1	39,20
2	39,60
3	39,70
4	39,20
5	38,90
6	38,90
7	38,50

Abklingen des Fiebers mit großem Appetit zusprach. Die zugeführte N-Menge lag bei 7,2 g in der Vorperiode, bei 8,6 g während der Verabreichung der vegetarischen Kost; die N-Verluste besonders in der Vorperiode waren recht große, sie betragen im Mittel 5,8 g im Tag, nachher lag der tägliche N-Verlust noch immer in der beträchtlichen Höhe von 3,8 g im Tag, eine Besserung der N-Bilanz ist aber trotzdem nicht zu verkennen.

Der Na- und Cl-Gehalt der bei dieser Patientin in der Vorperiode gereichten Kost war wie erwähnt wesentlich größer als der bei den ersten drei beschriebenen Fällen; während wir dort in der Vorperiode ungefähr 1,2 g Na und 2,1 g Cl in der Kost zugeführt hatten, betrug der Na-Gehalt diesmal im Mittel 3,1 g, der Cl-Gehalt 6,4 g pro Tag. Nachher hingegen bloß 0,4 g Na und 1,4 g Cl, die Na-Bilanz war zunächst leicht (+0,2 g), die Cl-Bilanz deutlich (+2,0 g) positiv; das änderte sich sofort nach dem Einsetzen der vegetarischen Diät, bei der wir im Mittel der 4 Tage einen täglichen Na-Verlust von 1,3 g und einen Cl-Verlust von 0,8 g feststellten, wobei wieder in Analogie zu GLATZELs und ELMERS Versuchen die Hauptausscheidung am ersten Tag stattfand.

Die Cl-Bilanz war an den ersten 3 Tagen sehr deutlich negativ, der tägliche Verlust belief sich im Mittel auf 1,4 g, am 1. Tage der vegetarischen Diät sank er auf 0,2 g, am nächsten Tag war die Bilanz sogar positiv (+0,5 g), später trat aber wieder eine starke Steigerung der K-Ausscheidung auf, am 4. Tag betrug sie unerklärlicherweise 6,0. Der mittlere K-Verlust hatte sich dadurch nicht wesentlich geändert, er betrug jetzt 1,3 g pro Tag. Die P-Bilanz, die in der Vorperiode bei einer mittleren Zufuhr von 1,1 g ausgeglichen war (+0,05 g pro Tag) wurde bei einer mittleren Zufuhr von 1,7 g während der „Rohkost“-Tage deutlich positiv (+0,7 g). Es gelang jedenfalls auch hier, durch die Verabreichung von vegetarischer Kost die N-Verluste zu vermindern und der während der gemischten Kostperiode nachweisbaren „Transmineralisierung“ entgegenzuwirken.

Im fünften Falle handelte es sich um eine 48jährige Frau, die 3 Wochen vor der Aufnahme in die Klinik erkrankt war. Sie litt seit dieser Zeit an Atembeschwerden und einem Druckgefühl in der Herzgegend; ungefähr seit dieser Zeit setzte Fieber ein, das seit 2 Wochen täglich 38° C überschritt. Bei der klinischen Untersuchung ergab sich eine deutliche Vergrößerung des Herzens nach rechts und Verstreichen der Herztaille, die Herzaktion war arrhythmisch (Pulsus irregularis perpetuus), der erste Ton über der Spitze war laut, der zweite Pulmonalton deutlich akzentuiert; über der Spitze sowie mitunter über den anderen Ostien waren systolische Geräusche hörbar, deren Charakter häufig wechselte; in beiden Pleuraräumen war ein Erguß nachzuweisen, der, wie die Probepunktion erwies, eben noch als Transsudat (spezifisches Gewicht 1014) angesprochen werden konnte. Die

Leber war deutlich vergrößert und druckschmerzhaft; prätibial und circummalleolar waren beträchtliche Ödeme nachweisbar. Der Röntgenbefund ergab Zeichen von vorwiegender Vergrößerung des rechten Herzens und Vergrößerung des linken Vorhofes, daneben die zu erwartenden Ergußschatten. Das Elektrokardiogramm zeigte: Vorhofflimmern, gesenktes Zwischenstück in I. und II. Ableitung. Im Harn waren Spuren Eiweiß nachweisbar, die Leukocytenzahl lag um 4000, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) betrug 50 mm in der Stunde. Wir nahmen an, daß es sich um eine Endocarditis recurrens bei einem bereits bestehenden Mitralfehler handle.

Auch in diesem Falle sei der Verlauf der Temperaturkurve wiedergegeben (Abb. 2). Es sei ausdrücklich betont, daß die Patientin vor der „Rohkost“-Behandlung während einer 10wöchigen Periode dauernd bis über 38° fieberte, nur mit großen Pyramidongaben gelang es, die Temperaturen, da allerdings leicht, herabzusetzen; wir haben ihr 3mal während der Untersuchungszeit

in 10tägigen Perioden Pyramidon verabreicht und konnten jedesmal beobachten, daß bereits am gleichen Tag, an dem mit der Behandlung ausgesetzt wurde, die Temperatur wieder über 38° stieg; in der Kurve haben wir nur den Temperaturverlauf während einiger Vortage berücksichtigt. Wieder zeigte sich sofort nach dem Einsetzen der Behandlung lytischer Fieberabfall, nach 4 Tagen überschritt die Temperatur nicht mehr $37,4^{\circ}$, nach weiteren 3 Tagen war die Patientin fieberfrei und blieb es von dieser Zeit an dauernd, nachdem sie, wie gesagt, vorher 10 Wochen dauernd gefiebert hatte.

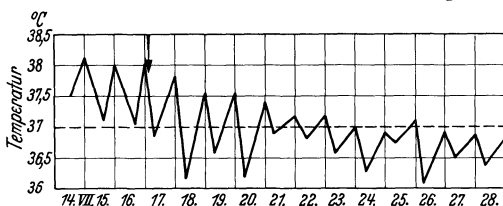


Abb. 2. Temperaturkurve bei einer 48jährigen Frau mit rekurrirender Endocarditis vor und nach vegetarischer Kost, deren Darreichung durch den Pfeil markiert ist. Vorher bestanden viele Wochen dauernd Temperaturen über 38° C.

Von den vier fiebernden Patienten, die wir einem Stoffwechselfersuch unterzogen haben, konnte in jedem Falle beobachtet werden, daß unter der Verabreichung von vegetarischer Diät Temperaturabfall stattfand. Dieses Verhalten war auch bei vielen anderen unserer Fälle, wenngleich keineswegs regelmäßig festzustellen. Es zeigt uns jedenfalls die günstige Beeinflussung infektiöser Prozesse durch vegetarische Kost.

Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung bei der Patientin, deren Fieberkurve wir zuletzt besprochen, sind in der Tabelle 25 zusammengefaßt (vgl. auch Tabelle 28, Fall 5); leider können wir wegen eines technischen Versehens nur über 2 Tage, an denen vegetarische Diät gereicht wurde, berichten; die Vorperiode umfaßte, wie gewöhnlich, 3 Tage. Die zugeführte Kost entsprach der des vorigen Falles vollkommen; ihr Caloriengehalt betrug während der 3 Vortage etwa 1500, nachher ungefähr 1600 im Tagesmittel.

Am N-Umsatz und der N-Bilanz haben sich durch Zufuhr verschiedener Kost in diesem Falle nicht viel geändert, interessanterweise ist dies der erste Fall, bei dem die N-Bilanz schon von vorneherein positiv (+3,1 g) war, während der „Rohkost“-Tage betrug der tägliche N-Gewinn 2,5 g.

Eindeutig ist der Einfluß auf die Na- und Cl-Bilanz; während vorher ein mittlerer Na- und Cl-Einfuhrüberschuß von 2,3 bzw. 6,7 g bestand, verlor die Patientin nachher täglich 0,7 g Na, die Cl-Bilanz war ungefähr ausgeglichen (+0,3 g). Ebenso charakteristisch war die Veränderung der K-Bilanz, vorher ein mittlerer Verlust von 0,4 g im Tag, nachher ein täglicher Gewinn von 0,6 g.

Tabelle 25. N- und Mineralbilanz bei einer 48jährigen Frau mit rekurrerender Endokarditis bei gewürzter, gemischter und bei vegetarischer Kost.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 250; Brot 150; Wurst 100; Senf 20; Käse 20; Suppe 200; Reis 20; Wasser 1200.
2. Tag. Milch 250; Brot 100; Reis 60; Senf 20; Käse 40; Wurst 100; Suppe 250; Wasser 875.
3. Tag. Milch 250; Suppe 250; Senf 10; Reis 130; Brot 170; Wurst 100; Käse 50; Wasser 900.
4. Tag. Milch 1000; Apfelkompott 200; Feigencreme 30; Fruchtsaft 300; Tomaten 100; Bratkartoffeln 150; grüner Salat 150; Zwieback 60; Wasser 260.
5. Tag. Milch 1000; Apfelkompott 250; Fruchtsaft 300; Feigencreme 50; Tomaten 200; grüner Salat 200; Bratkartoffeln 80; Zwieback 60; Topfen 50.

B. Einfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	8,18	3,29	0,93	0,39	6,84	1,23	4	8,27	0,38	1,84	1,08	1,42	1,45
2	8,75	3,68	0,86	0,44	7,75	1,27	5	9,38	0,39	1,89	1,12	1,43	1,55
3	10,48	3,96	0,96	0,52	8,88	1,41							

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure
1	Harn	380	5,95	0,96	1,19	0,07	0,58	0,70	0,24
2	Harn	420	5,30	1,45	1,14	0,08	0,96	0,37	0,22
	Stuhl	105	1,01	0,11	0,55	1,84	0,02	0,21	
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		6,31	1,56	1,69	1,92	0,98	0,58	
3	Harn	430	6,02	1,42	0,95	0,09	1,80	0,26	0,26
4	Harn	290	4,55	0,99	0,62	0,06	1,15	0,19	0,19
	Stuhl	60	1,70	0,02	0,29	1,00	0,01	0,36	
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		6,25	1,01	0,91	1,06	1,16	0,55	
5	Harn	300	4,82	1,14	0,81	0,06	1,23	0,18	0,20
	Stuhl	185	1,48	0,17	0,86	1,15	0,04	0,97	
	<i>Gesamtausfuhr</i> . .		6,30	1,31	1,67	1,57	1,27	1,15	

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	+ 2,23	+ 2,33	— 0,26	+ 0,32	+ 6,26	+ 0,53
2	+ 2,44	+ 2,12	— 0,83	— 1,48	+ 6,77	+ 0,69
3	+ 4,46	+ 2,54	+ 0,01	+ 0,43	+ 7,08	+ 1,15
4	+ 2,02	— 0,63	+ 0,93	+ 0,02	+ 0,26	+ 0,90
5	+ 3,00	— 0,72	+ 0,22	— 0,45	+ 0,16	+ 0,40

E. Körpergewicht.

Tag	kg
1	49,90
2	50,50
3	50,90
4	51,70
5	51,70

Die P-Bilanz hat sich in diesem Fall fast gar nicht geändert, sie war allerdings, ebenso wie die N-Bilanz, schon vorher stark positiv.

Im sechsten Falle handelte es sich um eine 27jährige Frau, die die üblichen Kinderkrankheiten durchgemacht hatte und sonst immer gesund gewesen war. Am Tage vor der

Aufnahme in das Krankenhaus trat plötzlich ein stark juckender Ausschlag auf, der an den Unterarmen seinen Ausgang nahm und sich später über die Arme auf die Brust fortsetzte; gleichzeitig trat eine hochgradige Schwellung des Gesichtes und der Arme auf (Abb. 3).

Die klinische Untersuchung der Patientin ergab, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, eine hochgradige Schwellung des Gesichtes, die besonders um die Augen so stark war, daß die Augen vollständig verschlossen waren, aber auch die Hände waren stark verplumpft; die Arme und die Brust waren von einem urtikariellen Exanthem übersät. Die Patientin fieberte bis 38,8° C; die Untersuchung des Harns ergab normalen Befund, das Blutbild zeigte 5000000 Erythrocyten mit einem Färbeindex von 0,9, 9000 Leukocyten, im Differentialblutbild Granulocytose mit mäßiger Linksverschiebung. Die Blutkörperchengeschwindigkeit (nach WESTERGREEN) betrug 7 mm in der Stunde. Wir faßten das Krankheitsbild als ein schweres QUINCKESCHES Ödem bei einer Urticaria auf.

Die Patientin erhielt zunächst für 2 Tage die in der Tabelle 26 angegebene vegetarische Diät, bereits am Nachmittag des 2. Tages war sie kaum wiederzuerkennen, sie zeigte zu dieser Zeit bereits ihr normales Aussehen (Abb. 4). An den beiden nächsten Tagen erhielt sie wieder eine normale gemischte, ziemlich stark gesalzene Kost; am 2. Tage dieser Kostverabreichung bildete sich im Bereiche des Bauches und der Brust ein schweres urtikarielles Exanthem von solchem Ausmaß aus, daß an den befallenen Stellen solche mit normaler Haut so gut wie gar nicht zu sehen waren. Auch dieses Exanthem bildete sich unter der jetzt folgenden Rohkostbehandlung rasch zurück.

Die Ergebnisse der im nachfolgenden gezeigten Untersuchungen (Tabelle 26 und Tabelle 28, Fall 6) unterscheiden sich recht wesentlich von den bisher wiedergegebenen; die Verhältnisse können allerdings nur schwer miteinander verglichen werden, weil wir in diesem einzigen Fall die Eiweißzufuhr während der „Rohkost“-periode sehr stark restringierten, während wir in den Normalkosttagen relativ beträchtliche N-Mengen zuführten, außerdem war in den bisherigen Versuchen der Caloriengehalt der Kost in der Vor- und Nachperiode nicht wesentlich verschieden, während er diesmal unter „Rohkost“ nur etwa die Hälfte der an den Normalkosttagen zugeführten Menge betrug.

Tabelle 26. N- und Mineralbilanz bei einer 27jährigen Frau mit schwerer Urticaria und QUINCKESCHEM Ödem bei stark gewürzter normaler Kost und bei Rohkost.

A. Ernährung in Gramm.

1. Tag. Milch 250; Obst 600; Bratkartoffeln 200; grüner Salat 200; Fruchtsaft 300; Tomaten 110.
2. Tag. Milch 250; Fruchtsaft 300; Obst 600; Tomaten 300; grüner Salat 200; Bratkartoffeln 200; Wasser 120.
3. Tag. Milch 250; Wurst 200; Käse 50; Senf 30; Brot 159; Reis 150; Wasser 1050.
4. Tag. Milch 750; Brot 200; Käse 55; Reis 160; Wurst 200; Senf 25; Wasser 900.
5. Tag. Milch 250; Fruchtsaft 300; Tomaten 300; grüner Salat 300; Bratkartoffeln 200; Obst 900; Wasser 150.
6. Tag. Milch 250; Fruchtsaft 300; Obst 900; Tomaten 300; grüner Salat 300.

B. Gesamteinfuhr in Gramm.

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P	Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	3,41	0,15	0,84	0,29	0,81	1,36	4	17,20	4,26	2,00	0,99	11,65	1,93
2	4,20	0,15	0,97	0,31	0,89	1,88	5	4,74	0,17	1,18	0,34	1,02	2,26
3	14,38	4,09	1,28	0,49	11,27	1,82	6	3,84	0,16	0,96	0,33	0,82	1,78

Tabelle 26 (Fortsetzung).

C. Gesamtausfuhr in Gramm.

Tag			N	Na	K	Ca	Cl	P	Harnsäure
1	Harn	900	11,55	0,81	1,15	0,20	1,73	0,73	0,44
	Stuhl	95	1,31	0,05	0,40	0,25	0,04	0,27	
	Gesamtausfuhr . .		12,86	0,86	1,55	0,45	1,77	1,00	
2	Harn	985	16,30	0,18	1,96	0,09	0,55	0,65	0,36
	Stuhl	105	1,44	0,05	0,48	0,28	0,05	0,30	
	Gesamtausfuhr . .		17,74	0,23	2,44	0,37	0,60	0,95	
3	Harn	445	7,92	1,04	1,35	0,28	1,20	0,69	0,27
	Stuhl	80	1,63	0,14	0,48	0,34	0,05	0,12	
	Gesamtausfuhr . .		9,55	1,18	1,83	0,62	1,25	0,81	
4	Harn	610	10,55	2,74	1,74	0,36	4,76	0,88	0,35
	Stuhl	70	1,43	0,12	0,41	0,30	0,04	0,10	
	Gesamtausfuhr . .		11,98	2,86	2,15	0,66	4,80	0,98	
5	Harn	2680	12,85	4,82	1,29	0,24	7,12	1,34	0,70
6	Harn	2160	9,65	2,16	3,33	0,54	3,78	1,53	0,56
	Stuhl	135	2,87	0,10	0,89	1,25	0,04	0,39	
	Gesamtausfuhr . .		12,52	2,26	4,22	1,79	3,82	1,92	

D. Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr in Gramm.
(+ bedeutet positive, — negative Bilanz.)

Tag	N	Na	K	Ca	Cl	P
1	— 8,85	—0,71	—0,71	—0,16	— 0,96	+ 0,36
2	—13,54	—0,08	—1,47	—0,06	+ 0,29	+ 0,93
3	+ 4,83	+ 2,91	—0,55	—0,13	+ 10,02	+ 1,01
4	+ 5,22	+ 1,40	—0,15	+ 0,33	+ 6,85	+ 0,95
5	— 8,11	—4,65	—0,09	+ 0,10	— 6,10	+ 0,92
6	— 8,68	—2,10	—3,26	—1,46	— 3,00	—0,14

E. Körpergewicht und Wasserbilanz.

Tag	Flüssigkeits-		Differenz	Körpergewicht kg
	zu- fuhr	aus- fuhr		
1	550	900	— 350	60,80
2	670	985	— 315	60,40
3	1300	445	+ 855	61,80
4	1650	610	+ 1040	62,40
5	700	2680	—1980	61,40
6	550	2160	—1610	60,50

Die Patientin erhielt also zunächst eine Kost, die bloß aus 250 ccm Milch, Früchten, Rohgemüsen und Fruchtsäften bestand, auf die Zufuhr von Mehl in jeder Form wurde diesmal verzichtet. Zu bemerken ist noch, daß die Patientin am Beginn der Kostverabreichung sich nach einem Hungertage befand, den sie sich selbst verordnet hatte. Die Calorienzufuhr war, wie gesagt, ziemlich gering, sie betrug etwa 1000 pro Tag. Die zugeführte N-Menge betrug bloß 3,8 g, während im Mittel dieser beiden Tage 15,3 g N ausgeschieden wurde. Die Na-Zufuhr war gering, sie belief sich bloß auf 0,15 g, auch die Cl-Einfuhr lag unter 1 g, die Cl- und Na-Bilanz war zwar deutlich negativ, die Ausfuhr war aber nicht übermäßig groß, man muß wohl nach den Ergebnissen der vorhergehenden Untersuchungen annehmen, daß während des Hungertages sehr große Na- und Cl-Mengen ausgeschieden wurden. Die K-Bilanz war negativ, nur die P-Bilanz deutlich positiv. Sehr wichtig ist die Wasserbilanz;

bei einer Trinkmenge von rund 600 ccm (ohne Berücksichtigung des Wassergehaltes der Lebensmittel) schied sie im Mittel 940 ccm Harn aus und nahm 0,4 kg an Gewicht an einem Tag ab.



Abb. 4. Der gleiche Fall wie Abb. 3. 36 Stunden nach Beginn der Rohkostbehandlung.



Abb. 3. Schweres Quinckesches Ödem und Urticaria vor Beginn der Rohkostbehandlung (27jährige Frau).

Die Zufuhr der gemischten Kost hatte eine vollständige Umwälzung der Bilanz zur Folge. Der Caloriengehalt dieser Kost lag etwa bei 2000, der N-Gehalt bei 15,8 g (entsprechend etwa 99 g Eiweiß); er war also absolut genommen

keineswegs ein übermäßiger zu nennen, wohl aber 4mal so hoch wie der der Vorperiode. Die vorher extrem negative N-Bilanz wurde jetzt schlagartig wieder stark positiv (+5,0 g); trotz der um so viel höheren N-Zufuhr sank die N-Ausscheidung von 15,3 auf 10,8 g ab. Die Na- und Cl-Bilanz wurden wieder außerordentlich stark positiv, von den zugeführten 4,1 g Na und 11,3 g Cl wurden am 1. Tag 2,9 g Na und 10,0 (!) g Cl nicht ausgeschieden. Die K-Bilanz war nach wie vor (trotz der sofort zu besprechenden geringen Harnmenge) negativ, die P-Bilanz auch weiterhin positiv. Die Trinkmenge an diesen Tagen war auf über das Doppelte der Vorperiode angestiegen, die Harnmenge hingegen auf 530 ccm zurückgegangen, woraus ein Gewichtsanstieg von 2 kg im Laufe der 2 Tage resultierte.

Wieder trat nach Rückkehr zur „Rohkost“ ein geradezu extremer Umschwung ein. Die Patientin schwemmt jetzt in 2 Tagen 4,840 ccm gemeinsam mit 25,4 g N, 7,1 g Na und 10,9 g Cl im Harn aus; an den Verhältnissen der K- und P-Bilanz hat sich wieder nicht viel geändert, hingegen war die Harnsäureausscheidung auf etwa das Doppelte der Vorperiode angestiegen und das Gewicht um 2 kg gesunken.

Dieser letzte Fall ist wie eingangs erwähnt, mit den vorhergehenden aus verschiedenen Gründen nicht vergleichbar, zunächst wegen der ganz verschiedenen Kostformen, die wir verabreichten (Caloriengehalt, N-Gehalt); dann aber bestand bei der Patientin ein schweres toxisches Ödem („seröse Entzündung“) und dieses Ödem wurde mit seinem großen N- und Kochsalzgehalt geradezu unter unseren Augen unter der Einwirkung der gereichten Kost ausgeschwemmt. Daß es sich hier zweifellos um einen Effekt der Kost handelte, zeigen die 2 Tage, an denen gemischte Kost gereicht wurde, an denen eine geradezu grundlegende klinische und stoffwechselfmäßige Änderung auftrat. Also auch dieser Fall zeigt uns, wenn auch in etwas anderer Weise die vorhergehenden, wie nachhaltig die Einflüsse der Ernährung auf die Vorgänge der „Transmineralisierung“ besonders bei Zuständen mit seröser Entzündung sein können.

2. Veränderungen der Faeces und der Darmgase durch vegetarische Diät.

Bevor wir auf die Deutung und Bedeutung der erhobenen Stoffwechselfbefunde eingehen, muß kurz über die Veränderungen berichtet werden, die die Zufuhr verschiedener Kostformen auf die *Zusammensetzung des Stuhles* haben (Tabelle 27). Wir sind bei Anfertigung der Tabelle in der Weise vorgegangen, daß wir die Mittelwerte aus den jeweiligen Kostperioden berechnet haben; wir beschränken uns nur auf die N-, Na-, K-, Ca- und P-Bestimmungen, da das Cl bekanntlich in so geringer Menge im Stuhl ausgeschieden wird, daß es nicht berücksichtigt zu werden braucht.

Die *N-Ausnützung unter Rohkost* ist wesentlich *ungünstiger* als bei einer gekochten gemischten Kost; KLEWITZ und HABS geben an, daß bei Rohkost 30% des zugeführten N im Stuhl ausgeschieden wird; bei unseren Fällen kann zunächst nur der Fall 6 mit den Untersuchungen dieser Autoren verglichen werden, und da zeigt es sich, daß der von KLEWITZ und HABS angegebene Wert mit dem unsrigen sehr gut übereinstimmt, während HEUPKE und THIEL mitunter noch größere Verluste beobachteten. Während die Patientin vorher bei einer N-Zufuhr von 15,8 g im Tagesmittel 1,35 g im Stuhl ausschied, ergab

Tabelle 27. Mittlere N- und Minerals Ausscheidung durch den Stuhl bei gemischter und bei vegetarischer Kost.

Fall Nr.	Diätform	N		Na		K		Ca		P	
		absolut in g	in % der Ausfuhr	absolut in g	in % der Ausfuhr	absolut in g	in % der Ausfuhr	absolut in g	in % der Ausfuhr	absolut in g	in % der Ausfuhr
1	Normalkost . . .	1,54	22	0,43	26	0,33	21	0,28	62	0,31	36
	Vegetarische Kost	1,53	19	0,74	50	0,52	26	1,21	91	0,39	58
2	Normalkost . . .	0,70	7	0,04	3	0,37	26	0,32	44	0,06	6
	Vegetarische Kost	0,59	15	0,09	8	0,30	19	0,73	75	0,11	16
3	Normalkost . . .	1,79	16	0,03	1	0,50	18	1,52	90	0,14	13
	Vegetarische Kost	1,11	11	0,11	6	0,34	14	1,33	88	0,07	6
4	Normalkost . . .	2,10	29	0,21	7	0,38	17	0,25	73	0,35	26
	Vegetarische Kost	1,70	20	0,14	9	0,59	18	0,92	90	0,62	65
5	Normalkost . . .	1,01	4	0,04	3	0,18	14	0,61	89	0,07	14
	Vegetarische Kost	3,18	17	0,10	4	0,58	44	1,26	96	0,66	45
6	Normalkost . . .	1,35	10	0,13	7	0,45	22	0,32	50	0,11	12
	Vegetarische Kost	1,41	35	0,05	3	0,44	19	0,44	63	0,24	18

sich unter der strengen Obst-Gemüsediat, bei der ihr nur 4 g N zugeführt wurden, ein Verlust von 1,4 g (35%). Die übrigen Fälle haben eine zum Teil gekochte vegetarische Kost erhalten und bei dieser ist die N-Ausnutzung eine sehr gute, in 3 von diesen 5 Fällen sogar eine etwas bessere als bei gemischter Kost, die ausschließlich aus gekochten Speisen bestand.

Recht interessant liegen die Verhältnisse bei der *Na-Ausscheidung durch den Stuhl*, die allerdings an und für sich gewöhnlich eine recht geringe ist. Trotz der geringen durch die vegetarische Diät zugeführten Mengen kam es in 4 Fällen zu einer *absoluten und prozentuellen Steigerung* der Na-Ausfuhr durch den Stuhl in einem Fall betrug die Na-Ausfuhr sogar 50% der gesamten ausgeführten Menge. In den übrigen Fällen lag allerdings die Gesamt-Na-Ausfuhr durch den Stuhl ausnahmslos unter 10% der Gesamtausfuhr.

Der *K-Gehalt der Stühle* ist bei den meisten Kostformen ein ganz wesentlich höherer als der Na-Gehalt. Die Ursache dieses merkwürdigen Verhaltens ist nach KELLER und seinen Mitarbeitern zum Großteil auf die Eigentümlichkeiten der elektrostatischen Ladung der Darmwand zu beziehen. Es zeigte sich, daß *unter den 6 Fällen 3mal die K-Ausscheidung* im Stuhl unter der vegetarischen Diät zum Teil *nicht unbeträchtlich anstieg*, einmal betrug sie sogar 44% der Gesamtausfuhr, im allgemeinen machte sie immerhin $\frac{1}{5}$ der gesamten ausgeführten Menge aus.

Die Verhältnisse der *Ca- und P-Ausscheidung durch den Stuhl* bei unseren Versuchen unter vegetarischer Diät stimmen prinzipiell mit jenen überein, die von ASCHAM als charakteristisch für die Verabreichung einer voluminösen Kost angegeben wurden. Mit Ausnahme eines Versuches, in dem sich die Ca-Ausfuhr vor und nach der Verabreichung der vegetarischen Kost nicht wesentlich geändert hat, *steigt die Ca-Ausfuhr durch den Stuhl sehr beträchtlich an*, in einzelnen Fällen steigt die absolute Ca-Ausfuhr auf das 5fache des Vorwertes; auch der relative Anteil der Ca-Ausscheidung von der Gesamtausscheidung steigt recht beträchtlich an. Auch die *P-Ausscheidung durch den Stuhl* ist in 5 von den 6 Fällen unter vegetarischer Diät *ganz wesentlich gesteigert*. Der

eine aus der Reihe fallende Fall, es ist derselbe, der auch bei den Ca-Untersuchungen aus der Reihe fiel, ist hier sowie beim Ca deshalb nicht sehr gut zu verwenden, weil die Patientin in der Vor- und in der Nachperiode nur einen Stuhl abgesetzt hatte, wodurch die Mittelwerte natürlich sehr ungenau werden. Die P-Ausscheidung durch den Stuhl kann jedenfalls unter vegetarischer Kost bis zu $\frac{2}{3}$ von der Gesamt-P-Ausfuhr ausmachen.

Es ergibt sich also, daß *unter vegetarischer, zum Teil gekochter Kost die gesamte Mineralausfuhr durch den Stuhl nicht unbeträchtlich gesteigert ist, die N-Ausnützung bei der von uns gewählten Kostform unterschied sich im wesentlichen kaum von der bei einer normalen gemischten Kost.*

Aus einer Reihe von Gründen schien es uns ferner nicht bedeutungslos zu sein, die *Veränderungen der Darmgase* bei dieser Kostform zu untersuchen. Über das Ergebnis dieser Untersuchungen haben wir gemeinsam mit LEINER in Zusammenhang mit Untersuchungen über rectale Kohlensäureapplikation berichtet. Für das hier zur Debatte stehende Thema scheint die Frage von Interesse, ob es nach Verabreichung von vegetarischer Kost in Hinblick auf die angeblich zu starken Gärungsvorgängen führende Wirkung dieser Diätform zu einer Vermehrung der Gasbildung kommt.

Aus diesem Grunde haben wir zunächst bei 150 Personen die Menge der nach normaler oder nach gemischter Kost zu erhaltenden Gase festgestellt und fanden, daß wir bloß bei $\frac{1}{5}$ der Fälle, die vegetarische Kost bekommen hatten, über 10 ccm Gas gewinnen konnten, während bei den Fällen mit gemischter Kost dies in ungefähr 50% möglich war. Von einer *vermehrten Gasausfuhr* durch Zufuhr von *vegetarischer Kost* konnte also nicht nur *nicht die Rede* sein, es ergibt sich aus unseren Untersuchungen vielmehr *gerade das Gegenteil*. Ob allerdings die *Gasbildung* unter vegetarischer Kost verändert ist, können wir aus unseren Untersuchungen nicht erschließen; da nämlich, wie sofort besprochen werden soll, der CO_2 -Gehalt der Darmgase unter vegetarischer Kost ansteigt, wäre es durchaus möglich, daß die Gasresorption vermehrt ist.

Bei jenen 40 Fällen, bei denen wir über 10 ccm Gas erhalten konnten, wurde der O_2 - und CO_2 -Gehalt der Gase von LEINER untersucht. Wie bekannt, ist der O_2 -Gehalt der Darmgase ganz außerordentlich gering, er wird durch die Kost kaum beeinflusst. Sehr groß ist hingegen der CO_2 -Gehalt der Darmgase; er beträgt nach unseren Untersuchungen, die in guter Übereinstimmung mit älteren stehen (SCHMIDT, RUGE usw.), *bei gemischter Kost 6—14%*, während man *bei vegetarischer Kost Werte bis 33%* findet, ein Umstand der von SCHEUNERT u. a. auf die verstärkte Celluloseaufspaltung zurückgeführt wird. Dieses Ergebnis läßt die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, daß es durch die Vermehrung der Kohlensäurebildung im Darm zu einer Regulation der Darmmotilität und vielleicht auch zu einer Einflußnahme auf den Kreislauf kommt.

3. Hemmung der Transmineralisierung.

Die Frage, die wir uns früher vorgelegt haben, war etwa folgende: Gelingt es durch Verabreichung bestimmter Kostformen die bei einer großen Gruppe von Erkrankungen bestehenden Transmineralisierungsvorgänge zu beeinflussen? Wir haben zunächst durch Gewebsanalysen, durch Bilanzversuche und zum Teil durch Blutuntersuchungen sicher stellen können, daß es bei vielen Erkrankungen, im wesentlichen bei Infektionen und Intoxikationen

der verschiedensten Art dazu kommt, daß die Gewebe an K und PO_4 verarmen, während Na, Cl und nicht dissoziiertes Ca in sie eindringen. Wir glaubten Grund zu der Annahme zu haben, daß dieses gegensätzliche Verhalten, das diese beiden Gruppen besitzen, nicht auf sie allein beschränkt ist, sondern daß auch andere Substanzen sich an dieser Gegensätzlichkeit beteiligen. Da uns eigene Untersuchungen darüber aber fehlen, haben wir davon abgesehen, uns näher damit zu beschäftigen. Wir haben uns ferner bemüht, den Mechanismus dieser „Transmineralisation“ zu beleuchten und glaubten ihn durch die Störungen der den Gewebsstoffwechsel regulierenden Kräfte bei Schädigung der Capillarpermeabilität deuten zu können, wobei wir besonderen Nachdruck auf die Veränderung der elektrostatischen Kräfte im Gewebe legen mußten. Danach haben wir versucht zu zeigen, daß die Transmineralisierung nicht ohne Einfluß auf die Vitalität der Gewebe sein kann, weil K- und PO_4 -Verluste einerseits und Na- und Cl-Eindringen in die Gewebe andererseits zu schweren Schäden z. B. zum Auftreten von trüber Schwellung führen müssen. In anschließenden Untersuchungen war es uns möglich zu zeigen, daß dem NaCl (besonders dem Na) unter krankhaften Bedingungen, also bei bereits gestörter Permeabilität (keineswegs beim Gesunden) die Fähigkeit zukommt, die Transmineralisierungsvorgänge zu verstärken.

Zur Besprechung der Wirkungen der von uns gestellten Fragen haben wir die Ergebnisse unserer Stoffwechselversuche bei gemischter und vegetarischer Kost in Tabelle 28 zusammengefaßt; wir haben dabei die mittlere Einfuhr und Ausfuhr in der Vor- und Nachperiode miteinander verglichen. Wir sind uns natürlich der Schwächen, die diese Darstellung in sich birgt bewußt, da besonders beim Übergang von gemischter Kost zur vegetarischen die Tagesbilanz von der Dauer der Kostverabreichung abhängt; aber eine gewisse Übersicht wird durch diese Darstellung doch gewährleistet und besonders für die uns interessierende Frage leistet sie brauchbare Dienste.

Wenn wir von Fall 6 absehen, der durch seine Besonderheiten nicht mit den anderen zu vergleichen ist (s. S. 299), so ergibt sich zunächst eindeutig, daß bei allen jenen Fällen, bei denen eine negative N-Bilanz unter gemischter Kost bei etwa der gleichen Calorien- und N-Zufuhr wie unter vegetarischer Kost bestand, diese negative N-Bilanz bei den zum großen Teil hoch fiebernden Patienten eindeutig gebessert wurde. Ferner zeigt sich, daß es durch die Verabreichung der von uns gewählten vegetarischen Diät zu nicht unbeträchtlichen Na- und Cl-Verlusten, sowie zu deutlichem K- und PO_4 -Gewinn gekommen ist. Kein einheitliches Verhalten zeigt das Ca, positiven Bilanzen bei einzelnen Fällen stehen negative bei anderen gegenüber. Wie wir aber schon früher ausgeführt haben, sind die Ca-Bilanzen wegen ihrer Abhängigkeit von den Schwankungen des Knochen-Ca an und für sich für unsere Frage nicht sehr gut zu verwenden. Dabei ist die Vorstellung abzulehnen, daß es in erster Linie die NaCl-Armut der vegetarischen Diät wäre, die zu den eben besprochenen Wirkungen geführt hätte, da wir die angegebenen Veränderungen auch bei den Fällen 1, 2, 3 gesehen haben, bei denen die in der gemischten Kost zugeführten NaCl-Mengen als durchaus mäßige bezeichnet werden müssen. *Diese Ergebnisse erlauben also die Feststellung, daß durch die Verabreichung von vegetarischer Diät tatsächlich den Transmineralisierungsvorgängen im Gewebe bei den verschiedensten Erkrankungen entgegenwirkt wird.*

Tabelle 28. Mittlere N- und Mineraleinfuhr, -ausfuhr und -bilanz

Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Diagnose	Kostform	Einfuhr in g						Harnmenge
					N	Na	K	Ca	Cl	P	
1	54 a	♂	Tbc. pulmon.	gemischt	7,0	0,9	0,6	0,4	2,0	0,8	460
				vegetarisch	8,0	0,7	1,8	0,9	1,4	0,9	410
2	19 a	♀	Pleuritis	gemischt	9,7	1,3	0,6	0,4	2,8	1,0	660
				vegetarisch	10,6	0,8	1,8	0,9	1,6	1,3	770
3	58 a	♀	Hypertonie Akromegalie	gemischt	11,4	1,5	1,1	0,5	3,3	1,0	980
				vegetarisch	10,3	0,4	1,8	1,0	1,4	1,3	1100
4	26 a	♀	Pleuritis	gemischt	7,2	3,1	0,8	0,4	6,4	1,1	830
				vegetarisch	8,6	0,4	1,8	1,0	1,4	1,7	840
5	48 a	♀	Endo- karditis	gemischt	9,1	3,6	0,9	0,4	6,9	1,3	410
				vegetarisch	8,8	0,4	1,9	1,1	1,4	1,5	300
6	27 a	♀	Urticaria QUINCKE- Ödem	gemischt	15,8	4,2	1,6	0,7	11,5	1,9	530
				vegetarisch	4,0	0,2	0,7	0,3	0,9	1,8	1680

Die festgestellten Veränderungen scheinen uns aus den verschiedensten Gründen von Bedeutung. Was zunächst die N-Bilanz betrifft, so zeigt sich, daß *eine rein energetische Betrachtung des N-Umsatzes durchaus nicht berechtigt* ist, da es, wie wir zeigen können, gelingt, bei der gleichen zugeführten N-Menge und bei der gleichen zugeführten Calorienmenge das eine Mal negative das andere Mal positive N-Bilanzen nachzuweisen, ein Verhalten, das in bester Übereinstimmung mit den Befunden RAGNAR BERG'S steht. Dies scheint uns besonders deswegen wichtig, weil es *durch die Zufuhr einer vegetarischen Diät bei Patienten mit unerwünscht hohen Eiweißverlusten (Fieber usw.)* und den aus dem hohen Eiweißumsatz resultierenden Schädigungen *möglich ist, die Eiweißverluste stark hintanzuhalten; besonders in der Rekonvaleszenz nach schweren Infektionskrankheiten, wenn auf Eiweißansatz hinzuwirken ist, mußte darauf Rücksicht genommen werden.*

Wenngleich die Na- und Cl-Ausfuhr bei unserer Diät mitunter nur an den ersten Tagen der Kostverabreichung eine höhergradige ist, so ist auch das bei der Anhäufung von Na und Cl unter krankhaften Bedingungen durchaus erwünscht. Im übrigen kann es als sicher angenommen werden (VOLHARD, EIMER u. a.), daß bei besonders starker NaCl-Anhäufung im Gewebe die Zufuhr von vegetarischer Diät zu lang anhaltender NaCl-Ausschwemmung führt, während beim Gesunden die überschießende Kochsalzausfuhr bald nachläßt (GLATZEL). Wie schlagartig durch die Zufuhr dieser Kost die Ausfuhr von schädlichen Kochsalzansammlungen erfolgen kann, ergibt sich aus Fall 6, bei dem es gelang, in 2 Tagen über 7 g Na und über 10 g Cl zugleich mit fast 5 Liter Harn auszuschwemmen (vgl. S. 300). Jedenfalls muß nach unseren Vorstellungen *die verstärkte Na- und Cl-Ausfuhr bei bereits bestehender trüber Schwellung der Gewebe imstande sein, dieser entgegenzuwirken.*

Wir haben bereits auf S. 258 ausgeführt, welche große Bedeutung dem K für die verschiedensten Funktionen zukommt (Glykogenansatz, Muskeltonus usw.); hier ist noch besonders auf die Versuche von BRUMANN zu verweisen, der zeigte, daß K-Zufuhr den O₂-Verbrauch des Muskels in der Arbeitsphase

bei 6 Fällen bei Verabreichung von gemischter und vegetarischer Kost.

Ausfuhr in g						Harn- säure	Bilanz in g						Dauer der Versuchs- periode in Tagen
N	Na	K	Ca	Cl	P		N	Na	K	Ca	Cl	P	
10,0	1,7	1,5	0,5	2,3	1,0	0,20	- 3,0	-0,8	-0,9	-0,1	-0,3	-0,2	3
8,4	1,3	2,0	1,3	1,3	0,6	0,20	- 0,4	-0,6	-0,2	-0,4	+0,1	+0,3	5
10,0	1,7	1,5	0,7	2,8	1,1	0,22	- 0,3	-0,4	-0,9	-0,3	0	-0,1	3
6,5	1,2	1,6	1,0	2,1	1,1	0,27	+ 4,1	-0,4	+0,2	-0,1	+0,5	+0,2	5
13,3	2,5	2,7	1,7	3,3	1,1	0,38	- 1,9	-1,0	-1,6	-1,2	0	-0,1	3
10,1	1,9	2,4	1,5	3,0	1,2	0,42	+ 0,2	-1,5	-0,6	-0,5	-1,6	+0,1	3
13,0	2,9	2,2	0,3	4,5	1,0	0,40	- 5,8	+0,2	-1,4	+0,1	+1,9	+0,1	3
12,2	1,6	3,2	1,0	2,3	1,0	0,32	- 3,6	-1,2	-1,4	0	-0,9	+0,7	4
6,0	1,3	1,3	0,7	1,1	0,5	0,24	+ 3,1	+2,3	-0,4	-0,3	+5,8	+0,8	3
6,3	1,2	1,3	1,3	1,2	0,9	0,20	+ 2,5	-0,8	+0,6	-0,2	+0,2	+0,6	2
10,8	2,0	1,9	0,6	3,0	0,9	0,31	+ 5,0	+2,2	-0,3	+0,1	+8,5	+1,0	2
14,0	2,1	2,4	0,7	3,4	1,3	0,51	-10,0	-1,9	-1,7	-0,4	-2,5	+0,5	4

stark herabsetzt, dennoch ist die Erholungszeit des Muskels verkürzt, die Muskelarbeit geht also bei erhöhter K-Zufuhr viel ökonomischer vor sich. Auch dieses Moment verdient, ebenso wie die bereits erwähnten, wegen der festgestellten K-Gewinne bei kranken Menschen unter vegetarischer Diät Beachtung. Auch für die Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten sind diese Veränderungen von Bedeutung, da es bekannt ist, daß ein wachsender Organismus, der mit einem Rekonvaleszenten wohl verglichen werden kann, K-Zufuhr dringend benötigt, da sonst das Wachstum gehemmt wird (MILLER); gerade diese Bedingung wird aber durch die Zufuhr von vegetarischer Diät erfüllt.

Ähnliches wie vom K gilt vom P; es kann durch die Untersuchungen von EMBDEN, GRAFE und SCHMITZ, durch die von RIABUSCHINSKY, von HINSBERG, von NOTHAAS, von ATZLER und LEHMANN als sichergestellt werden, daß PO_4 -Zufuhr die Leistungsfähigkeit des Muskels erhöht. Auch eine Angabe von CALHOUN und HARRISON verdient hier Beachtung, weil diese Autoren zeigen konnten, daß bei Patienten, die an Herzinsuffizienz verstorben waren und die PO_4 erhalten hatten, der K-Gehalt des Herzmuskels gegenüber solchen, denen kein PO_4 verabreicht worden war, erhöht war. Dieser Umstand spricht bis zu einem gewissen Grad sogar dafür, daß die PO_4 -Zufuhr direkt am Muskel und nicht etwa zentral oder über einen anderen Regulationsmechanismus angreift; in diesem Zusammenhang scheint uns die Beantwortung dieser Frage allerdings nicht von entscheidender Bedeutung, da für den klinischen Effekt schließlich nur die günstige Wirkung an sich und nicht der Weg, auf dem sie vor sich geht, das wichtigste Moment ist. Der Mechanismus, durch den diese günstige Wirkung der vegetarischen Kost auf so viele Erkrankungen zustande kommt, ist sicherlich ein sehr komplizierter und hängt weitgehend mit den Besonderheiten dieser Kostform zusammen, über die wir einleitend gesprochen haben. Ob es durch die Verabreichung direkt zu einer Herabsetzung der erhöhten Gefäßpermeabilität kommt oder ob die Kost durch das große Angebot an „Gewebsalzen“ wirkt, besonders durch ihren großen Gehalt an K und PO_4 sowie durch ihre NaCl-Armut, wie weit ferner ihr Vitamingehalt, ihr

Kohlehydratreichtum, ob der Einfluß, den sie auf den Magen-Darmtrakt nimmt, von Bedeutung ist, läßt sich schwer entscheiden, wahrscheinlich spielen alle erwähnten und noch viele andere Faktoren bei der Beeinflussung des in seinen Regulationsmechanismen gestörten kranken Körpers eine Rolle; *Tatsache ist jedenfalls, daß es gelingt, durch Zufuhr vegetarischer Kost bei kranken Menschen der durch die Erkrankung bedingten charakteristischen Transmineralisierung der Gewebe entgegenzuwirken und den bei vielen dieser Zustände hohen Eiweißverlust zu hemmen*; dieser Effekt steht in bester Übereinstimmung mit den guten klinischen Resultaten, die von vielen Seiten bei der Verabreichung dieser Kost als Heildiät erzielt worden sind.

VIII. Klinische Erfahrungen mit vegetarischer Kost.

Wenngleich rein vegetarische Diätformen als Volksernährung von berufenster Seite im Laufe der letzten Jahre strikt abgelehnt wurden und besonders die Rohkostbewegung als eine Sache der Mode und des Dogma bezeichnet wurde (v. NOORDEN, v. MUELLER, DURIG u. a.) und wenngleich selbst einer der Schöpfer der Rohkostbewegung (BIRCHER-BENNER) an ihrer schrankenlosen Verwendung nicht mehr festhält, so wird doch von allen Forschern, die die klinische Wirkung der vegetarischen Kostformen beobachtet haben, ihre Bedeutung als Heildiät immer wieder betont. Das Indikationsgebiet hat sich seit der Entdeckung der Wirkungen von NaCl-armer Kost durch WIDAL und durch STRAUSS ganz enorm erweitert; wenn man das Schrifttum sichtet, so findet man, daß bei fast allen Erkrankungen die Wirkung vegetarischer Kostformen untersucht wurde und daß bei sehr vielen Zuständen von den einzelnen Autoren über gute Erfolge berichtet wurde.

Während es zunächst nur die NaCl-Armut der vegetarischen Kostformen, besonders der Rohkost war, die die ersten Untersucher veranlaßte, den therapeutischen Wert dieser Ernährung zu betonen, wurden später auch viele andere Tatsachen bekannt, die für die Kenntnis der Wirkungen unerlässlich sind. Wir haben uns früher bemüht, auf diese hinzuweisen (s. S. 274). Da die kritischen Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel des kranken Menschen von den Störungen des Na Cl-Haushaltes bei Ödembildung (BLUM, EPPINGER, STRAUSS, VOLHARD, WIDAL) ihren Ausgang nahmen, wurde NaCl-arme Kost zunächst bei mit *Hydrops verbundenen Herz- und Nierenkrankheiten* verabreicht. Es hat sich dabei im Laufe der Zeit immer mehr herausgestellt, daß NaCl-Armut der Kost nicht genügt, um beste klinische Erfolge zu erzielen, sondern daß auch viele andere Faktoren berücksichtigt werden müssen; schließlich sah man, daß vegetarische und besonders Rohkost bei Hydrops am besten wirkt (R. BERG, BIRCHER-BENNER, BOAS, EIMER, FOELDES, GLATZEL, GRAFE, GROTE, HEUPKE und THIEL, MENDEL, v. NOORDEN, NOTHMANN, STRAUB, VOLHARD u. v. a. m.). Die günstige Wirkung dieser Ernährung beim Hydrops wird besonders klar, wenn man bedenkt, daß z. B. EIMER fand, daß unter dieser Kost mehr als 100 g NaCl ausgeschwemmt werden können, und daß es sich um eine Kost handelt, die wie kaum eine andere den quälenden Durst vieler Herzkranker aufhebt, obzwar die zugeführte Wassermenge im ganzen nur sehr gering ist. Bei der Wirkung auf Herzkranken ist aber auch zu berücksichtigen, daß beim Zustandekommen von kardialer Inkompensation immer Capillarläsionen im Sinne von seröser Entzündung mitspielen (EPPINGER), weswegen

sicherlich auch dabei die für den Mineralhaushalt charakteristischen Veränderungen der serösen Entzündung auftreten; diesen wird aber im früher ausgeführten Sinne durch die vegetarische Diät entgegengewirkt. Bedenkt man diesen Umstand, dann wird es uns vielleicht verständlich, daß nach der Behebung der „Transmineralisierung“ durch „Rohkost“-Zufuhr selbst vorher digitalisrefraktäre Herzen wieder auf Digitalis ansprechen (GRAFE). Ein Moment, auf das besonders EIMER hingewiesen hat, verdient dabei ebenfalls Interesse, das ist der Umstand, daß die „Azidose“ der Herzkranken (EPPINGER, KISCH und SCHWARZ) durch die Zufuhr dieser im Überschuß alkalische Valenzen enthaltenden Kost beeinflußt werden kann.

Ein weiteres besonders wichtiges Indikationsgebiet der besprochenen Kostform sind die *Nierenkrankheiten*. Wenngleich besonders bei der akuten Nephritis Hunger- und Dursttage (VOLHARD) nicht zu entbehren sind, so ist als Dauerernährung eine streng vegetarische Kostform die Therapie der Wahl (BEIGELBÖCK und FALTITSCHKE, EIMER, GLATZEL, GRAFE, STEPP, THANNHAUSER, VOLHARD u. v. a.). Die besonders bei der akuten Nephritis zu erzielenden klinischen Erfolge, die sich im raschen Absinken des Blutdruckes und des Rest-N äußern, sind geradezu verblüffend; wir werden weiter unten über einige einschlägige Fälle kurz berichten.

Über die Erfolge, die bei *Hypertonien* zu erzielen sind, herrscht insofern keine absolute Einigkeit, als nicht von allen Autoren Beeinflussungen des Blutdruckes gesehen wurde, die mit Sicherheit auf die Verabreichung der vegetarischen Kostform bezogen werden könnten. Immerhin gibt die weitaus überwiegende Zahl der Autoren an (BIRCHER-BENNER, EIMER, FÖLDES, MALTEN, MENDEL, ROBERT u. v. a.), daß zumindest in einem großen Teil der Fälle der Blutdruck absinkt; daß übrigens ganz abgesehen von der Blutdruckwirkung solche Kostformen die „sparsamste und zweckmäßigste“ Diät (VOLHARD) darstellen, wird wohl von keiner Seite bestritten. In dieses Kapitel gehören auch gute Erfolge bei *Atherosklerose*, über die berichtet wurde (FRIEDBERGER, GRAFE, MALTEN u. a.); es ist sicherlich nicht zu viel gesagt, wenn man behauptet, daß die entsprechende Ernährung wohl noch der wirksamste therapeutische Eingriff ist, über den wir bei dieser so ungemein schwer zu beeinflussenden Erkrankung verfügen.

Auch bei vielen *parenchymatösen Lebererkrankungen* wird der Wert der vegetarischen Kost besonders unterstrichen. Besonders bei der *Lebercirrhose* wird sie empfohlen (GÜNTHER, NOTHMANN, ROBERT, THANNHAUSER, STEPP u. v. a.); hier müssen wir wieder daran erinnern, daß gerade die parenchymatösen Lebererkrankungen ganz charakteristisch mit den Zeichen von seröser Entzündung einhergehen und daß wir gerade bei dieser auch durch Gewebsanalysen die angegebene „Transmineralisierung“ feststellen konnten. Wenngleich natürlich nicht behauptet werden soll, daß es sich bei der durch die Verabreichung von vegetarischer Kost erzielten Verminderung der Mineralstoffwechselstörungen um die einzige Wirkung dieser Diät handelt, so glauben wir, daß diesem Faktor immerhin sehr große Bedeutung zugemessen werden muß, da — wie wir früher angeführt haben — der Glykogenbestand der Leber die engsten Beziehungen zu ihrem K-Bestand hat und dieser eben durch die Kost gesteigert wird. Es scheint uns wichtig, auf diese Zusammenhänge besonders zu verweisen, weil sie uns zeigen, daß der *Glykogenhaushalt*, abgesehen

von hormonalen und anderen Einflüssen, auch weitgehend *von der Permeabilität der Blutcapillaren abhängt*, da eine Schädigung der Capillaren, infolge der K- und PO_4 -Verluste auch zu Glykogenschwund führen muß. Dieser für viele Lebererkrankungen verhängnisvollen Entwicklung kann aber durch die Verabreichung von vegetarischer Diät entgegengewirkt werden. Es ist naheliegend, die günstige Wirkung, die beim *Diabetes mellitus* besonders durch Rohkost erzielt wurde (v. NOORDEN, SCHITTENHELM u. a.) ebenfalls mit dem eben beschriebenen Einfluß dieser Kostform auf den Glykogenegehalt der Leber in Zusammenhang zu bringen, wenngleich es sich natürlich auch hier nicht um die einzige Wirkung der Kost handelt.

Ein besonders wichtiges Gebiet der Rohkostbehandlung ist das der verschiedensten *entzündlichen Erkrankungen*; besonders v. NOORDEN hat die *anti-phlogistische Wirkung* der Kost besonders betont; auch hier müssen wir darauf verweisen, daß gerade jene Erkrankungen, bei denen von den einzelnen Autoren über besonders günstige Erfolge berichtet werden (Polyarthritus acuta, Endokarditis usw.), geradezu als Paradigmen von Schäden gelten können, die mit Capillarläsionen im Sinne einer serösen Entzündung einhergehen, die für die Pathogenese dieser Krankheiten von hervorragender Bedeutung ist (vgl. „Die seröse Entzündung“ S. 127 und 213). Auch bei anderen entzündlichen Prozessen wird über sehr günstige Erfahrungen berichtet, so bei der Hauttuberkulose (v. NOORDEN, GRAFE, in gewissem Sinne auch GERSON, HERMANNSDORFER und SAUERBRUCH), während die Erfolge bei der Lungentuberkulose umstritten sind.

Wenn wir noch erwähnen, daß von vielen Seiten vegetarische Kost als Diätform bei den verschiedensten *Erkrankungen des Magen-Darmtraktes* (Obstipation sowohl wie Durchfallkrankheiten), *Gicht*, *Fettsucht*, *Dermatosen*, manche *neurologischen Erkrankungen*, vegetative Neurosen, Anaemia pernicioosa (und noch viele andere) verwendet werden, so zeigt sich, daß es sich um Diätformen von sehr allgemeiner, bald stärkerer bald geringerer Heilkraft handelt, ähnlich wie auch Permeabilitätsstörungen der Capillaren ein Begleitsymptom von ungemein zahlreichen Erkrankungen sind, wobei der „serösen Entzündung“ bald größere bald geringere pathogenetische Bedeutung zukommt.

Die Aufdeckung der engen Zusammenhänge, die zwischen vielen Erkrankungen und Störungen des Mineralstoffwechsels bestehen, hat dazu geführt, daß man sich bemühte die Wirkungen vegetarischer Kostformen durch Zufuhr von bestimmten *Mineralgemischen* zu unterstützen oder sogar zu ersetzen. Bei den ungemein verwickelten und vielseitigen Wirkungen, die die vegetarische Diät neben den Besonderheiten ihres Mineralgehaltes aufweist, muß es an und für sich als eine leider nicht sehr aussichtsreiche Sache angesehen werden, durch die Zufuhr von Nährsalzgemischen die Wirkungsweise dieser Kostform imitieren zu wollen.

Zu der Zeit als man noch das Cl für das schädlichste Agens hielt, ist man einfach in der Weise vorgegangen, daß man das NaCl aus der gemischten Kost strich und den Geschmack der Speisen dadurch zu heben versuchte, daß man gewisse „Ersatzsalze“ zum Würzen verwendete. Leider handelt es sich bei fast allen diesen Präparaten um die Na-Salze verschiedener organischer Säuren, ein Umstand der besonders von v. NOORDEN, sowie von MAINZER u. a. betont wurde. KLODT hat sich der Mühe unterzogen, viele dieser „Ersatzsalze“ zu

analysieren und hat gefunden, daß manche einen Na-Gehalt von 30% und darüber aufweisen. Es wäre demnach wohl an der Zeit, daß der Verkauf dieser nicht nur unnützen, sondern auch ausgesprochen schädlichen und teuren Präparate ein für allemal unterbleibt.

Ganz anders verhält es sich natürlich mit jenen Nährsalzen, die dazu verwendet werden, nicht bloß das NaCl in der Kost zu ersetzen, sondern darüber hinaus durch ihren Gehalt an verschiedenen Mineralstoffen und durch die Art ihrer sonstigen Beschaffenheit die Wirkung der vegetarischen Kost zu unterstützen oder den Mineralstoffwechsel in ganz bestimmter Weise zu beeinflussen. Von ähnlichen Gesichtspunkten aus ist z. B. das von RAGNAR BERG empfohlene „Basica“ oder das von KEINING und HOPF angegebene „Kationorm“ zusammengestellt worden. Wir selbst haben mit diesen und vielen anderen derartigen Präparaten keine Erfahrungen, sondern haben nur einige Male das von KELLER zusammengestellte „Equilibrin“ erprobt, das in seiner Zusammenstellung den „Gewebssäften“ entspricht, also sehr K- und PO₄-reich ist; es imitiert möglichst genau den Salzgehalt einer „Rohkost“. Wir haben das Präparat bisher in einigen Stoffwechselversuchen mit wechselndem Erfolg untersucht, haben es auch bei einigen Fällen (Ödeme, Polyarthritiden) klinisch geprüft und niemals nachteilige, wohl aber hin und wieder gute Erfolge, z. B. kräftige Diuresen gesehen. Wir verwendeten es ausschließlich in Fällen, bei denen aus äußeren Gründen die Zufuhr von strenger vegetarischer Kost nicht möglich ist, also vorzugsweise bei armen, ambulanten Patienten, da wir, wie gesagt, der Meinung sind, daß die ungemein verwickelten Wirkungen der Rohkost, die sich nicht bloß auf den Mineralstoffwechsel, sondern auch auf den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel, auf den Wasserhaushalt, den Magen-Darm und auf viele andere Funktionen beziehen, nicht durch die Zufuhr bestimmter Mineralgemische nachgeahmt werden kann. In Fällen allerdings, bei denen die Zufuhr von „Rohkost“ nicht möglich ist, wird man auf das „Equilibrin“ oder ein anderes der zweckmäßig zusammengestellten Mineralsalzgemische zurückgreifen können, ohne Schäden befürchten zu müssen.

Wir selbst haben die Wirkung einer Kostform, deren Zusammensetzung aus den Tabellen 21 und 25 ungefähr entnommen werden kann, im Laufe der letzten 2 Jahre an etwa 200 Fällen beobachtet. Wir verabreichten, wie sich aus den Tabellen ergibt, eine lactovegetabilische Kost, bei der wir aber Wert darauf legten, zumindest einen größeren Teil der Speisen in Form von Rohprodukten (Salate, Gemüse, Früchte, Fruchtsäfte) zuzuführen. Die Dauer der Kostverabreichung richtete sich jeweils nach dem Fall. Mehr als 4 Wochen haben wir sie ohne Unterbrechung nicht gegeben; wenn es das Leiden erforderte, haben wir nach dieser Zeit gewöhnlich eine Periode eingeschoben, in der wir schwach gesalzene gemischte Kost zuführten, worauf wir wieder zur vegetarischen übergingen, dieses Schema hat mit v. NOORDENS „Zickzack“-Kost Ähnlichkeit. Nachteilige Folgen der Kost haben wir nicht gesehen; Verdauungsbeschwerden, Durchfälle u. dgl. traten nie auf. Allerdings kostete es besonders bei dem etwas verwöhnten Wiener Geschmack und bei der Gewohnheit die Kost stark zu würzen, oft Mühe, die Patienten zu veranlassen, sich der ihnen nicht sehr mundenden Kostform zu fügen.

Trotz des an und für sich nicht unbeträchtlichen Materials, über das wir verfügen, kann ein abschließendes Urteil bei der Vorsicht, mit der therapeutische

Erfolge beurteilt werden müssen, natürlich noch keineswegs gegeben werden; man wird es weiters verstehen, daß wir gerade solche Erkrankungen mit der angegebenen Kost behandelten, bei denen wir „seröse Entzündung“ als pathogenetisch wichtiges Symptom auffassen.

Die Erfahrungen, die wir *bei hydropischen Herzkranken* gemacht haben, decken sich im wesentlichen mit den Angaben der Literatur. Wir können EIMERS Angaben bestätigen, daß im Gegensatz zum normalen Menschen die Diurese bei Ödematösen nicht gleich in den ersten Tagen eintritt, sondern einige Zeit auf sich warten läßt. Bei dem in Tabelle 25 gezeigten Fall z. B. waren unter normaler gemischter Diät recht hochgradige Ödeme aufgetreten; wie die Tabelle zeigt, trat am 1. und 2. Tag der vegetarischen Diät zwar eine recht beträchtliche NaCl-Diurese auf, ohne daß die Wasserdürese vorläufig noch in Gang kam; diese setzte dann aber rasch ein, nach wenigen Tagen waren Ödeme und Pleuratranssudat geschwunden. Besonders eindrucksvoll war ein Fall von kombiniertem Vitium cordis, bei einer 40jährigen Frau. Die Patientin wog 106 kg und hatte geradezu elephantiasische Ödeme an den Beinen und hochgradigen Ascites. Sie war vor der Aufnahme in unsere Klinik mehrfach in Krankenhausbehandlung gestanden, ohne daß es gelang, trotz reichlicher Digitalis- und Salyrganzufuhr eine wesentliche Senkung des Körpergewichtes zu erzielen. Unter einer energischen „Rohkost“-Behandlung (verbunden mit kleinen Strophanthingaben und einer Salyrganinjektion in der Woche, die vorher wie gesagt nur ganz vorübergehenden Erfolg hatte) gelang es in kurzer Zeit, das Körpergewicht auf 86 kg also um 20 kg zu senken; nach dieser Zeit gingen wir wieder zu einer gemischten, mäßig gesalzenen Kost über, mit dem Erfolg, daß das Körpergewicht in wenigen Tagen auf 94 kg anstieg.

Über die Wirkung von vegetarischer Diät bei *Nierenkrankheiten* haben in letzter Zeit BEIGELBÖCK und FALTITSCHKEK berichtet. Sie haben besonders auf die Veränderungen der Na- und Cl-Ausscheidung (vgl. auch SIEDEK) hingewiesen. Zur Illustration der Wirkung, die man immer wieder bei der akuten Nephritis beobachten kann, sei kurz auf folgende 2 Fälle eigener Beobachtung hingewiesen.

Im ersten handelte es sich um einen 35jährigen Mann, der nach einer Tonsillitis mit Ödemen und Hämaturie erkrankt war. Bei der Aufnahme in die Klinik betrug der Blutdruck 140 mm Hg systolisch, der Rest-N 101 mg-%, im Harn waren reichlich Erythrocyten und 4—6⁰/₀₀ Albumen (nach ESBACH) vorhanden. Zunächst erhielt der Patient wie üblich einen Hunger- und Dursttag, dann gingen wir während 12 Tage zu einer sehr salzarmen gemischten Kost über, die Flüssigkeitszufuhr war auf 400 ccm pro Tag eingeschränkt. Während dieser Periode zeigte der Rest-N 99 und 129 mg-%, der Blutdruck war auf 170 mm Hg systolisch gestiegen. Darauf erhielt der Patient eine mehr minder strenge Rohkost; am 3. Tag betrug der Rest-N 39 mg-%, der Blutdruck zeigte am 7. Tag 120 mm Hg systolisch, die Erythrocyten waren aus dem Sediment geschwunden, eine mäßige Albuminurie von etwa 1¹/₂⁰/₀₀ (nach ESBACH) bestand allerdings noch lange Zeit fort.

Im zweiten Falle handelt es sich um ein 14jähriges Mädchen, das ebenfalls nach einer Tonsillitis an einer Nephritis erkrankt war; interessanterweise zeigte sich in diesem Fall während der ganzen Beobachtungszeit trotz sichergestellter Glomerulonephritis (Rest-N 119, Isostenurie, Hämaturie) nie Blutdrucksteigerung. Auch in diesem Fall ist der Rest-N nach der vegetarischen Kostverabreichung prompt abgesunken und die Isostenurie geschwunden. Auch hier hielt allerdings eine mäßige Albuminurie längere Zeit an.

Besonders instruktiv ist das Material, das BEIGELBÖCK und FALTITSCHKEK gesammelt haben. Zwei ihrer Fälle seien im nachfolgenden kurz wiedergegeben,

da sie uns besonders schön das prompte Verschwinden von Ödemen nach Rohkostbehandlung bei akuter Nephritis zeigen.

In dem einen dieser Fälle (Abb. 5 und 6) handelte es sich um eine 29jährige Lehrerin, welche im September 1935 im Gefolge einer akuten Tonsillitis unter den Erscheinungen einer Glomerulonephritis erkrankte, die nach diätetischer Behandlung und unter Bettruhe abklang. Im Januar 1936 trat neuerlich eine Halsentzündung auf, nach wenigen Tagen wieder Schwellungen des ganzen Körpers, besonders im Gesicht (vgl. Abb. 5), der Harn enthielt große Eiweißmengen, es bestand Hypostenurie, Hämaturie, Cylindrurie, der systolische Blutdruck lag bei 135 mm Hg, der Serumrest-N bei 160 mg-%. 3 Tage nach Einsetzen der Rohkostbehandlung trat eine auffällige Besserung auf, die Schwellungen des Gesichtes gingen vollständig zurück (vgl. Abb. 6), die vorher stark eingeschränkte



Abb. 5. Ödeme des Gesichtes bei akuter Nephritis vor Rohkostbehandlung. (Nach BEIGLÖCK und FALTITSCHEK.)



Abb. 6. Der gleiche Fall wie Abb. 5, am 4. Tag nach Rohkostbehandlung.

Diurese stieg auf 1500 ccm pro Tag, die Eiweißausscheidung im Harn verschwand, der Rest-N im Blut ging zur Norm zurück.

Besonders bemerkenswert war es, daß es sofort nach der Umstellung der Kost zu einer schwach gesalzenen, gemischten Diät wieder zum Auftreten der gleichen Erscheinungen kam, die nach Rohkostbehandlung neuerlich rasch abklangen. Die Patientin konnte schließlich geheilt entlassen werden.

In einem anderen Falle, der von BEIGLÖCK und FALTITSCHEK beobachtet wurde, handelte es sich um einen 44 Jahre alten Steinschleifer, welcher unter den Erscheinungen eines schweren Lungenödems (vgl. Abb. 7) in die Klinik gebracht wurde. Es bestanden allgemeine Ödeme, als systolischer Blutdruck wurden 180 mm Hg gemessen, der Rest-N im Serum zeigte 137 mg-%. Es bestand Albuminurie und Hämaturie. Am 3. Tage der Rohkostbehandlung schwanden unter lebhafter Diurese die Ödeme (vgl. Abb. 7, welche den Rückgang des Lungenödems illustriert), der Rest-N war am 3. Tage auf 84 mg-% abgesunken, die Indicanämie war geschwunden, nach weiteren 2 Tagen war der Serum-Rest-N normal, die Albuminurie auf nicht meßbare Spuren zurückgegangen. Auch dieser Patient konnte geheilt entlassen werden.

Viel weniger gut sind unsere Erfahrungen bei der *chronischen Nephritis*, die allerdings, wie bekannt, leider jeder therapeutischen Beeinflussung trotzt; von 14 beobachteten Fällen gelang es zwar in der Überzahl der Fälle bestehende

Ödeme zum Schwinden zu bringen, auch Rest-N-Senkung und gute NaCl-Diuresen zu erzielen, eine Beeinflussung des gestörten Konzentrations- und Dilutionsvermögen, sowie Herabsetzung des Druckes konnten wir bei den von uns beobachteten Fälle aber nicht feststellen. Allerdings sind unsere Beobachtungen gewiß noch zu gering, um verallgemeinert werden zu können.

Hypertonien haben wir bisher 41 beobachtet, die zumindest 10 Tage lang (bis zu 6 Wochen) streng vegetarische Diät erhalten haben, nachdem sie vorher einige Tage bei Bettruhe und schwach gesalzener gemischter Kost gehalten worden waren. Da sich hinter diesen Fällen ganz verschiedene Formen der Blutdrucksteigerung verborgen haben, ist auch hier unser Material nicht groß.

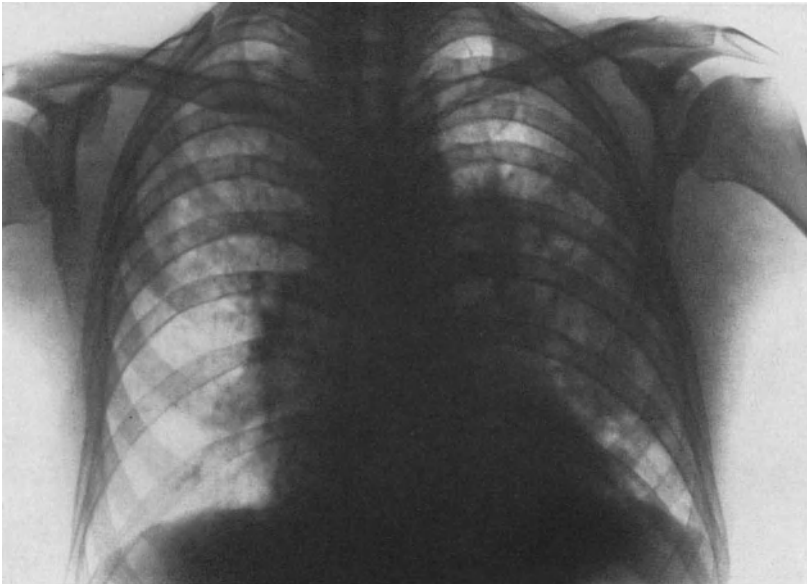


Abb. 7. Lungenödem bei einem Fall von akuter Nephritis vor Rohkostbehandlung.
(Nach BEIGLBÖCK und FALTITSCHEK.)

Immerhin war festzustellen, daß bei diesen 41 Fällen nur 9mal eine Blutdruckherabsetzung, die 30 mm Hg (systolisch) erreichte, auftrat; also bloß in etwa $\frac{2}{5}$ der Fälle. Fraglich ist allerdings, ob es sehr wünschenswert ist, beim fixierten Hochdruck eine Herabsetzung des Druckes unbedingt erzwingen zu sollen. Wenngleich also eine Druckherabsetzung nur selten festzustellen war, so war die günstige Wirkung der Kost auf das Allgemeinbefinden (Dyspnöe, Cyanose, Ödeme) unverkennbar.

Sehr viel verwendet haben wir strenge vegetarische Kost (mitunter ausgesprochene Rohkost) zur Behandlung von *parenchymatösen Lebererkrankungen*. Die Erfahrungen, die wir dabei gesammelt haben, sind keineswegs eindeutige. Beim Icterus catarrhalis haben wir den sicheren Eindruck, daß die Rohkost in ihrer Wirkung der Insulin-Kohlehydratbehandlung ceteris paribus unterlegen ist. Wir haben nicht allzu selten gesehen, daß ein Icterus catarrhalis, dessen Serumbilirubinwerte durch mehrere Wochen unter vegetarischer Kost konstant waren oder sogar anstiegen, fast schlagartig nach Gaben von Insulin

abblaßte; in 2 Fällen von besonders hartnäckiger Gelbsucht war dieses Verhalten geradezu eklatant. Immerhin scheint auch hier die Rohkost als die Insulinbehandlung unterstützende Diät von Bedeutung zu sein. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Lebercirrhose; hier scheint uns die Anwendung dann ganz besonders angezeigt, wenn eine „inkompensierte Cirrhose“ (EPPINGER) vorliegt (worunter EPPINGER allerdings eine „hepatische“ und keine „kardiale“ Inkompensation versteht). Ein abschließendes Urteil über unsere eigenen Erfahrungen können wir auch hier noch nicht geben.

Besonders interessant sind uns hoch *fiieberhafte Infektionskrankheiten* wegen der engen Beziehung, die diese Krankheiten zu Permeabilitätsstörungen haben.

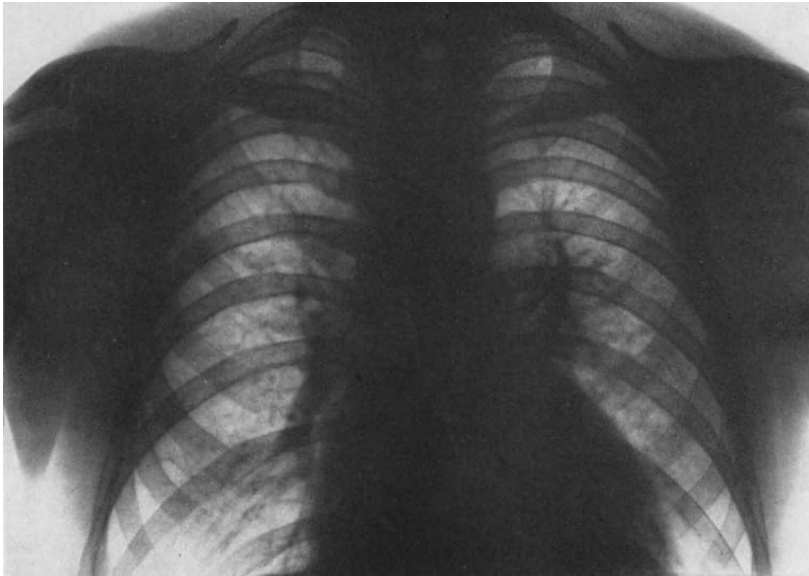


Abb. 8. Der gleiche Fall wie Abb. 7, 3 Tage nach Beginn der Rohkostbehandlung.

Ganz allgemein kann gesagt werden (vgl. die Beschreibung zu den Fällen 20 und 25), daß streng vegetarische Diät bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der Fälle von akuten *Gelenkrheumatismus, Endocarditis, Pneumonie und Pleuritis* das Fieber rasch abklingen läßt. Selbst bei der gewöhnlichen Grippe und der Tonsillitis scheint es uns, als ob die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Verabreichung von vegetarischer Diät abgekürzt wurde, doch ist bei der Gutartigkeit dieser Leiden bei der Beurteilung therapeutischer Effekte allergrößte Vorsicht am Platz.

Besonders gute Erfolge glauben wir beim *akuten Gelenkrheumatismus und bei der Endocarditis recurrens* zu sehen, seitdem wir *vegetarische Diät mit einer Pyramidonbehandlung* kombinieren. Wir haben seinerzeit ausgeführt, daß wir die Pyrazolonderivate bei der Behandlung von Gefäßschädigungen, abgesehen von ihrer zentralnervösen Wirkung, wegen ihrer gefäßabdichtenden Eigenschaften besonders schätzen. Es ist uns seither (gemeinsam mit SCHÖBER) gelungen, weitere Beweise für ihre Gewebswirkungen zu erbringen; Pyrazolonderivate sind nämlich imstande, das sonst bei Gefäßschädigungen zu sehende

Absinken der elektrostatischen Potentiale und den Farbstoffübertritt in das Gewebe zu hemmen, was sie natürlich ebenfalls besonders geeignet zur Behandlung von Permeabilitätsstörungen macht. Seitdem wir die Verabreichung von streng vegetarischer Diät mit Pyramidongaben kombinieren, ist es uns gelungen, auch mit einer geringeren Pyramidonmenge (1—1 $\frac{1}{2}$ g pro Tag) auszukommen; bei Endokarditiden und Fällen von akutem Gelenkrheumatismus sieht man häufig schlagartig nach dem Einsetzen dieser Behandlung Absinken des Fiebers und subjektives Wohlbefinden der Kranken. Das Absinken der meist stark gesteigerten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit geht allerdings nur sehr langsam vor sich.

Beste Erfahrungen haben wir bei *unspezifischen Pneumonien* mit der Verabreichung der angegebenen Diät zu verzeichnen. Obzwar sich in unserem Material einige sehr schwere Fälle von lobärer und 3 Fälle von abszedierender Pneumonie finden, haben wir keinen Fall verloren. Bei *Pleuritiden* sieht man oft rasches Absinken des Fiebers, während der Erguß sich langsam zurückbildet, kleine Reste bleiben auch hier trotz lang ausgedehnter Behandlung bestehen.

Andere Erkrankungen haben wir nur gelegentlich mit streng vegetarischer Diät behandelt, deshalb soll darauf nicht eingegangen werden; nachteilige Folgen, das sei nochmals ausdrücklich betont, sowohl auf den Magen-Darmtrakt, wie auf das Allgemeinbefinden oder in anderer Hinsicht haben wir nie beobachtet, nur mit dem anfänglichen Widerstand der Patienten gegen die Kost ist leider oft zu rechnen. Es stellt sich nicht selten heraus, daß bei Fällen, die man für einen Versager hält, die Patienten sich hinterrücks Fleisch, Schinken und dgl. beschafft haben.

Trotz des großen, allerdings keineswegs uneingeschränkten Indikationsgebietes der vegetarischen Diät sind wir absolut nicht der Meinung, daß es sich um ein Allheilmittel handelt, das die Verwendung entsprechender Medikamente überflüssig macht. Im Gegenteil, die Behandlung unserer Patienten hat sich nur insofern geändert als wir neben den üblichen bewährten Mitteln, wenn es sich miteinander verträgt, in den geeigneten, ausgewählten Fällen „Rohkost“ verordnen. Da glauben wir allerdings aussagen zu können, daß es durch Verabreichung der vegetarischen Diät gelingt, die Zufuhr der meist keineswegs indifferenten Mitteln (z. B. Digitalis, Insulin, Pyramidon, Salyrgan) herabsetzen zu können. Ein Allheilmittel ist die vegetarische Diät also keineswegs, wohl aber besonders bei Capillarpermeabilitätsstörungen eine die Therapie außerordentlich unterstützende Heildiät.

IX. Schluß.

Untersuchungen über das Verhalten der Capillarmembran unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei Infektionen und Intoxikationen der verschiedensten Art haben uns bewiesen, daß die Capillarmembran auf Schädigungen der verschiedensten Art in einer Beziehung immer wieder auf die gleiche Weise antwortet; es tritt eine Erhöhung ihrer Permeabilität auf, die dazu führt, daß die Capillarwand den Charakter einer semipermeablen Membran verliert und Eiweiß aus dem Plasma in die Gewebsspalten übertreten läßt. Diese Tatsache konnte durch ein großes chemisches, experimentelles und histologisches Tatsachenmaterial erhärtet werden. Der Plasmaaustritt aus den Gefäßen hat, abgesehen von seiner rein mechanischen Wirkung (Zerwühlung des Zellgefüges),

die sehr schwerwiegende Folge für das Gewebe, daß jene physikalisch-chemischen Kräfte, welche die Aufrechterhaltung des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe besorgen (z. B. hydrostatischer Druck, onkotischer Druck, Serumviscosität, Osmose, Diffusion, elektrostatische Potentiale), in ihrer Wirkung stark gehemmt, wenn nicht ganz aufgehoben sind. Die Folgen dieses Zustandes für die O₂-Versorgung des Gewebes hat EPPINGER einer genauen Untersuchung unterzogen, er beschäftigte sich dabei besonders mit dem Herzen und konnte zeigen, daß die erwähnte Capillarveränderung als ein wichtiger Faktor beim Zustandekommen von „Dekompensation“ aufgefaßt werden muß.

Da R. KELLER und seine Mitarbeiter in ihren wegweisenden Untersuchungen auf die wichtige Bedeutung der elektrostatischen Potentialdifferenzen verwiesen haben, die zwischen Blut und Parenchym bestehen, und da sie es durch Ausarbeitung entsprechender Methoden ermöglichten, exakte Messungen vorzunehmen, haben wir uns mit Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen „seröser Entzündung“¹ und Veränderungen der elektrostatischen Potentiale beschäftigt und fanden, daß diese Potentiale bei Capillarschädigungen beträchtlich absinken. Der wichtige Einfluß, den dieser Vorgang auf den Übertritt von Stoffen in das Gewebe hat, konnte durch die Untersuchung über das Verhalten des elektropositiven Farbstoffes Fluorescein klargemacht werden. Während der Übertritt dieses Farbstoffes aus dem Blut in das Gewebe beim normalen Tier außerordentlich langsam vor sich geht, sieht man nach der Erzeugung einer „serösen Entzündung“ einen raschen Übertritt in die Parenchyme.

Da der Zusammenhang zwischen den elektrostatischen Gewbspotentialen und der Mineralstoffwanderung zwischen Blut und Gewebe wichtig ist, wurde zunächst im Experiment untersucht, ob Veränderungen dieser Potentiale bei seröser Entzündung mit Störungen des Mineralstoffwechsels einhergehen. Bei den im Gehirn, im Herz und der Leber der Versuchstiere vorgenommenen Analysen ergab sich mit recht großer Regelmäßigkeit eine ganz charakteristische „Transmineralisation“. Die Gewebe verarmen an K und P, dagegen tritt jetzt ein Überwiegen des Na, Cl und Ca in den Parenchymenten auf; aus einer Reihe von Gründen erscheint es wahrscheinlich, daß sich auch viele andere Stoffe an dem gegensätzlichen Verhalten dieser beiden Gruppen beteiligen; es ist z. B. anzunehmen, daß gemeinsam mit dem Na auch Wasser in die Gewebe eindringt.

Nach der Feststellung dieser Tatsachen im Experiment galt es, zu untersuchen, ob diese charakteristische Transmineralisierung auch für die menschliche Pathologie von Bedeutung ist. Gewebsanalysen an menschlichem Leichenmaterial mußten von allem Anfang an mit Zweifel betrachtet werden, da die postmortalen Veränderungen des Sektionsmaterials die Untersuchungsergebnisse nur zu oft illusorisch machen. Immerhin haben wir eine große Zahl von Leichenuntersuchungen vorgenommen und konnten uns auch durch ähnliche Untersuchungen aus dem Schrifttum davon überzeugen, daß die sehr häufig anzutreffende Transmineralisierung zumindest in einzelnen Fällen nicht bloß eine postmortale Erscheinung sein konnte, sondern schon im Leben bestanden haben

¹ Auch an dieser Stelle sei ebenso wie in unserer Monographie betont, daß wir bei dem Ausdruck „seröse Entzündung“ an den oben angegebenen Begriff denken; obzwar manche Pathologen an dem Wort Anstoß nehmen, halten wir ebenso wie RÖSSLE, der diese Bezeichnung eingeführt hat, daran fest, da der Name eingebürgert ist und es schließlich auf den damit zu verbindenden Begriff und nicht auf das Wort ankommt.

muß. Das beweisen z. B. Untersuchungen bei einem Fall von Poliomyelitis, bei dem wir im Gehirn nur halb so viel Na fanden wie im Rückenmark, das zeigen ferner Untersuchungen des rechten und linken Ventrikels bei Personen, die unter Erscheinungen des Versagens des rechten Herzens gestorben sind. Viel eindeutiger jedoch konnte dieses Verhalten in Bilanzversuchen beim Menschen erfaßt werden, bei denen die zugeführte N-, Na-, Cl-, Ca-, K- und P-Menge mit der ausgeführten verglichen wurde. Es zeigte sich, daß bei Krankheiten, die mit seröser Entzündung einhergehen (Pneumonie), in der Ausfuhr große Verluste an N, K und P nachzuweisen sind, während die Na- und Cl-Bilanz dabei positiv ist. Besonders klar waren die Befunde bei Untersuchungen des Mineralstoffwechsels im postoperativen Zustand, bei dem das Bestehen von seröser Entzündung mit Sicherheit anzunehmen ist. Aus diesem Verhalten konnte jedenfalls geschlossen werden, daß bei den erwähnten Zuständen die gleiche Transmineralisierung der Gewebe eintritt wie im Experiment.

Die nächste Frage, die uns beschäftigen mußte, war die, durch welche Mechanismen diese Störungen des Mineralstoffwechsels bei seröser Entzündung zustande kommen und ob diese Veränderungen mit nachteiligen Folgen für die Gewebe vergesellschaftet sind. Die Regulationsmechanismen des Mineralstoffwechsels sind ungemein vielfältig; zentral-nervöse, hormonale, hepatale, renale und andere Mechanismen sind sicher festzustellen, außerdem hängt die Art der Mineralverwertung im Organismus weitgehend von der Zusammensetzung der Kost ab. Daneben aber spielen die elektrostatischen Potentiale im Gewebe, die bei seröser Entzündung so schweren Veränderungen ausgesetzt sind, eine hervorragende Rolle. Die Bedeutung der elektrostatischen Potentialdifferenzen für den Mineralhaushalt ist daraus zu ersehen, daß sie erlauben, die gegensätzliche Mineralzusammensetzung der Parenchyme (K- und PO_4 -reich, hingegen Na- und Cl-arm) und des Blutplasma (Na- und Cl-reich, hingegen K- und PO_4 -arm) zu erklären, wobei sich zunächst, allerdings nur scheinbar, die Schwierigkeit ergibt, daß „Anionen“ und „Kationen“ sowohl im relativ elektrisch positiven Gewebe wie im relativ elektrisch negativen Blut auftreten. Es kann heute als gesichert angenommen werden, daß diese Schwierigkeit deshalb nur eine scheinbare ist, weil manche Mineralstoffe im biologischen Milieu nicht als Ionen, sondern komplexgebunden auftreten. Beim K ist das ganz bestimmt der Fall. Die Ursache dieser Fähigkeit des K sind noch keineswegs geklärt, wir haben uns bemüht, auf physikalisch-chemische Gründe für dieses merkwürdige Verhalten hinzuweisen. Jedenfalls scheinen aber die Beobachtungen, daß die Potentiale bei Zuständen mit seröser Entzündung zunächst am Gefäß selbst absinken, dafür zu sprechen, daß es durch das Absinken des Membranpotentials zu einem Ausgleich zwischen dem Na- und Cl-reichen Blut und dem K- und PO_4 -reichen Gewebe kommt, wodurch das Gewebe an K und PO_4 verarmen, hingegen Na-reicher werden muß. Die Folgen dieser Veränderungen sind deshalb hoch anzuschlagen, weil es bekannt ist, daß z. B. der Muskeltonus, die Ökonomie der Muskelarbeit, der Glykogengehalt des Muskels und der Leber, die Funktionstüchtigkeit des Herzens und viele andere wichtige Zelleistungen mit dem Gehalt der Organe an K und PO_4 in engem Zusammenhang stehen; außerdem ist es sehr wahrscheinlich, daß das relative Überwiegen des Na und des Cl, das mit dem Eindringen von Wasser in die Gewebe einhergeht, zum Zustande der trüben Schwellung der Gewebe in engster Beziehung steht.

Die Feststellung dieser Zusammenhänge zwischen seröser Entzündung und Veränderungen des Mineralstoffwechsels in der menschlichen Pathologie mußte es nahelegen, nach Mitteln zu suchen, diesem pathologischen Geschehen entgegenzuwirken, d. h. es mußte nach Möglichkeiten gefahndet werden, die Transmineralisierung der Gewebe bei seröser Entzündung zu hemmen. Zunächst wurde deshalb untersucht, ob und welchen Einfluß die Zufuhr von Kochsalz auf die Transmineralisierung hat. Da zeigte es sich, wie wichtig es ist, die Wirkung des NaCl beim gesunden und beim kranken Menschen zu unterscheiden. Obgleich nämlich kein Zweifel darüber herrschen kann, daß das NaCl unter physiologischen Bedingungen ein lebensnotwendiger Bestandteil unserer Kost ist, und obzwar bisher kein Beweis dafür erbracht werden konnte, daß beim gesunden, erwachsenen Menschen die Zufuhr von NaCl in den üblichen Mengen (etwa 10 g pro Tag) irgendwelche Schädigungen des Organismus nach sich zieht, ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß NaCl auch in mäßigen Mengen imstande ist, die Transmineralisierung der Gewebe bei geschädigter Capillarwand zu fördern. Die Zufuhr von NaCl oder NaHCO₃ führt eindeutig zu verstärkten K-, PO₄- und N-Verlusten des Gewebes, während die Na- und Cl-Bilanz positiv wird.

Bei der Suche nach einer geeigneten Kostform mußten uns die Ergebnisse der Forschungen über vegetarische Kost, besonders über Rohkost, als wichtige Hinweise gelten. Ohne in den Streit über die Zweckmäßigkeit von vegetarischer Kostverabreichung beim gesunden Menschen einzugreifen, muß festgestellt werden, daß sich aus den Untersuchungen bei gesunden, vegetarisch ernährten Menschen bestimmte Hinweise für die Pathologie ergeben. Die entwässernde, kochsalzausleerende Wirkung, die N-arme, K- und PO₄-, sowie kohlehydrat- und vitaminreiche Kost ließ sie uns als geeignet erscheinen, zu untersuchen, ob sie imstande ist, der „Transmineralisation“ entgegenzuwirken; besonders v. NOORDENs Angabe über ihre „antiphlogistische Wirkung“ war uns ein wichtiger Anhaltspunkt.

Wir haben deshalb an sechs kranken Menschen (Pleuritis, Hypertonie, QUINCKESches Ödem, Endokarditis) Bilanzversuche angestellt und fanden recht eindeutige Ergebnisse. Die N-Bilanz, die in vier von unseren Fällen bei gemischter Kost negativ war, war bei diesen Fällen trotz gleicher N- und eher etwas verminderter Calorienzufuhr unter vegetarischer Diät (die nur bis zu einem gewissen Grade die Bezeichnung „Rohkost“ verdient) ganz wesentlich gebessert, in einigen Fällen sogar positiv. Während es zu stärkerer Na- und Cl-Ausfuhr sowie hin und wieder zu (nicht übermäßig) gesteigerter Diurese kam, war die vorher stark negative K- und PO₄-Bilanz ganz wesentlich gebessert. Wir glauben also mit Recht behaupten zu können, daß vegetarische Kost (nicht unbedingt strenge Rohkost) imstande ist, die bei seröser Entzündung auftretende Transmineralisierung der Gewebe mit ihren Folgen zu hemmen. Es zeigt sich also, was nicht genug unterstrichen werden kann, daß die Wirkung der vegetarischen Kost beim Gesunden streng von der beim kranken Menschen auseinandergehalten werden muß. Das ergibt sich z. B. auch, wenn man z. B. die Befunde überblickt, die dem Streit über Eiweißoptimum und Minimum und über die Schädlichkeit des NaCl beim Gesunden zugrunde liegen. Dabei muß man wohl zur Einsicht gelangen, daß jene Autoren, die möglichst geringe Eiweißzufuhr verlangten, ihre Ansicht immer wieder mit dem zwar richtigen,

aber unphysiologischen Versuch stützten, daß eben nicht jeder Mensch imstande ist, bei einseitiger Fleischkost sein Leben fristen zu können; in der berechtigten Abwehr dieser und ähnlicher Übertreibungen scheint uns aber auch von der Gegenseite über das Ziel geschossen worden zu sein, indem man sich vielfach mit dem Hinweis darauf begnügte, daß es auch bei der Zufuhr von allzu geringen Eiweißmengen und mit zu geringen Mengen NaCl nicht möglich ist, zu leben. Wenn man aber überlegt, daß einerseits RUBNER bei fast einseitiger Fleischkost leben konnte, während HINDHEDE wieder mit minimalen Eiweißmengen auskam, so läßt sich daraus für die Physiologie eigentlich nur folgern, daß die chemisch-physikalischen Regulationsmechanismen des gesunden, menschlichen Organismus dazu ausreichen, selbst den ausgeklügeltesten Belastungsproben zu widerstehen. Ganz Ähnliches wie für den Eiweißstoffwechsel gilt aber für den Mineralstoffwechsel des gesunden Menschen.

Völlig verschieden liegen aber die Verhältnisse bei Störungen der den normalen Gewebsstoffwechsel aufrecht erhaltenden Faktoren, z. B. bei Veränderungen der Capillarpermeabilität. Da dabei die Regulationsmechanismen des Körpers mehr minder stark gestört sind, können Veränderungen der Kost viel einschneidendere Wirkungen haben als beim gesunden Menschen, wobei natürlich bei der Unmöglichkeit eine Grenze zwischen gesund und krank zu ziehen, die Wirkung einmal stärker, ein andermal schwächer sein wird. Daraus ergibt sich aber, daß physiologische Untersuchungen über die Wirkung einer Kost nur ein Teil der zu leistenden Arbeit sind, da es darauf ankommt, ob eine Kostform imstande ist, bestimmten pathologischen Vorgängen entgegenzuwirken, wie z. B. vegetarische Kost den Veränderungen, die bei Capillarschädigungen eintreten.

Wir sind weit davon entfernt, in der vegetarischen Diät ein Allheilmittel zu erblicken, das haben wir bei der Zusammenstellung unserer klinischen Erfahrungen mit dieser Kost ausdrücklich betont, immerhin kann aber schon wegen der zwar bald größeren, bald geringeren, aber ungemein häufigen pathogenetischen Bedeutung von Capillarschädigungen für viele Erkrankungen das Indikationsgebiet der vegetarischen Kostformen recht weit, wenn auch nicht schrankenlos gezogen werden; dafür kann die Tatsache als Beweis angesehen werden, daß bei den divergentesten Erkrankungen Heilungen durch diese Kost erzielt werden können.

X. Anhang. Methodik.

Bilanzversuche. Zu den Bilanzversuchen wurden ausschließlich sehr verläßliche Patienten verwendet, die sich der Untersuchung freiwillig unterzogen. Die Patienten erhielten täglich eine genau gewogene, reichlich bemessene Lebensmittelmenge, von der sie im allgemeinen beliebige Mengen verzehren konnten. Die genossene Menge ermittelten wir durch Wägung des Restes. Nahrungsmittelbeschränkungen haben wir, um möglichst physiologische Versuchsbedingungen zu schaffen, meistens nicht geübt, nur die Milchzufuhr und die Zufuhr von salzlosem Brot bei den vegetarischen Kostformen haben wir individuell beschränkt.

Die Patienten wurden angewiesen, den Harn und den Stuhl jeweils von 8 Uhr früh des einen bis 8 Uhr früh des nächsten Tages zu sammeln. Um

sicher zu gehen, daß dabei keine Verluste auftreten, mußten sie Harn und Stuhl im Krankenzimmer absetzen. Die Körpergewichtsbestimmung erfolgte täglich um 8 Uhr früh auf nüchternem Magen nach Entleerung der Blase und des Darmes. Die Waage, die wir zu den Gewichtsbestimmungen verwendeten, war auf 20 g genau. Da es sich meistens um bettlägerige Patienten handelte und die Untersuchungen nie bei abnormer Hitze vorgenommen wurden, kann die Ausscheidung durch die Haut wohl vernachlässigt werden (vgl. S. 238).

Leichenanalysen. Wir haben auf S. 233 ausgeführt, daß wir diesen Untersuchungen wegen der unübersehbaren postmortalen Veränderungen nur in einzelnen Fällen Beweiskraft zuerkennen können. Jedenfalls haben wir uns bemüht, möglichst frisches Sektionsmaterial zu erhalten, wir sind für die Überlassung der Organe dem Wiener pathologisch-anatomischen Institut (Vorstand: Prof. H. CHIARI) zu Dank verpflichtet.

Tierische Analysen. Die Versuche erfolgten prinzipiell in der Weise, daß den Tieren unmittelbar nach dem durch Nackenschlag erfolgtem Tode die Organe entnommen wurden und diese sofort in die Veraschungsgefäße überführt wurden.

Bei den in Tabelle 2 angeführten Tieren verwendeten wir zur Erzeugung des Sauerstoffmangels durch verdünnte Luft im wesentlichen die gleiche Apparatur, die in den Untersuchungen von ELIAS und KAUNITZ angewendet worden war, nur das Kugelventil wurde durch einen Quecksilberdruckregler (nach PETERFI) ersetzt. Die Tiere wurden in allen Fällen 3 Tage lang ohne Unterbrechung im luftverdünnten Raum gehalten, wobei der Luftdruck einer Höhe von etwa 5000—6000 m entsprach.

Bei den in Tabelle 12 angeführten Ratten erhielten die Tiere eine aus gewaschenem Öl, Pferdefleisch und Brot zusammengesetzte Kost, der immer ein wenig Citronensaft (Vitamine!) zugesetzt worden war. Der Mineralgehalt dieser Diät war, wie der Aschenrückstand zeigte, ein minimaler. Je eine Gruppe dieser Tiere erhielt während einer Periode von 20 Tagen zu dieser Kost täglich 0,20 g NaHCO_3 , 0,23 g KHCO_3 , und 0,23 g CaCO_3 (also äquimolekulare Gaben) zugesetzt.

Bei den in Tabelle 13 erwähnten Tieren wurde den Ratten eine aus gekochtem Pferdefleisch, bzw. Semmeln, bzw. Speck zusammengesetzte Diät der ebenfalls Citronensaft beigelegt war, verabreicht. Daneben erhielten die Tiere Wasser in beliebiger Menge.

Chemische Methoden. Bei den Bilanzversuchen sind wir in der Weise vorgegangen, daß wir, abgesehen von den Calorienzahlen, die wir den Tabellen von SCHALL-HEISLER entnahmen, sämtliche zugeführte Nahrungsmittel auf ihren N, Na, K, Ca, Cl und P-Gehalt untersuchten, da OEHME mit Recht ausführt, daß zu Anstellung genauerer Mineralbilanzen eine Tabellenrechnung unzulässig ist.

Die Veraschung der Nahrungsmittel und des Stuhles zur Analyse des Natrium, Kalium und Calcium wurde mit Salpetersäure durchgeführt, wobei wir zur Veraschung Quarzgefäße von bestimmter Form verwendeten, die durch Verhinderung des Abspritzens bei der Veraschung und durch die Möglichkeit, Salpetersäure selbsttätig zutröpfeln zu lassen, viel Arbeit und Zeit ersparen (KAUNITZ). Nach Vollendung der Veraschung wurde der Rückstand von etwa 5 g organischen Material in 5—10 Tropfen 25%iger Salzsäure unter gelindem

Erwärmen gelöst und quantitativ in ein 50 ccm fassendes Meßkölbchen überführt. Davon wurden aliquote Teile der Untersuchung zugeführt.

Die einzelnen Analysen erfolgten nach folgenden Methoden. Für die Bestimmung des Kali wurde je nach der zu erwartenden Menge 0,5—1,0 ccm der salzsauren Lösung durch Zusatz einer gleich großen Menge einer 50%igen Natriumnitritlösung neutralisiert, eine halbe Stunde stehen gelassen und dann in der von RAPAPPORT angegebenen Modifikation der Methode von KRAMER und TISDALL bestimmt.

Zur Bestimmung des Calciums wurde je nach dem zu erwartenden Calciumgehalt 0,5—5,0 ccm der salzsauren Lösung gegen Phenolphthalein mit konzentriertem Ammoniak und 50%iger Essigsäure neutralisiert und darauf ebenfalls in der Modifikation von RAPAPPORT nach KRAMER und TISDALL bestimmt.

Das Natrium wurde im wesentlichen nach der Methode von FÖLLING bestimmt. Wir gingen dabei in der Weise vor, daß wir 5 ccm der salzsauren Lösung (oder entsprechende andere Mengen) in ein 10 ccm Meßkölbchen überführten, gegen Phenolphthalein mit Ammoniak und Essigsäure neutralisierten und mit dem Uranylacetatreagens auf 10 ccm auffüllten. Nach 10 Min. langem Stehen und Filtration wurde ein aliquoter Teil in Zentrifugenröhrchen überführt, mit Uranylacetat-Zinklösung und Alkohol gefällt, über Nacht im Eiskasten stehen gelassen, am nächsten Morgen 15 Min. lang zentrifugiert, 3mal mit Alkohol nachgewaschen, zum Schluß neuerlich zentrifugiert, abgesaugt, der Niederschlag in heißem destillierten Wasser gelöst und gegen Phenolphthalein mit n/50-Natronlauge titriert. Die Erprobung dieser Modifikation der FÖLLINGschen Methode nahm Frau Dr. ERNA WEISS vor, der wir ebenso wie Frau STELLA MEISELS, Dr. LISBETH v. REUSS, Mag. pharm. FRIEDA SCHERF und Dr. MINA STEIN auch an dieser Stelle für die Hilfe, die sie uns gewährten, bestens danken. Das Chlor in den Organen wurde im Prinzip nach der Methode von RUSZNYÁK bestimmt. Im Blut und in der Milch erfolgte die Bestimmung nach RAPAPPORT.

Die Bestimmung des Phosphors erfolgte in der Weise, daß wir in die oben beschriebenen Veraschkungskölbchen etwa 2 g Substanz einwogen und diese in einem Sandbad von 200° Temperatur mit Perhydrol und Salpetersäure veraschten. Der Rückstand wurde in einigen Tropfen Schwefelsäure gelöst, auf 25 ccm aufgefüllt und ein aliquoter Teil mit der Methode von EMBDEN, in der Modifikation von MYRRBAECK und ROCHE bestimmt, die im wesentlichen darin besteht, daß der Phosphor als Strychninmolybdat gefällt wird.

Die Bestimmung des N im Stuhl, in den Organen und den Lebensmitteln erfolgte nach Veraschung mit Schwefelsäure und Kupfersulfat im Apparat von PARNAS und WAGNER. Im Harn, im Blut und in der Milch erfolgte die N-Bestimmung nach RAPAPPORT.

Die Bestimmung der Harnsäure im Harn erfolgte nach BENEDIKT. Bei sämtlichen übrigen Methoden haben wir uns, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, an die von RAPAPPORT in der Monographie „Mikrochemie des Blutes“ empfohlenen gehalten.

VII. Enuresis nocturna et diurna¹. (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie).

Von

FRTZ TIEMANN - München.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		324—326
Einleitung an Hand von verschiedenen Einteilungsversuchen		326—328
Literaturübersicht zur Darstellung der bisherigen Theorien über die Ätiologie der Enuresis		328—332
Anatomie der Blase		332
Blasennerven, Rückenmarksbahnen und Blasenzentren		333—335
Symptomatologie der Enuresis, Rückschlüsse auf die Ätiologie		335—373
Erkrankung von männlichem und weiblichem Geschlecht S. 339. — Erkrank- kung verschiedener Lebensalter S. 339. — Enuresis persistens, rezidiva, acqui- sita S. 339. — Rasse und Enuresis S. 340. — Soziale Schichtung, Umwelt- einflüsse usw. S. 340. — Familienerkrankung, Vererbbarkeit S. 341—343.		
Lokale Symptome		
Spina bifida occulta		343—347
Blasenerkrankungen, Reflexe und Reizerscheinungen, Urinzusammensetzung		347—349
Anatomische Veränderungen und Funktionsstörungen der Blase		349—352
Funktionsproben, Druckmessungen der Blase		352—354
Normurie, Pollakisurie		355
Allgemeinsymptome		
Schlafftiefe, Einschlafzeit		355—356
Einnäßzeit		356—357
Intelligenz, psychisches Verhalten.		357—358
Pharmakologische Untersuchungen		359—360
Art der Urinentleerung		360
Menge des beim Einnässen entleerten Urins		361—364
Wasserstoffwechsel, Ausscheidungstypus, Nykturie		364—367
Polyurie		367—369
Tachyurie und überschießende Ausscheidung		369—370
Extrarenale Wasserabgabe		371—373
Schlußbetrachtung		373—376
Therapie der Enuresis		376—385
Suggestive Behandlungsmethoden		376—379
Hypnose. — Einfache psychische Beeinflussung. — Schmerzverursachende Erziehungsmethoden. — Operationen, Scheinoperationen. — Psychoanalyse nach FREUD.		
Lokale Behandlungsmethoden		379—380
Massage. — Bäder. — Elektrische Behandlung. — Röntgenbehandlung.		

¹ Aus der 2. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Professor Dr. A. SCHITTENHELM).

	Seite
Medikamente	380—382
Strychninum nitricum. — Ergotin. — Atropinum sulfuricum. — Antypirin.	
Hormonpräparate.	
Diätetische Maßnahmen	382
Eigene Therapie	382—383

Literatur.

- ADLER, A.: Studie über die Minderwertigkeit von Organen. (Kriminelle Anthropologie.) Wien 1907.
- BABINSKI, J. et BOISSEAU: Incontinance d'urine par la ponction lombaise. Progrès méd. **1904**, No 19.
- BECHTEREW, W. v.: Kleinhirn, Mittelhirn, Zwischenhirn und subkortikale Ganglien. Funktionen des Nervensystems, Bd. 2. Jena 1909.
- BÉRARD et PATEL: Traumatisme ancien du pied, troubles trophiques consécutif par névrite traumatique du tibial postérieur. Lyon méd. **1903**, 1045 (Sitzgsber.).
- BILLAUD, CH.: Incontinence d'urine et ponction Combaisse. Gaz. méd. Nantes **1909**, No 15, 281—290.
- BLUM, V.: Kriegserfahrungen über Erkältungskrankheiten der Harnorgane. Wien. klin. Wschr. **1915 II**, 1253.
- Kriegserfahrungen über Harninkontinenz der Soldaten. Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1029, 1074.
- Zur Theorie des Residualharnes. Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1226.
- Vorschlag zur Behandlung der Harninkontinenz der Soldaten. Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1581.
- BOURDON: Hypnotisme et Suggestion. Importance de l'hypnot. exper. Rev. Hypn. **1901**. Ref. Revue neur. **1900**, No 4, 219.
- BÜRGER, M.: Die Ödemkrankheit. Erg. inn. Med. **18**, 189—238 (1920).
- CANTAS, M.: Traitement de l'incontinence essentielle nocterne d'urine par la méthode epidurale. Presse méd. **1904**, No 79, 627.
- CATHÉLIN: Les inject. epidur. Paris 1902. Rev. mens des malad. de l'ent., 1902. Presse méd. **1904**. Amm. Org. gen. urin. 1.
- CHROMETZKA, FR.: Chemische und physiologische Befunde bei Neurosen. Z. exper. Med. **80**, 444.
- COLLIN, A.: Procédés de recherches de la résistance à la fatigue chez l'enfant. Gaz. Hôp. **1911**, No 69, 1061.
- Contribution à l'étude de l'enurésie dite essentielle. Le type infantile prologé. Gaz. Hôp. **1911**, No 136, 1947.
- COMBY, I.: IV. Nouveaux cas de mongolisme infantile. Arch. Méd. Enf. **10**, 1—20 (1907).
- DENNIG, H.: Innervation der Harnblase. Monographien Neur. **1926**, H. 45.
- DURAND, R.: La Methode des injections epidurales par voie sacrée. Thèse de Paris **1902**. Inject. epidur. Paris 1902.
- EGYEDI, D.: Das Unvermögen des Harnhaltens aus Gesichtspunkten der Diensttauglichkeit. Wien. klin. Wschr. **1917 II**, 1089—1092.
- FISCHER, J. F.: Die durch adenoide Vegetationen direkt hervorgerufenen Symptome, Folgekrankheiten und Komplikationen. Arch. Ohrenheilk. **62**, 186 (1904).
- FRANKL-HOCHWART, L. v. u. O. ZUCKERKANDL: Die nervösen Erkrankungen der Harnröhre und der Blase. Handbuch der Urologie von A. v. FRISCH u. O. ZUCKERKANDL. Wien 1904; 2. Aufl., 1907.
- FUCHS, A. u. S. GROSS: Incontinentia vesicae und Enuresis nocturna bei Soldaten. Wien. med. Wschr. **1916 II**, 1483.
- FÜRSTENHEIM, W.: Enuresis nocturna infantum. Ther. Mh., Jan. **1908**, 9.
- HACKLÄNDER, FRIED.: Zur Psychotherapie der Enuresis nocturna. Diss. München 1905.
- HESSE, E.: Die Bewertung der epiduralen Injection bei Enuresis nocturna. Münch. med. Wschr. **1918 I**, 130.
- JABOULAY: Résultat éloigné d'une rachiquinisation pour cystolyse. Sitzgsber. Soc. méd. Hôsp. Lyon **1902**, 406.

- JANKE: Röntgenbefunde bei Bettnässern. Weitere Beiträge zur Erbllichkeit der Spina bifida. *Z. Nervenheilk.* **55**, 334—347 (1916).
- JULIUSBERG, FR. u. K. STETTER: Über nervöse Blasenstörungen bei Soldaten. *Berl. klin. Wschr.* **1917 I**, 256.
- KAPFAMMER, GG.: Die Enuresis und ihre Behandlung mittels epiduraler Injectionen. *Wien. klin. Wschr.* **1903 II**, 849—854, 879—883.
- KARPLUS, J. P. u. A. KREIDL: Gehirn und Sympathicus. I. Zwischenhirn und Hals-sympathicus. *Pflügers Arch.* **129**, 138—144.
- — II. Sympathicuszentrum im Zwischenhirn. *Pflügers Arch.* **135**, 401—416.
- — III. Sympathicusleitung im Gehirn und Halsmark. *Pflügers Arch.* **143**, 109—127.
- — IV. Gehirn und Sympathicus. *Pflügers Arch.* **171**, 192—200.
- KAUFMANN: Die Behandlung der Enuresis nocturna. *Handbuch von PENTZOLD-STINTZING*, Bd. 7. *Dtsch. med. Presse* **1908**, Nr 3, 17.
- KLOTZ, M.: Therapeutisches zur Behandlung der Enuresis der Incontinentia und der Pyelitis. *Berl. klin. Wschr.* **1911 I**, 801—802.
- LANGE, V.: Die Enuresis der Kinder als ein neuropathisches, von den adenoiden Vegetationen unabhängiges Leiden betrachtet. *Wien. med. Presse* **1905**, Nr 52, 2545.
- MATTAUSCHEK, E.: Über Enuresis. *Wien. med. Wschr.* **1909 II**, 2153.
- MÜLLER, L. R.: Über nervöse Blasenstörungen im Kriege. *Münch. med. Wschr.* **1918 I**, 755.
- NESNERA, E. v.: Die suggestive Therapie der Incontinentia urinae und Enuresis nocturna an Soldaten. *Wien. klin. Wschr.* **1918 I**, 518—519, 545—547.
- NETER, E.: Zur Frage der Enuresis nocturna im Kindesalter. *Med. Klin.* **1907 II**, 1169.
- NIKOLTOPULOS, N. B.: Seot. Fatigue as Causa of Nocturnal Enuresis in Children. *Arch. Méd. Enf.* **1910**.
- PAESSLER: *Ges. Natur- u. Heilk. Dresden.* 7. Sitzg 11. März 1916. Ref. 2. Enuresis beim Heere. *Münch. med. Wschr.* **1916**.
- PERITZ, G.: Enuresis nocturna und Spina bifida occulta (Myelodysplasie). *Dtsch. med. Wschr.* **1911 II**, 1256.
- PFISTER, H.: Die Enuresis nocturna und ähnliche Störungen in neuropathologischer Bewertung. *Mschr. Psychiatr.* **15**, 43 (1904).
- POLLAK, JUL.: Störungen der Harnentleerung im Felde. *Wien. med. Wschr.* **1918 I**, 831—837 (Vortrag).
- PRENDERGAST: Ein einfaches Heilmittel der Enuresis. *N. Y. med. J.* **64**, Nr 2 (1896).
- RENNER, A. u. L. LICHTWITZ: In Lebensnerven und Lebenstriebe. *Lehrbuch der inneren Medizin.* Lsg. von G. v. BERGMANN u. a.
- RIETSCHEL, H.: Die Kriegsenuresis und ihre Beziehungen zum Salz- und Kohlehydratstoffwechsel, nebst Bemerkungen über die Ödemkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1918 I**, 693—694 (Vortrag).
- ROHDE, GG. FR.: Beobachtung von reduzierenden Substanzen im Harn bei Enuresis der Kinder. *Berl. klin. Wschr.* **1893 II**, 1032.
- ROTHFELD, J.: Über die im Kriege erworbenen Blasenstörungen bei Soldaten. *Wien. klin. Wschr.* **1917 II**, 1377, 1409, 1442.
- ROTHSCHILD, A.: Zur Ätiologie der gegenwärtig weitverbreiteten Enuresis und Pollakurie. *Dtsch. med. Wschr.* **1918 I**, 292—294.
- SAUER, W.: Enuresis und Hypnose im Felde. *Münch. med. Wschr.* **1916 I**, 102.
- SCHARNKE: Enuresis und Spina bifida occulta. *Arch. f. Psychiatr.* **53**, H. 1, 43 (1914).
- SCHWARZ, O.: Versuch einer Analyse der Miktionsanomalien nach Erkältungen. *Wien. klin. Wschr.* **1915 II**, 1057.
- SCHWONER, J.: Zur militärärztlichen Konstatierung der sog. Blasenleiden. 4. Demonstrationsabend im G. Spital Nr. 2 in Wien. *Wien. klin. Wschr.* **1916 II**, 1093.
- SPIEGEL, E. A. u. J. M. PHERSON: Beiträge zum Studium des vegetativen Nervensystems. VIII. Mitt. Die spinale Blasenbahn. *Pflügers Arch.* **208**, 570.
- STAWIANICEK, F., J. ROTHFELD u. S. SUMEGIE: Über das Verhalten des intravesicalen Druckes bei Harnblasenstörungen nach Erkältung. *Wien. klin. Wschr.* **1918 I**, 666—670.
- STERN, R.: Familiäre Enuresis nocturna. *Wien. klin. Rdsch.* **1905**, Nr 22, 381.
- STIEFLER, G. u. R. VOLK: Über Störung der Harnentleerung infolge Erkältung. *Wien. klin. Wschr.* **1915 II**.

- THEMICH, M.: Über Enuresis im Kindesalter (Vortrag). PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 2. Aufl. Berl. klin. Wschr. **1901 II**, 808.
- TREMBUR, F.: Neuere, insbesondere röntgenologische und cystoskopische Befunde bei erwachsenen Enuresis-nocturna-Kranken. Med. Klin. **1913 II**, 1494.
- ULLMANN, K.: Über Enuresis militarum. Wien. klin. Wschr. **1916 II**, 1193, 1241, 1273.
- VOISIN, J.: Le pronostic de l'idiotie. Rev. hypnot. **22**, 177 (1908/09).
- WEITZ, W. u. O. GOETZ: Über die Pathologie der Enuresis. Med. Klin. **1918 II**, 729.
- ZAPPERT, J.: Enuresis. Erg. inn. Med. **18**, 109—188 (1920).
- ZEISL, M. v.: Über die Innervation der Blase. Pflügers Arch. **53**, 560—575 (1893).
— Weitere Untersuchungen über die Innervation der Blase und der Harnröhre. Pflügers Arch. **89**, 605—612 (1902).
- ZONDEK, H.: Die gehäuft auftretende periodische Poly- und Pollakisurie. Berl. klin. Wschr. **1918 I**, 502.
- ZUCKERKANDL, O. u. v. FRANKE-HOCHWART: Die nervösen Erkrankungen der Blase. NOTH-NAGELS Handbuch, Bd. 19. 1906.
- ZUELZER, G.: Reizung des Nervus pudendus (Neuralgie). Berl. klin. Wschr. **1915 II**, 1260.

Einleitung an Hand von verschiedenen Einteilungsversuchen.

Die vorliegende Abhandlung über Enuresis hat zur Aufgabe, das Krankheitsbild weiten Kreisen des Ärztstandes näher zu bringen. Daß diese Erkrankung in Lehrbüchern der Medizin und insbesondere die mit dieser Erkrankung behafteten Patienten in der Praxis bisher stiefmütterlich behandelt wurden, unterliegt keinem Zweifel, obwohl diese Erkrankung durchaus nicht selten ist und obwohl sie in verschiedenen Lebensaltern und in allen Schichten der Bevölkerung beobachtet werden kann. Sie ist keine Erkrankung nur „der armen Leute“, wie vielfach geglaubt wird. Und wenn sie es wäre, ist das nur ein Grund mehr, helfend und beratend einzugreifen. — An dieser Uninteressiertheit der Erkrankung gegenüber sind zum Teil die verworrenen Vorstellungen über die Art der Erkrankung, zum Teil auch die Schwierigkeiten der Therapie schuld. Um hier klärend und anregend zugleich zu wirken, ist es zweckmäßig, alles bisherige Schrifttum, soweit es für die Erkrankung von Bedeutung ist, kritisch zusammenzustellen, weiterhin die Ergebnisse eigener Untersuchungen, die seit 1930 sich angehäuft haben, mitzuteilen; ich hoffe, daß sowohl Kliniker wie Praktiker einsehen werden, daß die Enuresis erstens keine „langweilige“ Erkrankung ist, und zweitens die Therapie doch manches erreichen kann.

Da sich bei der Besprechung des Krankheitsbildes immer die Frage nach einer Erkrankung der Blase bzw. Funktionsstörung dieses Organes zuerst aufdrängt, ist es zweckmäßig, die bisherigen Einteilungsversuche der Störungen der Blasentätigkeit an den Anfang zu stellen. Es lassen sich dabei zwei Gruppen feststellen, die von verschiedenen Gesichtspunkten aus die Erkrankungen betrachten. Eine Gruppe teilt nach rein symptomatischen Gesichtspunkten ein, eine andere nach ätiologischen Faktoren. Oft gehen in demselben Schema beide Betrachtungsweisen durcheinander. Jede dieser Einteilungen hat ihre Vorzüge und Nachteile, keine befriedigt restlos. Das kann bei der Kompliziertheit des Krankheitsbildes nicht verwundern, insbesondere dann nicht, wenn Grenzgebiete in dem Einteilungsschema mit untergebracht sind, um es möglichst vollständig zu gestalten.

VON FRANKL-HOCHWART hat die nervösen Blasenstörungen in seiner Monographie folgendermaßen eingeteilt:

- I. Sensible Anomalien. A. Schmerzen. B. Anomalien des Harndranges.
 a) Steigerung; b) Herabsetzung.
 II. Dysurie. A. Sphincterkrampf. B. Blasenlähmung.
 III. Harnretention.
 IV. Nervöse Inkontinenz.

In dieser Einteilung sind in kurzer, knapper Form die auf organischer oder funktioneller Basis entstandenen nervösen Störungen eingeordnet. Die Enuresis hat Berücksichtigung gefunden unter Gruppe IV im allgemeinen oder, wenn bestimmte Formen der Enuresis gemeint sind, unter I B a, eventuell unter II B, seltene Formen sogar unter III. — Diese Einteilung wird als Überblick über die möglichen Blasenstörungen ihren Wert behalten, und sie ist wegen ihrer Ausführlichkeit auch an den Anfang gestellt worden. Sie erinnert, obwohl sie vorwiegend nach symptomatischen Gesichtspunkten gewählt ist, daran, daß Blasenfunktionsstörungen Teilerscheinungen spinaler oder cerebraler Erkrankungen sein können, daß sie Ausdrucksform einer lokalen Veränderung der Blase und endlich sog. neurotischer Veranlagung oder Einstellung des Kranken sein können. In dem Schema liegt die Anregung zur ätiologischen Betrachtung. — Folgt man den weiteren Ausführungen von FRANKL-HOCHWARTS in seiner Arbeit, so ist daran festzuhalten, daß eine Enuresis erst dann diagnostiziert werden darf, wenn die vorliegende Blasenstörung nicht Teilerscheinung einer organischen Blasenveränderung ist und nachweisbare Erscheinungen einer organischen Erkrankung des Nervensystems (Rückenmark und Gehirn) fehlen. Dieser scharfen Definition der Enuresis als nichtorganischer Erkrankung haben sich später viele Autoren angeschlossen: ZUCKERKANDL, PFISTER, TRÖMMER, ULLMANN, ZAPPERT u. a. Wohl alle Kinderkliniker teilen heute diesen Standpunkt. Inwieweit er heute noch trotz vieler Angriffe (FUCHS u. a.) aufrechtzuerhalten ist, wird später zu besprechen sein.

Andere Einteilungen sind während der Kriegszeit entstanden, als das Ansteigen der Blasenfunktionsstörungen infolge der Kriegseinwirkungen die Ärzte zwang, sich mit dem Krankheitsbild auseinanderzusetzen. Die ausge dehnteste und wohl auch beste aus dieser Zeit ist von STIEFLER und VOLK angegeben.

A. Pollakisurie. 1. Reine Pollakisurie. 2. Pollakisurie mit falscher Inkontinenz. 3. Pollakisurie als Rezidiv früher bestandener Störungen der Blasen-tätigkeit.

B. Enuresis. 1. Reine Enuresis. 2. Enuresis und Pollakisurie. 3. Enuresis als Rezidiv. 4. Originäre und Spätenuresis.

C. Dysurie. 1. Reine Dysurie. 2. Dysurie bei Tabes dorsalis.

In diesem Schema ist die Enuresis bereits in verschiedene Formen unterteilt. Diese Unterteilung hat sich als nützlich erwiesen, da die Erkrankung sowohl bezüglich ihres Beginnes in verschiedenen Lebensaltern, als auch in ihrer Verlaufsform und in ihren Einzelsymptomen sehr verschiedenartig erscheinen kann. Hier taucht die Frage auf, ob diese verschiedenen Formen der Enuresis auch eine verschiedene Ursache haben, wie es in der Kriegszeit zumeist angenommen wurde. Das von MÜLLER aufgestellte Schema sucht eine Lösung zu bringen, indem es teilweise wenigstens die derzeitigen Ansichten über die Ursache der Erkrankung mit anführt.

1. Enuresis infantilis persistens.
2. Enuresis infantilis recidiva.
3. Kriegsblasenstörungen bisher gesunder Individuen. a) Enuresis nocturna refrigeratoria. b) Pollakisuria diurna ex frigore. c) Enuresis diurna.

MUNK, SCHWONER, POLLAK, JULIUSBERG und STETTER bringen ebenfalls besondere Einteilungsversuche der Blasenstörungen unter dem Eindruck ihrer Kriegserfahrungen, ohne aber wesentliche neue Gesichtspunkte anführen zu können.

Aus diesen Ausführungen ist zu ersehen, daß die Enuresis in recht verschiedenen Formen auftreten kann. Es liegt die unbewußte, bei der echten Enuresis unbeabsichtigte Entleerung größerer oder kleinerer Harnmengen als Hauptsymptom vor

nur in der Nacht (Enuresis nocturna), nur am Tage (Enuresis diurna), am Tage und in der Nacht (Enuresis diurna et nocturna);

ohne Pollakisurie, mit Pollakisurie;

im Kindesalter, in der Pubertät, seltener auch später.

ZAPPERT versucht in seiner Abhandlung die Enuresis nach folgenden in der Literatur als Ursache angeschuldigten Erscheinungen zu besprechen und kommt zu folgender Einteilung:

1. Veränderungen der Blase oder des Genitalapparates.
2. Funktionelle Störungen im Verhalten der Blasenmuskulatur.
3. Stoffwechsel- und anderweitige Allgemeinerkrankungen.
4. Organische Veränderungen des Nervensystems.
5. Funktionelle Störungen im Bereiche des Nervensystems.

Wie man aus dieser Aufstellung ersieht, ist wohl keine Erkrankung, die mit der Blase in irgendeinem Zusammenhang stehen könnte, nicht schon gelegentlich als Ursache der Enuresis angesprochen worden. Aus Gelegenheitsbeobachtungen an Kranken, aus Einzelsymptomen sind Rückschlüsse gezogen worden, die weit über ihre Beweiskraft hinausgingen. Daher rühren die großen Widersprüche in der Literatur, die dann dazu geführt haben, daß letzten Endes sich jeder seine eigene Meinung gebildet hat. — Eine kritische Übersicht über die Literatur, die nur die am meisten vertretenen Meinungen wiedergeben kann und auch diese nur in ihren wesentlichen Punkten, wird zweckmäßig sein.

Literaturübersicht zur Darstellung der bisherigen Theorien über die Ätiologie der Enuresis.

Als Enuresis bezeichnet die Literatur im Anschluß an VON FRANKL-HOCHWART, ZUCKERKANDL u. a. die unbeabsichtigte, unbewußte Entleerung von Harnmengen, die sich vorwiegend während des Schlafes einstellt, aber auch bei Tage beobachtet wird. Organische Erkrankungen des Nervensystems oder des Urogenitalsystems fehlen bei der Enuresis. — So scharf umrissen diese Definition erscheint, so hat es doch nicht an Versuchen gefehlt, entweder irgendwelche Erkrankungen oder Abnormitäten des Nervensystems oder auch des Urogenitalsystems zur Erklärung dieses Leidens heranzuziehen. Die meisten dieser Theorien sind unbewiesen geblieben und wenn eine Theorie einmal bewiesen erschien, hat sich später die Beweisführung als ungenügend herausgestellt. Irgendwelche sicheren Vorstellungen über das Zustandekommen dieser Erkrankung bestehen

daher heute noch nicht. In letzter Zeit spricht man viel von einer Neurose, ohne aber diesen Begriff für diesen Spezialfall näher zu definieren oder gar zu beweisen.

Aus der älteren Literatur seien folgende Vorstellungen angeführt: die weitaus größte Gruppe der Autoren vertrat früher den Standpunkt, daß funktionelle Störungen des Zentralnervensystems vorliegen müßten. Meist herrschte die Meinung vor, daß die Rückenmarksbahnen — und nur diese — auf einer kindlichen Entwicklungsstufe stehen geblieben seien, während der übrige Körper sich weiter entwickelt hätte; das Bettnässen wäre also eine auch im erwachsenen Organismus noch bestehenbleibende kindliche Funktion. COLLIN spricht von dem Bestehenbleiben der kindlichen Reflexerregbarkeit der Blase. TRÖMMER und GENONVILLE meinen etwas Ähnliches und sprechen von einem „Type infantile prolongué“. PFISTER vertritt eindeutig den Standpunkt, daß die Enuresis als Stigma einer hereditären Neuropathie anzusehen sei, ohne daß man sonst Anhaltspunkte für eine besondere hysterische oder neurasthenische Komponente bei dem Patienten feststellen könne. Entwicklungsstörungen in den großen Bahnen, die die Blase und ihren sympathischen Apparat mit dem Gehirn verbinden und davon abhängig machen, seien die eigentliche Ursache des Bettnässens. — Im wesentlichen gehen die Autoren spekulativ vor. Irgendwelche exakten Unterlagen für ihre Meinung sind nicht beigebracht worden. Immerhin schließen sich spätere Arbeiten, die mit genauer Untersuchungsmethodik ausgeführt wurden, wenn auch nur lose, an ihre Gedankengänge an, nämlich diejenigen, die aus dem Auffinden von Degenerationssymptomen an anderen Körperteilen eine Minderwertigkeit auch des Nervensystems folgern wollten. Hier ist vor allem die ausführliche Arbeit von ULLMANN zu erwähnen, der zeigen konnte, daß Degenerationssymptome bei Bettnässern gar nicht selten sind. Vorwiegend Deformitäten des Schädels, ferner die lokale „Minderwertigkeit“ der Lendenwirbelsäule, die sich in einer Spina bifida occulta äußern kann, und zuletzt die bisweilen geringe intellektuelle Stufe der Kranken verwertet er für seine Ansicht.

Mag nun auch einiges an diesen Ansichten richtig sein, so kommen sie doch höchstens für eine relativ kleine Gruppe von Enuresispatienten in Betracht, die durchgehend von Kindheit an bis zu höherem Lebensalter von dieser Erkrankung befallen ist. Nicht zu erklären sind damit die Erkrankungen, die sich erst in der Pubertät entwickeln oder auch diejenigen, die jahrelang verschwinden können, um späterhin wieder für eine längere Zeit zu bestehen und endlich ganz auszuheilen. Wenn z. B. bei einem Patienten die Enuresis bis zum 6. Lebensjahr besteht, 10 oder 12 Jahre ausbleibt, dann wieder einige Jahre besteht, so ist das nicht mit einer ungenügenden Ausbildung der Nervenbahnen und Stehenbleiben auf kindlicher Stufe zu erklären. Derartige gar nicht so seltene Zeitverhältnisse bei dem Kommen und Gehen der Erkrankung legen die Parallele zur Epilepsie nahe, für die zwar funktionelle Veränderungen des Zentralnervensystems — angeboren oder erworben — postuliert werden müssen, die aber doch niemals irgendwie mit einem kindlichen Typus in Verbindung gebracht werden können.

Eine andere Gruppe von Arbeiten leitet über zu der Annahme, daß die Enuresis eine psychisch bedingte Störung sei, die hervorgerufen sei teils durch schlechte Erziehung (FÜRSTENHEIM, HERMANN u. a.), teils dadurch, daß die

Patienten zuviel an die Harnentleerung denken (JANET u. a.), ferner dadurch, daß sich nach anfänglich zufälligen Entleerungsstörungen ein Bedingungsreflex einstellen sollte (THOMSEN u. a.). Auch als rein hysterischer Symptomenkomplex ist das Leiden angesprochen worden, vorwiegend unter dem Eindruck, daß das Leiden durch Hypnose günstig (in einem Teil der Fälle) zu beeinflussen ist (THIEMIG u. a.). PFISTER und HEUBNER lehnen die hysterische Natur des Leidens ab, wobei besonders darauf verwiesen wird, daß ja nicht jede, durch Hypnose beeinflussbare Erkrankung als Hysterie anzusprechen sei, daß das Auftreten des Einnässens im tiefsten Schläfe dagegen spräche und endlich, daß ein bestimmter Prozentsatz der Hypnose gegenüber refraktär sei. ZAPPERT trifft wohl das Richtige, wenn er sagt, daß fast alles gegen die hysterische Natur der Enuresis spricht, daß man die Enuresis in die derzeit gültigen Hysteriebegriffe nicht einreihen kann, „und man tut besser, das Leiden von der Hysterie abzugrenzen, als ihm zuliebe die Hysterieauffassung umzuändern“.

Wie man aus diesen Literaturangaben ersieht, ist die nervöse oder allgemeiner gesagt psychische Komponente häufig stark in den Vordergrund geschoben worden unter Nichtbeachtung aller übrigen Symptome. Von der Auffassung des Leidens als Hysterie bis zur Erklärung als Simulation ist nur ein kleiner Schritt, der auch tatsächlich in der Kriegszeit vollzogen wurde. Mag es nun hier und da vorkommen, daß die Enuresis simuliert wird oder daß sie als hysterischer Komplex auftritt, häufig wird das nicht sein, eher seltener als bei anderen Erkrankungen, da die Enuresis viel zu unbequem und unangenehm ist und unter den Mitmenschen eher Abscheu als Mitleid erregt. Daß das vorhandene Leiden psychisch beeinflussbar sein kann in seiner Dauer und Intensität — dafür sprechen manche Beobachtungen, so das manchmal endemische Auftreten in Pensionaten oder bei manchen Truppenteilen, wobei hauptsächlich die Personen wieder erkranken, die bereits früher einmal eine Enuresis gehabt haben (Enuresis recidiva). Doch kommen bei diesem gehäuften Auftreten, wie z. B. während der Kriegszeit noch sicher andere Faktoren hinzu, z. B. hochgradige Anstrengungen, Abkühlungen, Unterernährung oder falsche Ernährung. Das muß jedoch immer wieder betont werden, daß derartige endemische Erkrankungen selten sind. Die meisten Enuriker sind als Einzelpersonen in der Familie oder Gesellschaft erkrankt. Damit ist bewiesen, daß der „schlechte Einfluß des Nebenmannes“ nicht stattgefunden haben kann. Daß das Leiden bei einem bisher völlig Gesunden „psychisch“ ausgelöst werden kann, ist einwandfrei nicht erwiesen, aber bei der Art der der Enuresis zugrunde liegenden Störungen ist es gut vorstellbar, daß das bereits latent — oder manifest — vorhandene Leiden psychisch beeinflussbar ist (s. hierzu S. 357).

Die bekannteste Hypothese über die Ätiologie der Enuresis wendet sich ab von der anfangs wiedergegebenen Definition, daß organische Veränderungen der Blase oder des Nervensystems fehlen. Sie ist besonders von FUCHS vertreten worden und findet sich z. B. in den meisten Lehrbüchern der Chirurgie und inneren Medizin aufgeführt, häufig sogar als einzige. Die Kinderkliniker verhalten sich jedoch durchweg ablehnend gegen sie. Diese Hypothese versucht als Ursache einen bei bestimmten Patienten möglicherweise vorhandenen organischen Befund des unteren Rückenmarksabschnittes heranzuziehen. Die Spina bifida occulta, die in verschiedener Häufigkeit bei derartigen Krankheitszuständen angegeben wurde, soll mit einer Veränderung des Rückenmarkes zwangsläufig

einhergehen (Myelodysplasie), die als solche verantwortlich für die Entleerungsstörung der Blase sein soll, weil hierbei die zur Blase gehörigen Bahnen oder auch Zentren im Rückenmark (Lumbal- oder Sacralteil) geschädigt oder nicht ausgebildet sein sollen. Diese plausible Theorie wurde durch die ersten Nachuntersucher bestätigt, da auch sie in höherem Prozentsatz eine Spina bifida occulta bei der Enuresis fanden, späterhin wurde man auf Grund großer Reihenuntersuchungen vorsichtiger, da man in nur geringem Prozentsatz die Spina bifida bei Enuresis fand und andererseits häufiger eine Spina bifida ohne Enuresis. Heute wird diesem Befund kaum noch eine ätiologische Bedeutung zugemessen, die Spina bifida wird als eines neben anderen Degenerationszeichen gewertet (ULLMANN, ADLER u. a.), siehe hierzu S. 343—347.

Eine andere Gruppe von Arbeiten befaßt sich mit Veränderungen der Blase, in denen teils vollwertige, diagnostisch brauchbare Symptome, von anderen ursächliche Zusammenhänge gesehen wurden. So wurde die Trabekelblase (Muskelhypertrophie) zuerst als häufiges Begleitsymptom der Enuresis beschrieben (PEMBAUR, SCHAENKE, ULLMANN), während ROTHFELD, ferner ZAPPERT sie selten fanden. BLUM und später auch MÜLLER gaben die Kartenherz- oder auch Eichelblase als häufiges Blasensymptom der Enuresis an.

Die alte Frage der entzündlichen Veränderungen der Blase als Ursache der Enuresis erfährt, seitdem die Harn- und Blasenuntersuchungen häufiger und mit besseren Methoden als früher vorgenommen wurden, mehr und mehr Ablehnung. REY ging am weitesten mit der Behauptung, daß bei jeder Enuresis entzündliche Elemente im Urin aufzufinden seien. Nachuntersuchungen haben das nicht bestätigen können. ZAPPERT faßt die Ansichten aller Nachuntersucher dahingehend zusammen, daß entzündliche Erkrankungen der Blase und der Harnwege überhaupt in keinem ätiologischen Zusammenhang mit der Enuresis stehen dürften.

Weiterhin ist in der Besprechung der Pathogenese der Enuresis viel von Störungen der normalen Funktion der beiden Blasenmuskelgruppen (Sphincter und Detrusor) gesprochen worden, von deren Intaktheit und richtigen Einstellung aufeinander die geregelte Blasentätigkeit abhängt. Man nahm entweder eine angeborene Unterentwicklung oder eine relative Schwäche des Sphincter gegenüber dem *Musc. detrusor vesicae* an. GUYON kam auf Grund von Blasen Sondierungen, bei denen er einen auffallend geringen Widerstand fand, zu der Annahme der primären Sphincterschwäche. Auch bei dieser Theorie erfolgte anfangs Zustimmung, bis nach Untersuchungen von GUINON eher eine Überfunktion des Sphincter angenommen wurde. Die Theorie der Detrusorhypertonie gründet sich ursprünglich auf die Beobachtung, daß der Strahl bei nächtlichem Einnässen sehr stark sein kann. Diese Beobachtung wurde später umgedeutet als eine Hyperästhesie der Blasenschleimhaut (BOHN) oder auch als Übererregbarkeit des Detrusor gegenüber zunehmendem Füllungsgrad (DU PUL). ROTHFELD u. a. glauben, durch manometrische Messungen des Blaseninnendruckes einen direkten Nachweis für die Detrusorhypertonie, wenigstens bei der Kriegsforn der Enuresis, geliefert zu haben.

WEISS und GÖTZ haben bei ihren Druckmessungen in der Blase festgestellt, daß beim Enuriker eine Unterempfindung gegen den Füllungsdruck im Vergleich zum Normalen besteht. Die Druckwellen, die zwangsläufig bei gefüllter Blase auftreten, stellen sich beim Enuriker später als beim Normalen ein und werden

nicht oder nur undeutlich empfunden. Dementsprechend wird die Sphinkterkontraktion als Abwehr gegen die durch die Druckwellen eingeleitete Entleerung nicht oder verspätet eintreten.

Die beiden Autoren haben aus ihren Untersuchungen eine Anschauung über den möglichen Sitz dieser Empfindungsstörung nicht gebildet. Es bleibt offen, ob die Störung in der Blase selbst, im Rückenmark oder auch höher in den Zentren des Zwischenhirnes oder der Großhirnrinde sitzt.

Damit habe ich die wichtigsten Ansichten über die Art und Ursache der Enuresis aus der Literatur wiedergegeben. Andere, weniger wichtige habe ich übergangen, so z. B. die Ansichten über den Zusammenhang von Enuresis und Onanie und andere mehr. Man wird mir recht geben, wenn ich auf die Widersprüche, die die einzelnen Ansichten in sich selbst und gegenüber anderen haben, hinweise. Mit der einfachen Betrachtung der bereits bestehenden Theorien ist kein klares Bild über die Enuresis zu gewinnen. Wenn überhaupt eine Lösung dieser Probleme möglich sein kann, so nur über den mühsamen, aber sicher dankbaren Weg, von vorne anzufangen und selbst zu untersuchen, inwieweit die bisherigen Ansichten zutreffen. Denn wenn auch bisher die Ansichten sich vollständig zu widersprechen scheinen, sie brauchen nicht falsch zu sein, sondern können z. B. verschiedenen Entwicklungsstadien des Krankheitsbildes — graduell und vielleicht auch zeitlich gesehen — angehören. Vielleicht läßt sich doch eine Synthese vollziehen, die im einzelnen den früheren Untersuchern recht geben muß, im Gesamtbild aber ihre Rückschlüsse aus den Untersuchungen erweitern, verallgemeinern oder auch als falsch ablehnen muß.

Eigene Untersuchungen, die sich über mehr als fünf Jahre erstrecken und die durch die Mitarbeit vieler Kollegen aus der Praxis und den Kliniken erst vollständig wurden, haben diesen Weg beschritten. Im folgenden will ich sie wiedergeben im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen und hoffe damit einige Aufklärung zu bringen.

Alle Untersuchungen über die Enuresis laufen letzten Endes auf den Versuch hinaus, den Sitz der Erkrankung zu lokalisieren. Wie aus der Einleitung hervorgeht, wurde versucht, die Enuresis teils durch eine Mißbildung oder Erkrankung der Blase, teils durch eine Rückenmarkserkrankung oder auch angeborene Unterentwicklung der von und zum Gehirn ziehenden Bahnen zu erklären. Es ist zweckmäßig, an Hand einer kurzen Beschreibung der Anatomie sich die verschiedenen Möglichkeiten vor Augen zu halten.

Anatomie der Blase.

Aus mehreren Schichten glatter Muskulatur und der Schleimhaut setzt sich die Blasenwand zusammen. Beide sind durch eine locker gebaute Submucosa verbunden, die infolge ihrer Bauart eine ausgiebige Verschiebung gestattet. Nur im Bereiche des Trigonum vesicae (zwischen den Einmündungsstellen der Ureteren und dem Orificium urethrae internum gelegen) ist die Schleimhaut fest, unverschieblich mit der Muskulatur verbunden.

Die Schleimhaut der Blase ist ziemlich dick, bei entleerter Blase in Falten gelegen, die sich bei Füllung glätten. Es findet sich sog. Übergangsepithel, das sich aus mehreren Schichten verschieden geformter Zellen zusammensetzt. Die obere Zellreihe ist platt bis kubisch, die darunterliegenden hoch, keulenförmig, die unterste wiederum flach.

Die Muskulatur besteht aus glatten Muskelfasern, netzförmig verflochten in Bündeln oder größeren Strängen. Drei Schichten werden für gewöhnlich unterschieden nach ihrem Faserverlauf. Die äußere Schicht wird gebildet von in der Vorder- und Hinterwand längs verlaufenden Faserzügen, die sich nach dem Blasenscheitel fächerförmig ausbreiten (*Detrusor vesicae*); die mittlere Schicht verläuft hauptsächlich ringförmig, die innere netzförmig. Im Bereiche des Blasenhalses kommt es zu einer verstärkten, ringförmigen Anordnung der Muskulatur (*Sphincter vesicae internus*). Der *Sphincter externus* gehört nicht zu diesen Muskelzügen, sondern besteht aus quergestreifter Muskulatur.

Physiologie und Pathologie der Blasenerven, Rückenmarksbahnen und Blasenzentren.

In der Blasenwand finden sich Ganglienzellhaufen, die histologisch mit denen des Plexus renalis und der Herzganglienzellen übereinstimmen. Welche physiologische Bedeutung diese Zellen haben, ist nicht geklärt. Es wird angenommen, daß selbständige Bewegungen von diesen Zentren ausgelöst werden können. Tierversuche (ZEISEL, SCHULTZ, LEVANDOWSKI) haben ergeben, daß auch nach Durchschneidung aller zur Blase ziehenden Nerven eine gewisse Automatie der Blase nach anfänglicher Harnverhaltung eintritt. STÖHR behauptet allerdings, daß die Automatie der Blase auf einer besonderen Funktion der Muskelzellen beruhe.

Zu diesen Ganglienzellhaufen bzw. zu den Muskelfasern der Blase ziehen Nervenfasern vom Rückenmark aus. Zum Teil entspringen diese vom cerebrospinalen System, zum Teil vom Grenzstrang des Sympathicus. Die spinalen Nerven kommen aus den 2 oberen Lumbal- und 3 unteren Sacralsegmenten. Die sympathischen Nerven gehören zum Plexus hypogastricus. Die Fasern aus beiden Quellen vereinigen sich zum Plexus vesicalis am Blasenfundus und verzweigen sich von hier aus zu ihren Erfolgsorganen. — Reizung der spinalen Nerven bewirkt Ausstoßung des Urins infolge Zusammenziehung des *Detrusor* und gleichzeitiger Erschlaffung des *Sphincter*. Diese Nerven innervieren die Blase halbseitig. Die zum Hypogastricus gehörenden Nervenbahnen bewirken auf Reiz eine Verstärkung des Sphinctertonus, dem ein Nachlassen des *Detrusor*-tonus folgt; damit wird Harnverhaltung herbeigeführt. BASCH hat das als gekreuzte Innervation bezeichnet, die nach FELLNER auch für die Darminnervation zutrifft. Nach diesem Gesetz führt jeder Nerv für eine Muskelgruppe den fördernden, für die antagonistisch wirkende Muskelgruppe den Hemmungsnerv. Auf elektrische Reizung der zur Blase ziehenden Nerven spricht die Blasenmuskulatur erst nach längerer Latenzzeit an, eine Beobachtung, die darauf hinweist, daß vermutlich erst über die Ganglienzellen der Reiz zu den Erfolgsorganen gelangt.

Im unteren Sacralmark liegt ein sog. Blasenzentrum, das für die Blasenfunktion besondere Bedeutung besitzt. Bei Erkrankung dieses Zentrums kommt es zur Harnverhaltung (*Ischuria paradoxa*), der sich späterhin eine automatische Entleerung der Blase anschließt, die dem Empfindungsvermögen des Patienten nicht untersteht. Fraglich ist, ob die Nervenbahnen, die im unteren Sacralmark entspringen, den Zellhaufen angehören, die zwischen Vorder- und Hinterhorn gelegen sind. — Über dieses Zentrum gehen für die Blase wichtige Reflexbahnen. Bei Rückenmarksdurchschneidung oberhalb dieses Zentrums (Lumbal- oder

Brustmarkdurchschneidung) konnte im Tierversuch bei Reizung des Nervus ischiadicus Urinausstoßung beobachtet werden. Bei Querschnittsläsionen des Brustmarkes kommt es beim Menschen bereits auf Abduktion der Beine hin zur Urinausstoßung, ebenso auf Kälte und Wärmereize in den Beingebieten. Ist das Sacralmark zerstört, hört diese Reflexfunktion auf.

In dem zweiten, im oberen Lumbalmark gelegenen Blasenzentrum entspringen Fasern, zum Nervus hypogastricus gehörig. An der hinteren Fläche des Seitenhornes, hinüberziehend zum Hinterhorn, finden sich Ganglienzellen, die eventuell als Ursprungsgebiet dieses Nerven angesprochen werden können. Bei Erkrankung dieses Zentrums kann weder der Sphincter- noch der Detrusortonus geändert werden. Der Harndrang wird empfunden, aber die Harnentleerung kann nicht aufgehalten werden, Zustände, die eventuell bei multipler Sklerose zur Beobachtung kommen. Im Tierversuch läßt sich durch Schädigung des oberen Lumbalmarkes der Blasenverschluß schwächen, so daß die Tiere bei Bewegungen Urin verlieren, während bei Körperruhe der noch verbliebene Sphinctertonus ausreicht, um geringe automatische Blasenfunktionen sicherzustellen.

Über diese beiden Zentren verlaufen die zentripetalen und zentrifugalen Bahnen im Rückenmark, die zu weiterer Regulierung der Blasentätigkeit dienen. Hierbei handelt es sich um Bahnen, die mit der willkürlichen Regulierung der Harnentleerung nichts zu tun haben, sie gehören zum vegetativen System. Die willkürliche Beeinflussung primär des Sphincter externus, sekundär über besondere Reflexbahnen auch der glatten Blasenmuskulatur geht über den Nervus pudendus, der in seinem motorischen Teil in Zusammenhang mit den Pyramidenbahnen steht. — Wie die vegetativen Bahnen im einzelnen im Rückenmark verlaufen, ist nicht sichergestellt. Bekannt ist, daß nach den Untersuchungen von SPIEGER und PHERSON Hinter- und Vorderstrang für die Leitung nicht in Frage kommen. Bei Zerstörung des Seitenstranges sollen die Blasenkontraktionen schwächer werden, so daß in diesem Teil des Rückenmarkes eventuell die zentrifugale Bahn gesucht werden muß. DENNIG meint, daß die Bahnen aus den vorderen Rückenmarkswurzeln austreten, allerdings führt auch die Durchschneidung der hinteren Wurzeln zu einer Störung der Blasentätigkeit. Es kommt zu einer atonischen Blase bei deutlicher Störung der Blasenfunktion. Das von L. R. MÜLLER angegebene Schema mag diese komplizierten Verhältnisse erläutern.

Diese Bahnen, sowohl die vegetativen wie die motorischen, stehen mit dem Gehirn in Verbindung, die vegetativen mit dem Zwischenhirn, die motorischen mit der Großhirnrinde.

KLEIST verlegt das Großhirnrindenzentrum in den Bereich der vorderen Zentralwindung, während FÖRSTER einen Herd für die zentrale Blaseninnervation in den Lobulus paracentralis auf der Innenseite der Hemisphären, PFEIFFER dasselbe Zentrum in die motorische Region zwischen Bein- und Armzentrum verlegt. Klinische Beobachtungen von BECHTEREW und MISLAWSKI, FRIEDMANN u. a. bestätigen die Existenz dieses corticalen Blasenentrums, dessen Reizung die Ausstoßung des Urins veranlaßt. BRÜNING fand bei Schädigung der Hirnrinde in der Nähe des Beinzentriums Harnverhaltung. DENNIG äußert sich vorsichtiger in der Lokalisation des Blasenentrums, nimmt aber die Existenz eines solchen in der Rindenzone als sicher an. L. R. MÜLLER verweist darauf, daß unseres Wissens kein anderes inneres Organ eine derartige Lokalisation

auf der Hirnrinde hätte, daß dementsprechend in der Cortex ein eigentliches Blasenzentrum nicht existieren könne und die Blasenätigkeit von hier aus nur

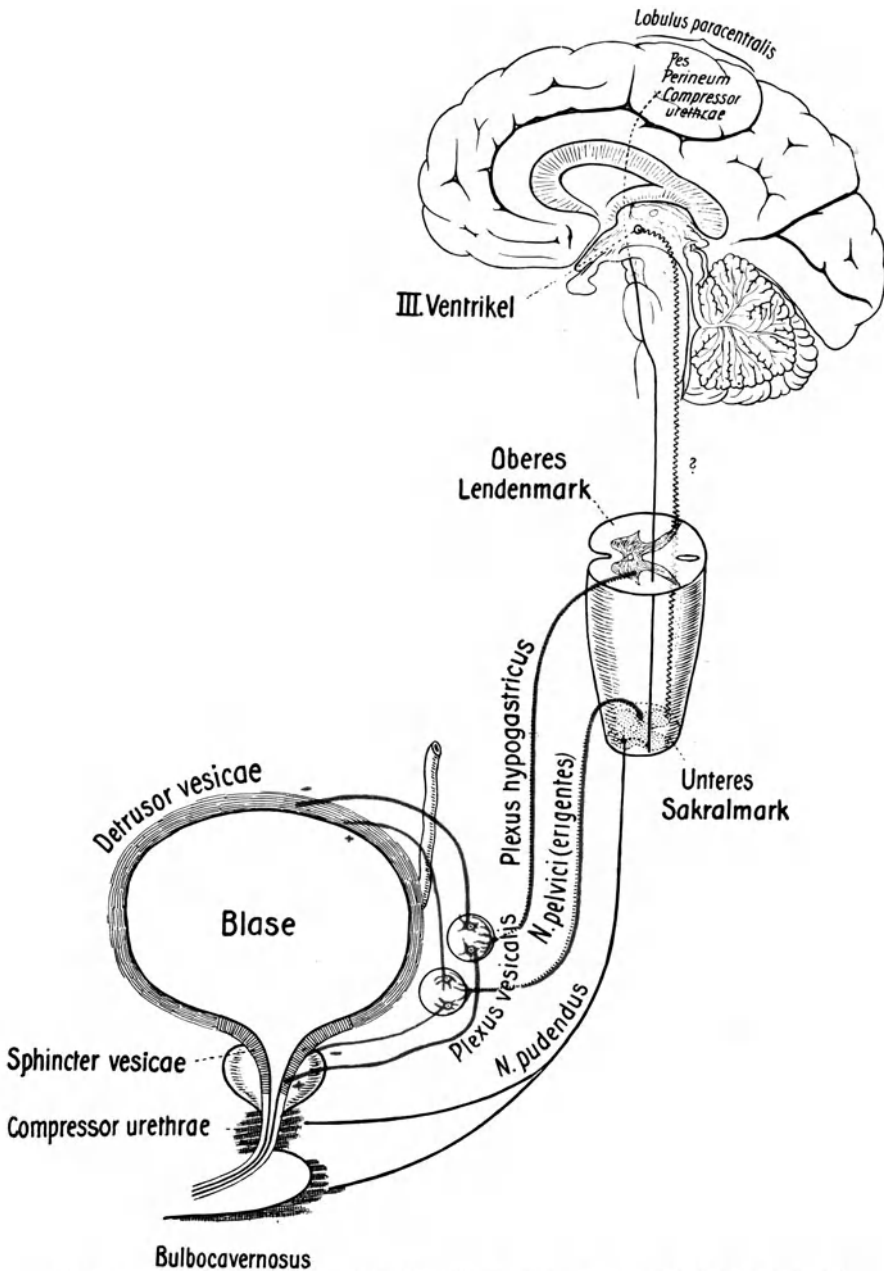


Abb. 1. Schema der Blaseninnervation. (Aus MÜLLER: Lebensnerven, 3. Aufl.) (Siehe Text.)

indirekt gesteuert sei, in dem Sinne, daß vegetative Funktionen von den verschiedensten Teilen der Hirnrinde her beeinflussbar seien. Er vermutet, daß die von der Hirnrinde ausgehende willkürliche Innervation der quergestreiften

Muskulatur am Blasenboden einen Reflex im vegetativen System auslöst, welcher die Harnausstößung zur Folge hat.

Neben diesem corticalen Blasenzentrum wird ein weiteres für die vegetativen Funktionen im Zwischenhirn, in der Tiefe der großen Stammganglien, speziell im Hypothalamus angenommen. Tierexperimentell ist diese Annahme durch KARPLUS und KREIDL bewiesen, welche bei Reizung der Zwischenhirnbasis

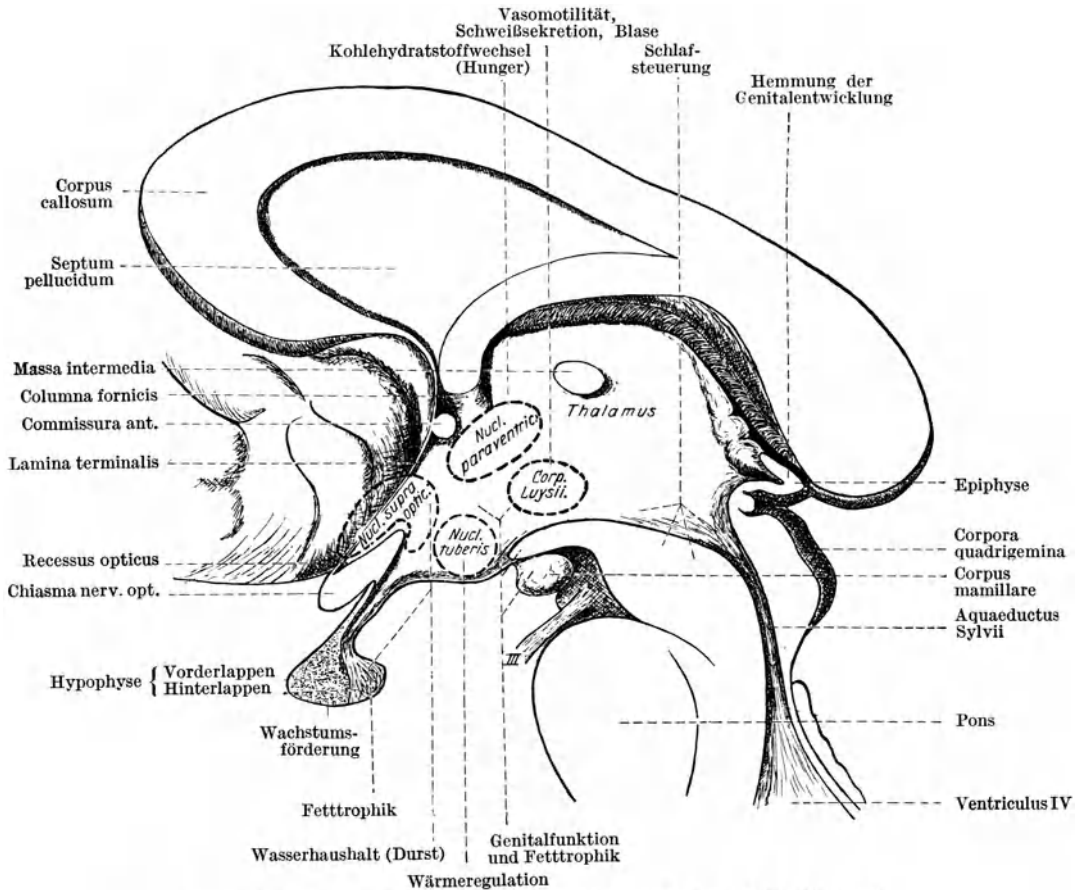


Abb. 2. Versuch einer Lokalisation der lebenswichtigen Zentren. (Nach MÜLLER.)

(Corpus Luysii) eine anhaltende Kontraktion der Blase hervorrufen konnten. Nebenher fand auf denselben Reiz hin Pupillenerweiterung und starke Schweißsekretion statt. LICHTENSTERN hat diese Versuche bestätigt. Das vegetative Zentrum scheint unabhängig vom Großhirn Impulse abgeben zu können. Nach Entfernung einer oder beider Großhirnhälften löste ein Reiz an der Zwischenhirnbasis Blasenkontraktionen aus, die unter diesen Versuchsbedingungen leichter zu erzielen waren, als am intakten Tier. LICHTENSTERN schließt daraus, daß vom Großhirn aus Hemmungsimpulse zum Zwischenhirn laufen, die die Blasenkontraktion hemmen können.

Nach Beobachtungen am Krankenbett besteht kein Zweifel, daß am Menschen ähnliche Verhältnisse wie am Tier vorliegen müssen, daß auch beim Menschen

dieses Zwischenhirnzentrum besteht. In der Lokalisation unterscheiden sich Mensch und Tier sicherlich, da beim Tier das Corpus Luysii als Blasenzentrum angesprochen werden muß, das beim Menschen doppelseitig erkrankt und zerstört sein kann, ohne daß die Blasenfunktion gestört würde (BODECHTEL und HICKL). Wo das Zentrum beim Menschen genau gelegen ist, wissen wir nicht.

Zum Schluß noch eine Betrachtung über Blasensensibilität und davon abhängige Funktion.

Über die Entstehung des Harndranges ist viel gestritten worden. SCHWARZ glaubt, daß Zusammenziehungen des Detrusor, ADLER, daß Kontraktionen des Sphincter internus Ursache für die Empfindung des Harndranges ist. Wahrscheinlich haben beide Ansichten ihre Berechtigung; eine allein dürfte zur Erklärung nicht ausreichen. Bei starker Dehnung der Blase, die heftige Druckwellen automatisch auslöst, entsteht ein schmerzhafter Harndrang. Daß die Schleimhaut Sitz dieser Schmerzempfindung sein könnte, ist unwahrscheinlich, da sie keine Schmerzfasern zu besitzen scheint (DENNIG). Durch Berührung des Blasenhalbes kann Schmerzgefühl und Harnbedürfnis ausgelöst werden, die übrige Blasenschleimhaut ist gegen Berührung unempfindlicher. Die Empfindung des Füllungszustandes hängt vorwiegend von der Wandspannung ab. Bei zunehmender Dehnung tritt nach DENNIG zuerst Harndrang, später Schmerzgefühl auf. Die Empfindungsqualitäten: volle Blase, Harndrang, Schmerz sind Abstufungen desselben Vorgangs. Das Gefühl der Beendigung des Wasserlassens entsteht wahrscheinlich nicht in der Blase, sondern in der Harnröhre durch reflektorische Kontraktion der quergestreiften Muskulatur am Ende der Miktion.

Nach diesen Ausführungen wird es leichter sein, sich Vorstellungen über die Art der Beschwerden und möglicherweise auch über die Lokalisation der der Enuresis zugrunde liegenden Störungen zu machen, denn es soll versucht werden, die im einzelnen zu beobachtenden Symptome — nicht nur die Blasenerscheinungen allein — in Übereinstimmung zu bringen mit den anatomischen und physiologischen Erscheinungen, die eben besprochen wurden.

Symptomatologie der Enuresis. Rückschlüsse auf die Ätiologie.

Bei dem oben wiedergegebenen Überblick über die verschiedenen Theorien, die das Wesen der Erkrankung erklären sollten, fiel bereits auf, daß teils rein spekulative, wenig gut fundierte Ansichten, teils auch recht exakte Untersuchungen über einzelne Symptome angegeben wurden. Die vielen Meinungsverschiedenheiten, die sich dabei ergeben, sind aus den verschiedenen Beobachtungsarten abzuleiten. Einzelsymptome sind überwertet worden. Die eigenen Untersuchungen lehnen von vornherein die Auswertung allein eines Einzelsymptoms zur Erklärung der Enuresis ab, ein Rückschluß wird nur da gezogen, wo mehrere Hinweise auf dieselbe Art der ursächlichen Störung vorliegen. Daher ergibt sich von selbst, daß Patienten, die lediglich die Störung des Wasserlassens aufweisen, nur bei der Schlußbetrachtung mitverwertet werden können. Nun ist das glücklicherweise selten der Fall, zumeist liegen noch andere Störungen bei den Patienten vor. Diese in Zusammenhang mit der Blasenstörung gebracht — natürlich sinnvoll und mit aller Kritik — ergeben Einblicke in das Gesamtgeschehen; die die Bildung gut fundierter Ansichten

über die Ätiologie des Leidens ermöglichen und von hier aus auch die Anwendung einer zweckmäßigen Therapie nach entsprechender Diagnose.

Herangezogen zur Untersuchung wurden außer Röntgenuntersuchungen, Cystoskopien und Druckmessungen der Blase auch Methoden, die Einblicke geben in das Gebiet der inneren Sekretion, in den Wasser- und Salzstoffwechsel und endlich pharmakologische Reaktionen. Untersucht wurden 12—45jährige Patienten, also vor, in und nach der Pubertät stehende Menschen. Vorwiegend werden die Patienten näher berücksichtigt, die eine spät einsetzende Enuresis hatten, aus dem einfachen Grunde, weil hier die Begleitumstände besser zu erfassen sind als bei den von Kindheit an bestehenden Formen. Es handelt sich um insgesamt 88 Patienten, davon 71 Männer und 17 Frauen. Die meisten Patienten konnten mehrere Wochen hindurch untersucht und behandelt werden, der größte Teil stationär, ein kleinerer Teil nur ambulant. Bei der langdauernden Behandlung konnte die genügende Kontrolle über die Richtigkeit der Befunde ausgeübt werden.

Die Verteilung der Erkrankung auf das weibliche und männliche Geschlecht stimmt mit den Erfahrungen aller früheren Untersucher überein. Es überwiegt immer das männliche Geschlecht bei weitem. So werden z. B. für das Kindesalter von ZAPPERT folgende Zahlen angegeben: in der Vorkriegszeit entfallen auf 100 erkrankte Knaben 54 Mädchen, in der Kriegszeit von 1916/18 auf 95 Knaben 52 Mädchen. Gegenüber meinen Zahlen bei Patienten jenseits des Kindesalters ist die Beteiligung des weiblichen Geschlechtes an dieser Erkrankung in der Kindheit also wesentlich höher, oder anders ausgedrückt, auch prozentual geht beim weiblichen Geschlecht die Erkrankung schneller zurück als beim männlichen. Abgesehen hiervon geht aber überhaupt die Erkrankungsziffer mit zunehmendem Alter zurück. Die meisten Bettnässer verlieren ihre Erkrankung während der Schulzeit, zumeist mit dem Beginn oder Abschluß der Pubertät. — Warum nun beim weiblichen Geschlecht eine geringere Beteiligungsziffer vorliegt und warum die Erkrankung außerdem noch häufiger zurückgeht als bei Männern, ist nicht ohne weiteres zu sagen. Daß hierbei nur das Reinlichkeitsbedürfnis, das angeblich bei Frauen größer als bei Männern ist, über den Weg einer Autosuggestion wirksam wäre, wie früher angenommen wurde, ist nicht gut vorstellbar. Hier ist doch zu beachten, daß die Pubertät beim männlichen Geschlecht später einsetzt, und die Umstellung bis zum Abschluß dieses Geschehens sicher längere Zeit in Anspruch nimmt als bei Frauen. Das mag erklären, warum Frauen die Erkrankung früher verlieren, erklärt aber nicht, warum die Erkrankungsziffer bei Männern insgesamt höher liegt. Dieses Verteilungsverhältnis fällt ferner um so mehr auf, als die Blasen-schließmuskeln beim Mann besser und kräftiger ausgebildet sind als bei der Frau; damit sind die Theorien, die die Ätiologie der Enuresis in gewissen Blasen-anomalien sehen wollen, von vornherein aus Wahrscheinlichkeitsgründen recht unsicher fundiert, zumal weiterhin die Blasenkapazität sowohl an der Leiche, wie während des Lebens beim Manne größer ist als bei der Frau. [Durchschnittswerte an der Leiche für den Mann 735 ccm, für die Frau 680 ccm, an Lebenden bei Männern 710 ccm, bei Frauen 650 ccm (HOFFMANN)].

Dem Lebensalter nach verteilen sich meine Patienten auf folgende Jahresgruppen:

Lebensjahr bis zum	18.	18.—20.	21.—25.	26.—30.	31.—35.	36.—40.	41.—45.	Gesamtzahl
Männlich	7	23	21	8	7	2	3	71
Weiblich	2	9	4	—	1	—	1	17
Zusammen	9	32	25	8	8	2	4	88

Jenseits des 25. Lebensjahres wird die Krankheit sehr selten, vorher ist sie relativ häufig. Sie schwankt zwischen 0,2 und 1,5% der Gesamtpatientenzahl (Jahresschwankungen). Das hängt wohl damit zusammen, daß die Patienten von sich aus nur dorthin gehen, wo sie sich verstanden fühlen, und der Behandlungserfolg an anderen Patienten sie hinzieht. Wenn die Außenwelt erst weiß, daß man sich mit dieser Erkrankung beschäftigt, wird man über Patientenmangel nicht zu klagen haben. — Daß unterhalb des 18. Lebensjahres sich nur 9 Patienten finden, rührt daher, daß der größte Teil der dieser Altersgruppe angehörenden Patienten in anderen Kliniken zu finden ist (Kinderklinik).

Zur Behandlung wegen der Enuresis selbst kamen 59 Patienten, bei allen anderen wurde das Krankheitsbild entweder durch die Anamnese oder durch das Einnässen festgestellt. Teils lag hierbei Gewöhnung an den Zustand vor, teils wurde das Krankheitsbild gar nicht erwähnt, weil erfolglose Behandlungsversuche in früheren Jahren vorausgegangen waren. Besonders unter den ambulanten Patienten und in der Landpraxis wird man die Erfahrung machen können, daß das Krankheitsbild meist nur in der Jugend und bei späterem erstmaligen Auftreten von seiten des Patienten und auch der Eltern als behandlungsbedürftig angesehen wird. Diese Einstellung ist für eine Gruppe der Patienten typisch, wobei die Frage ist, ob das eine primäre Eigenschaft der Patienten oder eine Resignation auf Grund früherer Erfahrungen mit der Behandlung ist. Die Patienten, die wegen der Enuresis kamen, hatten dementsprechend entweder über das erstmalige Auftreten oder Wiederauftreten oder starke Verschlechterung des schon länger bestehenden Leidens zu klagen.

In Anlehnung an frühere Untersucher kann man in Enuresis persistens, recidiva und acquisita einteilen und damit feststellen, daß das Leiden durchaus nicht regelmäßig angeboren ist. Meine Patientenzahl verteilte sich auf dieses Schema wie nebenstehend.

Enuresis	persistens	recidiva	acquisita	Gesamtzahl
Männlich . .	33	24	14	71
Weiblich . .	5	7	5	17
Zusammen	38	31	19	88

In dem Ausdruck persistens liegt der Begriff des Bestehens von der Kindheit an. Als rezidiva wird nur die Form bezeichnet, die in der Kindheit bestand, dann von einem bestimmten Lebensalter an jahrelang verschwand, um später wieder aufzutreten. Unter acquisita werden alle die Formen verstanden, deren erstmaliges Auftreten außerhalb des Kindesalters liegt, wobei es gleichgültig ist, ob die Erkrankung als Dauerzustand bestehen bleibt oder mit Remissionen einhergeht.

Die zumeist bestehende Ansicht, daß die Enuresis ein angeborenes Leiden sei, trifft insofern zu, als die überwiegende Zahl der Patienten dieser Gruppe angehört. Aber etwa 20% erwerben diese Erkrankung erst später, und gerade diese Erkrankungsformen scheinen mir für die Aufklärung des Krankheitsbildes die wichtigsten zu sein. Vergleichsweise seien zu meinen Zahlenangaben

andere Statistiken herangezogen. MUNK erwähnt 70% seit früher Jugend bestehende, 30% erworbene Erkrankungen. MÜLLER berichtet über 30% Enuresis persistens, 25% recidiva, 45% acquisita. Beide Zahlenangaben entstammen der Kriegszeit, in der eine Häufung der Enuresis einsetzte. Insbesondere hatten zu der Zeit die spät erworbenen Formen zugenommen, wie ja bereits aus der Angabe MÜLLERs mit 45% dieser Gruppe hervorgeht. Aber — und das ist wichtig für die Beurteilung der Kriegstatistiken — auch im Frieden unter normalen Arbeits- und Ernährungsverhältnissen ist die akquirierte Form nicht selten, so daß man zwar eine Häufung für die Kriegszeit feststellen, aber rein den Zahlenverhältnissen nach eine prinzipielle Sonderstellung dieser Kriegsforn ablehnen muß.

Rassenunterschiede lassen sich in der Häufigkeit und der Art der Erkrankung nicht feststellen. Englische, französische, russische, italienische Autoren haben neben deutschen Beiträge zur Enuresis geliefert und damit bewiesen, daß ihnen an ihren Untersuchungsorten genügend Patienten zur Verfügung standen. Auch die Zahlenangaben über Altersbeteiligung usw. stimmen im wesentlichen überein. ZAPPERT teilt noch mit, daß die jüdische Bevölkerung von der Enuresis nicht stärker befallen sei als die übrigen Rassen, während sie bekanntermaßen bei den echten Neurosen einen unverhältnismäßig hohen Prozentsatz aufweist.

Die von mir untersuchten 98 Patienten gehörten zum größten Teil dem Arbeiter- und Bauernstand an; 11 entstammten Kaufmanns- und Beamtenfamilien. Damit ist gezeigt, daß verschiedene soziale Schichten der Bevölkerung befallen sind. Die Ansicht, daß nur „arme Kreise“ davon befallen wären, kann ich nicht teilen; die Erkrankung kommt genau so gut „in den besten Familien“ vor. Nur da der Bauern- und Arbeiterstand zahlenmäßig die anderen Stände weit übertrifft, wird die Erkrankung in diesen Schichten am häufigsten beobachtet. ZAPPERT hat ganz ähnliche Erfahrungen gemacht. Ich möchte nicht glauben, daß die oben angegebenen Zahlenverhältnisse (87:11) brauchbar sind für die Errechnung fester Prozentsätze über die Beteiligung der verschiedenen Einkommens- und Lebensstufen an dieser Erkrankung, deshalb nicht, weil sowohl in die Kieler, wie Münchener Klinik, in denen diese Untersuchungen angestellt wurden, hauptsächlich Arbeiter- und Landbevölkerung zur Behandlung kam. — Da sowohl die Land- wie Stadtbevölkerung zu fast gleichen Anteilen die Patienten stellte, fallen gewisse Vermutungen über die Ursache des Leidens aus. So können Umweltinflüsse, Wohnungsverhältnisse, Ernährungsart und Art der verrichteten Arbeit nicht die Hauptfaktoren für die Auslösung sein. Sie werden wohl je nach der Stärke ihrer Einwirkung auf manifest oder latent erkrankte Patienten einen verschlimmernden Einfluß ausüben, aber verursachen werden sie die Erkrankung kaum können.

Da das Leiden überwiegend seit der Kindheit besteht, taucht die Frage auf, ob eine Vererblichkeit im eigentlichen Sinne, recessiv oder dominant, besteht oder ob es unter ganz anderem Gesichtspunkte betrachtet werden muß, etwa als Degenerationssymptom, als Mißbildung oder ähnliches.

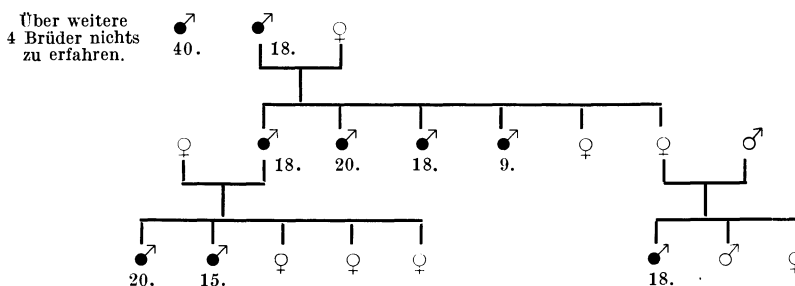
Sicher gibt es Familienerkrankungen dieser Art, bei denen ein Teil der Familie von Kindheit an befallen ist, während ein anderer Teil sich normal verhält. Über die Vererbbarkeit vermag die Betrachtung einer Generation allein allerdings nichts auszusagen, erst die Feststellung, wie sich die älteren Generationen verhalten haben, kann Klarheit bringen. Es konnte festgestellt

werden, daß in bestimmten Familien eine ausgesprochene Vererbung des Leidens besteht. So war z. B. bei einem 20jährigen Landarbeiter ein Bruder, 19 Jahre alt, bis zum 15. Jahr Bettnässer, drei jüngere Schwestern sind gesund. Der Vater war bis zu seinem 18. Jahr Bettnässer, Mutter gesund. Drei Brüder des Vaters waren ebenfalls erkrankt, einer bis zum 20., ein zweiter bis zum 18., der dritte bis zum 9. Lebensjahre. 2 ältere Schwestern des Vaters waren gesund. Großvater väterlicherseits war bis zum 18. Jahre Bettnässer, dessen Bruder bis zum 40. Jahre. Großmutter gesund. — Eine gesunde Schwester des Vaters, mit gesundem Mann verheiratet, hat drei Kinder, von denen ein Sohn, 18 Jahre alt, seit Kindheit Bettnässer ist, während ein weiterer Sohn und Tochter gesund sind. — Somit sind in dieser Familie sämtliche männlichen Mitglieder drei

Enuresis-Vererbungstafel bei 20jährigem Landarbeiter.

Sichere Vererbung.

(Die Zahlen geben an, bis zu welchem Lebensjahr die Erkrankung bestand.)



Generationen hindurch (über frühere war keine Auskunft zu erhalten) erkrankt, anscheinend erfolgte über eine Frau als Zwischenträgerin die Vererbung in eine Seitenlinie.

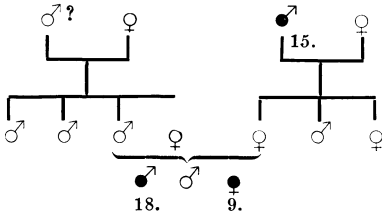
Erkrankungen von Vater (in der Jugend) und Sohn oder Tochter, ebenso von Mutter, Sohn oder Tochter konnte ich dreimal feststellen. Dabei war die Erkrankung der Eltern bereits in der Jugend abgelaufen, und die 12—25 Jahre nach der Gesundung geborenen Kinder wiesen teilweise bis zur Schulzeit oder auch länger dieselbe Erkrankung auf. Eine psychische Beeinflussung der Kinder durch „schlechtes Beispiel“ der Eltern kann demnach nicht vorgelegen haben, zumal die Kinder meist von einer gleichartigen Erkrankung der Eltern nichts wußten, so daß diese Anamnese erst durch Befragen der Eltern selbst erhoben werden mußte. Über die Erkrankung anderer Familienmitglieder war auch durch Befragen der Eltern nichts zu erfahren; das schließt nicht aus, daß in der Generation der Großväter doch derartige Erkrankungen vorgekommen sind, über die man sich nur ausgeschwiegen hat. Ich glaube daher, daß Familienerkrankungen häufiger sind, als es durch die Erhebung der Anamnese feststellbar ist.

Ob folgende Familienerkrankung noch als ererbtes Leiden bezeichnet werden kann, ist mir zweifelhaft. Der 18jährige Schüler hat einen gesunden Bruder und eine Schwester, die bis zum 9. Lebensjahr an Enuresis litt. Beide Eltern haben die Erkrankung nicht gehabt, auch deren Geschwister nicht. Der Großvater mütterlicherseits hatte bis nach der Schulzeit eine Enuresis nocturna, zeitweise auch diurna. — Demnach wäre eine Generation übersprungen worden

und die Erkrankung erst in der dritten Generation wieder aufgetreten, hier aber gehäuft. Ausgeschlossen ist eine derartige Vererbung nicht, wie ja auch in dem ersten Beispiel eine gesunde Frau die Erkrankung ihrer Eltern auf die

Enuresis-Vererbungstafel bei
18jährigem Schüler.

Fragliche Vererbung.



Kinder überträgt. Vereinzelt findet sich auch die Mitteilung, daß Onkel, Tante, Großonkel oder Großtante an Enuresis gelitten hätten, während Eltern und Großeltern selbst gesund waren.

Beispiele ähnlicher Art bringen MONRO, VANDENBOSCHE, STERN und ADLER. Bei allen Autoren findet sich aber die gleiche Angabe, daß eine Vererbbarkeit des Leidens nicht häufig festzustellen ist. Mehr als 3—4% der Erkrankungen dürften wohl kaum ererbt sein.

Ein anderer Teil der „Familienerkrankungen“ gehört wohl mehr in das Gebiet der Keimschädigung. STERN teilt hierzu folgende Beobachtung mit: Mutter als Kind Enuresis, Vater Potator, Neurastheniker. Alle 5 Kinder, 2 Mädchen, 3 Knaben sind Bettnässer. Daß die Mutter in diesem Fall derart ausschließlich ihre Erkrankung vererbt hätte, ist nach dem, was wir von anderen Familienerkrankungen wissen, nicht anzunehmen. Irgend etwas muß zu dieser Erbanlage der Mutter noch hinzugekommen sein, entweder die Minderwertigkeit des Vaters, die ihn zum Alkoholiker werden ließ, oder der Alkoholismus selbst. Beide Möglichkeiten sind an Hand anderer Beobachtungen vorhanden. Für die erstere spricht, daß z. B. hochgradig neurasthenische Eltern bisweilen Kinder mit Enuresis haben, für die andere, daß unter der Nachkommenschaft von Säufern sich ebenfalls Enuresiskinder befinden, die außerdem manchmal noch imbezill sind. Drei meiner Patienten hatten einen Potator als Vater, die übrige Familie war angeblich gesund; einer der Patienten war imbezill, die beiden anderen beruflich tätig nach einwandfreier Absolvierung der Mittelschule, bzw. Volksschule und anschließend Berufsschule.

Der weitaus größte Teil der angeborenen Enuresis tritt sporadisch in allen möglichen Familien auf. Zumeist ist es so, daß unter mehreren Kindern nur eines erkrankt ist, daß die Kinder des Erkrankten wiederum gesund sind. Also nur das Einzelindividuum ist befallen. Und nur in höchstens 5% dieser Fälle sind bei den Eltern psychische Störungen oder Potus festzustellen. In etwa demselben Prozentsatz finden sich in der Aszendenz innersekretorische Störungen, die bei den an Enuresis erkrankten Kindern wiederum in mehr oder minder deutlicher Form feststellbar sind. Hierher gehört vorwiegend der sog. eunuchoide Habitus, der bisweilen bei den Enurikern feststellbar ist. Die Eltern pflegen diesen Habitus selbst nicht aufzuweisen, sondern meist deren Geschwister haben diesen Typus bisweilen in einer ganz ausgesprochenen Form: Hochwuchs, geringe Ausbildung der Geschlechtsorgane, manchmal sogar Impotenz. — In anderen Fällen ist Dystrophia adiposogenitalis oder zentral bedingter Diabetes mellitus (hypophysärer Diabetes) nachzuweisen. Einige Beispiele mögen diese Angaben erläutern.

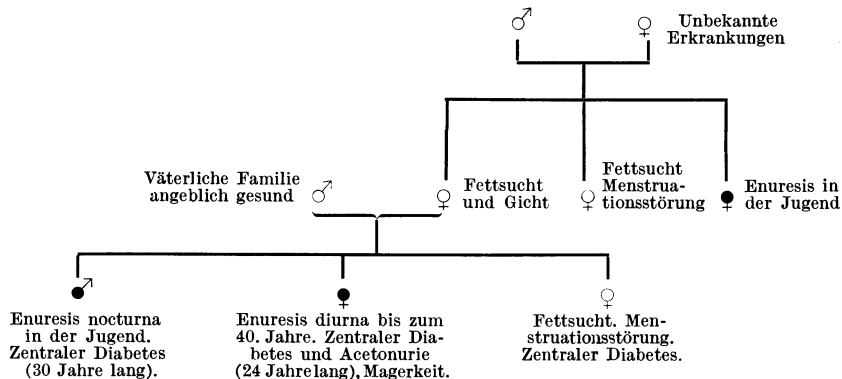
23jähriger Enuresispatient, seit Kindheit erkrankt, Hochwuchs 195 cm, X-Beine, ganz spärliche Behaarung der Schamgegend und Achselhöhle, ohne Bartwuchs, Genitale unter-

entwickelt, Stimme mit 19 Jahren tiefer geworden. — Ein unverheirateter Onkel väterlicherseits 48 Jahre alt „sieht genau so aus“; typischer Eunuchoidismus — aber ohne Enuresis.

42jährige Patientin, früher Enuresis diurna, die in den letzten Jahren nicht mehr aufgetreten ist. Mager, grazil, 162 cm groß, 50 kg Körpergewicht. Seit dem 16. Lebensjahr „Diabetes“, Zuckerausscheidung im Urin, häufig viel Aceton, das von selbst oder durch leichte Diät verschwindet. Blutzucker nüchtern zwischen 77 mg und 173 mg-%. Häufig Durst, unabhängig von dem Blutzuckergehalt, Polyurie, Nykturie. — Ein Bruder war Bettnässer, hat dieselbe Zuckerkrankheit, eine Schwester leidet an Fettsucht, ist auch „zuckerkrank“ von Jugend an, Menstruation hat spät eingesetzt und war nie regelmäßig. — Die Mutter leidet an Fettsucht und Gicht, ebenso deren Schwester, deren Menstruation

Enuresis-Familienerkrankung und endokrine Störungen.

Vererbungstafel einer 42jährigen Patientin, zentraler Diabetes mellitus, Enuresis diurna.



spät einsetzte, nie regelmäßig war und bereits im 32. Lebensjahr wieder ausblieb. Eine andere Schwester der Mutter war gesund, keine Fettsucht, keine Gicht, normale Menstruation, aber in der Jugend Bettnässerin.

Auf den Zusammenhang endokrine Störungen und Enuresis komme ich noch weiter unten zu sprechen, hier sollte nur der Nachweis angetreten werden, daß derartige Zusammenhänge bestehen, daß die beim Enuriker vorhandenen innersekretorischen Störungen zuweilen in der Aszendenz vorliegen, ohne daß hier schon eine Enuresis bestanden haben muß.

Bei den weitaus meisten angeborenen Enuresisfällen findet man unter den Familienmitgliedern jedoch keinerlei Erkrankungen. Nur das Einzelindividuum ist erkrankt. Für diese Form der angeborenen Enuresis haben verschiedene Theorien eine Erklärung zu geben gesucht. Die bekannteste ist die von FUCHS aufgestellte Lehre, daß eine Spina bifida occulta die Ursache des Leidens sein sollte. In wieweit diese Theorie ihre Berechtigung hat, soll in dem nächsten Abschnitt untersucht werden.

Spina bifida als Ursache der Enuresis.

Die Theorie, daß eine Mißbildung der Wirbelsäule und in Abhängigkeit davon organische Veränderungen des Nervensystems dem Leiden zugrunde liegen sollten, hat in FUCHS ihren eifrigsten Verfechter gefunden. FUCHS verlegt diese organische Störung in den Lumbal- oder auch Sacralteil des Rückenmarks, während z. B. BLUM, SCHWARZ und ZUELZER die vom Rückenmark zur Blase ziehenden Nerven als durch Kälte, Entzündungen usw. geschädigt annehmen

und zwar im Sinne einer peripheren Neuritis. Während für diese letztere Ansicht, die ja auch das Leiden nicht als angeboren, sondern als erworben definieren würde, irgendwelche Bestätigungen insbesondere anatomischer Art fehlen, hat FUCHS immerhin den exakten Nachweis für seine Ansicht anzutreten versucht. Er ging aus von der Tatsache, daß eine Spina bifida occulta (Spaltbildung der Wirbelkörper im Lumbal- oder auch Sacralteil der Wirbelsäule) als angeborene Mißbildung bei Enuresispatienten zu beobachten ist. Äußerlich ist sie oft gekennzeichnet durch eine starke Behaarung über der Mißbildungsstelle. Doch ist der allein zuverlässige röntgenologische Nachweis in jedem Falle zu erbringen, da alle anderen Symptome unsicher sind. An der Spaltbildungsstelle ist das Rückenmark häufig unterentwickelt und mit der äußeren Haut durch die Membrana reuniens posterior verwachsen. Das Rückenmark ist dadurch bei Bewegungen der Wirbelsäule Zug und Druck ausgesetzt. Fernerhin entwickeln sich bisweilen an dieser Stelle Geschwülste fibromuskulärer Art (RECKLINGHAUSEN), die man evtl. tasten kann; dadurch kann eine weitere Schädigung des Rückenmarkabschnittes eintreten bei genügender Größe und entsprechender Lagerung der Tumoren. Klinische Symptome sind trotz dieser Anomalie nicht häufig. Sind sie vorhanden, dann lassen sich sensible, trophische und motorische Störungen an den Beinen, der Becken- und Dammgegend nachweisen, evtl. bestehen Blasen- und Mastdarmschwäche.

Gemeinsam mit MATAUSCHEK stellte FUCHS seine klinischen und röntgenologischen Untersuchungen an und gab an, daß in 87,5% der erwachsenen Enuriker Anzeichen einer derartigen mit Spina bifida zusammenhängenden Rückenmarkstörung vorliegen sollten (sog. Myelodysplasie); nach einer anderen Arbeit rechnet er 50% der kindlichen Enuresis hierzu. Späterhin, gemeinsam mit GROSS, trennt FUCHS dann die erworbene Form von der angeborenen ab, da nur die angeborene Form mit der Spina bifida occulta zusammenhängen sollte. Daraus ist zu entnehmen, daß FUCHS zunehmend in der Bewertung seiner Befunde vorsichtiger wurde. Die ersten Nachuntersucher bestätigten die Angaben; durchweg lagen die Prozentzahlen der mit Spina bifida zusammenhängenden Enuresis über 50%, so fand PERITZ bei 20 erwachsenen Männern 12mal, bei 32 Kindern hingegen nur 7mal Anzeichen einer Rückenmarksveränderung, SCHARNKE in 68,2%, JANKE in 50% röntgenologische Veränderungen des Lumbal- oder Sacralteiles der Wirbelsäule. — Spätere Nachuntersucher sind allerdings vorsichtiger und bereits anderer Ansicht. ROTHFELD ist von den damaligen Nachuntersuchern besonders kritisch und bringt zum ersten Male Vergleichsuntersuchungen mit anderen Erkrankungen, d. h. mit traumatisch bedingten Blasenstörungen. Er fand eine Spina bifida occulta bei Enuresispatienten in 37%, bei traumatischen Blasenstörungen in 20%. Aus diesen Unterlagen zieht er den Schluß, daß die Spina bifida nicht als charakteristisch für die Enuresis angesehen werden könne — um so weniger, als der Prozentsatz dieser Mißbildungen auch sonst relativ hoch sei und als Patienten mit Spina bifida ohne Blasenstörungen keine Seltenheit seien. ULLMANN fand bei 48 Enurikern nur 4mal eine Spina bifida occulta und 26mal geringgradige Veränderungen am Kreuzbein. TRÖMMER lehnt auf Grund seiner Untersuchungen an 133 Patienten jeden Zusammenhang mit der Spina bifida occulta und Rückenmarksveränderungen ab. ZAPPERT fand unter insgesamt 40 Enuresis-kranken bei angeborenem Leiden 11mal eine krankhafte Verknöcherung, 8mal

normalen Befund, bei erworbener Enuresis 8mal mangelhafte, 6mal vollzogene Verknöcherung der Wirbelsäule. Diese letzteren Untersuchungen sind an Kindern angestellt; hier wird nicht mehr von Spina bifida, sondern nur noch von mangelhafter Verknöcherung gesprochen.

Diese Literatúrauszüge zeigen bereits, daß bei den Nachuntersuchungen von den ersten Angaben von FUCHS u. a. nicht viel bestätigt werden konnte. Die großen Schwankungen in den Untersuchungsergebnissen, vor allem in der Auswertung der Röntgenbefunde, weisen auf bestimmte Fehlerquellen hin. Ein wesentlicher Fehler dürfte darin zu suchen sein, daß geringe Abnormitäten im Knochenbau und -wachstum als Mißbildung gedeutet wurden, und so z. B. ein etwas verspätetes Wachstum oder verzögerte Kalkeinlagerung bei Kindern bereits zu einem angeborenen Leiden gestempelt wurden. Weiterhin sind bei Erwachsenen sicherlich geringe Defekte überwertet worden. Mit der Besserung der Röntgentechnik in den Kriegs- und Nachkriegsjahren sind diese Fehlerquellen ausgeschaltet worden.

Von meinen Patienten sind 50 röntgenologisch untersucht worden, dabei wurde 2mal eine Spina bifida im Lumbalteil festgestellt. Umgekehrt fanden sich 18 Patienten mit Spina bifida (z. T. hochgradiger als bei den beiden Enuresispatienten), die keinerlei Blasenstörungen aufwiesen, auch für die Kindheit ganz entschieden in Abrede stellten. Meine Feststellungen stimmen überein mit denen von ROTHFELD, ULLMANN und ZAPPERT.

Für eine geringe Anzahl der Enuresispatienten ist also das Bestehen einer Spina bifida zuzugeben. Ist mit dem Vorhandensein einer derartigen Mißbildung des Knochensystems nun auch zwangsläufig eine Funktionsstörung des Rückenmarkes verbunden? Das dürfte von der Hochgradigkeit der Verwachsungen des Rückenmarkes mit der Haut, dem Auftreten von fibromuskulären Geschwülsten und evtl. auch der Unterentwicklung des Rückenmarkes abhängen. Andererseits kann es aber auch eine Hydromyelielie — also eine Myelodysplasie — geben, ohne daß der Dorsalverschluß der Wirbelsäule irgendwie gestört wäre (UTCHIDA, ZAPPERT). So einfach, wie FUCHS das Problem angesehen hat, liegen die Verhältnisse sicher nicht.

Als Beweisführung, daß wirklich eine Rückenmarkschädigung bei dem Wirbelsäulendefekt vorliegen müßte, gab FUCHS die sog. indirekten Symptome an, die folgendermaßen geordnet wurden: Sensibilitätsstörungen an den Unterschenkeln (vorwiegend Fibularseite) und Zehen (Unterempfindlichkeit gegen thermische und Schmerzreize), Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Grübchen, Einziehungen, Schiefstellungen der Crena ani, Anomalien der Bauchdeckenreflexe und Sehnenreflexe an den Beinen, Plattfußbildung und vasomotorische Störungen an den Beinen. Ausgelassen von den sonst bei Myelodysplasie typischen Symptomen sind Muskelparesen an den Beinen, Mal perforant und neben Blasenstörungen auch gleichzeitige Mastdarmstörungen. FUCHS findet auffälligerweise bei seinen Untersuchungen an seinen Patienten nur die Blasenstörung, die als Enuresis in Erscheinung treten soll, nie eine Mastdarmstörung. Und endlich fehlt ein für Schädigungen der unteren Rückenmarkabschnitte typischer Befund: Sensibilitätsstörungen in der Genital- und Perinealgegend. — ZAPPERT hat in seinen sehr kritischen Nachuntersuchungen darauf hingewiesen, daß die von FUCHS als Beweis angeführten Symptome nicht stichhaltig genug sind für

den Nachweis einer Rückenmarkschädigung. Vor allem gibt er folgende wichtige Gegengründe an: für die Prüfung der Reflexe sind Kinder nicht geeignet, Reflexanomalien sind bei ihnen häufig, die Sensibilität wird an den Beinen usw. auch von gesunden Kindern oft nicht richtig angegeben. Syndaktylie wird auch bei nicht an Enuresis leidenden Kindern gefunden, ebenso Plattfußbildung. Einzelne der von FUCHS angegebenen Symptome kommen zwar häufiger bei Enuresiskindern vor, alle oder wenigstens viele Symptome zusammen sehr selten. — Bei einer Gesamtbetrachtung ist es übrigens bemerkenswert, daß FUCHS neben zweifellos nervösen Störungen ausgesprochene Degenerationssymptome auf die gleiche Ursache zurückführen will und dabei übersehen hat, daß auch an anderen Körperstellen Degenerationssymptome vorkommen, wie sie später ULLMANN besonders am Schädel nachgewiesen hat.

Nach der FUCHSSchen Theorie soll eine organisch bedingte Störung der unteren Rückenmarkabschnitte eine Enuresis bedingen. Ist das Auftreten einer Enuresis nach Läsion des Sacral- oder Lumbalteiles möglich? Allgemein wird man das ablehnen müssen, da die Symptomatologie andersartiger Rückenmarkserkrankungen und vor allem die Ergebnisse der Physiologie dagegen sprechen. Nach unseren Erfahrungen bei multipler Sklerose, Myelose bei Perniciosa, Tabes, Querschnittsläsionen usw. gibt es die mannigfachsten Blasenstörungen, aber kaum jemals eine richtige Enuresis. Neben Sphincterlähmung mit fortgesetztem Harnträufeln wird die Ischuria paradoxa als Überlaufsymptom bei überfüllter Blase beobachtet, weiterhin kommt die Blasenautomatie, die bei bestimmtem Füllungszustand einen Entleerungsreflex einleitet, ohne daß die Patienten den Füllungszustand der Blase fühlen. Als Anfangssymptom organischer Schädigung der Blasenzentren des Rückenmarks wird vorübergehend Pollakisurie gesehen, wobei wenigstens anfangs noch das Empfinden des Harndranges und eine geringe Beeinflußbarkeit des Harnlassens durch Funktion des Sphincter externus vorliegt. — Bei der Annahme, daß vorwiegend die hinteren Wurzeln des Rückenmarks bei der Myelodysplasie geschädigt sind, müßte es nach den Durchschneidungsversuchen zu einer atonischen Blase mit deutlicher Störung der Entleerungsfunktion kommen; ähnliche weniger deutliche Erscheinungen würden sich bei Schädigung der vorderen Wurzeln ergeben. Auch bei Erkrankung des Sacral- oder Lumbalblasenzentrums müssen sich dauernde Funktionsstörungen ergeben, bei Erkrankung des Sacralzentrums Harnverhaltung, bei der des Lumbalzentrums Schwächung des Blasenverschlusses (s. S. 333 u. f.). Keine dieser Erscheinungen gehört zur Enuresis. Nach der Definition von FRANKL-HOCHWART u. a. würde man bei derartigen Erscheinungen eine Enuresis ablehnen.

Der wichtigste Gegengrund ist aber folgender: eine organische Schädigung des Rückenmarkes setzt für immer oder lange Zeit die betroffenen Bezirke außer Funktion. Das trifft bei der Enuresis nicht zu, das Krankheitsbild zeigt fast immer Schwankungen in der Häufigkeit des Einnässens, kann für Wochen verschwinden und nach Wiederauftreten irgendwann ganz ausheilen. Ferner ist die Blasenfunktion, soweit es sich nicht um eine Enuresis diurna handelt, zumeist tagsüber völlig normal und erst in der Nacht zeigen sich Störungen. — Würde die FUCHSSche Theorie stimmen, so müßte die Enuresis bei den Patienten stärker werden, da bei Längenwachstum der Zug der Haut am Rückenmark sich besonders stark auswirkt, und sie müßte nach Abschluß des Wachstums

konstant ohne Schwankungen bestehen bleiben, während sie zumeist in dieser Zeit schon zurückgeht oder schon vorher verschwunden ist.

Es spricht zu vieles gegen die Annahme einer organischen Veränderung des Rückenmarkes als Ursache der Enuresis, auf keinen Fall kann sie in einem größeren Prozentsatz Ursache der Blasenstörung sein. Höchstens kommen hierfür diejenigen Erkrankungen in Betracht, bei denen eine hochgradige Spina bifida occulta besteht. Das werden höchstens 1—2% sein nach den Untersuchungen von ULLMANN, ROTHFELD, ZAPPERT und den eigenen. Man kann andererseits mit guten Gründen annehmen, daß nicht alle Patienten, die eine Spina bifida occulta haben, auch deutliche Störungen des Nervensystems infolge einer Myelodysplasie aufweisen.

Blasenerkrankungen, Reflexe und Reizerscheinungen,
Zusammensetzung des Urins als Ursache der Enuresis.

REY behauptete, daß jede Enuresis einen entzündlich veränderten Urin aufweise und die Erkrankung durch eine Blasenentzündung bedingt wäre. BIEDERHOFF sprach von einer Hyperämie und Entzündung der Schleimhaut, ohne jedoch objektive Unterlagen dafür zu erbringen. Keine dieser Ansichten hat durch Nachuntersucher Bestätigung erfahren. Auch unter meinen Patienten befand sich keiner, bei dem eine Cystitis als Ursache der Enuresis angesprochen werden konnte. Es ist auch nicht vorstellbar, daß während der ganzen Dauer der Enuresis eine Cystitis vorliegen kann; es müßte dann in allen länger bestehenden Erkrankungen im Verlaufe der Jahre zu einer Schrumpfbliase kommen, die aber regelmäßig fehlt. Diese Zusammenhänge können also ohne weiteres abgelehnt werden.

Nicht ausgeschlossen werden kann die Möglichkeit, daß eine schon lange bestehende Enuresis durch eine hinzukommende Cystitis verschlimmert wird. Merkwürdigerweise ist ein derartiges Zusammentreffen sehr selten. Ich habe es nur bei einem Patienten anamnestisch (und durch Einblick in die damals entstandene Krankengeschichte) feststellen können. Auf dem Höhepunkt der Cystitis hatte der Patient eine deutliche Verschlimmerung der Enuresis. Vor und nach der Cystitis geschah das Einnässen nur wöchentlich einmal oder selten auch zweimal, während der Cystitis für die Dauer von 4 Tagen regelmäßig jede Nacht meist einmal, in einer Nacht zweimal. Die Ausheilung der Cystitis erfolgte in 14 Tagen. — Dieses seltene Zusammentreffen — auch der Literatur nach selten — ist noch unter anderem Gesichtspunkt wichtig. Sie spricht gegen eine organisch bedingte, im Rückenmark gelegene Blasenfunktionsstörung, denn alle auf dieser Basis zustande gekommenen Erkrankungen neigen zu Entzündungen, die häufig auftreten und sehr lange andauern, bzw. sie verschwinden überhaupt nicht wieder und führen über den Umweg einer Pyelonephritis oder Pyelitis ad exitum.

Wurmerkrankungen und Enuresis scheinen für das Kindesalter geringe Zusammenhänge aufzuweisen, beim Erwachsenen bestehen hierüber keine Beobachtungen. Die alte Vorstellung, daß es sich hierbei um ein lokales Reizsymptom der Anal-, Damm- und Genital-Urethralgegend handelt (HENOCCH, HAROLD), wie es sicherlich bei Oxyuren vorkommen kann, scheint nicht berechtigt, weil die Enuresis nicht nur bei Oxyuren, sondern auch bei Ascaris und Trichocephalus dispar-Infektionen vorkommt. Somit kommt weniger die

Art der Wurmerkrankung als auslösendes Moment in Frage als die Wurmerkrankung überhaupt. Da bei *Ascaris* und *Trichocephalus dispar* lokale Reizsymptome fehlen — dafür Allgemeinerscheinungen neben Darmbeschwerden zu bestehen pflegen, kann nur über diesen Weg eine Erklärung gesucht werden. Entweder handelt es sich, vom Darm aus überspringend, um eine Reflexerscheinung der Blase, oder um ein Allgemeinsymptom infolge Stoffwechsel-, Schlafstörung usw.

Soweit es sich um eine Blaseninfektion mit Würmern handeln sollte, kommt eine Sonderstellung dieser Cystitisform als Ursache der Enuresis kaum in Frage.

Andere Autoren sehen nicht die Blase, sondern die Urethra bzw. die von hier ausgehenden Reizerscheinungen als Ursache des Leidens an. So werden Vulvitis, Strikturen der Urethra, kongenitale Phimosen, Verwachsungen der Vorhaut mit der Eichel (HENOCH) Balanitis, Hydrocelen und Hernien (KAUFMANN), Verwachsungen der Klitoris, Verwachsungen zwischen Urethra und Hymen (KOLISCHER), papilläre Wucherungen an der Vulva (ULTZMANN) verantwortlich gemacht. Operative Erfolge gaben vielleicht auch Anlaß, einen Rückschluß auf die vermeintliche Ursache zu ziehen. Diese Einstellung kann wohl heute als überholt gelten, seit man weiß, daß Operationen an anderen Körperstellen, z. B. Entfernung von Nasenpolypen oder Rachenmandeln, die Enuresis bei bestimmten Patienten verschwinden läßt (MAJOR, FISCHER, LANGE u. a.), und auch Scheinoperationen bei Kindern diesen Zweck manchmal erfüllen.

Wärme oder Kältereфлекse, die an sich von der Haut aus die Blasen- und Nierentätigkeit beeinflussen können, kommen als auslösende Ursachen für das Einnässen nicht in Betracht. Dagegen spricht bei Enuresis diurna die Unabhängigkeit des Einnässens von der Jahreszeit, von kalten und warmen Tagen. Bei der Enuresis nocturna könnte die Erwärmung im Bett einen Sekretionsreiz für die Niere abgeben und damit vielleicht eine Vorbedingung für das Einnässen schaffen. Aber auch das scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein, da das Schlafen im kalten oder warmen Zimmer keinen nachweisbaren Einfluß hat, jedenfalls nicht bei kurzer Versuchsperiode, während das Schlafen im kalten Zimmer über längere Zeit im Zusammenwirken mit anderen Mitteln als Abhärtung (Beeinflussung des Allgemeinzustandes!) bessernd wirken kann. Weiterhin läßt sich zeigen, daß Patienten sich während der Nachtruhe ebenso einnässen, wenn sie wie gewöhnlich unter Decken oder Federbetten schlafen oder wenn sie unbedeckt bei dafür geeigneter Zimmertemperatur ruhen. Das beweist, daß die Kälte oder Wärmeeinwirkung als auslösender Faktor nicht in Betracht kommt.

Wenn bei der Behandlung des Leidens die Temperatureinregulierung des Wohn- und Schlafzimmers sich als zweckmäßig erweist und jede Unterkühlung wie Überwärmung vermieden werden soll, so ist das in eine Reihe mit der ausreichenden Ventilierung der Wohnung zu stellen, die ebenfalls günstige Wirkungen entfalten kann. Beide therapeutischen Maßnahmen wirken durch die besseren hygienischen Verhältnisse wohltuend und erziehend, fernerhin abhärtend auf den Kranken ein und vermögen nur in ihrer Gesamtheit zu helfen.

Fernerhin wurde die Zusammensetzung des Urins als bedeutungsvoll für die Enuresis beschrieben. Soweit hier an eine lokale Reizung der Blasenwand gedacht wurde, kann diese Anschauung abgelehnt werden. Nach DENNIG hat

die Zusammensetzung des Urins keinen Einfluß auf die Entleerung der Blase durch Einwirkung von der Schleimhaut aus, wenn nicht ganz extreme Bedingungen, die im normalen Leben nicht erreicht werden, oder Medikamentenwirkungen (Reizerscheinungen z. B. nach Urotropin!) vorliegen. Älteren Anschauungen dieser Art kann man wegen ihrer Fehlerquellen nicht zustimmen; sie widersprechen sich auch gegenseitig. So fand BARLOW eine starke Alkalinität, SNOW ammoniakalische Zersetzung, NETER alkalische oder neutrale Reaktion, aber schlechten Geruch des Urins. Weiterhin liegen die Arbeiten von ROHDE vor, der reduzierende Substanzen im Urin fand, die nicht Zucker, Milchsäure oder Oxalsäure waren, und von LAWRENZE, der eine Vermehrung der Harnsäurekonzentration fand. Sie gehören zu den Stoffwechseluntersuchungen, über die später gesprochen wird.

Manche dieser Ansichten über Blasenentzündungen und Urinzusammensetzung als Ursache der Enuresis lassen daran denken, daß diese Zustände zwar bei Inkontinenzerscheinungen, aber nicht bei der echten Enuresis vorgelegen haben. Wahrscheinlich ist die imperative Inkontinenz bei Cystitis usw. mit der Enuresis verwechselt worden. — Dabei sind die beiden Krankheitsbilder, die ätiologisch nichts miteinander zu tun haben, recht leicht voneinander zu trennen. Zuerst einmal bestehen bei der echten Enuresis (nocturna und diurna) keinerlei Beschwerden. Der Patient hat nicht das Gefühl des Harndranges, sondern merkt erst an der Einnässung den bereits abgelaufenen Vorgang. Bei der imperativen Inkontinenz liegen cystitische Beschwerden vor, Brennen und Schneiden beim Beginn und am Schluß des Wasserlassens; auch den Harndrang verspürt der Patient sogar intensiver als normalerweise, es ist ein schmerzhafter Harndrang, dem er infolge seiner Heftigkeit sofort nachgeben muß. Dieser Patient hat also in jeder Phase eine Kontrolle über das Geschehen, kann aber infolge der Entzündungen und den dadurch bedingten andersartigen Reflexablauf seine Blase nicht immer beherrschen. — Nur das Einnässen ist bei beiden Formen gleich, der Werdegang muß ein ganz verschiedener sein. Eine Urinuntersuchung klärt die Differentialdiagnose sofort, da bei der imperativen Inkontinenz immer entzündliche Elemente vorhanden sind, während bei der Enuresis in dieser Beziehung der Urin normal ist.

Auch in der Kriegsliteratur finden sich derartige Verwechslungen. So hat EHRET eine Inkontinenzerscheinung bei Frontsoldaten beschrieben, bei denen eine partielle oder totale entzündlich bedingte Schwellung der Prostata vorlag. Diese Blasenfunktionsstörung hat mit Enuresis nichts zu tun, sondern gehört in das Gebiet der imperativen Inkontinenz.

Anatomische Veränderungen und Funktionsstörungen der Blase als Ursache der Enuresis.

DITTEL beschrieb bei Kindern eine Prostataaplasie, die die Ursache von Inkontinenzerscheinungen sein sollte. HERTZKA wies nach, daß bei derartigen Zuständen die Inkontinenzerscheinungen dauernd bestehen bleiben müssen. Bei Erwachsenen wird dieses Bild kaum beobachtet, so daß wahrscheinlich keine echte Aplasie vorgelegen hat, sondern eine Hypoplasie, die sich später ausgleichen konnte. — Diese Erscheinungen sind sicher sehr selten, da in der Enuresisliteratur außer diesen beiden Mitteilungen weitere Angaben fehlen.

Ebenso selten dürfte die von BLUM und später von MÜLLER beschriebene besondere Blasenform bei Enuresis (und sog. Blasenneurosen) vorkommen. Nach dem Bilde bei röntgenologischer Darstellung wurde sie als Kartenherz- oder auch Eichelblase bezeichnet. Sonstige Mitteilungen finden sich über diese besonders gestaltete Blase nicht. Diese Erscheinung ebenso wie die der Prostatahypoplasie faßt ZAPPERT nicht als ätiologisches, sondern symptomatisches Moment auf im Sinne einer lokalen Minderwertigkeit. Auf jeden Fall haben beide Erscheinungen schon ihrer geringen Häufigkeit wegen keine besondere Bedeutung für unsere Fragestellung.

Auf Grund cystoskopischer Untersuchungen wurde über das verschieden häufige Vorkommen der Trabekel- oder Balkenblase berichtet. Es handelt sich hierbei um eine Hypertrophie der glatten Blasenmuskulatur. Die verdickten Muskelfasern erscheinen bei der Cystoskopie als vorspringende Bündel, die von normaler Schleimhaut überdeckt sind. Dieser Befund ist besonders in der Kriegszeit in stark wechselnder Häufigkeit beschrieben und unberechtigt teilweise allein mit der Enuresis in Verbindung gebracht worden, während sie sicherlich mit der Kriegspollakisurie, einhergehend mit Harnträufeln, als Erkältungssymptom der Blase zusammenhängt. So erklären sich die widersprechenden Angaben über die Häufigkeit dieses Symptoms bei echter Enuresis. TREMBUR, SCHARNKE, ULLMANN geben das Symptom in über 50% der Erkrankungen an, EGYEDI hält diesen Befund für regelmäßig genug, um ihn diagnostisch verwerten zu können. Demgegenüber fanden ROTHFELD, ZUCKERKANDL und STAVIANICEK nur in 5,6% eine deutliche Balkenblase, eine angedeutete Veränderung in 24,5% bei Enuresis. Auch bei anderen Blasenkrankungen (Kältestörungen) war der Prozentsatz nicht niedriger. ZAPPERT kommt ebenfalls zu einer Ablehnung insofern, als das Symptom keineswegs regelmäßig oder besonders gehäuft vorkomme. Eigene Untersuchungen bestätigen, daß die Balkenblase bei Enuresis vorkommt, daß sie aber keineswegs als häufiges Symptom bezeichnet werden kann. Ich konnte sie 5mal feststellen in ausgebildeter, deutlicher Form; angedeutet war sie bei voll entfalteter Blase 6mal zu finden. Auf diese letzteren Fälle des angedeuteten Symptoms ist nur bedingt Gewicht zu legen, da die Übergänge von normaler zu hypertrophischer Muskulatur fließende sind. Das Fassungsvermögen der Blase schwankte bei diesen Patienten zwischen 380 und 870 ccm, war also normal. — Als Ursache für diese Balkenblasen kommen Verengerungen, bzw. Stenosen der Harnröhre nicht in Betracht, das Cystoskop ließ sich nach voraufgehender Anästhesierung der Harnröhre leicht einführen, ohne Stenosenwiderstand zu finden. Bei 2 Patienten bestand ein ausgesprochener Sphincterspasmus, der aber unter vorsichtiger Behandlung überwindbar war. Da organische Ursachen für die Muskelhypertrophie der Blase auszuschließen waren, kann nur eine funktionelle Störung der Harnentleerung sie hervorgerufen haben, die vermehrte Anforderungen an die Arbeitsleistung der Blasenmuskulatur bei der Urinentleerung stellte. Auch unter physiologischen Umständen scheint bei der Harnentleerung zuerst der Detrusor vesicae tätig zu sein, wie nach dem Röntgenbild aus der Änderung der Blasenform zu diesem Zeitpunkt und fernerhin aus Druckmessungen in der Blase zu entnehmen ist. Der Sphincterwiderstand gibt erst nach Druckanstieg in der Blase nach, wenn das Wasserlassen erwünscht ist und auf Grund einer willkürlichen Beeinflussung der quergestreifte Sphincter externus erschlafft ist. Andernfalls gibt es eine vermehrte

willkürliche Sphincter externus-Kontraktion, der eine stärkere Anspannung des Sphincter internus und gleichzeitig eine Entspannung des Musculus detrusor folgt. Diese Unterdrückung des Harndranges kann, da sie nur bis zu einer gewissen Grenze möglich ist, wohl zu einer Anpassung des Blasenhohlraumes an den vermehrten Füllungszustand führen, aber im Durchschnitt nicht zu einer Hypertrophie (Balkenblase). So sieht man z. B. bei Polyurikern (Diabetes insipidus) manchmal nach längerem Bestehen der Erkrankung die Blase bis zum Nabel gefüllt, aber eine Balkenblase tritt solange nicht ein als das Harnlassen ohne Schwierigkeiten, d. h. ohne vermehrte Arbeit des Detrusor vor sich geht.

Es wird also ein funktionell erschwertes Wasserlassen die Ursache der Trabekelblase bei Enuresis sein. Das stimmt überein mit den anamnestischen Angaben und den objektiven Beobachtungen an diesen Patienten. Übereinstimmend gaben alle Patienten an, daß tagsüber bei der Urinentleerung Schwierigkeiten bestehen insofern, als sie nach Empfindung des Harndranges nicht wie normale Menschen den Urin sofort entleeren können, sondern erst eine Zeitlang warten müssen, ehe die Harnentleerung einsetzt. Zuerst erfolgt die Entleerung tropfenweise, erst allmählich stellt sich der eigentliche Harnstrahl ein. Dieser kann nicht mehr willkürlich unterbrochen werden, die langdauernde Harnentleerung läuft zu Ende, ohne beeinflussbar zu sein. — Zwei Patienten machten noch die Angabe, daß sie nach besonders langem, willkürlichem Unterdrücken des Harndranges während des Dienstes und bei entsprechend stark gefüllter Blase besonders lange warten müssen, daß sie schmerzhaft Empfindungen am Damm und in der Unterbauchgegend bei Eintritt der Miktion haben können. — Diese Angaben stimmen überein mit der Beobachtung nach Cystoskopie. Absichtlich war vor Beendigung der Untersuchung die Blase maximal gefüllt worden, so daß die Patienten Harndrang verspürten. Nach Herausnahme des Cystoskopes gebrauchte der eine 18 Minuten, der andere 27 Minuten, bis er die gefüllte Blase entleeren konnte. Normale unter gleichen Umständen gebrauchen 1—7 Minuten.

Die Art der Funktionsstörung bei den eben beschriebenen Erscheinungen dürfte identisch sein mit einer Sphincterhypertonie, bzw. mit einer unphysiologischen Einregulierung des sog. gekreuzten Reflexes (S. 333), die nicht Ausdruck einer Lokalerkrankung der Blase oder der Blasenerven, sondern eher noch Ausdruck einer Überfunktion des Sacralzentrums sein kann. Da aber der Harndrang noch empfunden wird und auch ein willkürliches Hinausschieben der Miktion möglich ist, kommt eine hochgradige Störung der Rückenmarksbahnen nicht in Betracht; dafür fehlen auch im übrigen Nervensystem jegliche Anhaltspunkte. Vielleicht handelt es sich um eine ungenügende Beeinflussung des Sacralzentrums vom Groß- oder Zwischenhirn aus.

BODECHTEL berichtet über folgende Beobachtung: im Anschluß an eine lymphocytäre Meningitis stellte sich bei einer Patientin eine Konzentrationschwäche der Nieren ein (spez. Gew. des Urins auch bei hohen Temperaturen um 1008!) und eine Entleerungsstörung der Blase, die in ihren wesentlichen Merkmalen den oben wiedergegebenen Symptomen gleicht. Damit würde diese Funktionsstörung sich einordnen lassen in das von STERTZ beschriebene Zwischenhirnsyndrom (s. später).

Daß bei dieser Form der Enuresis auch stärkere Entleerungsstörungen vorkommen können, ist durchaus möglich. Der nächst höhere Grad der Störung

wäre die unvollkommene Urinentleerung trotz Hypertrophie der Blasenmuskulatur, also das Stadium der Bildung des Restharnes. Eigene Beobachtungen fehlen hier, doch gibt es Mitteilungen über das Vorkommen von Restharn bei Enuresis (FUCHS, GROSS, MÜLLER u. a.). Diese sind hauptsächlich bei der sog. Blasenstarre erhoben worden, doch macht ein Teil der Autoren zwischen Enuresis und der Blasenstörung keinen prinzipiellen Unterschied, so daß ein Teil dieser Beobachtungen hierher zu gehören scheint.

Eine weitere Ursache für das Auftreten der Enuresis wurde in einer Sphincterhypotonie gesehen, die als primäre Sphincterschwäche angesprochen wurde bei normalem Detrusortonus. Diese Möglichkeit ist oft diskutiert worden. Insbesondere GUYON vertrat diese Ansicht, der sich später VON TIENHOVEN, KAPSAMMER u. a. anschlossen. Begründet wurde diese Theorie mit Ergebnissen von Sondierungen der Harnröhre, bei denen ein geringer Widerstand des Sphincter gefühlt wurde. Gerade dieses Hauptsymptom wurde in Nachuntersuchungen fast regelmäßig vermißt. GUINON hat daher diese Vorstellung glatt abgelehnt, wobei er noch darauf hinweist, daß bei Mädchen mit dem weniger kräftigen Verschlussapparat der Blase die Enuresis viel seltener sei als bei Männern. So richtig dieser Einwand anatomisch gesehen auch ist, er übersieht, daß es auf die absolute Sphincterkraft nicht allein ankommt, sondern auf das Kräfteverhältnis Detrusor zu Sphincter, das unter physiologischen Umständen sehr fein aufeinander abgestimmt ist. — Weitere Nachuntersucher folgen in ihren Angaben GUINON, sie kommen alle zu einer Ablehnung dieser Ätiologie, die damit als erledigt angesehen werden kann.

Auch in eigenen Untersuchungen konnte die sog. primäre Sphincterschwäche nicht bestätigt werden.

Ergebnisse von Druckmessungen in der Blase, Funktionsproben der Blase.

Bei Füllung der Blase mittels Katheters stellen sich beim Normalen von einem gewissen Füllungszustand ab Druckschwankungen durch Kontraktion des Detrusor ein, die auf der Höhe der Druckwelle das Gefühl des Harndrangs auftreten lassen. Dieser Harndrang ist willkürlich unterdrückbar, die Druckwellen werden dann allmählich kleiner und reichen in ihrer Stärke nicht mehr aus, um die Entleerung der Blase herbeizuführen oder auch nur Harndrang auszulösen. Auch bei weiterer langsamer Füllung der Blase gehen die Druckwellen zurück, und erst bei Erreichung der maximalen Kapazität löst der Dehnungszustand der Blasenwand das Gefühl des Harndranges wiederum aus, das sich jetzt bis zum schmerzhaften Gefühl steigern kann. — Da die physiologische und maximale Kapazität schon unter normalen Umständen großen Schwankungen unterworfen ist, ergeben sich auch für die Blasenfüllungen, die beim Normalen die Druckwellen auslösen, weite Schwankungen. Einige Angaben mögen die Verschiedenheiten aufzeigen:

physiologische Kapazität (Auftreten des Harndranges unter normalen Bedingungen) bei Patient A 380—420 ccm; B 270—330 ccm; C 540—600 ccm;

maximale Kapazität unter physiologischen Umständen (willkürliches Anhalten des Harndranges solange als möglich) bei Patient A 690—830 ccm; B 500 bis 550 ccm; C rund 900 ccm;

Druckwellen bei Blasenfüllung durch Cystoskop bei Patient A bei 160 ccm beginnend, bei 260 ccm maximal; bei B 110 bzw. 170 ccm; bei C 230 bzw. 300 ccm;

Dehnungsschmerz der Blase (langsame, gleichmäßige Auffüllung) bei Patient A 520 ccm; B 580 ccm, C 740 ccm.

Bei der Enuresis liegen die Verhältnisse anders. Die Druckwellen pflegen erst aufzutreten, wenn die Blase stärker gefüllt ist (bei gleicher physiologischer und Maximalkapazität). Die Druckwellen werden nicht wie vom Normalen als Harndrang gefühlt, zumeist werden sie überhaupt nicht empfunden (WEISS und GÖRZ). Die beiden Autoren leiten aus ihren Untersuchungen folgende Theorie ab: das Entstehen des Harndranges ist nicht allein von der Füllung, sondern auch von den auftretenden Druckwellen abhängig. Da dieses Gefühl dem Enuresispatienten mehr oder minder stark verloren gegangen ist, kann er nicht die notwendige Abwehrreaktion zur Unterdrückung des Harndranges hervorbringen, die natürlicherweise zuerst bei Harndrang auftritt und in einer Verstärkung der Sphincter externus-Kontraktion besteht. Daher muß es notwendigerweise zur unbewußten, unbeabsichtigten Harnentleerung kommen können. Tagsüber während des Wachseins werden die gering vorhandenen Blasensensationen eher vernommen als während der Nacht im Schlaf.

Nach dieser Ansicht liegen nebeneinander zwei Störungen vor, eine ungenügende oder zu spät auftretende motorische Erscheinung (zu spätes Eintreten der Druckwellen) und eine gestörte Sensibilität (der Füllungszustand wird nicht richtig perzipiert). Um eine regelrechte Anästhesie der Blase handelt es sich dabei nicht, da z. B. die Maximalfüllung wie beim Normalen empfunden wird. Über den vermutlichen Sitz dieser Störung haben WEISS und GÖTZ keine näheren Angaben gemacht. Vorstellbar ist eine Unterentwicklung des nervösen Apparates der Blase und schließlich auch eine zentrale Störung, während die Störungen sich nicht in Einklang bringen lassen mit einer Automatie oder Schädigung der Rückenmarkszentren (s. S. 333—337).

Diese Ergebnisse kann ich für einen Teil der Enuresispatienten bestätigen, aber keineswegs fügen sich alle dieser Regel ein. Immerhin gehören fast 40% der Untersuchten diesem Typus an, so daß hier ein gewisser Hinweis auf die Art der Blasenstörung gegeben ist.

Nun gibt es zweifellos bei Enuresispatienten auch eine Störung entgegengesetzter Art. Vor allem SCHWARZ, ferner ROTHFELD, STAVIAZEK und SÜMEGI haben darüber berichtet. Die Blase zeigt sich bei diesen Patienten überempfindlich gegenüber Dehnungsreizen durch stärkere Füllung, die Kapazität ist herabgesetzt. SCHWARZ fand, daß diese Patienten sehr intensiv mit Blasenkontraktionen auf Dehnung der Blase durch Spülflüssigkeit reagieren, daß ihnen infolge der plötzlichen, fast automatischen Blasenkontraktion der Entleerungsakt zu spät zum Bewußtsein kommt, daß also eine Art der Blasenstörung vorliegt, die bei der Cystitis als imperative Inkontinenz bekannt ist. Nur liegt der Unterschied darin, daß bei der Cystitis eine echte Entzündung der Schleimhaut besteht, die hier fehlt. ROTHFELD zeigte, daß die Kapazität der Blase herabgesetzt ist (funktionelle Herabsetzung), weil bei Steigerung der Füllung starke Blasenkontraktionen die Blase leerpressen. Bestand der Krankheitszustand längere Zeit, dann wurde die Kapazität größer, bei Füllung waren aber noch große Druckschwankungen zu beobachten, die erst bei weiterer Besserung des Krankheitsbildes wieder normal wurden.

FUCHS und GROSS haben bei Inkontinenzerscheinungen nach Trauma, Erkältungen, Infektionserkrankungen eine prinzipiell ähnliche Störung, nur noch hochgradiger, beschrieben. Sie sprechen von einer „Blasenstarre“ und verstehen darunter eine Blase mit verminderter Kapazität, schmerzhafter Füllung, ungenügender Entleerung (nicht ausdrückbar) und erschwerter elektrischer Erregbarkeit des Blasenfundus. Der Detrusor befindet sich im Krampfzustand, der eine große Kapazität nicht zuläßt und eine willkürliche Entleerung unmöglich macht (Residualharn).

Bei diesen Störungen liegt eine „Detrusorhypertonie“ vor, die zu unwillkürlichen Entleerungen infolge Überwiegens gegenüber dem Sphincter führen kann. Der größte Teil dieser Erkrankungen gehört der Literatur nach den Kriegsblasenstörungen an, die aber von der eigentlichen Enuresis abgegrenzt werden müssen. — Bei der Enuresis kommt z. B. die Blasenstarre selbst nicht vor, während die Angaben von SCHWARZ und ROTHFELD für einen geringen Prozentsatz der Enuresispatienten bestätigt werden können. Über 7% geht der Prozentsatz jedoch nicht hinaus. Zu erkennen sind diese Patienten zumeist schon durch die Anamnese. Während der Durchschnitt der Patienten eine normale Zahl von Harnentleerungen pro Tag angibt, klagen diese Typen über eine Pollakisurie, sowohl tags wie nachts.

Es liegt also die entgegengesetzte Art der Funktionsstörung vor, wie sie in dem vorhergehenden Absatz beschrieben wurde. Wenn man nach der Ursache dieser Störungen sucht, so gelten dafür genau dieselben Gesichtspunkte, wie sie auf S. 353 erörtert wurden, nur kann man jetzt nicht von einer Funktionsherabsetzung, sondern von einer Funktionssteigerung sprechen.

Somit weisen rund 50% der Enuresispatienten Funktionsstörungen der Blase in dem einen oder anderen Sinne auf. Aber — und daß muß deutlich hervorgehoben werden — die restlichen 50% verhalten sich bei der Blasenfunktionsprobe vollständig normal. Somit läßt sich an Hand derartiger Untersuchungen eine allgemeine Erklärung für die Enuresis nicht geben. Es lassen sich nur mehrere Typen voneinander abgrenzen.

Typ 1: Normale Blase	50%
Typ 2: Empfindlichkeit gegenüber Füllungsreizen (sensorisch und motorisch) herabgesetzt	40%
Typ 3: Überempfindliche Blase	7%
Typ 4: Sphinctertonussteigerung, Trabekelblase	selten
Typ 5: Prostatahypoplasie, Kartenherzblase	selten

Normurie, Pollakisurie.

Die verschiedenartigen Funktionsstörungen, die mittels Funktionsproben festgestellt werden konnten, bedingen naturgemäß auch eine im täglichen Leben verschiedenartig sich äußernde Blasentätigkeit. Teils wird das in Erscheinung treten als normal häufige und motorisch normal verlaufende Entleerung, teils wird die Zahl der Entleerungen normal, aber eine mehr oder minder automatisch verlaufende Miktion vorhanden sein, von der der Patient weniger merkt als der Normale, und endlich werden selten auch gehäufte Entleerungen der Blase vorkommen können.

Von diesen Entleerungstypen hat man besonders die zuletzt genannte als pollakisurische gegenüber den ersteren — etwa als normurisch zu bezeichnenden

Formen abgrenzen zu müssen geglaubt. Es ist auch vielleicht zweckmäßig, diese Unterteilung beizubehalten, weil man damit verschiedenartige Funktionszustände kennzeichnen kann. Man darf daraus aber nicht auf eine verschiedenartige Ätiologie des Leidens schließen. Denn bei demselben Patienten können während der Krankheitsdauer beide Funktionszustände nacheinander vorkommen. Zuerst kann die Enuresis begleitet sein von einer Pollakisurie, die zurückgeht, ohne daß die Enuresis sich irgendwie in ihrer Schwere zu ändern braucht. Und umgekehrt kann eine normurische Enuresis vorübergehend in eine pollakisurische übergehen, ohne daß die Enuresis sich verschlimmert.

Derartige Schwankungen eines Symptoms der Erkrankung ohne Änderung des Hauptsymptoms beweisen wohl zur Genüge, daß einfache ursächliche Beziehungen, wie sie früher angenommen wurden (S. 329—332), nicht bestehen können. Dazu sind die Verhältnisse zu kompliziert. Dagegen ist es

möglich, daß Haupt- wie auch das Nebensymptom als koordinierte Erscheinungen derselben Funktionsstörung aufzufassen; damit wären ihr gleichzeitiges Vorkommen und die Schwankungen unabhängig voneinander zu erklären (s. S. 373).

Tabelle über die Zahl der Blasenentleerungen.

	normal	Enuresis	
		norm-urisch	pollakis-urisch
Säugling etwa 5 Monate .	13—16	13—16	13—16
Kinder von 2 Jahren . .	6—8	6—8	10—15
Kinder von 3—9 Jahren .	etwa 5—8	etwa 5—8	bis zu 15
Kinder von 11 Jahren an und Erwachsene . . .	etwa 4—6	etwa 4—6	bis zu 15

(Unter Verwendung einer Tabelle von CAMERER u. a.)

Allgemeinsymptome.

Schlaf tiefe, Einschlafzeit.

Daß die vermehrte Schlaf tiefe allein als Ursache der Enuresis aufzufassen sei, wird wohl heute allgemein abgelehnt. Die therapeutischen Vorschläge von HANDSCHUH, KLOTZ, NIKOLOTOPULOS, PERRIN u. a., die als Ausgangspunkt der Enuresisbehandlung eine Verringerung der Schlaf tiefe haben, können als überholt gelten, da sie von falschen Voraussetzungen ausgehen.

Die Anschuldigung der Schlaf tiefe als Ursache der Enuresis ist schon insofern falsch, als der normale Mensch, gleichgültig ob er tief oder oberflächlich schläft, im Durchschnitt nachts seine Blase nicht zu entleeren braucht, da die Nierensekretion nachts wesentlich geringer als am Tage ist. Es kommt kaum zur vollständigen Blasenfüllung während der Nachtzeit, jedenfalls wird die physiologische Kapazität der Blase im Durchschnitt nicht überschritten. Das ist auch dann der Fall, wenn die Schlaf tiefe des Normalen durch besondere Umstände sehr vertieft wird. So z. B. ändern der tiefe Schlaf nach Alkoholgenuß, nach Schlafmitteln und der Ermüdungsschlaf nach großer körperlicher Anstrengung an dieser Tatsache nichts. Daß Übermüdete ausnahmsweise sich im Schlaf einnässen, hat bereits als Abweichung von der Norm zu gelten.

Das Wesentliche liegt also nicht in der Tiefe des Schlafes, sondern entweder in einer vermehrten Urinproduktion oder unzeitgemäßen, der Füllung der Blase nach auch unnötigen Entleerung.

Richtig ist an den älteren Untersuchungen, daß ein Teil der Patienten einen auffallend tiefen und auch lang andauernden Schlaf hat. Manche Patienten

schlafen regelmäßig 10 und mehr Stunden, wenn sie nur Gelegenheit dazu haben, und trotz der langen Schlafdauer sind sie tagsüber müde. Mit weniger Schlaf können sie nicht auskommen, sie werden sonst leistungsunfähig. — Läßt man derartige Patienten in einem ruhigen Zimmer schlafen, solange sie wollen, so bringen sie es auf 16—18 Schlafstunden hintereinander, ohne inzwischen aufzuwachen. Das während des Schlafes erfolgte Einnässen stört die Schlaf-tiefe und -dauer nicht. Der Schlaf ist so fest, daß man fast Verhältnisse wie bei übermüdeten Kindern antrifft. So z. B. kann man die Patienten nachts zum Urinlassen auffordern, sie dieser Aufforderung nachkommen lassen, ohne daß sie dabei wach werden. Am nächsten Morgen wissen sie von diesen Vorgängen in der Nacht nichts. Die Patienten zum wirklichen Wachsein in der Nacht zu bringen, ist schwer. Man muß schon Kälte- und Schmerzreize anwenden; auf Anruf und Schütteln allein pflegen sie nur mit einer Abwehrbewegung, aber nicht mit Aufwachen zu reagieren.

Nun ist ein derartig tiefer Schlaf aber nicht die Regel für alle Enuresis-patienten. Nach meinen Untersuchungen haben etwa 30% einen ungewöhnlich tiefen und langdauernden Schlaf (wobei die normale Schwankungsbreite weitgehend berücksichtigt ist), 58% verhalten sich wie Normale. Die restlichen 12% weisen sogar einen auffallend oberflächlichen und kürzerdauernden Schlaf auf als normale gleichaltrige Menschen. Unter diesen kommen sogar vereinzelt Störungen des nächtlichen Schlafes, Pavor nocturnus, Aufschreien usw. vor. — Diese Ergebnisse stimmen mit denen der letztjährigen Untersucher ziemlich überein, wobei jedoch ein exakter Vergleich mit manchen Arbeiten nicht möglich ist, da nur ganz allgemein von wechselnder Schlaftiefe dort gesprochen wird.

Übereinstimmend mit der Schlaftiefe gestaltet sich auch zumeist die Einschlafzeit. Manche Patienten schlafen sofort nach Einnahme der Ruhelage ein, sowohl bei Tag wie bei Nacht. Das sind vorwiegend die Patienten mit der auffallenden Schlaftiefe und -dauer. Der größte Teil gebraucht bis zum Einschlafen eine Ruhezeit von 30—60 Minuten, wenige länger. Feststellen läßt sich bei allen, daß sie in den ersten Stunden auffallend tief und fest schlafen, auch die Patienten, die späterhin leicht erweckbar sind.

Insgesamt gibt es also bei dieser Fragestellung wiederum komplizierte Verhältnisse, die uns veranlassen, die alte Meinung, daß ein sehr tiefer Schlaf allein die Ursache des Einnässens sei, abzulehnen. Dagegen spricht ferner vor allem, daß manche Patienten nicht nur eine Enuresis nocturna, sondern gleichzeitig auch diurna haben. Das Einnässen bei Tag erfolgt im Wachzustand.

Einnäßzeit während des Schlafes.

Das Einnässen erfolgt trotz verschiedener Schlaftiefe und -dauer vorwiegend zu zwei Zeiten: hauptsächlich kurz vor Mitternacht, also in den ersten drei Schlafstunden, dann noch in den Morgenstunden, vorwiegend zwischen vier und fünf Uhr. Zu anderen Zeiten der Nacht ist das Einnässen sehr viel seltener. Patienten, die sich zweimal während einer Nacht einnässen, halten sich ebenfalls an diese Zeiten.

Nun ist etwas sehr auffallend: manche Patienten pflegen ihre Einnäßzeit sehr regelmäßig bis auf eine Schwankungsbreite von 30—60 Minuten innezuhalten, gleichgültig, ob sie etwa um 9 Uhr oder erst um 11 Uhr schlafen gehen. Ein Teil dieser Patienten ist eingestellt auf die Zeit vor Mitternacht, andere

auf die frühen Morgenstunden. Ein Wechsel bei demselben Patienten von der einen zur anderen Zeit kommt vor, ist aber nicht häufig. Andere Patienten nassen sich stets regellos zu beliebigen Nachtzeiten ein. Schwerkranke, sich jede Nacht einnässende Patienten halten die Einnäßzeit häufiger und regelmäßiger inne als Leichtkranke, bei denen das Einnässen vielleicht nur alle 8 Tage einmal erfolgt.

Dieses Innehalten einer bestimmten Einnäßzeit kann manchmal folgende eigentümlich anmutende Tatsache erklären: der Patient wird, da er sich um Mitternacht einzunässen pflegt, vorsorglich eine Stunde vorher geweckt und zum Wasserlassen aufgefordert. Häufig kann er zu diesem Zeitpunkt nur wenig oder gar keinen Urin lassen. Trotzdem näßt er sich um Mitternacht wieder ein. — Diese Beobachtung gilt sowohl für Kinder wie für Erwachsene und zeigt, wie fest manchmal die Einnäßzeit trotz tiefen Schlafes eingefahren sein kann.

Diese Verhältnisse machen den Eindruck einer zeitlich festgelegten Einregulierung, die individuell ziemlich regelmäßig, aber von Patient zu Patient gewissen Schwankungen unterliegt. Daß sich willkürlich eine derartige im Schlaf vorhandene Einregulierung einer einzelnen Funktion erzielen ließe, kann zwar

nicht ganz ausgeschlossen werden, da das „Zeitgefühl“ trotz des Schlafes nicht vollständig erlischt, wenigstens bei Erwachsenen nicht. Aber die Zusammensetzung der Enuresispatienten, sowohl aus Kindern wie Erwachsenen, hochintelligenten wie imbezillen, macht es unwahrscheinlich, daß hier Autosuggestionen, psychische Affekte u. a. für den Durchschnitt als Ursache angenommen werden können, denn das Innehalten der Einnäßzeit zu bestimmten Nachtstunden von einem großen Prozentsatz derartig verschiedener Menschen mit ihren verschiedenen Lebensgewohnheiten spricht absolut dagegen. Die ganzen Verhältnisse sind eher vergleichbar mit anderen vegetativ gesteuerten Geschehen im Organismus, die unabhängig von Schlafentiefe, Schlafdauer, Zeit nach dem Einschlafen, unabhängig von willkürlichen Einwirkungen mit großer Regelmäßigkeit vorhanden sind, wie z. B. die Temperaturschwankungen zwischen Tag und Nacht, der Wasserstoffwechsel mit der starken Tagesdiurese und der physiologischen Hemmung in der Nacht, die Gasspannungen des Blutes mit der nachts höheren CO_2 -Spannung, die bei Tag eine gesteigerte Tätigkeit des Atemzentrums auslösen würde. Natürlich ist eine derartige Einregulierung des Wasserlassens als pathologisch anzusprechen, und wir werden auch sehen, daß das nicht die einzige falsch einregulierte vegetative Funktion des Organismus von Bettnässern zu sein pflegt.

Intelligenz, psychisches Verhalten usw.

Unter den von mir untersuchten waren drei imbezille Patienten, alle übrigen Erwachsenen waren normale, berufsfähige Menschen. Die Art des Berufes beweist bereits, daß sie über eine Durchschnittsintelligenz verfügen mußten, um den

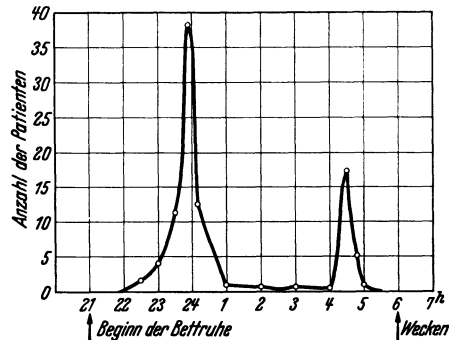


Abb. 3. Kurvenmäßige Darstellung der Einnäßzeiten.

Beruf überhaupt erlernen zu können. Feinmechaniker in Präzisionswerkstätten, Kaufleute, Lehrer, Studenten finden sich neben Landarbeitern und Bauern. Manche Berufsart setzt den Besuch und die Absolvierung einer Mittel- oder auch höheren Schule voraus, woraus wiederum der Rückschluß auf gute Durchschnittsintelligenz möglich ist. — Ob überhaupt das Einnässen der Idioten zum Krankheitsbild der Enuresis gerechnet werden darf, wie es manchmal geschieht, ist wohl mehr als fraglich. Deshalb sind auch manche Arbeiten über Enuresis, die derartige Patienten als Ausgangspunkt der Betrachtungen nehmen, abzulehnen. Hierher gehören einige Arbeiten, die die FUCHSSsche Theorie der Spina bifida occulta an der Hand von indirekten Symptomen (Syndaktylie, Analgesie usw.) bestätigen wollten, z. B. WODAK.

Anzeichen von Neuropathie finden sich selten bei der echten Enuresis; sie sind häufiger bei Kriegsblasenstörungen gesehen worden, Erkrankungen, die nur teilweise etwas mit Enuresis zu tun haben. Andere nervöse Merkmale wie Tic (HERMANN), Pavor nocturnus (AUBINIÈRE) sind ebenfalls selten. Im Durchschnitt sind die Patienten in ihrem psychischen Verhalten normal, jedenfalls pflegen gröbere Störungen irgendwelcher Art nicht vorhanden zu sein. Hysterie z. B. wird kaum je beobachtet. Vereinzelt ist die Enuresis auf Grund der Psychoanalyse im Sinne FREUDs als Folge alter sexuell-psychischer Traumata aufgefaßt worden (KLÄSI), ebenso als Folge von Masturbation, wobei allerdings auch an die lokale Reizwirkung gedacht wurde.

Daß durch Suggestion das Leiden einmal in Erscheinung treten kann, ist nicht auszuschließen, doch setzt das schon eine besondere Art von Patienten voraus. Hierher gehören einige Literaturhinweise. So z. B. hatte DESCHAMPS einen 12jährigen Patienten, der Bettnässer wurde, als er erfuhr, daß sein Großvater früher eine Enuresis gehabt hatte. RINGIER berichtet über eine Patientin, die „wahrscheinlich durch Autosuggestion“ nach Pflücken von Ranunkeln, die den Namen „Pisse en lit“ führen, vorübergehend Bettnässen hatte. Ebenso dürfte ein Teil der „endemischen“ Erkrankungen hierher gehören, die während der Kriegszeit in manchen Truppenteilen beobachtet wurden und die in Friedenszeiten selten auch einmal in Pensionaten auftreten können. Über die Erkrankungen der Kriegszeit wird wohl nie eine restlose Aufklärung gegeben werden können, da nicht entschieden werden kann, ob das Leiden wirklich durch Suggestion entstanden ist oder ob nicht auch Simulation vorgelegen hat, um von der Front fortzukommen. Ferner ist die Abgrenzung der Kälteschäden der Blase von der Suggestion- bzw. Simulationsenuresis nie recht gelungen, da ja die Rezidivenuresis, die bei den großen körperlichen Anstrengungen wieder aufzutreten pflegte, noch hinzukam. — Über Erkrankungen in Pensionaten fehlen mir eigene Beobachtungen. ZAPPERT teilte mit, daß in einem Knabenspensionat von 40 Insassen im Alter von 12—17 Jahren fünf an Enuresis erkrankt waren. Von diesen hatte einer die Enuresis bereits vorher gehabt, die anderen hatten das Leiden erst in der Anstalt erworben, wobei vorübergehend noch einige andere Erkrankungsfälle vorgekommen waren.

Mit großer Vorsicht ist die Angabe von Müttern aufzufassen, daß ein Dienstmädchen das Kind mit Enuresis „angesteckt“ hätte. Das geht manchmal so weit, daß selbst eine bei dem Dienstmädchen in der Kindheit vorhanden gewesene Enuresis noch 10 Jahre später als „ansteckend“ angesehen wird, obwohl

das Kind nichts von diesen Vorgängen wußte. Derartige Zusammenhänge wird man nicht anerkennen können.

Im ganzen gesehen ist also zuzugeben, daß vereinzelt durch Suggestion Enuresis — meist nur kurzdauernd — entstehen kann, daß Hysterie oder Simulation nur unter Ausnahmezuständen mitwirken. Zumeist findet die Enuresis keine Erklärung durch exogene psychische Einwirkungen auf den Patienten oder besonderes psychisches Verhalten des Patienten selbst. Daß die Suggestionstherapie — eventuell Hypnose — Erfolge in der Behandlung der Enuresis aufweisen kann, ist nicht zu bezweifeln. Aus diesen Erfolgen läßt sich jedoch kein bindender Rückschluß auf die Ursache des Leidens ziehen. Man würde sonst auch manche organisch bedingte Leiden, die durch diese Therapie beeinflussbar sind, als psychisch bedingte Erkrankungen ansprechen müssen.

Pharmakologische Untersuchungen über Schlaftiefe und Enuresis.

Weisen schon die Einnäßzeiten darauf hin, daß die Enuresis in der Mehrzahl unabhängig ist von willkürlicher Beeinflussung, so bringen die pharmakologischen Untersuchungen den Beweis. Bei Enuresispatienten mit leichtem, oberflächlichem Schlaf, die sich regelmäßig einnässen, ist der Einwand der Imitation des Krankheitsbildes theoretisch berechtigt, aber durch Versetzen solcher Kranken in tiefen Schlaf durch entsprechende Mittel kann jede derartige Ursache ausgeschlossen werden. ULLMANN hat bereits derartige Versuche unternommen und einwandfreie Resultate erzielt. Da seine Ergebnisse mit meinen übereinstimmen, kann ich sie zusammen besprechen.

Gibt man Patienten, die sich regelmäßig einnässen — nur diese eignen sich zu diesen Untersuchungen, da unkontrollierbare Fehler entstehen können, wenn das Einnässen in unregelmäßigen Zeitabständen erfolgt — 0,02 Morphinum hydrochloricum subcutan etwa 1—1½ Stunden vor der Zeit des regelmäßigen Einnässens, so kann man sicher sein, daß der Patient sehr fest zu diesem Zeitpunkt schläft. Diese sicher tiefen Schlaf hervorrufende Dosis ändert an dem Zeiteintritt und der Intensität des Einnässens bei schwer Erkrankten nichts gegenüber den Vortagen. Die Blasenentleerung geht dabei langsam und kontinuierlich vor sich. Der Urin wird nicht im kräftigen Strahl entleert. Die Menge unterscheidet sich nicht von der sonst nächtlich ausgeschiedenen.

Diese Untersuchungen sind nicht nur von Wichtigkeit, weil sie jede willkürliche Betätigung bei der Harnentleerung mit Sicherheit ausschließen, sondern sie zeigen andererseits, daß Enuresispatienten dem Morphin gegenüber eine besondere Reaktionsweise haben, die von der des Normalen abweicht. Die Reaktion bezüglich der Schlaftiefe ist beim Enuresispatienten genau wie beim Normalen, aber bezüglich der Morphinnebenwirkung auf die Blase deutlich verschieden. Beim Normalen ist die Regel, daß unter der Morphinwirkung eine Erschwerung des Wasserlassens eintritt, die sich bei empfindlichen Menschen bis zum Sphincterspasmus steigern kann, der die Schlafwirkung lange überdauert. Eventuell muß zur Behebung dieser Zustände katheterisiert werden. Ursache dieser Erscheinung ist die Einwirkung des Morphins auf die Blase, die sich mit einer Reihe anderer Erscheinungen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt bringen läßt. Es handelt sich im Morphinschlaf um die Schwächung bestimmter zentraler, den Tonus des Oculomotorius und des Vaguszentrums dämpfender

Hemmungen, wie sie schon in geringerem Grade im gewöhnlichen Schlaf teilweise aufgehoben, teilweise herabgesetzt werden. Hierher gehört die nach schlafmachenden Dosen auftretende Verengung der Lidspalte und der Pupille, ferner die durch verstärkten Vagustonus hervorgerufene Verlangsamung des Herzschlages. Der Dauerverschluß der Blase durch verstärkte Kontraktion des Sphincter kann zum größten Teil auf dieselbe Ursache zurückgeführt werden. Dieser Blasenkrampf führt beim Menschen zu Harndrang, wenn die Blase gefüllt ist, ohne daß Harn gelassen werden kann. Beim Meerschweinchen ist diese Vaguswirkung regelmäßig so stark, daß der Tod durch Blasenruptur erfolgt (TAPPEINER). Durch Atropin oder Extract. Belladonnae kann beim Menschen die Entleerungsstörung der Blase unter Morphinwirkung behoben bzw. gemildert werden.

Nach diesen Erörterungen über die Morphinwirkung auf die Blase ist es unzweifelhaft, daß der Angriffspunkt für die Substanz beim Enuresispatienten anders als beim Normalen reagiert, daß in den vegetativen zur Blase ziehenden Bahnen bzw. deren Zentrum eine Störung vorliegen muß, die die pharmakologische Wirkung des Morphins gegenüber dem Normalen abändert.

Vorwiegend die Patienten gehören zu diesem Typus, die die von WEITZ und GÖTZ beschriebene Funktionsstörung der Blase haben (s. S. 352), auch bei gleichzeitiger Pollakisurie ist derartiges zu beobachten. Die Anwendung des Morphins bei zwei Patienten mit Trabekelblase brachte dagegen einen ausgesprochenen Sphincterspasmus hervor, so daß katheterisiert werden mußte. Drei andere mit normaler Blasenfunktion (auf Grund von Funktionsproben so bezeichnet) reagierten wie Normale.

Auch im Luminalschlaf tritt die Blasenentleerung bei sicheren Enuresispatienten zur gewohnten Zeit auf. Für die theoretischen Vorstellungen über die Ätiologie der Erkrankung haben diese Feststellungen weniger Bedeutung als die mit dem Morphin gemachten, da das Luminal derart typische Auswirkungen auf die Blasenfunktion nicht hat.

Art der Urinentleerung bei Enuresis nocturna et diurna.

Die Beobachtung, daß der Urin im Schlaf langsam unter geringem Druck abfließt, hat ULLMANN bereits mitgeteilt. Im Gegensatz zu dieser Angabe finden sich ältere Mitteilungen, die über eine Entleerung in hohem kräftigem Strahle berichten. CRISTADE erwähnt als besonders auffallend, daß bei bestimmten Patienten (Knaben) die Höhe des Harnstrahles in der Nacht einen Meter überschreiten könne. Ebenso beschreiben VOLK und STEFLER die auffallend kräftige Blasenentleerung bei Kriegsenurikern. BLUM hält ebenso wie ULLMANN beide Entleerungsformen, sowohl die kräftige, wie langsame, für erwiesen und bringt das in Zusammenhang mit der Art der Blasenfunktionsstörung. Handelt es sich um übererregbare Blasen, dann gibt es die überstürzte, kräftige Miktion, während bei der unterempfindlichen Blase die langsame Entleerung stattfinden wird. Da nun die übererregbare Blasenstörung seltener vorliegt als die andere, und viele Patienten eine normal funktionierende Blase aufweisen, wird das langsame Abfließen des Urines wesentlich häufiger vorkommen als die andere Entleerungsform.

Diese Tatsachen stimmen überein mit den Beobachtungen an Patienten mit Enuresis diurna. Sie berichten übereinstimmend, daß es sich beim Einnässen

während des Tages um ein langsames, anfangs unbemerktes Abfließen des Urins handelt, ganz selten wird über den Abgang von nur einigen Tropfen Urin berichtet. Die Entleerung im Strahl ließ sich bei meinen Patienten beim unwillkürlichen Einnässen am Tage nicht feststellen. Eigentümlich ist dabei, daß nur einige Patienten dieses langsame Urinabfließen willkürlich unterbrechen können, nachdem sie darauf aufmerksam geworden sind. Häufig wird der ganze Blaseninhalt entleert, obwohl die Patienten sich alle Mühe geben, den Urinstrom abzustoppen (durch Zusammenpressen der Beine usw.). Besonders bei diesen Zuständen empfindet man die Berechtigung der Definition dieser Erkrankung von FRANKL-HOCHWART u. a. als „unbewußte und unbeabsichtigte“ Blasenentleerung.

Menge des beim Einnässen entleerten Urins.

Die Menge des unwillkürlich abgehenden Urines ist verschieden groß. Sie kann sowohl bei dem einzelnen Patienten starken Schwankungen unterworfen sein, als auch über Tage und Wochen ziemlich konstant sein. Bei verschiedenen Patienten pflegen die Mengen fast nie untereinander übereinzustimmen. Diese Variabilität der Urinmengen gilt sowohl für die Enuresis diurna wie nocturna.

Am leichtesten ist die abgehende Urinmenge bei der Enuresis nocturna zu bestimmen, da man ruhig liegenden Patienten zweckentsprechende Uringefäße mit ins Bett geben kann oder sie auf Gummitüchern lagert. Die letztere Methode ergibt naturgemäß durch Benetzung der Haut usw. bestimmte Fehlerquellen.

Die meisten Patienten nässen sich mit Urinmengen zwischen 50 und 250 ccm ein, andere können bis zu 500 ccm auf einmal entleeren. Diese Unterschiede rühren einmal von der in der Blase jeweils vorhandenen verschieden großen Urinmenge her, dann weiterhin aber auch von der Tatsache, daß nur bei bestimmten Patienten die Blase vollständig entleert wird, bei anderen wird nur die Hälfte oder noch weniger der in der Blase vorhandenen Menge abgegeben. Das läßt sich relativ leicht feststellen durch Aufforderung des Patienten zum Urinlassen unmittelbar nach dem Einnässen. — Für die Enuresis diurna ergeben sich ganz ähnliche Verhältnisse, da einige Patienten gleich im Anschluß an den unwillkürlichen Urinabgang Wasser lassen können, während andere eine vollständig leere Blase haben.

Patienten, die sich mehrmals einnässen, zeigen eine gewisse Regelmäßigkeit bezüglich der entleerten Urinmengen zu bestimmten Zeiten. Teilweise wird bei dem ersten Einnässen die größere Menge entleert, der in den Morgenstunden nur noch eine geringe Menge zu folgen pflegt, teilweise ist es umgekehrt, zuerst Entleerung der kleineren, später der größeren Urinmenge. Endlich kommt bei einer geringen Anzahl von Patienten auch die Entleerung der gleichgroßen Menge zu verschiedenen Zeiten vor.

Einige Beispiele mögen das erläutern:

21-jähriger Patient, seit 2 Jahren Enuresis, fast regelmäßig jede Nacht zweimaliges Einnässen. Willkürliche Blasenentleerung abends um 19, 20 und 21 Uhr mit jeweils kleinen Urinmengen zwischen 40 und 70 ccm. Um 24 Uhr Einnässen mit 90 ccm, um 4 $\frac{1}{2}$ Uhr morgens mit 460 ccm, um 6 Uhr willkürliches Wasserlassen von 90 ccm Urin. — Demnach ist die Blase bei dem zweiten Einnässen vollständig entleert worden, während sie nach dem ersten Einnässen, wie ermittelt werden konnte, durchschnittlich noch 180 ccm enthielt. — Gesamturinmenge während der Nachtzeit von 21—6 Uhr morgens 640 ccm. Maximalkapazität der Blase während des Tages 520 ccm (cystoskopisch festgestellt).

25jähriger Patient, seit 4 Jahren Enuresis, zweimaliges Einnässen nachts. Zeitweilig auch Enuresis diurna.

Abends 19, 20 und 21 Uhr Urinmengen zwischen 30 und 70 ccm stündlich. Einnässen 23 $\frac{1}{2}$ Uhr mit 280 ccm, um 4 Uhr früh mit 70 ccm. Wasserlassen 6 Uhr willkürlich 40 ccm. Es konnte festgestellt werden, daß die Blase bei jedem Einnässen vollständig entleert wurde. — Gesamturinmenge von 21—6 Uhr 390 ccm. Blasenkapazität während des Tages 400—420 ccm.

19jähriger Patient, seit Kindheit Enuresis, regelmäßig nachts einmaliges Einnässen zwischen 23 $\frac{1}{2}$ und 24 Uhr. Um 19, 20 und 21 Uhr stündlich 50—95 ccm Urin willkürlich gelassen. Beim Einnässen werden auf einmal 530 ccm entleert. Blase leer. Um 6 Uhr morgens willkürliches Urinlassen von 110 ccm.

Gesamturinmenge 21—6 Uhr 640 ccm. Blasenkapazität während des Tags etwa 600 ccm.

35jährige Patientin, angeborene Enuresis, nächtliches Einnässen ziemlich regelmäßig zwischen 12 und 1 Uhr nachts.

Um 19, 20 und 21 Uhr stündliche Urinmenge zwischen 10 und 70 ccm. Einnässen mit etwa 80—100 ccm. Blaseninhalt noch 50—100 ccm. Um 6 Uhr früh willkürliches Urinlassen von 180 ccm. Gesamturinmenge nachts etwa 300 ccm. Blasenkapazität 450 bis 500 ccm tagsüber.

An diesen wenigen Beispielen läßt sich bereits zeigen, daß sich jeder Patient in dem Verhältnis Einnäßmenge/Blasenkapazität individuell verhält und daß auch der gesamte Nachturin im Verhältnis zur Blasenkapazität stets individuell ist. Ein einfaches Schema wird diesen komplizierten Verhältnissen nicht gerecht. Nach den drei Werten Einnäßmenge, Gesamturinmenge nachts und Blasenkapazität kann man vielleicht nach folgenden Krankheitstypen unterteilen:

Form 1. Einnässen bei geringer Blasenfüllung. Urinproduktion während der Nacht gering, d. h. normal. Die während des Tages feststellbare Blasenkapazität überschreitet um das Doppelte und mehr die Einnäßmenge.

Form 2. Einnässen bei mittelstarker Blasenfüllung. Blasenkapazität tagsüber größer als die Einnäßmenge. Urinproduktion nachts erhöht.

Form 3. Einnässen bei voller Blase. Ausgesprochene Nykturie.

Nachfolgende Formen (A und B) treten bei 1, 2 und 3 auf:

Form A: Beim Einnässen wird die Blase — wenig oder ganz gefüllt — vollständig entleert.

Form B: Beim Einnässen entleert sich die wenig oder ganz gefüllte Blase nur unvollständig.

Aus diesen Ausführungen können somit für einzelne Erkrankungsfälle positive, für andere nur negative Rückschlüsse auf die Ursache der Enuresis abgeleitet werden. Negativ läßt sich feststellen, daß die Blasenfüllung während der Nachtzeit nicht hochgradig genug ist, um in allen Erkrankungsfällen in einer Art Überlaufsymptom die Erklärung geben zu können. Das trifft nur für den kleineren Teil zu, 18% meiner Patienten gehören bei freier Kost dieser Gruppe an. Für diese Gruppe läßt sich allerdings positiv aussagen, daß die Blasenkapazität während der Nachtzeit erschöpft war, und somit die Entleerung eintreten mußte. Daß die Blasenentleerung aber unwillkürlich eintrat, ist damit nicht erklärt und ebensowenig, warum eine derart starke Urinsekretion während der Nacht besteht. Nun ergibt sich bereits aus den oben angeführten Krankenblättern, daß Nykturie und maximale Blasenfüllung nachts nicht unbedingt in einfacher Abhängigkeit die Enuresis bedingen, da auch bei vermehrter Urinsekretion nachts bereits das Einnässen eintritt, wenn die Blase noch gar nicht maximal gefüllt ist. Eine einfache Formulierung: die Nykturie ist die Hauptursache der Enuresis, würde diesen Verhältnissen nicht gerecht werden.

Wenn man sich an Hand der negativen Feststellung, daß eine Erschöpfung der tagsüber vorhandenen Blasenkapazität zumeist nicht die Ursache der Enuresis ist, trotzdem durch andere Beobachtungen eine Vorstellung über dieses Geschehen bilden will, dann kann es nur etwa folgende sein: unter andersartigem Nerventonus als dieser durchschnittlich tagsüber vorhanden ist, ändert sich die Reizschwelle der Blase, die in Abhängigkeit von dem Füllungszustand steht und in der Nacht bereits bei einem geringeren Füllungszustand den Entleerungsreflex einleitet, als das bei Tag im Durchschnitt der Fall ist. Die Reizschwelle liegt niedriger während der Nacht als am Tag. Am Tag treten derartige Zustände eigentlich nur als Sondererscheinung bei Aufregung ein, dann kann auch beim Normalen trotz gering gefüllter Blase Harndrang auftreten, dem eventuell nachgegeben werden muß. Bei der Enuresis diurna haben wir dasselbe nur mit dem Unterschied, daß die Patienten den Harndrang nicht verspüren, weshalb auch die Sphincter externus-Kontraktion als Abwehrmaßnahme ausbleibt und somit unwillkürlich dem Entleerungsreflex nachgegeben werden muß. Diese Überlegungen decken sich mit den Ergebnissen aus der Anwendung des Morphins beim Enuresispatienten: es liegt eine zentralgelegene abnorme Steuerung des Entleerungsmechanismus vor.

Ich glaube nicht, daß andere Erklärungen für die Tatsache, daß das Einnässen auch bei gering gefüllter Blase stattfindet, eine bessere Begründung aufweisen, als die von mir gegebene, die vielleicht auch in der Lage ist, einen Hinweis zu geben, warum nicht bei allen Patienten die Blase vollständig leerläuft, wenn der Entleerungsvorgang bereits eingeleitet ist. Weiterhin werden auch die Schwankungen in dem Funktionszustand der Blase überhaupt (normurisch-pollakisurisch, Zustände die sich nacheinander bei demselben Patienten während der Enuresis einstellen können) in den verschiedenartigen Einstellungen des vegetativen Systems am besten ihre Erklärung finden.

Nach den vorausgegangenen Ausführungen wird erklärlich, warum die Enuresis in ihren Begleitsymptomen so häufig wechseln kann. Sie können vollständig fehlen und andererseits zeitweise das Krankheitsgeschehen so beherrschen, daß das Einnässen demgegenüber zurücktritt. Wie der Beginn der Erkrankung durchaus nicht immer das Einnässen selbst sein muß, sondern eine Wasserumsatzstörung vorausgehen kann, so ist es auch mit dem Abklingen der Erkrankung. Ich hatte Gelegenheit, zwei Studenten zu untersuchen, die bis zu ihrem 6. bzw. 9. Lebensjahre Bettnässer gewesen waren. Beide zeigten im Alter von 22 bzw. 25 Jahren noch die überschießende Ausscheidung in sehr ausgesprochener Form, hatten zeitweise eine Polydipsie, also Symptome, wie sie sonst die Enuresis begleiten (s. folgende Kapitel). — Ich glaube, auch aus meinen Untersuchungen den Schluß ziehen zu können, daß man eine Gruppe von noch normalen Menchen findet, die die Voraussetzung für das Auftreten einer Enuresis in sich tragen, ohne daß das Krankheitsbild sich voll zu entwickeln braucht. Es handelt sich dabei um graduelle, nicht prinzipielle Unterschiede. So kommen Erscheinungen zur Beobachtung, die in einer Störung des Wasserstoffwechsels bestehen (Nykturie, überschießende Wasserabgabe im Wasserversuch, hohe Werte der extrarenalen Wasserabgabe) und eine Pollakisurie nebenher aufweisen, eventuell besonders stark in der Nacht. Wenn bei den eben erwähnten Patienten das Einnässen nicht erfolgt, so kann nur angenommen werden, daß die zentrale Steuerung der Blase trotz mannigfacher Störung

(Tonusänderung der Muskulatur) noch eben ausreicht, die Entleerung dem Bewußtsein anzumelden, weil die zentripetale Bahn noch intakt ist. Die Schilderung dieser Verhältnisse mag einen Einblick geben in die Kompliziertheit des Geschehens.

Zumeist steht man noch unter dem Eindruck der Lehre von den Zentren dahingehend, daß topographisch genau voneinander abgegrenzte, mehr oder minder große Hirnteile eine spezielle Aufgabe haben, ohne besonders darauf hinzuweisen, daß funktionell gesehen die Leistung eines derartigen Zentrums nur denkbar und vorstellbar ist in Zusammenhang mit der Arbeit anderer „Zentren“. Wie das extrapyramidale System die Leistung der Großhirnrinde erst zweckmäßig für den Organismus gestaltet, darf man sich auch die Tätigkeit der beiden Blasenzentren (in Rinde und Zwischenhirn) nicht unabhängig voneinander denken, zumal in diese Zusammenarbeit noch die für den Wasserumsatz, eventuell die für die Nierenarbeit verantwortlichen Zentren einbezogen sind. Aus einer Störung der Zusammenarbeit dieser Zentren ergeben sich je nach Art und Umfang die verschiedensten Erscheinungen.

Wasserstoffwechsel bei Enuresis. Ausscheidungstypus (Nykturie usw.).

Bei Enuresispatienten findet man sowohl einen normalen wie auch pathologischen Wasserstoffwechsel. Faßt man alle Symptome der Wasserstoffwechselstörung zusammen, so gehören rund 60% aller Enuresispatienten hierher. Dabei sind aber zumeist nicht alle einzelnen Symptome bei demselben Patienten vorhanden. Mehrere Hauptsymptome zusammen fand ich nur in 8% meiner Patienten. Auch in der Literatur finden sich Hinweise auf derartige Störungen, und, wie es auch mit anderen Erscheinungen bei der Enuresis war, der eine Autor überwertet sie, der andere achtet überhaupt nicht darauf, weil er eine andere Beobachtungstendenz hat. In den Kriegsjahren ist die Wasser- und Salzstoffwechselstörung zeitweise beherrschend in der Literatur, und hier sind auch gute Analysen zu finden. Aber auch aus der Vorkriegszeit stammen bereits Arbeiten über derartige Störungen, und endlich greift ja die Therapie der letzten Jahre bei dieser Erkrankung konsequent an am Wasserstoffwechsel, allerdings unter recht eigentümlichen Vorstellungen.

Aus den angeführten Tabellen geht hervor, daß Enuresispatienten eine auffallend starke Wasserausscheidung in der Nacht haben können. Einige weitere Tabellen sollen das Ausmaß dieser Erscheinung zeigen.

Mädchen, 23 Jahre. Seit 6 Jahren Enuresis.

	Zufuhr												
	beliebig			600 ccm		2000 ccm			beliebig				
6—21 Uhr tags													
Urinmenge . .	480	560	630	500	410	350	560	690	600	720	610	560	630 ccm
21—6 Uhr nachts													
Urinmenge . .	840	710	680	810	580	490	730	680	740	870	680	840	690 ccm
Gesamtmenge	1320	1270	1310	1310	990	840	1290	1370	1340	1590	1290	1400	1320 ccm

Der Gesamtverbrauch an Flüssigkeit ist normal, pathologisch ist nur die Ausscheidungsart. Verabreicht wurde die Flüssigkeitsmenge in der Zeit von

morgens 6 $\frac{1}{2}$ Uhr bis 20 Uhr. In der Zeit von 17—20 Uhr wurden an allen Tagen nur 200 ccm Flüssigkeit gegeben und zwar regelmäßig kurz nach 17 Uhr.

Der Normale hat unter diesen Umständen einen Ausscheidungstypus, der die Tagesmenge um das 3—8fache größer sein läßt als die Nachtmenge (QUINCKE), also etwa ein Verhältnis von 1200/400 bzw. 1400/200 ccm. Dieses Verhältnis wird vom Normalen sehr streng eingehalten, so daß eine Abkehr davon bereits als pathologisch aufgefaßt wird. In der Literatur wird bereits von Nykturie gesprochen, wenn die Nachturinmenge $\frac{2}{3}$ der Tagesmenge beträgt (QUINCKE). Ich spreche in folgendem nur von Nykturie, wenn Tages- zu Nachtmenge sich wie 1 : 1 bzw. 1 : 2 verhalten.

Die oben aufgeführte Tabelle weist eine ausgesprochene Nykturie auf; Verhältnis der Tages- zur Nachtmenge 1 : 1, teilweise 1 : 2. Einschränkung der

29jähriger Patient, seit der Pubertät Enuresis.

	beliebig etwa 1500 ccm			täglich 600 ccm Flüssigkeit							beliebig etwa 1500 ccm		
6—21 Uhr tags													
Urinmenge . . .	560	590	640	480	430	370	350	370	280	210	390	430	490 ccm
21—6 Uhr nachts													
Urinmenge . . .	580	680	610	510	490	400	390	360	340	250	420	490	530 ccm
Gesamtmenge	1140	1270	1250	990	920	770	740	730	620	460	810	920	1020 ccm
				Gewichtsabnahme 1490 g							Zunahme		

Flüssigkeitsaufnahme auf 600 ccm oder Erhöhung auf 2000 ccm ändern an diesem Ausscheidungstypus nichts. Durch stärkere Wasserbelastung ist die Patientin nicht zu höheren Tagesausscheidungen im Vergleich zur Nacht zu bringen. Die sog. Tagesantidiurese bleibt bestehen. Weiterhin ist eine gewisse Starrheit der Wasserausscheidung festzustellen, da an Tagen mit geringer Flüssigkeitsaufnahme mehr durch die Nieren ausgeschieden wird, als aufgenommen wurde, das Körpergewicht nimmt entsprechend ab. (In 2 Tagen 940 g.) Andererseits nimmt das Körpergewicht bei Erhöhung der Wasserzufuhr wieder zu. Bei genügend langer überschießender Wasserzufuhr war bei dieser Patientin das Gewicht um 2 kg angestiegen, die bei Einschränkung der Wasserzufuhr wieder ausgeschwemmt wurden.

Bei 1200 ccm Wasserzufuhr scheidet der Junge bereits überschießend aus und nimmt ab. Tag- zu Nachtmenge durchschnittlich 1 : 1. Unter Thyroxin verstärkt sich die überschießende Ausscheidung, wobei die Nykturie anfangs noch bestehen bleibt. Vom 5.—6. Tag ab ändert sich der Ausscheidungstypus; die Nachtausscheidungen werden geringer, nachdem die überschießende Ausscheidung aufgehört und der Körper sich im Wassergleichgewicht eingestellt hat. Nachdem die Nykturie aufgehört hatte, und Wassergleichgewicht hergestellt war, hörte die Enuresis auf.

Ob die Ausschwemmung des Wassers durch Thyroxin allein ausreicht, um die Beseitigung der Nykturie zu erklären, ist fraglich. Wahrscheinlich hat das Thyroxin doch noch zentral regulierend eingewirkt, da bei anderen Patienten nach Beseitigung des mobilisierbaren Gewebwassers durch Wasserkarenz die Nykturie bestehen blieb. Im Prinzip ähnlich wie das Thyroxin dürften fieberhafte Erkrankungen wirken, bei denen ein Verschwinden der

14jähriger Junge,

	Thyroxin 2mal									
6—21 Uhr tags										
Urinmenge	640	730	580	690	640	710	800	910	750	
21—6 Uhr nachts										
Urinmenge	590	480	610	520	720	680	730	760	910	
Gesamtmenge	1230	1210	1190	1210	1360	1390	1530	1670	1660	

Enuresis sowohl bei Kindern (ZAPPERT) als auch Erwachsenen (ULLMANN) angegeben wurde.

Bei allen diesen Versuchen haben die Patienten streng Bettruhe innehalten müssen, da bekanntermaßen das Aufsein (Sitzen und Stehen) die Wasserausscheidung verringert und das Flachliegen die Ausscheidung begünstigt. Die drei Patienten hatten bei Aufsein eine noch stärkere Nykturie als bei Ruhelage.

Die Labilität des Wasserstoffwechsels wird weiterhin noch deutlich durch die Beobachtung, daß 4 Patienten unter strenger Bettruhe keine Nykturie, bei Aufsein und körperlichen Anstrengungen eine ausgesprochene Nykturie zeigten.

21jähriger Patient, seit dem 12. Jahre Enuresis.

	Bettruhe				Aufsein, Herumgehen					Bettruhe				
tags														
Urinmenge	730	920	680	770	410	380	460	410	400	620	870	760	770	680 ccm
nachts														
Urinmenge	310	280	320	270	620	590	490	520	480	460	290	370	290	270 ccm
Gesamtmenge	1040	1200	1000	1040	1030	970	950	930	880	1080	1160	1130	1060	950 ccm

Nach dieser Beobachtung scheint der Schlaf allein einen maßgebenden Einfluß auf den Wasserstoffwechsel nicht auszuüben. Ein wesentliches Moment ist bei diesem Patienten in statischen Faktoren zu suchen. LIPPMANN hat bereits früher auf diese ausgesprochene Abhängigkeit der Wasserausscheidung von der Körperhaltung hingewiesen und glaubte sogar Parallelen zur orthostatischen Albiminurie aufstellen zu können. Die von ihm mitgeteilten Ausscheidungswerte bei Lordose und Flachlagerung lassen Zweifel an diesen Beziehungen nicht aufkommen. Da diese Patienten sofort nach Hinlegen stark ausscheiden, schlug LIPPMANN vor, sie vor dem Schlafengehen eine Stunde flach hinzulegen und somit im Wachzustand die Ausschwemmung abzuwarten, die nach dieser Zeit zur Hauptsache abgelaufen zu sein scheint. Dieser Vorschlag ist für den Teil dieser Patienten brauchbar, die sich bei voller Blase einnässen, während für die andere Gruppe, die bei gering gefüllter Blase unter sich läßt, kaum ein Erfolg zu erwarten ist. — Daß nur ein Teil der Nykturiker statischen Einflüssen so stark unterworfen ist, geht unter anderem auch aus der Beobachtung hervor, daß manche Patienten die Hauptmenge des Nachturins erst in den Morgenstunden sezernieren (2—5 Uhr morgens), nachdem sie bereits 4—7 Stunden geruht haben.

Es liegt hier ein recht verwickeltes Bild vor. Die Nykturie als sicher pathologisches Symptom findet nur zum Teil eine Erklärung durch die Statik. Der größere Teil gehört — da sämtliche Patienten nieren- und kreislaufgesund waren

seit Kindheit Enuresis.

1 mg täglich											
1050	980	740	680	620	660	590	510	490	580	620	600 ccm
790	720	530	410	370	290	370	320	310	290	350	310 ccm
1840	1700	1270	1090	990	950	960	830	800	870	970	910 ccm

— der Gruppe der zentralnervösen Nykturie an, die — wie wir heute zu sagen pflegen — neuro-endokrin als funktionelle oder auch organische Schädigung des Zwischenhirns anzusehen ist. Es ist schwierig, heute schon auseinanderhalten zu wollen, ob die hormonale oder neurogene Ursache bei diesem Geschehen mehr im Vordergrund steht. JORES hat in Anlehnung an die Methode von ANSELMINO und HOFFMANN den Versuch unternommen, die antidiuretische Substanz im Blute von Nykturikern, bzw. ihre Vermehrung am Tage, nachzuweisen — mit negativem Erfolg. Neuere Arbeiten sprechen eindeutig für die starke neurogene Komponente, wie sich aus der Verabreichung von Atropin bei Nykturikern, von Gynergen und Veronal bei Normalen zeigen ließ. Durch Atropin läßt sich eine Nykturie beheben und in den normalen Ausscheidungstypus überführen, während durch Gynergen und Veronal die normale Wasser-ausscheidung in eine Nykturie umgewandelt werden kann (JORES). Am besten bleibt jedoch der Ausdruck neuroendokrin im allgemeinen bestehen, weil man nicht sagen kann, ob eine hypophysäre Störung bei normalem Zwischenhirn oder normale Hypophysentätigkeit bei erkranktem Zwischenhirn im Einzelfalle vorliegt. Bei einer Übersichtsgruppierung würde man nach eingehenden Funktionsproben die Unterteilung durchführen können.

Über die Frage, ob es sich bei den Enuresispatienten um eine organische oder funktionelle Störung des Zwischenhirns handelt s. S. 373.

In Hinblick auf die Mitteilung von JORES, daß ausgesprochene Vasoneurosen eine Nykturie aufweisen können, ist es wichtig, festzustellen, daß bei den Enuresispatienten mit Nykturie entweder keine oder, wie in zwei Fällen, nur eine sehr gering ausgebildete Vasoneurose vorlag.

Polyurie bei Enuresis.

Die bisher besprochenen Störungen des Wasserstoffwechsels bezogen sich auf eine Änderung des Tag-Nachtrhythmus, während die 24 Stundenmenge normal war. Einzelbeobachtungen und Literaturhinweise lassen erkennen, daß auch der Wasserumsatz insgesamt erhöht sein kann in Ausmaßen, die an einen echten Diabetes insipidus erinnern. Neben der Polydipsie und Polyurie kann außerdem noch eine Nykturie bestehen.

Zuerst einige Krankengeschichten aus eigener Beobachtung, denen später die Literaturbesprechung folgen soll.

15jährige Mittelschülerin, seit 1 Jahr Enuresis. Größe 168 cm, Gewicht 75 kg. Fettverteilung und Körperbau im Typ der Dystrophia adiposogenitalis. Menses noch nicht vorhanden. Pubes fehlen, Brüste klein, Genitale infantil. Nervensystem intakt. Wa.R. negativ.

Anamnese: Im 14. Lebensjahre stark an Gewicht zugenommen, in 7 Monaten fast 20 Pfund bei gleicher Ernährung wie früher. 4 Monate nach Eintritt der Gewichtszunahme

beginnt Patientin mehr zu trinken, in den letzten Wochen zwischen 3000 und 4000 ccm. 3 Wochen nach Beginn des Mehrtrinkens — damals schätzungsweise um 2000 ccm — näßt sich Patientin zum ersten Male ein. Anfangs alle 14 Tage einmal, dann alle 8 Tage, in den letzten Monaten zwei- eventuell dreimal wöchentlich.

Stationäre Beobachtung nicht möglich. Cl-Konzentration des Urins bei gewöhnlicher Ernährung niedrig. Spezifisches Gewicht um 1008, nach 3stündigem Dursten 1010.

Nach späterem Bericht des Hausarztes setzten Hypophysininjektionen das Durstgefühl herab, Wasseraufnahme zwischen 1500 und 2000 ccm. Auch bei diesem Wasserumsatz blieb die Enuresis bestehen.

Bei dieser Patientin ist zuerst die Polyurie, dann die Enuresis aufgetreten. Nachfolgend eine Krankengeschichte, die das umgekehrte Verhalten zeigt.

17jähriger Lehrling. Schon als Kind Enuresis, vorübergehend Besserung. Seit 2 Jahren zunehmendes Durstgefühl, jetzt täglicher Wasserkonsum 5—6 Liter. Nykturie. Mattigkeit. Abmagerung.

Größe 165 cm. Gewicht 56,5 kg. Nur geringes Fettpolster. Beginnende Pubertät. Innere Organe normal. Wa.R. negativ. Spezifisches Gewicht des Urins 1005—1007. Cl-Wert niedrig bei normalem Blutwert. Bei Wasseraufnahme von 6000 ccm (gleichmäßig über Tag und Nacht verteilt) werden am Tage 2500—2700, in der Nacht 3050—3400 ccm Urin ausgeschieden. — Auf Hypophysin ungenügendes Ansprechen sowohl bezüglich der Urinkonzentration als auch des Durstgefühls.

Bei beiden Erkrankungen bestehen Erscheinungen des leichten bzw. mittelschweren Diabetes insipidus, die unabhängig von der Enuresis bald vorher, bald nachher aufgetreten sind. Weiterhin bestehen bei beiden Patienten innersekretorische Störungen, die beide Male wohl nur mit der Hypophyse in Verbindung zu bringen sind. Thyreogene Störungen kommen bei Enuresis als primäres Leiden nicht vor.

Diesen beiden sicher pathologischen Polyurien, kenntlich an dem niederen spezifischen Gewicht des Urins und der Konzentrationsschwäche für NaCl, stehen drei andere gegenüber, die nur eine Polydipsie und Polyurie, aber keine Salzstoffwechselstörung aufweisen. Auch insofern weichen sie von den anderen ab, als deutliche Anzeichen einer innersekretorischen Störung fehlen. Der Tagesverbrauch an Flüssigkeit lag zwischen 2300 und 4800 ccm. — Bei zweien dieser Patienten hatte die Enuresis vor der Polydipsie bestanden, bei einem entwickelte sie sich später. Die zeitliche Differenz lag zwischen 2 Monaten und 3 Jahren.

Auf Hypophysin sprechen diese Patienten nur mit einer zeitlichen Verschiebung der Wasserausfuhr an, der Wasserumsatz geht nur undeutlich herunter. NaCl-Einschränkung in der Ernährung auf 2—3 g pro Tag bringt im Durchschnitt eine Besserung des Wasserumsatzes; er geht um 500—1000 ccm zurück. Trotzdem besteht die Enuresis unverändert weiter.

Feststellbar ist also, daß eine Enuresis neben einer Polyurie bestehen kann. Trotz täglich gleich großen, gegenüber der Norm wesentlich erhöhten Wasserumsatzes tritt die Enuresis nicht allnächtlich auf, steht also nicht in absoluter Abhängigkeit von der Polyurie. Die Polyurie ist nicht, wie das früher behauptet wurde, die Ursache der Enuresis. Aus der Vorkriegs- und Kriegszeit liegen gleichartige Beobachtungen vor (GLEAN, ALLEN, CAREL, BLUM u. a.). Den Einfluß der Kriegsernährung auf Wasser und Salzstoffwechsel bei Patienten mit Enuresis und Polyurie untersuchten ROTHSCHILD, CAREL, RIETSCHEL, ZONDEK u. a. Die Kriegsernährung durch Brot, Kartoffeln und Gemüse mit ihrem hohen Kaligehalt war durch starken NaCl-Zusatz gekennzeichnet (bis zu 30—40 g pro Tag, normal 10 g). Entsprechend steigerte sich der Wasserverbrauch. Nach

NIEMANN bedingt Kartoffelernährung eine Verspätung der Wasserausscheidung, so daß in der Nacht, besonders in den Morgenstunden eine Harnflut in Erscheinung treten kann. — Diese Polyurie und Nykturie infolge Kriegsernährung wurde einschließlich der Enuresis in Beziehung zu den Vorstadien des Hungerödems gesetzt. — BÜRGER allerdings schließt in seiner Arbeit über das Hungerödem die „Blasenschwäche“ von den eigentlichen Symptomen des Hungerödems aus, er führt sie mehr auf Abkühlung zurück. — Daß in der Kriegszeit mit diesen Erscheinungen Besonderheiten vorgelegen haben, die für die Jetztzeit nicht mehr zutreffen, ist sicher, und es ist deshalb fraglich, ob beide Erkrankungen überhaupt miteinander verglichen werden dürfen. In mancher Beziehung überrascht allerdings die Ähnlichkeit.

Tachyurie, überschießende Wasserausscheidung bei Enuresis.

Bei der Nierenfunktionsprüfung durch Wasser- und Konzentrationsversuch in VOLLHARDScher Anordnung tritt weiterhin die Labilität des Wasserhaushaltes hervor. Im strengen Sinne als pathologisch kann man das Ergebnis nicht ansprechen, es liegen aber doch deutlich Abweichungen von der Norm vor. Das peroral zugeführte Wasser wird im allgemeinen sehr schnell wieder ausgeschieden und gibt den Anstoß zu weiterer Wasserverschiebung im Organismus, so daß weit mehr Urin ausgeschieden wird, als peroral Flüssigkeit zugeführt wurde.

	Normal				Enuresis				
	je 1500 ccm morgens nüchtern 6 ¹ / ₂ -7 Uhr. Betruhe								
	a	b	c	d	a	b	c	d	e
Ausscheidung nach der									
1. Stunde . . .	280	190	110	140	760	640	510	310	105 ccm
2. „ . . .	390	470	320	290	430	910	740	670	720 ccm
3. „ . . .	350	430	580	410	390	450	310	440	590 ccm
4. „ . . .	270	90	360	470	180	260	100	90	220 ccm
	1290	1180	1370	1310	1760	2260	1660	1510	1635 ccm

Die Gegenüberstellung beweist die vorhandenen Unterschiede. Der Normale spricht auf die perorale Wasserzufuhr prompt mit seiner Ausscheidung an, steigert die Ausscheidung jedoch erst in der 2. bzw. 3. Stunde bis zu einem Maximum, dem in der 4. Stunde noch eine Nachausscheidung folgt, die zumeist kleiner ist, als die der voraufgehenden. — Die Gesamtausscheidung liegt in 4 Stunden zwischen 1200 und 1400 ccm.

Die Enuresispatienten zeigen demgegenüber in den ersten beiden Stunden das Maximum der Ausscheidung. Die zuerst angeführte Patientin a hat das Ausscheidungsmaximum bereits in der ersten Stunde, genauer gesagt, ersten halben Stunde mit einer Ausscheidung von 620 ccm, die übrigen in der zweiten Stunde, doch liegt auch bei diesen in der ersten Stunde zumeist eine höhere Ausscheidung vor, als man sie bei Normalen zu sehen gewohnt ist. — Die Gesamtausscheidung in den 4 Stunden ist entweder noch normal mit 1500 ccm, oder gering gesteigert mit 1600—1800 ccm oder endlich deutlich gesteigert mit Werten über 2000 ccm. — Die Tachyurie fand ich in 70% der Erkrankungen,

Tachyurie und überschießende Ausscheidung zusammen vorkommend in 30% der Erkrankungen.

Besondere Erwähnung verdient die Wasserausscheidung bei Nykturikern. Soweit eine statisch bedingte verspätete Ausscheidung vorliegt, kommt sie in diesen Versuchen nicht zur Erscheinung, da immer Bettruhe innegehalten wurde. Bei der echten Nykturie der Enuresis dagegen stimmt der Ausfall nur bei einem Patienten mit dem Verhalten der Nykturie gelegentlich anderer Erkrankungen überein, z. B. Herzkranken, Nierenkranken, Lues cerebri usw. Die letzteren Patienten verhalten sich umgekehrt wie Normale, auch die im Überschuß zugeführte Wassermenge beim Wassertag wird verspätet meist erst in der Nacht ausgeschieden. Die Nykturie der Enuresispatienten dagegen konnte durch den Wasserstoß gesprengt werden, es setzte unter diesem Diureseanreiz eine überschießende Ausscheidung ein, so daß 24 Stundenmengen von 2800—3400 ccm gesehen werden konnten.

Man kann also mittels dieser Wasserbelastung etwas aussagen über die Schwere der Nykturie. Bei organischen Erkrankungen des Zwischenhirns durch Lues (v. HOESCH), bei Herzkranken usw. wird sich die Nykturie durch einen physiologischen Sekretionsreiz für die Nieren, der gleichzeitig natürlich auf die Wasserdepots (physiologisch! bei Lues cerebri, pathologisch bei Herzkranken) des Gewebes einwirkt, nicht beheben lassen, während sich bei leichteren Störungen (funktionellen Zuständen neuro-endokriner Art) bisweilen der Wasserstoß in seinen Auswirkungen als stärker erweist, als die funktionell falsche Einregulierung des Wasserstoffwechsels. Demnach kommen bei Enuresis leichtere Störungen häufiger vor als schwere, da nur ein Patient seinen nykturischen Typus bei Wasserbelastung beibehielt.

Nicht erwähnt sind hierbei die Erkrankungen, die einen Diabetes insipidus aufweisen. Bei ihnen ist die Wasserbelastung mit anschließender Trockenkost kaum richtig durchzuführen, da die Zwangspolyurie das Resultat verwischt. Ausscheidungen von 2850 ccm in 4 Stunden nach Zufuhr von 1500 ccm besagen daher nichts Besonderes.

An den 4-Stundenwasserversuch schloß sich bei allen Patienten der Trockentag an, um die weitere Wasserausscheidung und die Konzentration übersehen zu können. Zumeist werden in dieser Zeit Wassermengen von 350—500 ccm ausgeschieden, d. h. normale Mengen. Ein Teil der Enuresispatienten setzt allerdings die überschießende Ausscheidung fort, so daß unter Ausnahmezuständen eine 24 Stundenmenge von 3400 ccm festgestellt werden kann. Zumeist werden Mengen zwischen 1850 und 2500 ccm ausgeschieden. Die Konzentration der einzelnen Urinportionen ist als normal zu bezeichnen, bei geringer Urinmenge finden sich Konzentrationen von 1035 und höher, bei größeren entsprechend niedere Werte, die nicht als Funktionsschwäche der Nieren, sondern in Abhängigkeit von der Wassermenge als normal gedeutet werden müssen.

Die überschießende Wasserausscheidung und damit in Zusammenhang der Körpergewichtsverlust stimmen überein mit der früher mitgeteilten Beobachtung, daß durch Zufuhr von 660 ccm Flüssigkeit über mehrere Tage ein starker Gewichtsverlust bei bestimmten Patienten zu erzielen ist, der auch nach Thyroxinzufuhr in Erscheinung tritt.

Eine weniger ausgesprochene Labilität des Wasserhaushaltes findet man übrigens auch bei Vasoneurosen. Auch hierbei kann eine Tachyurie und geringe

überschießende Ausscheidung beobachtet werden, wie auch andererseits eine Bradyurie, sogar Nykturie vorhanden sein kann (JORES). Da bei der Enuresis richtige Vasoneurosen selten, höchstens Andeutungen dieser Funktionsstörung der Gefäße zu sehen sind, kann die Labilität des Wasserhaushaltes mehr dem Gewebe als den Gefäßen zugeschrieben werden. Daß eine gesteigerte Gefäßfunktion nebenher wenigstens für den intermediären Wasseraustausch vorliegen muß, ist sicher. Die bei der Vasoneurose vorkommenden geringen Störungen des Wasserstoffwechsels beziehen wir wie die Vasoneurose selbst auf funktionelle Störungen der Zentren, die die Funktion dieser Systeme zu regulieren haben; sie haben ihren Sitz im Zwischenhirn. Die bei der Enuresis vorkommenden stärkeren Störungen müssen wir denselben Ursachen zuschreiben.

Extrarenale Wasserabgabe bei Enuresis.

Dem teilweise vorhandenen Unvermögen der Enuresispatienten, den Wasserstoffwechsel, beurteilt nach der renalen Ausscheidung, wie Normale einzu-regulieren, paßt sich eine weitere Beobachtung an, die ebenfalls auf eine Regulationsstörung hinweist. Die extrarenale Wasserabgabe ist bei der Enuresis bisweilen gestört, zumeist dann, wenn auch andere Störungen im Wasserhaushalt nachweisbar sind; manchmal ist sie jedoch neben der Enuresis die einzig vorhandene Störung.

Ich gebe im folgenden die in gemeinsamer Arbeit mit dem Kollegen KRAMER gefundenen Werte wieder. Mit Hilfe der Sauterwaage wurden die Untersuchungen angestellt unter für alle Patienten gleichmäßigen äußeren Bedingungen. Raumtemperatur 17° C., Luftfeuchtigkeit ziemlich konstant.

Die Stundendurchschnittswerte der extrarenalen Wasserabgabe bei Normalen fanden wir zwischen 20 und 48 g liegend, Werte die mit denen von HELLER und CHROMETZKA übereinstimmen. Bei ausgesprochener Vasoneurose liegen die Werte höher, zwischen 37 und 54 g Stundendurchschnitt.

Bei Enuresispatienten gibt es schwankende Werte, die teils normal, teils stark erhöht sein können—und dann höher liegen als die der Vasoneurose, wobei bemerkt werden muß, daß bei diesen Enuresispatienten eine Vasoneurose nicht bestand.

Bei Enuresis mit gleichzeitig bestehendem Diabetes insipidus (5—6 Liter Wasserverbrauch) ließ sich vorstehendes feststellen.

Die Gesamtmessungszeit betrug 12 Stunden.

Die renale Ausscheidung während aller Untersuchungsperioden betrug 4927 g.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß in diesem Falle einer mit Diabetes insipidus einhergehenden Enuresis, der eine erhebliche Polyurie aufweist, die

Tabelle 8. Enuresis bei Diabetes insipidus.

		Extrarenale Ausscheidung		Renale Ausscheidung g
		Minutendurchschnitt g	Stundendurchschnitt g	
1. Untersuchungsperiode	182 Min.	0,46	27,60	1403
2. „	136 „	0,64	38,40	962
3. „	145 „	0,57	34,20	1375
4. „	135 „	0,59	35,40	615
5. „	174 „	0,50	30,00	572
Gesamtzeit 772 Min.				Sa. 4927

extrarenale Wasserausscheidung während 5 mehrstündiger Untersuchungsperioden einander ziemlich genau entsprechende Durchschnittswerte ergab. Die Werte liegen innerhalb der Grenzen der Norm. Weder Urinausscheidungen noch Schlaf hatten wesentlichen Einfluß auf die fast durchweg bestehende Gleichmäßigkeit der Ausscheidungen. Eine kompensatorische Verminderung der

Tabelle 9. Einnässen bei Epilepsie.

	Extrarenale Ausscheidung		Renale Ausscheidung g
	Minutendurchschnitt g	Stundendurchschnitt g	
1. Untersuchungsperiode 135 Min.	0,77	46,20	230
2. „ „ 160 „	0,8	48,00	457
Summa 295 Min.			687

extrarenalen Wasserausscheidung (STRAUB) als Folge der Polyurie konnte also nicht beobachtet werden.

Bei einem anderen Enuresispatienten — 29 Jahre alt, 1923 nach Sturz schwere Gehirnerschütterung, seit Winter 1931/32 petit mal-

Anfälle — war es nicht sicher, ob eine echte Enuresis vorlag oder eine epileptisches Äquivalent. Der Patient hatte den von WETZ und GÖTZ beschriebenen Typus der Blasenfunktionsstörung. Renale Wasserausscheidung normal. Keine Vasoneurose.

Die Ergebnisse beider Perioden, die eine weitgehende Übereinstimmung zeigen, sind recht hoch, entsprechen aber noch der oberen Grenze der Norm. Eine Störung der renalen und extrarenalen Ausscheidung besteht in diesem Falle also nicht.

Eine weitere Tabelle orientiert über die Ergebnisse der Untersuchungen an echten Bettnässern (angeborene Enuresis), bei denen die renale Ausscheidung

Tabelle 10.

	Echte Bettnässer	Bemerkungen	Extrarenale Ausscheidung		Renale Ausscheidung g
			Minutendurchschnitt g	Stundendurchschnitt g	
16jährige Versuchsperson V. ♂	1. Untersuchungsperiode 120 Min.	Patientin hat während der Periode mehrmals stark gehustet	1,4	84,0	447
	2. Untersuchungsperiode 146 Min.	8 Tage später kein Husten	0,95	57,0	⊖
20jährige Versuchsperson ♂	1. Untersuchungsperiode 148 Min.		1,2	72,0	⊖
	2. Untersuchungsperiode 147 Min.		1,03	61,8	⊖
	3. Untersuchungsperiode 169 Min.	Minutendurchschnitt vor Urinausscheidung 0,91 g, nach Urinausscheidung 0,76 g	0,82	49,2	315
12jährige Versuchsperson ♀	Untersuchungsperiode 243 Min.	Während des Wassertages mit 1000 cem Tee 4 Stunden Beobachtung	0,40	24,00	1407
	Untersuchung nach Ablauf der 4stündigen Diurese	Nach starker Diurese deutliches Ansteigen der extrarenalen Ausscheidung	0,85	51,00	⊖

im Wassertag teils normal, teils überschießend war. Unabhängig von dieser renal verschieden starken Ausscheidung, gestaltet sich die extrarenale übereinstimmend als zu hoch.

Die folgende Tabelle gibt eine Gesamtübersicht aller Beobachtungen. Es kam darauf an, die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale der drei verschiedenen Bettnässerformen herauszustellen unter gleichzeitiger Würdigung der Verhältnisse bei Vasoneurotikern und Normalen.

Tabelle 11.

Versuchspersonen	Wassertag und Durstversuch		Extrarenale Ausscheidung		Renale Ausscheidung	Bemerkungen
	Ausscheidung	Konzentration	Minutendurchschnitt g	Stundendurchschnitt g		
Normale	normal	normal	0,4 —0,75	20,0—48,0	normal	Vergleiche die Stundendurchschnitte: Heller und Chrometzka
Vasoneurotiker	oft reichliche Diurese	normal	0,62—0,90	37,0—54,0	normal	Erhöhte extrarenale Ausscheidung
Bettnässer mit gleichzeitig bestehendem Diabet. insip.	stark vermehrt 2800 ccm und 4 Stunden	sehr niedrig	0,46—0,64	27,6—38,4	erhebliche Polyurie 5—6 Liter pro die	Keine Störungen der extrarenalen Ausscheidungen
Bettnässer mit gleichzeitig bestehender Epilepsie	normal	normal	0,77—0,8	46,2—48,0	Nykturie sonst normal	Hohe extrarenale Ausscheidungswerte
Echte Bettnässer (angeborenes Leiden)	normal oder zu hoch	normal	0,82—1,2	49,2—72,0	Nykturie teils überschießende Ausscheidung	Sehr hohe extrarenale Ausscheidungswerte

Schlußbetrachtung.

Lokale Erkrankungen der Blase kommen als Ätiologie der Enuresis nur vereinzelt in Betracht. Hierher gehören Erkältungen, Abkühlungen, die für Kriegsblasenstörungen häufig verantwortlich zu machen waren, Mißbildungen der Blase und Unterentwicklung der Prostata. Inkontinenzerscheinungen verschiedener Art werden häufiger dadurch hervorgerufen sein. Die echte Enuresis diurna oder nocturna ist dagegen recht selten Folgeerscheinung derartiger Erkrankungen.

Die durch Funktionsproben festgestellten Innervationsstörungen der Blase bei Enuresis sind zum Teil entgegengesetzter Art, teils liegen Unter-, teils Überfunktionen des vegetativen Systems im sensorischen und auch im motorischen Schenkel vor. Zusammenhänge mit lokalen Rückenmarksveränderungen sind selten. Die FUCHSSche Theorie der Spina bifida occulta mit begleitender Myelodysplasie ist als Erklärungsversuch für die Mehrzahl der Enuresiserkrankungen

abzulehnen. Sie kommt nur in Betracht für Erkrankungen, die von Jugend an bestehen, während des Wachstumsalters progredient sind und späterhin bestehen bleiben — vorausgesetzt, daß lokale Rückenmarksveränderungen nachweisbar sind. Alle Krankheitsbilder, die Besserungen aufweisen oder ganz ausheilen, ferner die Spätenuresis müssen eine andere Ursache haben.

Vererbung der Erkrankung kommt vor, in seltenen Fällen läßt sie sich durch mehrere Generationen nachweisen. In Familien, in denen innersekretorische Störungen besonders hypophysärer Art vorkommen, wird nebenher das Auftreten von Enuresis beobachtet. Neurasthenische Eltern, Potatoren haben neben gesunden auch Kinder mit Enuresis.

Normurie und Pollakisurie können sich in wechselnder Reihenfolge bei der Enuresis ablösen. Bei einigen Patienten wird die Blase beim Einnässen völlig entleert, bei anderen nur teilweise. Diese Vorgänge sind unabhängig von dem Ausmaß der Blasenfüllung — die Blase kann voll, halb oder noch weniger gefüllt sein. Eine Erklärung für diese eigentümlichen Zusammenhänge kann nur in Störungen der vegetativen Blaseninnervation gesucht werden, die durch Untersuchungen im Morphinschlaf bewiesen werden. Auch das Einhalten regelmäßiger Einnäßzeiten spricht in diesem Sinne.

Neben der Blasenfunktionsstörung als Ausdruck einer falschen, häufig nur nachts vorhandenen, vegetativen Einregulierung sind noch Schlafstörungen, Störungen des Wasser- und selten auch des Salzstoffwechsels nachweisbar. Störungen des Wasserstoffwechsels können sehr leichter, andererseits auch schwerer, sicher pathologischer Art sein. Nur mit den schweren Wasserstoffwechselstörungen verbindet sich eine Störung des Salzstoffwechsels. Neuroendokrine Störungen, zentral — vorwiegend im Zwischenhirn — gelegen, sind die Ursachen.

Schlafstörungen, falsche vegetative Steuerung der Blase, Störungen des Wasserstoffwechsels sind koordinierte Symptome derselben zentral gelegenen Störung. Bewiesen wird die Zusammengehörigkeit dieser Symptome besonders durch die erworbene Form der Enuresis, bei der die zeitlichen Verhältnisse für die Zusammengehörigkeit sprechen. Auch bei der angeborenen Form können alle diese Symptome zusammen beobachtet werden, doch kommen sie hierbei auch nur vereinzelt vor. Genau so, wie es z. B. je nach dem Sitz der funktionellen oder organischen Störung im Zwischenhirn eine isolierte Wasserstoffwechselstörung oder eine isolierte Salzstoffwechselstörung geben kann, können beide Störungen bei genügender Ausbreitung der auslösenden Schädigung in den Zentren miteinander vorkommen. Für die Enuresis wird das nicht anders sein; sie kann isoliert auftreten, aber auch mit einem oder mehreren Zwischenhirnsymptomen vergesellschaftet sein. Der Sitz der ursächlichen Störung wird in allen Fällen der gleiche sein.

Das Ausmaß der zentralen Störung kann nach der Schwere der Symptome, auch der Begleitsymptome z. B. der Wasserstoffwechselstörung einigermaßen beurteilt werden. Neben Anomalien, die sich nur in den nervösen Zentren abzuspielen brauchen, kommen hypophysäre Störungen in Betracht. Beide können leichter Art und vorübergehend sein, beiden aber auch schwere, zum Teil organische Veränderungen zugrunde liegen. — Bei gleichzeitig bestehendem Diabetes insipidus wird man der Erfahrung nach zumeist organische Veränderungen im Zwischenhirn annehmen müssen, die zwar auch vorübergehend eine

geringe Besserung aufweisen können, im Durchschnitt aber progredienter Natur sein werden.

Aus diesen Erwägungen ergibt sich, daß es Enuresiserkrankungen geben wird, die leicht zu behandeln sind, während andere keiner Therapie zugänglich sein werden. Die erste Gruppe ist bei weitem häufiger als die zweite.

Bei der engen Verbindung des Zwischenhirns mit dem Großhirn, hier speziell mit dem Rindenzentrum der Blase, und bei der Beeinflußbarkeit der vegetativen Funktionen vom Großhirn aus (s. S. 333) ist es verständlich, daß bei manchen Erkrankungen die Suggestionstherapie in ihren verschiedenen Formen eine prompte Heilwirkung entfalten kann — wenn die der Enuresis zugrunde liegende Störung „funktioneller Natur“ ist. Umgekehrt wird es genau so gut möglich sein, daß durch Suggestion eine negative Beeinflussung des Zwischenhirns eintritt, d. h., eine Enuresis hervorgerufen werden kann, ebenso wie auf diesem Wege eine falsche Steuerung des Gefäßsystems entstehen kann, die Vasoneurose. Bei Kindern scheint die Zahl derartig bedingter Enuresiserkrankungen häufiger als bei Erwachsenen zu sein, wie sich aus dem Verschwinden der Erkrankung durch Erziehungsmaßnahmen ergibt. Wenn in diesem Sinne für bestimmte Enuresispatienten die Bezeichnung „Neurose“ gebraucht wird, kann man sich einverstanden erklären, häufiger stecken aber tiefergreifende Veränderungen hinter dieser Erkrankung, die mit dem Begriff Neurose nichts mehr zu tun haben. — Man soll aus Einzelbeobachtungen an Enuresispatienten, die tatsächlich eine Neurose erkennen lassen, nicht verallgemeinern.

Es ist auffallend, daß die ersten Ansichten über die Art der der Enuresis zugrundeliegenden Strömungen heute wieder im Prinzip anerkannt werden müssen. Wenn man sich damals auch zumeist einseitig festlegte und von einer „kindlichen Entwicklungsstufe bestimmter Bahnen“ (also von einer Unterentwicklung) sprach, so ist doch im Gegensatz zu späteren Ansichten die große Linie richtig gesehen worden. Der Versuch von FUCHS, auch für die Enuresis eine „Organpathologie“ aufstellen zu können, war zu einseitig, um eine wirkliche Befruchtung für die Diskussion darstellen zu können, im Grunde genau so einseitig, wie die Lehre von der hysterischen Ätiologie des Leidens. Daß bei diesen Lehren ein Negativismus im Hinblick auf die Therapie einsetzen mußte, war verständlich, denn eine durch Mißbildungen bedingte Organstörung ist im Durchschnitt nicht heilbar. Die Erfahrungen der Kinderkliniker widersprachen dem durch den Nachweis der effektiven Heilbarkeit des Leidens und die angewandten therapeutischen Methoden gaben einen deutlichen Hinweis auf die Art der Störungen, die der Enuresis zugrunde liegen. So verschiedenartig diese Methoden sind — je nach Temperament, Charakter und Berufsgang des ausübenden Arztes bald schmerzhaft, bald vertrauenerweckende milde Behandlung oder operative und nichtoperative, medikamentöse Behandlung oder Allgemeinbehandlung im Gegensatz zur einseitigen Lokalbehandlung — allen Methoden ist eine bestimmte Heilungsziffer nicht abzusprechen, weil sie trotz ganz verschiedener Ausgangspunkte und früherer verschiedener Ansichten über die Therapie alle im Enderfolg dasselbe behandeln, nämlich die zentralnervöse Regulierung. Gute Allgemeinbehandlung im Sinne richtiger Ernährung, Milieuänderung, Einwirkung klimatischer Faktoren, Hydrotherapie usw. hat einen gewaltigen Einfluß auf das vegetative Geschehen und die Tätigkeit der endokrinen Drüsen. Die Gründe für die Besserung des Morbus Basedow, der

Hyperthyreosen, der Vasoneurosen unter gleichartiger Behandlung — naturgemäß individuell in der richtigen Dosierung angewandt — sind in derselben Richtung zu suchen wie die erfolgreiche Behandlung der Enuresis mit denselben Mitteln. Daß der elektrische Strom ebenso wie Suggestionsbehandlung ähnliche Wirkungen entfalten kann, ist sicher, wobei jedoch die individuelle Reaktionsfähigkeit stark berücksichtigt werden muß. Daß die relativ wahllose Anwendung des elektrischen Stromes, faradisch oder galvanisch, hohe oder niedere Stromstärken zu demselben Erfolg führen können, spricht für die Stabilität der Patienten und die relative Unkompliziertheit des Krankheitsbildes. Wenn schmerzhaft Behandlungen (hohe Stromstärken, Aufbinden von Bürsten auf den Rücken während des Schlafes, blutige Operationen) noch zum Ziele führen, so ist damit der Unterschied zu anderen vegetativen Störungen deutlich aufgezeigt. Hyperthyreosen, Vasoneurosen dürften bei einer derartigen Behandlung zumeist ungünstig reagieren, und es ist meiner Ansicht nach durchaus nicht sicher, ob alle Enuresispatienten eine derartig robuste Behandlung vertragen; auch sie können mit einer Verschlechterung reagieren. Interessant ist, daß die medikamentöse Behandlung empirisch den richtigen Weg gegangen ist und neben Hormonpräparaten, die engste Beziehungen zu dem vegetativen System des Zwischenhirns haben, auch andere Medikamente, die neben ihrem zentralen Angriffspunkt durch periphere Wirkung den Ausfall einer zentral mangelhaften Steuerung kompensieren können, seit langer Zeit mit Erfolg bei Enuresispatienten angewandt hat.

Damit schließt sich der Ring der Betrachtungen. Theorie und Praxis ergänzen sich glücklich und weitgehend. In den meisten Fällen werden wir mit Hilfe dieser Vorstellungen und Tatsachen unsere Patienten ausreichend behandeln können. Wenn wirklich ein bestimmter Prozentsatz unheilbarer Kranker bleibt, so fällt das weder der Theorie, noch der gut und konsequent durchgeführten Therapie zur Last. Die Schwere und Art der der Erkrankung zugrunde liegenden Veränderungen läßt uns vorerst in diesen Fällen noch machtlos sein.

Therapie der Enuresis.

(Zusammenstellung der Behandlungsmethoden in kurzer Übersicht und ihre Bewertung.)

Auf keinem Gebiet der Therapie ist so viel geschrieben und so häufig eine „unbedingt zuverlässige Methode“, die in sehr hohem Prozentsatz Heilung bringen sollte, empfohlen worden wie bei der Enuresis und, da die Erkrankung bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen ist, in der Literatur der Kinderheilkunde mehr und ausgedehnter als auf dem Gebiet der inneren Medizin, Chirurgie, Frauenheilkunde, Hals- und Nasenheilkunde und Psychiatrie. Soweit ich sehe, ist nur das Gebiet der Augenheilkunde ohne größere therapeutische Vorschläge geblieben.

Suggestive Behandlungsmethoden.

A. Hypnose. Es scheint diese Methode von französischen Ärzten angegeben zu sein (BERILLON). Sie wurde später überall ausgeübt. Über gute Erfolge berichten HACKLÄNDER, TRÖMMER, WETTERSTRAND, RINGIER, VOISIN u. a. KAUFMANN lehnt die Anwendung der Hypnose für das Kindesalter als nicht

empfehlenswert ab, da die Entstehung von Hysterie zu befürchten sei; für Erwachsene werden Kontraindikationen nicht angegeben. DESCHAMPS, BOURDON, FAREZ empfehlen die Suggestion im natürlichen Schlaf bei Kindern, um den von KAUFMANN u. a. geltend gemachten Gefahren der echten Hypnose zu entgehen. — SAUER empfahl die Anwendung der Hypnose gegen Kriegsblasenstörungen.

Die Erfolge sind bei manchen Patienten sehr gut, so daß aus einer Reihe von Heilerfolgen mit dieser Methode ein Rückschluß auf die Ätiologie gezogen wurde. Bei schwerer Erkrankten mit regelmäßigem Einnässen, angeboren wie erworben, findet man häufig Versager.

B. Einfache psychische Beeinflussung. Erziehliche Einflüsse, Regulierung der Blasentätigkeit bei Tage, Zuspruch und Aufrichtung der durch ihr Leiden sehr bedrückten Patienten, Ablenkung und Milieuänderung empfiehlt FÜRSTENHEIM. NESNERA geht denselben Weg mit „liebvoller Behandlung und Eingehen auf die Klagen der Patienten“ verbunden mit Heilsuggestion. HERRMANN empfiehlt Übungsmethoden für die Blase, die darin bestehen, daß die Patienten beim Wasserlassen mehrfach den Harnstrahl willkürlich unterbrechen und öffnen sollen.

C. Schmerzverursachende Erziehungsmethoden. HIRT und KNACK waren ihren Patienten gegenüber weniger liebevoll, sie berichten Heilerfolge durch die Anwendung starker elektrischer Ströme, Disziplinarmittel usw. Körperliche Züchtigung bei Kindern empfehlen weiterhin HENOCH, DESAULT u. a. eine Methode, die die meisten Eltern bereits vor Aufsuchen des Arztes bei ihren Kindern in genügender Dosierung angewandt haben.

Schreckmittel und Drohungen mit schmerzhaften Strafen — psychischer oder körperlicher Art — sind mildere Formen der schmerzhaften Behandlungsmethoden. Sie werden ebenfalls von den Eltern meist schon so ausgiebig benutzt, daß der Arzt auf die erneute Anwendung durchweg verzichten kann, zumal er die nachteiligen Wirkungen derartiger dauernder psychischer Traumata auf die Entwicklung des kindlichen Charakters nicht unterschätzen sollte.

Außer Schlägen wurden bei Kindern noch empfohlen Glüheisenbehandlung in der Sacralgegend (GROSS), Schröpfköpfe und Blasenpflaster am Nacken (HARKIN, DUVEILLIER), Blasenpflaster auf das Kreuz oder die Wirbelsäule (CARTER, CENNEDY u. a.). Dieselbe Wirkung dürfte die von HANDSCHUH angegebene, heute noch oft geübte Methode des Aufbindens einer Bürste auf den Rücken während der Nachtzeit haben unter dem Gesichtspunkt einer Verringerung der Schlaftiefe.

Der Verschuß der Harnröhre vor dem Schlafengehen durch Kollodium (CORRIGAN), Ligatur des Präputiums (SEITZ u. a.), Zudrücken der Harnröhre durch eine federnde Klemme (BLUM) sind Versuche, durch die bei der Harnentleerung auftretende schmerzhaftige Dehnung der Harnröhre einen Weckreiz zu erzwingen, so daß die Patienten nach dem Erwachen ihren Urin ordnungsgemäß in Gefäße entleeren können.

Jede der unter B. und C. erwähnten Methoden hat Erfolge aufzuweisen. Es kann nicht festgestellt werden, daß die schmerzhaften Methoden bessere Erfolge als die liebevoll erzieherisch wirkenden haben, deshalb sollte man zweckmäßigerweise die letzteren anwenden. Sie alle sind nur geeignet für

Leichtkranke. Schwerkranke sind sicher refraktär gegen diese Methoden. Damit soll nicht gesagt sein, daß man nicht auch bei den Schwerkranken freundlich und liebevoll auf ihre Beschwerden eingehen sollte. Das ist selbstverständlich, reicht aber als alleinige Methode zur Behandlung nicht aus.

D. Operationen, Scheinoperationen. Die Entfernung adenoider Wucherungen des Nasen-Rachenraumes war zeitweise die bevorzugte Behandlungsmethode. Eine große Reihe von Arbeiten liegt darüber vor, die frühen empfehlen sie außerordentlich, die späteren lehnen sie in kritischer Weise ab. Begründet wurde die Therapie durch MEYER, dessen Schüler sie erst einseitig überwerteten. Abgelehnt wurde sie als ursächliche Therapie von LANGE u. a. — BLUMENFELD, ZAPPERT lehnen überhaupt diese Indikation ab. — Wenn BONNIER eine Kauterisation der unteren Nasenmuschel empfiehlt, so dürfte sie ebenso zu bewerten sein wie die Operation der adenoiden Vegetationen und die von PAESSLER angegebene Entfernung der Tonsillen.

Als weiteres nahezu unfehlbares Heilmittel wurde die von CATHELIN angegebene epidurale Injektion angesehen. CATHELIN selbst berichtet über 75% Heilungen. Die Vorstellungen über die Wirkungsweise der Injektionsflüssigkeit, die anfangs $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ % Cocain enthielt, später nur aus Kochsalzlösung bestand, sind: Dehnung der Nervenwurzeln (Cantas), Reizwirkung auf das sympathische System (SIEBER), reflektorische Besserung des Tonus des Sphincter internus (KAPSAMMER). Anfangs erfolgten zahlreiche Zustimmungen zu den Angaben von CATHELIN, später wurde die epidurale Injektion nur noch als unspezifisch wirkendes Mittel anerkannt (FUCHS, HESSE, BLUM u. a.).

Nach BABINSKI, ROUSSEAU, BLLIARD hat die Lumbalpunktion dieselbe Erfolgssziffer wie die epidurale Injektion.

Perirectale Einspritzungen von NaCl-Lösungen vermochten Enuresis zu bessern oder zu heilen (DELAMARE, JABOULAY u. a.). BERARD injizierte perirectal Luft; das brachte seinem Patienten Tachykardie, Respirationsstörungen und Tympanie für mehrere Tage ein, die Enuresis soll aber dabei geheilt worden sein.

Die Operation kongenitaler Phimosen, von Verwachsungen zwischen Präputium und Glans, zwischen Hymen und Urethra, von Hydrocelen, sogar Hernien wurde zur Beseitigung der Enuresis empfohlen.

Unter dem Eindruck, daß eigentlich bei allen diesen operativen Eingriffen ganz gleich, an welcher Stelle des Körpers die Operation ausgeführt wurde, — eine bestimmte Heilungsziffer zu erreichen sei, ist dann später die Methode der Scheinoperationen entwickelt worden, um den psychischen Einfluß, der unzweifelhaft mit den Vorbereitungen des Patienten zur Operation verbunden ist, auszunutzen. Die Erfolge sind nicht schlechter als bei wirklich vorgenommenen Operationen, ein Beweis, daß blutige Eingriffe absolut überflüssig sind. — DESCHAMPS berichtet wohl als erster über die Anwendung einer Scheinoperation durch einen Militärarzt, der einen Patienten dadurch heilte, daß er ihm einen glühenden Metallkatheter, den der Patient in diesem Zustand sah, in die Harnröhre zur Beseitigung der Enuresis einzuführen vorschlug. ECKSTEIN behandelt im Handbuch der Kinderheilkunde ausführlich dieses Kapitel und beschreibt eine „gut wirkende Methode“. Als unbefangener Beobachter kann man sich vorstellen, daß diese Art der Behandlung sich als wirksam erweisen kann — aber sie befremdet doch etwas durch ihre Theatralik.

Sondenbehandlung oder Dehnungen der Harnröhre, die wegen ihrer Schmerzhaftigkeit meist in Aल्पinänästhesie durchgeführt werden müssen (SÄNGER, RIEDTMANN, STOLPER u. a.), dürften wohl ebenso wenig wie die früher aufgezählten Operationen kausal wirken. Wenn sie Erfolge aufweisen, so kann das weniger der Lokalbehandlung, als dem suggestiven Einfluß oder vielleicht auch einer indirekt mit dieser Methode verbundenen Übungstherapie zugeschrieben werden. Wenn wirklich diese Methoden derart wirksam wären, müßte man auch nach Cystoskopien manchmal einen Erfolg sehen, wovon ich mich nicht habe überzeugen können.

E. Psychoanalyse nach FREUD. KLÄSI behauptet, durch diese Methode bei einigen „veralteten“ Leiden Erfolg gehabt zu haben. Über den Umweg der sexuellen Beichte ist hier wohl eine Psychotherapie ausgeübt worden.

Lokale Behandlungsmethoden.

A. Massage. Sie kann in Rücken- und Knie-Ellenbogenlage ausgeführt werden und besteht darin, daß ein Finger in das Rectum eingeführt wird, während von der Symphyse her der Gegendruck ausgeübt wird. Die Methode verfügt über wenig Anhänger. — Auch maschinelle Vibrationsmassage wurde vom Rectum aus durchgeführt unter der Vorstellung, daß eine Kräftigung des Blasenhalsses dadurch herbeigeführt werden könne. — KORNFELD warnt mit Recht vor diesen Methoden, da sie bei den Patienten, insbesondere Kindern, ein bedenkliches Verständnis für Masturbation hervorrufen könne.

B. Bäder, warme und kalte; Ganzbäder, Sitzbäder. Bei der echten Enuresis der Kinder und Erwachsenen sind häufiger kalte Bäder angewandt worden, während z. B. bei der Kriegsblasenstörung durch Erkältung warme Bäder vorgezogen wurden.

Kaltwasserbehandlungen sind als Sitzbäder von KLOTZ, als kalte Einpackungen von COMBY, als kalte Duschen auf Rücken und Schultern von PRENDERGAST als kalte Duschen auf Perineum und Unterbauch von UNDERWOOD und endlich mit Untertauchen im kalten Wasser von DUPUYTREN u. a. empfohlen worden. Was man bei der Verschiedenheit der Anwendungsart (empfohlen wird jede Methode mit einer weit über 50% liegenden Heilungsziffer) über die Wirkungsweise denken soll, ist nicht recht klar. Auf keinen Fall kommt der Kältereiz lokal als einziger Heilfaktor in Betracht, eher schon die Badwirkung auf den Gesamtorganismus, die noch durch thermische Reize gesteigert wurde. — Mit dieser Ansicht stimmt überein, daß Hochgebirgskuren ebenso wie die Verschickung der Kinder an die See manchmal unterstützend bei der Behandlung des Leidens wirken. Bei überempfindlicher Blase ist vielleicht auch an eine geringe Lokalwirkung (Beruhigung)! zu denken, doch dürfte diese hinter der Allgemeinwirkung zurückstehen.

C. Elektrische Behandlung. Sie wurde eingeführt unter der Vorstellung, daß eine primäre Schwäche des Sphincter internus der Enuresis zugrunde läge. Eine Kräftigung des Muskels sollte dadurch herbeigeführt werden, evtl. auch die übrige Blasenmuskulatur „gestärkt“ werden.

Zumeist werden faradische Reize empfohlen, doch auch galvanische Ströme wurden angewandt, bzw. es erfolgte abwechselnde Anwendung beider Stromarten. — Eine Elektrode wird in der Lendengegend angelegt, die andere in

der Symphysen- oder Dammgegend, oder sie wird in den Mastdarm, in die Scheide oder Harnröhre eingeführt. Über gute Erfolge wird berichtet. Daß ein Teil dieser Stromanwendungen schmerzhaft ist, ergibt sich aus der Stelle ihres Anlageortes, z. B. dürfte die Anwendung der elektrischen Behandlung von der Harnröhre aus mehr über den Schmerzweg als sonst wirksam sein.

Da man in den letzten Jahren von der Voraussetzung für die lokale Anwendung der Elektrotherapie abkam, weil die Theorie der Sphincterschwäche nicht aufrecht zu erhalten war, ging man zur Franklinisation über oder zu elektrischen Bädern.

Erfolge sind bei allen Anwendungsarten der Elektrotherapie zu sehen. Einer besonderen Anwendungsform kann gegenüber anderen ein Vorzug nicht eingeräumt werden. Nur leichte Erkrankungen sind behandlungsfähig mit dieser Methode, schwere zeigen keine oder nur vorübergehende Besserung. Stärkere Reize scheinen noch am ehesten Erfolg zu versprechen, während schwache und sehr starke Reize weniger günstig wirken.

D. Röntgenbehandlung. Die Röntgenbestrahlung der unteren Lendenwirbelsäule, bzw. der Blasengegend hat ESTRABAUT versucht. Nach DESCHAMPS sollen die Erfolge nicht schlecht sein. Die Ansicht von ZAPPERT, daß diese Therapie nicht wirksam sein könne, da ja auch Durchleuchtungen und Röntgenaufnahmen nicht eine Besserung des Krankheitsbildes herbeiführen, ist nicht stichhaltig, da die Dosierungsstärke der Strahlen hierbei unberücksichtigt bleibt. Nach meiner Ansicht ist von dieser Anwendungsart bei schweren Enuresisfällen eine Besserung noch zu erwarten, wenn die Patienten gegenüber anderen nur psychogen wirkenden Methoden refraktär sind, da die Strahleneinwirkung auf das vegetative System als sicher angenommen werden kann. Allerdings muß die Bestrahlung hoch genug ausgeführt werden (unterer Thorakalteil bis oberer Lumbalteil), um den größeren Teil zur Blase und Niere ziehenden vegetativen Bahnen zu treffen.

Medikamente.

Aus der großen Zahl der zur Behandlung angegebenen Medikamente werden nur diejenigen, die eine größere Erfolgsserie aufweisen, oder die aus begründeten Vorstellungen heraus angewandt wurden, beschrieben.

Strychninum nitricum ist eines der am meisten angewandten Mittel, sowohl beim Erwachsenen, als auch bei Kindern. Dosierung bei Erwachsenen 2, evtl 3mal tgl. 1 mg peroral, bei Kindern entsprechend niedere Dosen.

Es setzt die Erregbarkeit des Rückenmarks durch Beseitigung gewisser Hemmungen in dem receptorischen Apparat herauf, hat außerdem noch eine Steigerung bestimmter zentraler Funktionen in noch nicht krampfmachender Dosis aufzuweisen. Als Folge gesteigerter Tätigkeit des Vasomotoren- und Vaguszentriums tritt Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung auf, das Atemzentrum wird erregt, außerdem liegt eine Verschärfung und Verfeinerung der Sinnesfunktionen durch Strychnin vor durch Einwirkung auf sensorische Zentren.

Als Erklärung für die Einwirkung auf Enuresispatienten kommt von der Strychninwirkungen vorwiegend sein zentraler Angriffspunkt in Betracht durch Steigerung der Zentrenaktivität und dadurch möglicher Einregulierung der Blasenaktivität.

Ergotin wird von MILLET, SWANEY u. a. als manchmal gut wirkendes Mittel empfohlen. (Ergotin ist ein ungereinigtes Mutterkornpräparat, das noch alle wirksamen Substanzen dieser Droge enthält). Es greift peripher an, vegetativ innervierten Organen z. B. Uterus, Gefäße, Magen, Darm, Blase, aber sicher auch zentral an, so setzt es die Temperatur herab, wirkt bei der Katze einschläfernd, ebenso beim Kleinkind. Es wirkt teilweise dadurch, daß bestimmte Sympathicusfasern gelähmt werden in verschieden starkem Ausmaß je nach der Zusammensetzung des Ergotins aus verschiedenen wirksamen Bestandteilen (Ergotamin, Tyramin, Histamin). Auch der Wasserstoffwechsel bei Nykturie kann durch Verabreichung entsprechend hoher Dosen insofern geändert werden, als die Tagesantidiurese dadurch gemildert wird. Nach v. HOESCH konnte durch Ergotamin (und Paraldehyd) die Tagesantidiurese vollständig aufgehoben werden. JORES berichtet über das Eintreten einer experimentellen Nykturie nach Gynergen beim Gesunden, wobei er die Nachwirkung hervorhebt. — Nach diesen Versuchen empfiehlt sich die Anwendung von Ergotamin, Gynergen und Ergotin.

Atropinum sulfuricum wird ebenfalls geschätzt zur Behandlung der Enuresis. Es ist wirksam auf das parasympathische System in lähmendem Sinne, peripher angreifend. Ganz kleine Dosen werden den sonst etwa zur Behandlung von Darmspasmen üblichen Durchschnittsdosen vorgezogen; sie werden teils peroral verabreicht, teils injiziert [zuerst angegeben von BRETONNEAU und TROUSSAU]. (Es ist nicht ausgeschlossen, daß Atropin in allerkleinsten Dosen eine Umkehrung seiner bei Volldosis vorhandenen Wirkung hat. (GREMELS.) JORES berichtet über Aufhebung der Nykturie durch Atropin (nervös bedingt bei Ulcuskranken).

Gelegentlich wird eine Kombinierung von Strychnin, Ergotin und Atropin vorgenommen (LE GENDRE, BROCA).

Daß *Hyoscamuspillen* (HAUD) wirksam sein können ist bei der Verwandtschaft des Hyoscyamins mit Atropin verständlich.

Antypirin hat eine große Anzahl von Anhängern (GAUDEZ, CUINON, PHILLIPS u. a.). Der Angriffspunkt liegt in den gestörten vegetativen Zentren, vorwiegend im Wärmezentrum, das aber nur ein Teil des vegetativen Systems ist und durch Vagus- bzw. Sympathicusfasern mit den anderen Zentren eng verbunden ist. Im Wärmezentrum wird die Wirkung als beruhigend aufgefaßt, also sedativ; das steht in Übereinstimmung mit der Morphinwirkung beim Wärmestich.

Neuerdings wird Theobrominum natrio-salicylicum, 8 bis—10 Uhr vormittags gegeben, zur Behandlung der Enuresis warm empfohlen (HEIRFELD). Mit Rücksicht auf die diuretische, ferner die cerebrale Weckwirkung ist eine Beeinflussung der Enuresis gut verständlich.

(Ferner werden vereinzelt noch als wirksam angegeben: Chinin und Opium, ebenso Campher).

Eisen- und Kupferpräparate werden als Stärkungsmittel angegeben (MARTIN, CLEMENS und KELAITIS).

An **Hormonen** sind besonders empfohlen worden: Schilddrüsen- und Hypophysenpräparate.

Schilddrüsenextrakt (WILLIAM, HERTOGHE, KONRADI, RUHRÄH u. a.) wird wärmstens empfohlen. Wirkungsart: Es ist nur im Zusammenhang mit dem Nervensystem wirksam, peripher dagegen als reine Substanz (Thyroxin) praktisch

unwirksam. Die Speicherung im Zwischenhirn ist erwiesen (SCHITTENHELM). Es wirkt auf den Wasserstoffwechsel, Fett-, Zucker- und Eiweißstoffwechsel, ferner als Synergist des Adrenalins auf die Gefäße. Dosierung: Thyroxin 2mal 1 mg tgl. bei Erwachsenen. Wahrscheinlich ist es nur wirksam bei gleichzeitiger stärkerer Wasserstoffwechselstörung, während es bei anderen Patienten versagt.

Hypophysenextrakte (HOFSTÄTTER) haben je nach ihrer Zusammensetzung eine verschieden starke Wirkung auf die Wasserausscheidung, das Gefäßsystem und den Uterus. Bei neuro-endokrinen Störungen (eunuchoider Habitus, Diabetes insipidus), kann die Zufuhr als Substitutionstherapie gewertet werden. Der Synergismus der Hypophyse in mancher Beziehung mit der Schilddrüse und der Nebenniere ist erwiesen. Die „essentielle“ Nykturie kann durch geeignete zeitliche Dosierung aufgehoben werden.

Dosierung: hauptsächlich per injectionem (oder als Schnupfpulver) pro Tag 1 bis 3 Voegtlineinheiten, verteilt über 24 Stunden.

Suprarenin (Sympathicusreizmittel), vorwiegend peripher, gering auch zentral angreifend, wurde von ZENONI und FERARI angegeben.

Androstin (männliches Sexualhormon) wurde von DIETL bei Enuresis ohne Erfolg angewandt. Da die Versuche an Kindern ausgeführt wurden, ist damit nur sichergestellt, daß es vor der Pubertät nicht wirkt. — Auf organisch-nervös bedingte Blasenstörungen kann es nach BODECHTEL manchmal gut wirken.

Hodenextrakt wurde von SERRALACH angewandt. KONRADI hat sich von einem Erfolg nicht überzeugen können.

Diätetische Maßnahmen.

Es empfiehlt sich eine gute ausreichende Ernährung mit Flüssigkeitseinschränkung. Flüssigkeit wird in den Morgenstunden hauptsächlich verabreicht, abends nach 5 Uhr wenig oder gar nicht. Mittels Durstkur hat NOBEL gute Erfolge erzielen können; das ist bei der Störung des Wasserhaushaltes und der Neigung des Körpers, Wasser zu speichern, durchaus verständlich (s. Thyroxinwirkung). Nach VEIL ist die Durstkur selbst bei leichterem Diabetes insipidus noch von günstiger Wirkung, ohne allerdings eine Dauerwirkung zu garantieren. Die Salzzufuhr ist in geringen Grenzen zu halten, pro Tag 2—3 g, da hohe Salzzufuhr den Wasserstoffwechsel sekundär stört. Ausschließliche vegetabilische Ernährung ist kontraindiziert, vor allem einseitige Ernährung mit Kartoffeln usw., da hierdurch allein eine Nykturie hervorgerufen werden kann.

Eigene Therapie der Enuresis.

Sie lehnt sich an die frühere Therapie teilweise eng an, geht jedoch entsprechend den neuen Forschungsergebnissen auch eigene Wege. Diese können natürlich nur beschränkt werden, wenn die erforderliche Untersuchung durchgeführt wurde.

Im wesentlichen bin ich so vorgegangen: Zuerst wurden die Patienten bei freier Kost und beliebigem Wasserverbrauch mehrere Tage beobachtet. Soweit Bedürfnis dazu bestand, konnten sie schlafen und ausruhen, solange sie wollten. In diesem Entgegenkommen liegt für einige Patienten bereits eine erhebliche psychische Schonung, die als Heilfaktor nicht zu unterschätzen ist, da sie zum Teil unter harten und unzweckmäßigen Beeinflussungsversuchen der Verwandten

gestanden haben. In diesen ersten Tagen werden aber bereits Urinuntersuchungen (Feststellung der Tag-Nachtmenge und mikroskopische, evtl. bakteriologische Untersuchungen) durchgeführt. Nebenher erfolgt eine eingehende klinische Untersuchung, um beginnende organische Störungen des Rückenmarkes auszuschließen, ferner eine Röntgenuntersuchung, soweit Verdacht auf Spina bifida occulta in irgendeiner Form gegeben ist. — Nach 2—3 Tagen ergibt sich bereits ein allgemeiner Überblick, ob ausnahmsweise wirklich einmal eine Simulation, evtl. bedingt durch falsche Erziehung (insbesondere wichtig bei kleineren Kindern), vorliegt. Soweit Nykturien bestehen, sind auch diese bereits bekannt geworden. Der Wasserversuch mit anschließendem Trockentag gibt weiteren Aufschluß, wie die Ausscheidung des Wassers vor sich geht, dann aber häufig auch noch, ob nicht in den Abendstunden trotz Verbotes Wasser aufgenommen wird. Diese letztere Feststellung ist wichtig für den späteren Verlauf der Therapie. Da inzwischen auch die Einnäßzeiten und Einnäßmengen festgestellt werden konnten, ist nach durchschnittlich 4—5 Tagen die Diagnostik durchgeführt, da ja während dieser Zeit noch Gelegenheit bestand, bei Verdacht auf endokrine Störungen den Grundumsatz usw. zu bestimmen. — Falls diese Untersuchungsmethoden mit Ruhe und Freundlichkeit durchgeführt werden, wird man bei den Enuresispatienten damit stets auf vertrauensvolles Entgegenkommen stoßen, da sie das Gefühl haben, daß sie ebenso wie andere Kranke behandelt und untersucht werden, ein Gefühl, das ihnen früher nur zu häufig nicht aufkommen konnte.

In einer Klinik oder einem Krankenhause läßt sich das alles leicht ausführen. Der Praktiker muß mit einfacheren Mitteln auskommen. Einen gewissen Anhaltspunkt über die Größe des Wasserverbrauches wird er aus der Anamnese entnehmen können. Die Nachturinmenge läßt sich ebenfalls annähernd bestimmen und endlich kann eine mikroskopische Harnuntersuchung auch in der Praxis immer durchgeführt werden. Dabei kann als Regel gelten, daß eine Nykturie dann zumeist vorliegt, wenn mehr als 500 ccm Urin in der Zeit von 22 Uhr bis morgens 6 Uhr ausgeschieden wurde, abgesehen von den Polyurien, die aber anamnestisch meist sofort angegeben werden.

Die Therapie soll möglichst individuell gehalten werden. Es ist sinnlos, alle Patienten derselben medikamentösen Therapie oder auch nur der gleichen Ernährungsform, insbesondere betreffs der Wasserzufuhr zu unterwerfen.

Die Ernährung und Wasserzufuhr wird abhängig gemacht von dem Vorliegen der Wasserausscheidungsstörung. Verhält sich der Wasserhaushalt normal, bekommen die Patienten die gewöhnliche Krankenhauskost, auch der Wasserverbrauch wird ihnen freigestellt. Nur soll nach Möglichkeit eine stärkere Wasserzufuhr am späten Abend, die auch den Normalen während der Nacht belasten könnte, vermieden werden. — Bestehen Störungen des Wasserhaushaltes, empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Ernährung: reichlich Eiweiß, mäßig Fett, wenig Kohlehydrate, wenig Salze (unter 5 g NaCl pro die). Diese Kost verhütet einen stärkeren Wasseransatz, entleert demnach die Depots, aus denen während der Nachtzeit Wasser in stärkerem Maße entnommen werden kann. Unterstützung dieser Entwässerung durch Thyroxin 2—3mal tgl. 1 mg; falls eine Polydipsie besteht, Verabreichung von Hypophysin-Schnupfpulver. Auch Purinderivate können, regelmäßig recht-

zeitig am Tag gegeben (morgens, mittags und nachmittags), eine Entwässerung herbeiführen. — Die Wasserzufuhr muß bei diesen Patienten streng überwacht werden. Die Verbrauchsmenge soll bei Erwachsenen 1000 ccm tgl. nicht über schreiten und sie soll gleichmäßig von morgens bis nachmittags etwa 17 Uhr verteilt werden. Nach dieser Zeit soll Wasser nicht mehr verabreicht werden. Die Abendkost wird naturgemäß bei diesem Verfahren wasserarm gereicht.

Mit diesem Vorgehen kommt man bereits in über der Hälfte der Patienten zum Ziel. Ist ein günstiger Erfolg eingetreten, so bleibt die Ernährungsform unverändert über Wochen hinaus noch bestehen, während die Medikamente nach dreiwöchentlicher Behandlung allmählich abgebaut werden. — Bedenken gegen die Thyroxintherapie über diese verhältnismäßig lange Zeit bestehen zumeist nicht, da der Grundumsatz nur wenig gesteigert wird (durchschnittlich 8—10%). Bei Bestehen eines Kropfes oder sonstiger Störungen der Schilddrüse im Sinne einer Überfunktion ist allerdings von dieser Therapie abzuraten.

Besteht keine Wasserumsatzstörung, bleibt Ernährung und Wasserzufuhr im Durchschnitt unverändert. Gute Allgemeinbehandlung, Liegekuren bei gleichzeitig verabreichten, wenig anstrengenden Bädern, Regelung der Tageseinteilung bieten die beste Gewähr für einen Behandlungserfolg. Auch Elektrisieren mit schwachen Strömen (faradisch oder galvanisch) können sich günstig auswirken. An Medikamenten erwiesen sich Strychnin (3mal tgl. 0,5 mg), evtl. kombiniert mit Atropin 3mal tgl. 0,3 mg als am besten wirksam. Abzulehnen ist auch für diese Gruppe der Patienten Thyroxin nicht, da es ja außer seiner Wirkung auf den Wasserstoffwechsel noch tiefgreifende Wirkungen auf die vegetativen Zentren und Bahnen entfalten kann, und ich habe auch bei dieser Gruppe von Patienten bisweilen das Thyroxin auch dann noch erfolgreich wirken sehen, wenn Strychnin und Atropin unwirksam waren.

Führt diese Therapie nicht zum Ziel, dann ist es zweckmäßig, äußerst kritisch den Wasserverbrauch der refraktären Patienten zu kontrollieren. Eine derartige Kontrolle wirkt manchmal Wunder.

Ist nach dreiwöchentlicher Behandlung kein Erfolg eingetreten, verordne ich strenge Bettruhe unter Beibehaltung der zweckmäßigen Ernährungsform, setze alle bisher gebrauchten Medikamente ab und beginne vorsichtig mit einer Fieberkur. Suffrogel und Pyrifur sind wohl die bekanntesten Fiebermittel, die sich auch am genauesten dosieren lassen. Erwünscht ist ein fieberfreies Intervall von 3 Tagen zwischen zwei Injektionen, da sonst die Patienten zu intensiv angestrengt werden. Dauer einer derartigen Behandlung je nach der Hartnäckigkeit des Leidens bis zu 10 Injektionen, im Durchschnitt werden aber nicht mehr als 4—5 benötigt. Ist nach 10 Injektionen noch kein Erfolg sichtbar, hat es keinen Sinn, die Therapie weiter fortzusetzen, da erfahrungsgemäß eine Besserung jetzt nicht mehr einzutreten pflegt. Doch liegen die Verhältnisse so, daß die allermeisten Patienten auf diese Therapie ansprechen und nur ein verschwindend kleiner Teil unbeeinflusst bleibt.

Das sind die Grundzüge der von mir angewandten Therapie. Daß sie weitgehend variiert werden muß, habe ich oben schon erwähnt, und es ist zuweilen unerlässlich, auch noch andere Mittel heranzuziehen. So z. B. müssen zu Anfang bei nervösen Patienten außer Schlafmittel noch Beruhigungsmittel angewandt

werden, um psychisch intakte Patienten zu haben, mit denen man dann erst eine vernünftige Therapie treiben kann. Daß endlich wie bei jeder Erkrankung auch bei der Enuresis die Psychotherapie nicht vernachlässigt werden darf, ist eine alte Erfahrung. Neben Freundlichkeit und Güte bei dem einen muß bei anderen Patienten Strenge und absolute Konsequenz in entsprechender Dosierung angewandt werden, um Erfolge zu erzielen. Ob es Sinn hat, alle Enuresispatienten jede Nacht mehrfach wecken zu lassen und zum Urinlassen aufzufordern, ist wohl mehr als fraglich. Es sei zugegeben, daß dieses Verfahren sich für die ersten 3—4 Nächte als zweckmäßig erweisen kann, späterhin trifft das für Erwachsene nicht mehr zu. Was man bei diesen Patienten während des Tages durch geeignete Behandlung nicht erreichen kann, wird durch die Beeinflussung auch während der Nacht nicht gebessert, eher noch verschlechtert.

Für den Praktiker wird ein Teil dieser Behandlung nicht durchführbar sein, sie bleibt Kliniken und Krankenhäusern vorbehalten. So ergibt sich von selbst, daß Behandlungserfolge in der Praxis geringer sein müssen, zumal hier die günstigen Faktoren der Milieuänderung, die mit der Einweisung in die Krankenhäuser verbunden sind, nicht ausgenutzt werden können. — Aber trotzdem bleibt dem Praktiker manche Möglichkeit, seinem Patienten zu helfen.

VIII. Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme¹.

Von
A. FIESCHI-Pavia.

Inhalt.

	Seite
Literatur	386
Einleitung	394
Cytometrische Untersuchungen	394
Karyologische Untersuchungen	400
Die Abweichungen der leukämischen Zelle	402
Einige biologische Erscheinungen der leukämischen Zelle.	406
Zellstoffwechsel S. 410. — Kulturen in vitro S. 414.	
Biochemie des Blutes und der blutbildenden Organe	416
Gekreuzte Bluttransfusionen bei Leukämien	421
Immunologische Untersuchungen bei Leukämien	423
Wirkung des neuro-endokrinen Systems	426
Die Lehre von den chemischen Störungen	431
Leukose bei Tieren.	433
Der Begriff der Regulierung und der Selbstregulierung des Blutes	437
Modalitäten der leukämischen Hyperplasie. Schlußfolgerungen	441

Literatur.

- ADO, A.: Über den Verlauf der oxydativen und glykolytischen Prozesse in den Leukocyten des entzündeten Gewebes während der Phagocytose. *Z. exper. Med.* **87**, 473 (1933).
- ANDRES, A. H. u. P. J. SHIWAGO: Karyologische Studien an myeloischer Leukämie des Menschen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 1 (1933).
- ARNETH, A.: Qualitative Blutuntersuchungen bei lymphatischer Leukämie und lymphatischer Pseudoleukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **170**, 658 (1931).
- BAENA BAENA, A.: Blut und vegetative Regulierung. Einfluß der diencephalischen Zenter auf die Regeneration des Blutes. *Archivos Cardiol.* **15**, 170 (1934).
- BAKKER, A.: Über den Stoffwechsel der Leukocyten. *Biochem. Z.* **187**, 479 (1927).
- Einige Übereinstimmungen im Stoffwechsel der Carcinomzellen und Exsudatleukocyten. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 252.
- Über den Stoffwechsel der Körperzellen. Bemerkungen der gleichnamigen Arbeit von FUJITA. *Biochem. Z.* **200**, 298 (1928).
- BARRON, G.: Studies on cell metabolism. IV. The effect of metylenblue upon oxygen consumption and lactic acid formation in leucocytes. *J. of biol. Chem.* **84**, 83 (1929).

¹ Aus der Medizinischen Klinik der Königlichen Universität Pavia (Vorstand: Prof. A. FERRATA).

- BARRON, G.: The catalytic effect of methylenblue on the oxygen consumption of tumors and normal tissues. *J. of exper. Med.* **52**, 447 (1930).
- and G. HARROP: Studies on blood cells metabolism. V. The metabolism of leucocytes. *J. of biol. Chem.* **84**, 89 (1929).
- BATTAGLIA, F.: Sulle malattie sistemiche degli organi emopoietici. Una comparazione delle emopatie umane con quelle trasmissibili del pollo. *Arch. Sci. med.* **53**, 163 (1929).
- BECHER, E.: Neue chemische Blutbefunde bei Blutkrankheiten. *Zbl. inn. Med.* **47**, 350 (1926).
- BECK, R. C.: The patogenesis of neutropenia. *Amer. J. Clin. path.* **4**, 189 (1934).
- BIELSCHOWSKY, F.: Über einige Urinbefunde bei myeloischer Leukämie. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**.
- BOHROD, M. G.: Inclusion bodies in leucocytes in leukemia. *Folia haemat. (Lpz.)* **44**, 179 (1931).
- BORCHARDT, W.: Zur Physiologie des Fiebers. Über die Bedeutung usw. Zugleich ein Beitrag über die Rolle der Nebennieren bei der Leukocytose und mutmaßliche Annahme eines nervösen Leukozytenzentrums. *Arch. f. exper. Path.* **137** (1928).
- BOSSA, G.: Il metabolismo del tessuto linfatico in varie condizioni morbose. *Riforma med* **1936**.
- BOWCOCK, H.: Mitotic myelocytes in the peripheral blood in a case of myeloid leukemia in a negro. *Arch. int. Med.* **50**, 908 (1933).
- and E. L. BISHOP: A case of acute leukemia with unusual cell form in the blood. *Ann. int. Med.* **3**, 1252 (1930).
- and R. DICKSON: Mitotic leukoblast in the peripheral blood of a case of acute leukemia. *Ann. int. Med.* **4**, 1344 (1931).
- BROGSITTER, M. u. O. A. SCHMIDT: Über den Eiweißstoffwechsel bei Leukämien im Stickstoffminimumversuch. *Dtsch. Arch.* **170**, 1 (1935).
- BRUGHSCH, T. u. A. SCHITTENHELM: Der Nuckeinstoffwechsel. Jena 1910.
- BUNGELER, W.: Die experimentelle Erzeugung von Leukämie und Lymphosarkom durch chronische Indolvergiftung der Maus. *Frankf. Z. Path.* **44**, 202 (1933).
- BUTLER, V. and W. GARREY: Vascular tone and variations in leukocyte count in the sympathectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **98**, 394 (1931).
- CAMBERINI, M.: Degenerazione vacuolare dei globuli bianchi in un caso di leucemia linfoblastica acuta. *Haematologica (Pavia)* **12**, 511 (1931).
- CASTEX, M.: El sistema nervioso central en la composition morfologica de la sangre. *Arch. lat.-amer. Cardiol.* **1931**, 247.
- CATSARAS, J.: Beitrag zur Frage über die infektiös-toxische Natur der leukämischen Erkrankungen. *Virchows Arch.* **249**, 33 (1924).
- CAVINA, G.: Untersuchungen über den Stoffwechsel der lymphatischen Leukämie während der Röntgenbestrahlung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **110**, 585 (1933).
- CLIMENKO, D.: Studies on Arneth count XXII. The liberation of the neutrophils from the leucogenic centres. *Quart. J. exper. Physiol.* **22**, 153 (1932).
- COOKE, J.: Proteolytic leukocytic enzyme in leukemia. A Study made by a quantitative method. *Arch. int. Med.* **49**, 836 (1932).
- CRANK, F. P. and G. FURTH: Fate of leucemic blood of fowls after transfusion. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 987 (1931).
- — Transfusion experiments with the blood of leukemic chickens. *Arch. of Path.* **14**, 660 (1932).
- DALAUD, G. and R. ISAACS: Cell respiration studies. II. A comparative study of the oxygen consumption of blood from normal individuals and patients with increased leucocyte count (sepsis ohonic myelogenous leucemia). *J. of exper. Med.* **46**, 53 (1927).
- DEL CANIZIO, A. and MORATO CARDENAS: Beitrag zum Studium der Leukämie. *Archivos Cardiol.* **3**, 33 (1922).
- DEUTSCH, V.: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der lymphatischen Leukämie. *Mshr. Kinderheilk.* **51**, 280 (1931).
- Untersuchungen über den Erythrocytendurchmesser bei Blutkrankheiten, insbesondere bei Fällen von Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **50**, 31 (1933).
- DIEZ, S.: Il trauma nella genesi e nel decorso delle leucemie e di altre emopatie. *Policlinico, sez. med.* **1927**, 401.

- DI GUGLIELMO, G.: Nuovi criteri di classificazione delle leucosi. *Rass. Clin. Sci.* **1**, 3 (1932).
- DOMARUS: Die Leukämien. KRAUSS-BRUGHSCH', Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1920.
- DONHOFFER, S. u. M. MITTAG: Über Glykolyse im Blute. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **163**, 65 (1929).
- DOWNEY, H. and A. C. MCKYNGLAY: Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. *Arch. int. Med.* **32**, 82 (1932).
- and J. STASNEY: The pathology of the lymph nodes in infections mononucleosis. *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 417 (1936).
- DU BOIS, A. et F. SIGCLOUNOFF: Note sur les mitoses dans le sang leucémique. *Soc. franç. Hémat.*, 5. April 1935.
- EHRICH, W.: Die Leukocyten und ihre Entstehung. *Erg. Path.* **29**, 1 (1934).
- ELLERMANN, V.: Untersuchungen über das Virus der Hühnerleukämie. *Z. klin. Med.* **79**, 43 (1913).
- Zwei Fälle von akuter Leukämie. *Bibl. Laeg. (dän.)* **115**, 162 (1923). Ref. K. Z.
- ENDRES, G.: Zum Sauerstoffverbrauch des menschlichen Blutes. *Z. Biol.* **86**, 260 (1927).
- FALCON, LESSES M.: Glycolysis in normal and in leukemic blood. *Arch. int. Med.* **39**, 412 (1927).
- FERRATA, A.: *Le Emopatie*. Soc. Ed. Libreria Milano 1934.
- FIESCHI, A.: Ricerche sulle leucemie. IV. Reazione agli ormoni retroipofisari e all'ergotamina. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **12** (1934).
- e A. BERTOLA: Il glicogeno dei leucociti nelle leucemie. *Haematologica (Pavia)* **1932**.
- e F. FLARER: Reticoloendoteliosi cutanea sistemica con eritrodermia ed emoistiosi lenta. *Haematologica (Pavia)* **13** (1932).
- e E. STORTI: Ricerche di citometria nelle leucemie. I. Mielosi croniche. II. Leucemie acute. *Haematologica (Pavia)* **16** (1934).
- FLEISCHMANN, W.: Über Anoxybiose von Leukocyten. *Biochem. Z.* **184**, 385 (1927).
- Beeinflussung des Zellstoffwechsels durch das Hormon der Schilddrüse (Versuchen Leukocyten). *Biochem. Z.* **187**, 324 (1927).
- u. F. KUBOWITZ: Über den Stoffwechsel der Leukocyten. *Biochem. Z.* **181**, 395 (1927).
- FOÀ, P.: Innervazione e contrattilità del midollo delle ossa. *Boll. Soc. Biol. sper.* **9** (1934).
- FORTI, C., A. ZINGLER e R. BRUNI: Ulteriori ricerche sulla sopravvivenza dei leucociti dell'uomo. *Boll. Soc. Biol. sper.* **3**, 799 (1928).
- FRIEDGOOD, H.: The effect of LUGOLS solution on chronic lymphatic leucemia, ecc. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 515 (1932).
- The relation of the sympathetic nervous system and generalized lymphoid hyperplasia to the pathogenesis exophthalmic goiter and chronic lymphatic leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **193**, 841 (1932).
- FUJITA, A.: Über den Stoffwechsel der Körperzellen. *Biochem. Z.* **197**, 175 (1928).
- Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den Stoffwechsel der weißen Blutzellen. *Biochem. Z.* **197**, 189 (1928).
- FURTH, J.: Transmission of myeloid leukemia: its relation to myeloma. *J. of exper. Med.* **61**, 423 (1935).
- and P. REZNIKOFF: Relation of leukemia of animals to leukemia of man. *J. Amer. med. Assoc.* **105**, 1824 (1935).
- H. R. SEIBOLD and R. R. RATHBONE: Experimental studies on lymphomatosis of mice. *Amer. J. Canc.* **19**, 521 (1933).
- GALEOTTI, G.: In LUSTIG e GALEOTTI, *Trattato di Patologia Generale*.
- GEDDA, L. e C. ANGELERI: Ricerche sperimentali sull'eziopatogenesi delle leucemie. *Haematologica* **13**, 277 (1932).
- GELSTEIN, E. u. M. FRANKSTEIN: Über Milchsäuregehalt im Blute bei einigen Erkrankungen und besonders bei Kranken mit maligner Neubildung. *Z. klin. Med.* **3**, 563 (1929).
- GINZBURG, R. u. L. HEILMEYER: Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. *Arch. f. Psychiatr.* **97**, 719 (1932).
- GLASER, E.: Vegetatives Nervensystem und Blut. *Med. Klin.* **1928 II**, 38.
- GOHS, W.: Über die Wirkung arteigener Knochen- und Knochenmarkszersfallsstoffe auf die Knochen und Blutbildung der Hühner. *Frankf. Z. Path.* **46**, 453 (1934).

- GONCE, J. E., H. C. MIDDLETON, BRADLEY and M. S. NICHOLS: The inefficacy of spleen extract in the treatment of lymphatic leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 580 (1932).
- GORJAEW, N.: Zur Leukämiefrage. *Fol. haemat. Arch. (Lpz.)* **16**, 87 (1913).
- GOSIO, R.: Comportamento delle curve leucocitarie nelle leucemie a decorso acuto. Crisi leucolitiche spontanee e potere leucolitico del siero di sangue. *Policlinico sez. med.* **36**, 346 (1929).
- Soiluppo critici e concezioni sperimentali intorno alla supposta componente endocrina delle leucemie croniche. *Policlinico* **1935**, 656.
- GRAMEN, K.: Accident-Transfusion of leukaemic blood. *Acta clin. Scand. (Stockh.)* **64**, 369 (1928).
- GREPPI, E.: Ricerche sul meccanismo di assorbimento del rosso congo iniettato in circolo per la determinazione della massa di sangue. A proposito di 2 casi di Leucemie mieloide. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **36**, 481 (1924).
- GROAT, W.: Mitosis in myeloblast in peripheral blood. *Amer. J. med. Sci.* **180**, 607 (1930).
- Leukemia showing haploid leukoblast undergoing mitotic division in circulating blood. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 624 (1933).
- GROSSMANN, W.: Über Knochenmark in vitro. *Beitr. path. Anat.* **72**, 195 (1923).
- GUALDI, A.: Ricerche cliniche e sperimentali sulla leucocitosi da leucocitine biologiche. *Policlinico* **24** (1935).
- GUARDABASSI, M.: Sul potere patogeno per la cavia del sangue di leucemico sottoposto ad elettroforesi. *Boll. Accad. med.-chir. Perugia* **1932**.
- GUNDERSON, A. H.: The basal metabolism in myelogenous leukemia and its relation to the blood findings. *Boston med. J.* **185**, 785 (1921).
- HALLAUER, C.: Über den Nachweis leukocytärer Reizstoffe im leukämischen Menschenblut. *Z. exper. Med.* **76**, 577 (1931).
- Beitrag zur Autoregulation des Blutes. *Z. exper. Med.* **81**, 331 (1932).
- HANSEMANN, D.: Eine Arbeitshypothese für die Erforschung der Leukämie. — *Berl. klin. Wschr.* **1913 I**, 9.
- HANS, FR. v. KRESS: Die Leukämien im Rahmen allgemein pathologischer Probleme. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 359 (1934).
- HEIBERG, K. A.: Ausstrichpräparate, speziell bei lymphatischer Leukämie. *Zbl. Path.* **50**, 101 (1930).
- Die Herkunft der Zellen der lymphatischen leukämischen und aleukämischen Leukosen. *Virchows Arch.* **279**, 58 (1930).
- Leukämie und Blastomatose. *Nord. med. Tidskr.* **1**, 122 (1931). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med. X*.
- HIRSCH, C.: Zur vergleichenden Pathologie der Leukämien. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1457.
- HIRSCHFELD, H.: Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen. *Z. klin. Med.* **80**, 126 (1914).
- Leukämie und verwandte Zustände. SCHITTENHELM'S Krankheiten des Blutes, Bd. I. Berlin: Julius Springer 1925.
- Züchtungsversuche mit leukämischem Blut. *Fol. haemat. (Lpz.)* **34**, 39 (1927).
- HOFF, F.: Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. *Erg. inn. Med.* **46**, 1 (1934).
- u. LINHARDT: Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. *Z. exper. Med.* **63** (1928).
- HOLLBOLL, S. A.: Über den Grundumsatz bei Leukämie und Lymphogranulomatose. *Nyesk. Maeg.* **90**, 311 (1928). *Ref. K. Zbl.*
- HOLLER, G.: Gedanken über die Pathogenese der Leukämie nach langjährigen klinischen und experimentellen Erfahrungen. Die Beziehung der Leukämien und verwandter Erkrankungen zur Infektionsprozessen. *Wien. klin. Wschr.* **1923 II**, 1279.
- HOWELL, K.: The failure of antibody formation in leukemia. *Arch. int. Med.* **26**, 706 (1920).
- HUBBLE, D.: The influence of the endocrine system in blood disorders. *Lancet* **1933 I**, 113.
- HUEPPER, C. V. and M. RUSSEL: Some immunologic aspects of leukemia. *Arch. int. Med.* **49** (1932).
- HULSE, W.: Zur infektiösen Ätiologie der Leukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **170**, 667 (1931).
- IGLAUER, K.: Katalasegehalt der weißen Blutkörperchen. *Magy. orv. Arch.* **33**, 135 (1932).

- ISAACS, R.: Development of myeloblast in chronic myelogenous leukemia. *Arch. of Path.* **9**, 1298 (1930).
- JACKSON, H., J. PARKER and E. GLOWER: Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. I. The chemical metabolism of normal and pathological lymph-nodes. *J. of exper. Med.* **52**, 547 (1930).
- and H. CURTIS: Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. III. A case of acute leukemia with a five months remission. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 30 (1931).
- JACOBSTHAL, E.: Über Phagozytoseversuche mit Myeloblasten und Myelocyten und Leucocyten. *Virchows Arch.* **234**, 12 (1921).
- JAFFÉ, R. H.: Morphology of the inflammatory defense reactions in leukemia. *J. Path.* **14**, 177 (1932).
- Erythropoiesis in leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **49**, 51 (1933).
- JANNELLI, G.: Contributo alla etiologia delle leucemie. *Riforma med.* **1**, 568 (1924).
- JARMAI, K.: Trauma und Leukämie. *Beitr. path. Anat.* **92**, 119 (1934).
- Die Leukosen der Haustiere. *Erg. Path.* **28**, 227 (1934).
- JUGENBURG, A. u. K. TSCHOTTSCHIA: Neue Ergebnisse zum Verständnis des Leukämieverlaufes. *Strahlenther.* **41**, 86 (1931).
- JOKL, E.: Vegetative Regulation des Blutes. *Z. Neur.* **142**, 451 (1932).
- KEIT, N.: The total circulating volume of blood and plasma in cases of chronic anemia and leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **165**, 174 (1923).
- KIMURA, S.: Spezifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe bei Anämien und Leukämien II., III., IV. Mitt. *Tohoku. J. exper. Med.* **22**, 18 (1933).
- KIRK, E.: La cultura in un virus del sangue di pazienti con leucemia. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1**, 276 (1931). *Ref. K. Zbl.*
- KITT, T.: Leukämien, Lympho- und Myeloblastosen der Säugetiere. *Erg. Hyg.* **12** (1931).
- KOLODNY, A.: Leucoctyosis following intracranial operations. *J. Labor. a. clin. Med.* **14**, 940 (1929).
- KRAFKA, J.: Endogenous uric acid and hematopoiesis. *J. of biol. Chem.* **83**, 409 (1929).
- KRANTZ, C. and M. RIDDLE: The basal metabolism in chronic lymphatic leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **175** (1928).
- KWASNIEWSKI: Ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der akuten Myeloblastenleukämien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **148**, 344 (1925).
- LABBÉ, M., M. PETRESCO et M. FABRYKANT: Le taux de phosphor sanguin et des ses différentes formes dans les leucémies et les anémies. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 1087 (1931).
- LAUTER, S. u. M. JENKE: Über den Eiweißstoffwechsel bei verschiedenen Krankheiten. *Dtsch.: Ach. klin. Med.* **146**, 323 (1925).
- LENAZ, L.: Il concetto della leucemia. *Haematologica (Pavia)* **3**, 173 (1922).
- LEONE, R. E.: Sul meccanismo dello stato leucemico. *Riforma med.* **38**, 750 (1922).
- LEWSON, L.: Leukemia following trauma. *Lancet* **1930 I**, 288.
- LIGNAC, O.: Le leucemie considerate come tumori. *Neerl. maand. Genees.* **14**, 10 (1927). *Ref. K. Zbl.*
- Myelopotente Zellen, Monocyten and Leukämie. *Krkh.forsch.* **8**, 391 (1930).
- Die Benzol-leukämie bei Menschen und weißen Mäusen. *Krkh.forsch.* **9**, 403 (1932).
- LINDSTROM, G.: An experimental study of myelotoxic sera. Therapeutic attempts in myeloid leukemia. *Acta med. Scand. (Stockh.)* **22**, 1 (1927).
- LUDKE, H.: Untersuchungen über die Entstehung akuter Leukämie. *Dtsch. klin. Med.* **46**, 345 (1920).
- LUNEDI, A. e. F. FORTI: Variazioni numeriche dei leucociti da alterazioni provocate della circolazione. *Boll. Soc. biol. sper.* **1930**, 658.
- LUZZATO, A. M.: Sui rapporti fra leucemia e sarcomatosi. *Riv. venet. Sci. med.* **59**, 193 (1913).
- MACDOWEL, E. C. and M. N. RICHTER: Studies on mouse leukemia. V. A genetic analysis of susceptibility to inoculated leukemia of line. I. *Biol. Zbl.* **52**, 266 (1932).
- MARINOTO, S.: Über den Einfluß verschiedener Hormone auf das Blutbild, insbesondere auf die Kernverschillung nach ARNETH. I e II. *Fol. endocrin. jap. Ref. K. Zbl.* **75**.
- MARTIN, C. and W. DENIS: A chemical study of blood changes following Roentgen ray treatment of leukemia. *Amer. J. med. Sci.* **160**, 223 (1920).

- MEYER, O., W. MIDDLETON and E. THEWLIS: Therapeutic failure with certain organic substances in leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 166 (1935).
- MILTON, G. B.: Inclusion bodies in leucocytes in leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 279 (1931).
- MINOT, G. R. and R. ISAACS: Transfusion of lymphocytes. *J. Amer. med. Assoc.* **84**, 1713 (1925).
- and J. H. MEANS: The metabolism — pulse ratio in exophthalmic goiter and in leukemia. *Arch. int. Med.* **53**, 576 (1924).
- MISAO, TOMIDA u. M. ISCHYAWA: Über den Einfluß der Milzexstirpation auf die Antikörperbildung, sowie über die Antikörperbildungskraft bei Leukämie. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **64**.
- MORRISON, L.: Certain aspects of the leukemia problem, with report of a case. *Internat. Clin.* **3** (42), 241 (1932).
- MULLER, F. E.: Über die Abhängigkeit der Leukocytenverteilung von anatomischen Nervensystem. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 716.
- Über eine gemeinsame vegetative Steuerung von Haut und Lebergebiet. (Splanchnoperipheres Gleichgewicht). *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 9.
- u. JOCHMANN, G.: Über proteolytische Fermentwirkung der Leukozyten. *Münch. med. Wschr.* **1906 II**, 1507.
- u. W. PETERSON: Die Bedeutung der physiologischen Schwankungen in den peripheren Leukocytenzahlen. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 197.
- NÄGELI, O.: Leukämie (Leukozytämie). *Erg. Med.* **1**, 11 (1920).
- Blutkrankheit und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1923.
- Diagnostische und allgemeine Probleme bei Leukämien. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 635.
- OLLINO, G.: Ricerche sulle reazioni del midollo osseo agli estratti di tiroide, di surrenali e di ipofisi. *Riforma med.* **1**, 343 (1914).
- OSWALD, A.: Blutkrankheiten und Inkretion. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 681.
- PAPILIAN, V. u. S. JIANUS: Der Einfluß des vegetativen Systems auf das Knochenmark. *Virchows Arch.* **264**, 361 (1927).
- PARKER and RHOADS: Some observations in circulating leucemic bloods. *Amer. J. Path.* **4**, 187 (1928).
- PARSON, L. D.: Leukemia coincident with and transmissible by a epindle celled sarcoma in the mouse. *J. of Path.* **40**, 45 (1935).
- PASCHKIS, K.: Malariatherapie bei der Leukämie. *Med. Klin.* **1932 I**, 897.
- PENTIMALLI, F.: Über chronische Proteinvergiftung und die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe. *Virchows Arch.* **275**, 193 (1930).
- PESCHEL, E.: Stoffwechsel leukämischer Lymphocyten. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1061.
- Stoffwechsel leukämischer Lymphocyten. Inaug.-Diss. Berlin 1930.
- PETRI, S.: Histologische Untersuchung eines Falles von myeloischer Leukämie mit Messung der Mitosenwinkel. *Fol. haemat. (Lpz.)* **32**, 103 (1926).
- PIANESE: Elementi di anatomia patologica (Lezioni) Russo. Napoli 1927.
- PIAZZA, M.: Sulla leucolisi spontanea e provocata nei leucemici. *Policlinico, sez. med.* **38**, 116 (1931).
- PIERCE, M.: Cultures of leukemic blood leukocytes. *Arch. of Path.* **14**, 29 (1932).
- PRNEY, A.: Leucocytosis in myeloid leukaemia. *J. of Path.* **26**, 546 (1923).
- The neoplastic nature of the leukemic process. *Amer. J. med. Sci.* **169**, 691 (1925).
- PONDER, E.: Studies on the Ameth count. II. The relation of nuclear configuration to nuclear area. *Quart. J. exper. Physiol.* **16**, 221 (1926).
- POTTER, J. S.: and M. W. RICHTER: Mouse leukemia. VIII. Continuity of cells lineage in transmission lines of lymphatic leukemia. *Arch. of Path.* **15**, 998 (1933).
- RAGNOTTI, E.: L'intossicazione proteica cronica. *Arch. Sci. med.* **55**, 278 (1931).
- RICCITELLI, R.: Betrachtungen über die klinische Bedeutung der hämoendokrino-pathischen Syndrome. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1745.
- RICHTER, M. and M. E. DOWELL: The experimental transmission of leukemia in mice. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 362 (1929).
- — Studies on leukemia in mice. I. The experimental of leukemia. *J. of exper. Med.* **51**, 659 (1930).
- — Studies on mouse leukemia. VII. The relation of cell death to the potency of inoculated cell suspensions. *J. of exper. Med.* **57**, 1 (1933).

- RIDLE, M. and C STURGIS: Basal metabolism in chronic myelogenous leukemia. Arch. int. Med. **39**, 255 (1927).
- ROSENOW, G.: Über Hirnstich-Leukocytose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1928**.
- Hirnstichleukocytose: Untersuchungen über die zentral vegetative Blutregulation. Z. exper. Med. **64**, 452 (1929).
- Über zentralnervöse Beeinflussung der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks. Verh. dtsch. Ges. inn. Mde. **1931**.
- ROSENTHAL, G.: Leucocyte de la leucémie cellule de défense de l'organisme. Soc. franç. Hémat. **6**. Nov. 1933. Sang. **92** (1934).
- ROVERSI, A. S.: La formula leucocitometrica. Minerva med. **47** (1933).
- RUBNITZ, A.: Classification of leukemia. Amer. J. Clin. path. **2**, 243 (1932).
- RUSSEL, H. K.: and VALHALLA: Lymphatic leukemia and pregnancy. Amer. J. Obstetr. **25**, 493 (1933).
- SABIN, F. R., C. R. AUSTRIAN, R. S. CUNNINGHAM and C. A. DOAN: Studies on the maturation of myeloblasts into myelocytes and on amitotic cell division in the peripheral blood in subacute myeloblastic leukemia. J. of exper. Med. **40**, 845 (1924).
- SARAGEA, T. et V. WALTER: Essais opothérapeutique avec extrait lymphatique dans le leucémie myelogène chronique. Bull. Soc. Hôp. Bucarest **11**, 134 (1929).
- SCHENK: Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen und ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klin. **1920 I**, 279, 309.
- SCHIFF, F. u. L. MENDLOWIEZ: Quantitative Untersuchungen über Isoagglutinine mit besonderer Berücksichtigung der Leukämie. Z. Immun.forsch. **48**, 1 (1926).
- SCHITTENHELM, A.: u. R. ULLMANN: Über den Nucleinstoffwechsel unter dem Einflusse des Atophans. Z. exper. Path. u. Ther. **12**, 360 (1913).
- SCHMIDT, E.: The amino-acid content of the blood in health and in disease. Arch. int. Med. **44**, 351 (1929).
- SCHMITZ, H. L. and E. C. GLOVER: Glycolysis leukemic blood. J. of Biol. Ther. **74**, 761 (1927).
- SCHOEN, R. u. E. BERCHTOLD: Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut des Hundes. I. Die Wirkung des Adrenalins auf das Blutbild. Arch. f. exper. Path. **105**, 63 (1925).
- SCHULZ, E. u. P. REZNIKOFF: Untersuchungen über die Ursache und die biologische Bedeutung toxisch-infektiöser Leukocytosen. I. Z. exper. Med. **84**, 587 (1932).
- SEHT, L.: Zur Pathogenese der myeloiden Leukämie. Diss. Marburg 1913.
- SENSKROTH, K.: Leukemic reticulo-endotheliosis: its relation to the blood picture of lymphatic leukemia. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 132 (1934).
- SILBERBERG, M. u. K. VOIT: Untersuchungen über die Umwandlung der farblosen Blutzellen bei lymphatischer Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 110 (1931).
- SOFFER, L. J. and M. M. WINTROBE: The metabolism of leucocytes from normal and leukemic blood. J. clin. Invest. **11**, 661 (1932).
- SOHN, I.: Über die Beeinflussung der Stoffwechsel durch Benzol samt Bemerkungen über seine Darreichung bei der Leukämie. Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 573.
- STASNEY, J. and H. DOWNEY: Subacute lymphatic leukemia. Histogenetic study of a case with three niopsie. Amer. J. Path. **11**, 113 (1935).
- STEINMAURER, J. H.: Vergleichende Größenmessungen an den neutrophilen Leukocyten und ihren Vorstufen bei 10 Fällen chronischer Myelose. Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 410 (1933).
- STOCKINGER, W. Das leukocytäre Blutbild und die leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit, vom unitarischen Standpunkt aus betrachtet und deren Beeinflussung durch Hormone. Erg. inn. Med. **45**, 214 (1933).
- u. K. FREESE: Über biologische Eigenarten der verschiedenen Differenzierungsformen der Blutleukocyten. I. der Kohlenhydratstoffwechsel der Leukocyten in vitro. Z. exper. Med. **86**, 529 (1933).
- STORTI, E. e. P. De Filippi: Il comportamento del potere radiante del sangue e dei tessuti ematopoietici in alcune forme emopatiche sistemiche. Riforma med. **1936**, No 19.
- — Ricerche sulla mielosi eritemica trasmissibile dei polli. Haematologica (Pavia) **8**, H. 11 (1936).
- STUBER, K.: Über den Gaswechsel und spezifische-dynamische Eiweißwirkung bei Leukämien und Pseudoleukämien. Z. klin. Med. **111**, 214 (1929).

- STRUMIA, M. and M. McCHUTCHEON: The effect of chicken plasma and extracts on the white blood cells from a case of human leukemia. *Proc. path. Soc. Philad.* **28**, 38 (1926).
- SZILARD, P.: Studien über Leukämie. I. Über die leukämische Leukolyse. *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 33 (1924).
- Beitrag zur Frage der Vermehrung der weißen Blutkörperchen und der Pathogenese der Leukämie. *Z. exper. Med.* **44**, 706 (1925).
- Studies on Leukemia. II. Concerning the action of roentgen rays. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 348 (1927).
- TANNHAUSER, S.: Über Mitosen im strömenden Blut bei einem Fall von akuter Leukämie. *Virchows Arch.* **364**, 391 (1927).
- TCHISTOVITCH et M. ARINKINE: Pouvoir phagocytaire des leucocytes dans les leucémies. *C. r. Soc. Biol. Paris* **74**, 147 (1913).
- TEIGTE, H.: Über die Purinbasenausscheidung im Harn bei der chronischen myeloischen Leukämie. *Hoppe-Seylers Z.* **186**, 124 (1929).
- THOMSEN, O., HOLM J. ENGELBRETH u. A. ROTHE-MEYER: Experimentelles Hervorrufen von leukotischen Zuständen bei Hühnern. *Acta path. scand. (Københ.)* **8**, 121 (1931)
- — Versuch des Nachweises spezifischen komplementbindenden Antistoffs bei Hühnern mit experimenteller Leukose. *Z. Imm. Forsch.* **81**, 121 (1933).
- TIMOFEJEWSKY, A. D.: Zur Frage über die Reaktion pathologischer Leukocytenformen des Menschenblutes in vitro auf Tuberkelbacillen. *Virchows Arch.* **264**, 605 (1927).
- Über Leukocytenkulturen des Menschenblutes in vitro. *Arch. exper. Zellforsch.* **6**, 259 (1928).
- and S. BENEVOLENSKAJA: Prospective Potenzen des Myeloblasten auf Grund von Exilantationsversuchen. *Virchows Arch.* **263**, 719 (1927).
- — Neue Beobachtungen an lymphoiden Zellen der myeloiden und lymphatischen Leukämie in Explantationsversuchen. *Arch. exper. Zellforsch.* **8**, 1 (1929).
- ULBRICH, O.: Zur Systematik aregenatorischer und hyperplastischer Reaktionen des Blutsystems. *Z. Kinderheilk.* **53**, 487 (1932).
- VERATTI, E.: Culture in vitro di sangue normale e patologico. *Haematologica (Pavia)* **9**, 88 (1928).
- VICTOR and J. POTTER: Metabolic differences between two transmission lines of mouse leukemia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 532 (1933).
- VILLA, L.: Ricerche sul siero di sangue di leucemici sottoposti a röntgenterapia e a benzolterapia. *Biochimica e Ter. sper.* **1921**.
- VOLLMER, H., A. SCHMITZ u. J. SEREHIJSKI: Zur Biologie der Haut: Der Leukocytensturz als Funktion der Lebersperre. *Z. exper. Med.* **44**, 814 (1925).
- VOLTERRA, M.: Ricerche sperimentali sulla patogenesi della leucemie. *Riv. Clin. Med.* **1930**, No 4.
- WALLBACH, G.: Die atypischen Leukämien. *Erg. Med.* **17**, 389 (1932).
- WARBURG, O.: Über den Hilfstoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer 1926.
- WARSCHAWSKAJA, B. B.: Der Stoffwechsel bei lymphatischer und myeloider Leukämie und seine Veränderung unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen. *Fortschr. Röntgenstr.* **39**, 458 (1929).
- WEBER, O.: Über den Eisengehalt von Kindermilzen bei familiären hämolytischen Ikterus und bei lymphatischer Leukämie. *Mshr. Kinderheilk.* **23**, 484 (1922).
- WEBER PARKER u. O. B. BODE: Zur Frage der Entstehung der Erythremien und Leukämien mit Bemerkungen über die Beobachtung der Erythremien. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2244.
- WEIL, E.: La leucémie postbenzolique. *Bull. méd.* **1932**, 750.
- WERTHEMANN, A.: Über die Umwandlungsfähigkeit der Blutzellen, insbesondere in Gewebekulturen. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 749.
- WICHMANN, E.: Über den Aminosäuregehalt des Blutes bei Leukämien. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1115.
- WICZKOWSKI, G.: Beitrag zur Lehre über die Leukämie, 1932.
- WIESMANN, B. K.: The identity of the lymphocyte. *Fol. haemat. (Lpz.)* **46**, 1524 (1932).
- WINDHOLZ, F.: Die Frühreaktion der leukämischen Milz nach Röntgenbestrahlung. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 323.
- WIRTH, D. u. R. BAUMANN: Die Leukämien des Hundes. *Fol. haemat. (Lpz.)* **50**, 242 (1933).

- WISEMAN BRUCE, K.: Criteria of the age of lymphocytes in the peripheral blood. *J. of exper. Med.* **54**, 271 (1931).
- WITTGENSTEIN, Trauma und Myeloblastenleukämie. *Med. Klin.* **1930 I**, 22.
- WOSSIDLO, K.: Über die vegetative Regulation des weißen Blutbildes. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 113 (1935).
- YOUNG, J.: Further investigation into the etiology of malignant disease and leukemia. *Edinburgh med. J.* **28**, 233 (1922).
- ZARA, E.: Ricerche sulla quantità di glutatione nel sangue dei leucemici. *Gazz. internaz. med.-chir.* **39**, 109 (1931).
- ZELASCHI, C.: Risposta agli ormoni nelle leucemie. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **12**, H. 4 (1934).

Einleitung.

Mit den ersten zwanzig Jahren des laufenden Jahrhunderts kann der Zyklus der morphologischen Untersuchungen, die das Krankheitsbild und die systematische Einordnung der Leukämien so gut geklärt haben, als erschöpft angesehen werden; die darauf folgenden Forschungen haben sehr wenig zur pathogenetischen Deutung dieses Prozesses beigetragen.

Wenn wir vom Problem der akuten Leukämien, das ganz für sich allein besteht, absehen, so bringen uns die neuesten, eine pathogenetische Auffassung wiedergebenden, Klassifikationsbestrebungen keine bemerkenswerten Tatsachen; ich meine die Auffassungen von SCHWARZ und BECK, welchen wir jedoch interessante Arbeitshypothesen verdanken, die zur einheitlichen Auffassung der Myelosen beitragen. Diese die Klassifikation betreffenden Bestrebungen beweisen, daß wir in der Erforschung des leukämischen Problems an einem toten Punkt angelangt sind, und die Untätigkeit der Forscher auf diesem Gebiet deutet auf die Entmutigung und das Fehlen eines Leitfadens hin. Da ich Untersuchungen über dieses Argument angestellt habe, empfand ich dieses Ungemach, so daß ich mir vornahm, auf das bereits Geleistete zurückzugreifen, die bisher erworbenen Hauptbefunde zusammenzufassen, deren Mangelhaftigkeiten aufzusuchen, um so eine bessere Übersicht über das Problem gewinnen zu können.

Ich betone, daß ich es vorsätzlich unterlassen habe, mich über die akuten Leukämien zu äußern, wie ich auch darauf verzichtete auf den doktrinären Teil, besonders was die Beziehungen der Leukämien zu anderen Blutkrankheiten betrifft, einzugehen; es handelt sich um komplizierte Fragen, die erst nach Lösung des Grundproblems werden geklärt werden können.

Ich habe mich bemüht, die bisher gewonnenen positiven oder negativen Befunde zu sammeln und einige Probleme biologischer Natur zu erörtern; alles andere konnte als Theorie für die vorliegenden Ausführungen kein Interesse haben¹.

Cytometrische Untersuchungen.

(Statistische Angaben für chronische Myelosen und akute Leukämien.)

Diese Untersuchung, die vor allem den Zweck hat, die Veränderlichkeit der Zellen genau anzugeben und damit uns einen genauen Begriff von den bei Wucherungsprozessen vorkommenden Anomalien zu vermitteln, wurde bei der

¹ Die hämatologische Terminologie ist die von FERRATA vorgeschlagene.

Pathologie der Tumoren mit Erfolg angewandt; sie ist aber noch immer, was die Blutkrankheiten betrifft, fast ganz außer Acht gelassen. In der Tat wurde seit den Versuchen von DI GUGLIELMO, der als erster die sog. Anisocytose der Leucocyten beobachtete und den jüngst von STEINMAURER vorgenommenen Untersuchungen, in denen bei Leukämien die Bewertung der Gesamtdimensionen der Zellen durch Messung von zwei Durchmessern ausgeführt wurde, auf diesem Gebiet, welches viele wertvolle Angaben und Elemente zur Beurteilung des Charakters der leukämischen Hyperplasie zu liefern imstande wäre, nichts geleistet. Ich will deshalb über einige von mir zusammen mit Herrn Dr. STORTI ausgeführten Versuche, die zum Teil diese Lücke ausfüllen, berichten.

Die Untersuchungen STEINMAURERs, die, wie bereits erwähnt, die Bewertung der Zelldimensionen zum Gegenstand haben, sind von geringer Bedeutung, weil sie keine Angaben über die Kernwerte enthalten, die doch das wichtigste Element bei den Zellvermehrungsprozessen darstellen. In der Tat sprechen die Schlußfolgerungen von STEINMAURER für eine Vergrößerung der Zelldimensionen von den Myeloblasten bis zu den Promyeloocyten und für eine fortschreitende Verminderung derselben gegen die Metamyeloocyten und jugendlichen nicht polynukleären (stabkernigen) Formen zu mit der Neigung schließlich zu einer geringen Zunahme bei der endgültigen Zellreifung. Natürlich haben diese Angaben, deren Werte, da sie von dem jeweils in Betracht gezogenen Durchmesser abhängen, oft nicht übereinstimmend sind, einen rein absoluten Wert, der vom biologischen Gesichtspunkt aus nichts besagt; unsere auf der Oberfläche mittels Polarplanimeter vorgenommenen Wertungen wurden auf die Gesamtoberfläche bezogen und stellen vollkommen vergleichbare Größen dar, mit welchen es möglich war, graphische Darstellungen herzustellen.

Wenn auch die in Betracht gezogenen Größen- und Wechselbeziehungen wesentlich quantitative sind, so sollen sie dennoch einige den Myeloidzellen innewohnende biologische Eigenschaften beweisen und nicht bloß die Atypien aufzeigen. Da die Veränderlichkeit der Elemente auf diesem Gebiet von sehr großer Bedeutung ist, so ist es klar, warum eine statistische Auswertung unentbehrlich war. Auf diese Weise sind wir imstande zu bestätigen, daß die verschiedenen Gruppen der Knochenmarkselemente ein vollständiges System bilden, in das sich die einzelnen Zellarten je nach den allgemeinen Gesetzen der durch mitotische Teilung vor sich gehenden Zellvermehrung einfügen und daß die Angelpunkte, auf die sich der Wucherungs- und Differenzierungsmechanismus stützt, die Myeloblasten und Myeloocyten sind. Wenn man also mit einer gewissen Freiheit die häufigsten Kerngrößen in Betracht zieht, so sieht man deutlich, daß die Kernmassen von den Myeloblasten bis zu den Myeloocyten sich bis auf die Hälfte verringern. Schließlich werden diese Größenverhältnisse auch von den Myeloocyten bis zu den Metamyeloocyten in der Regel eingehalten, wenn wir berücksichtigen, daß die Auswertungen an der Oberfläche vorgenommen wurden und daß folglich die Volumswerte quantitativ diesen Werten ja nicht gleichgestellt werden können. Außer diesen Elementen sind dagegen einige Zellgruppen vorhanden, welche einen differenten biologischen Wert haben. Die Promyeloocyten weisen die allgemeinen den Myeloblasten innewohnenden Eigenschaften wieder auf und unterscheiden sich von ihnen nur durch eine größere protoplasmatische Masse. Aus dem Verhalten dieser Zellen geht hervor, daß sie keinen besonderen Zelltypus, sondern eine funktionelle Variation des Myeloblasten

darstellen, die sich durch Anreicherung mit Protoplasma oder protoplasmatischen Organteilchen zur granulocytischen Funktion vorbereitet. Wenn auch die Hämocytoblasten sowie die Metamyelocyten gut definierte morphologische Merkmale zeigen, so besitzen sie beide bezüglich der Kerne nur eine minimale Veränderlichkeit; weder die einen noch die anderen eignen sich daher besonders für die Zellteilung, da jede Teilung eine bedeutende Größenveränderlichkeit voraussetzt (und zwar setzt sie das Vorhandensein von Zellen voraus, die quantitativ die Hälfte der Mutterzelle ausmachen). Außerdem weichen die Kerngrößen der Myeloblasten (und in weniger deutlicher Weise auch der reifen Granulocyten) nicht sehr von denjenigen der Hämocytoblasten bzw. Metamyelocyten ab (von der akuten Leukämie abgesehen).

Quantitativ sind die extremen Oberflächenwerte auf den Ausstrichpräparaten folgende:

Hämocytoblasten bei chronischen Myelosen 27—58 μ^2 ; der Kern nimmt 60—70 % dieser Oberfläche ein; bei akuten Leukämien 17—85 μ^2 für die Gesamtoberfläche und etwa 32—41 μ^2 als Durchschnittswert für die Kerne. Myeloblasten 64—130 μ^2 für die Gesamtoberfläche und 36—66 μ^2 für die Kerne; bei Leukämien von 30—130 μ^2 bzw. 24—85 μ^2 mit der höchsten Frequenz bei etwa 50—60 μ^2 . Promyelocyten: Kerndimensionen von 30—66 μ^2 im normalen Zustand, von 27—64 μ^2 bei Leukämien; Gesamtgrößen von 85—136 μ^2 im normalen Zustand und von 51—136 μ^2 bei Leukämien. Myelocyten: Kerndimensionen von 18 bis 60 μ^2 im normalen Zustand und von 18—55 μ^2 bei Leukämien; Gesamtgrößen von 37—115 μ^2 im normalen Zustand und von 34—132 μ^2 bei Leukämien; höchste Frequenz für die Kerne bei etwa 37 μ^2 sowohl im normalen Zustand, als auch bei Leukämien. Metamyelocyten: Kerngrößen von 18—30 μ^2 im normalen Zustand und 18—36 μ^2 bei Leukämien; Gesamtoberfläche von 34—57 μ^2 im normalen Zustand, von 30—54 μ^2 bei Leukämien.

Trotz der erwähnten Merkmale kann keine von diesen Zellanhäufungen eine selbständige Gruppe für sich, im Sinne der „species“ von WEDEKIND bilden, gerade so wie die statistischen Allgemeinformeln der Veränderlichkeit schwer anzuwenden sind, da uns in unserem Fall die Veränderlichkeit bei den Übergängen von einer zur anderen Entwicklungsphase entgeht, so daß die biologische Einheit des myeloiden Systems sich auch aus diesen Erwägungen ergibt.

Hinsichtlich der Möglichkeit, die von der HEIDENHEINschen Schule festgesetzten allgemeinen Gesetze der Zellvermehrung auf die myeloiden Elemente zu beziehen, bemerken wir, daß das Myeloidgewebe sich den anderen gegenüber in einer besonderen Lage befindet, insofern als die Reifung der Elemente hauptsächlich durch eine wesentlich den Kern betreffende Volumsabnahme vor sich geht; deshalb verdeckt die rapide Zellvermehrung, die in den verschiedenen Stadien des Entwicklungsprozesses auftreten kann und die nach neueren Verfassern eben den leukämischen Prozeß (Vorherrschen von Karyokinese in den Myelocyten bei chronischen überwiegend myelocytären Leukämien) charakterisieren könnte, die Massenzunahme der einzelnen Zelle. Bei der Deutung der Zellvermehrungsphasen ist es außerdem notwendig, auch die leichte Ummwandlungsmöglichkeit eines Elementes in andere in Betracht zu ziehen. Wenn man dies alles und auch den Umstand berücksichtigt, daß der Vermehrungsrhythmus von der leukocytären Produktion, die, wenn sie auch periodische oder gelegentliche

Variationen aufweist, kontinuierlich vor sich geht, beherrscht wird, so gewinnen wir den Eindruck, daß der Verlauf der Frequenzkurven die Hypothese eines stufenweise fortschreitenden Vermehrungsprozesses bestätigt; die im Sinne einer geometrischen Reihe (1, 2, 4, 8) möglichen Variationen beschränken sich im allgemeinen auf die ersten zwei Größen dieser geometrischen Reihe, insofern als die bei der vollständigen Serie aller verschiedenen Phasen des granuloblastischen Reifungsprozesses auffindbaren Dimensionen, mit sehr seltenen Ausnahmen, ausschließlich 1, 2 sind (ausgeschlossen sind also die größeren Phasen 4, 8). Auch die Variationen der protoplasmatischen Masse passen sich den Reifungsphasen an und weisen eine progressive Vermehrung vom Hämocytoblasten bis zum Promyelozyten auf. Wenn man nachher die Volumsabnahme des Promyelozyten verfolgt, so ergibt sich, daß die endgültige Verminderung des Protoplasmas größer ist als die des Kernes, aber bei den darauffolgenden Veränderungen bis zum reifen Granulozyten wird die protoplasmatische Masse relativ größer.

Was die chronischen Myelosen betrifft, so sind die Größenveränderungen bei denselben gering und nicht immer von Belang, so daß man im allgemeinen behaupten kann, daß auf diesem Gebiet keine großen Abweichungen von der Norm vorkommen.

Neben einer oft bedeutenderen Kernveränderlichkeit der Hämocytoblasten ist eine größere Weite der Frequenzkurven der Kerngrößen bemerkenswert, womit auch für die Kerndimensionen eine größere, sich auch bei den Myelozyten wiederholende Veränderlichkeit zum Ausdruck gebracht wird. Diese ist übrigens hier nicht sehr ausgeprägt und bei den Myeloblasten und Promyelozyten am bedeutendsten; hier ist die Kernfrequenzkurve sehr erweitert, niedrig und symmetrisch, gerade so wie wenn ein bestimmter „Reifungsrhythmus“ durch eine größere Fortdauer ersetzt wäre, d. h. wie wenn sich der Myeloblast von den die Reifungsperiodizität regelnden Einflüssen befreit hätte. Dies ist aber nur eine einfache Hypothese, und um so mehr als viele behaupten, daß von „Vermehrungskurven“ nicht gesprochen werden kann.

Die sich ergebenden Schlußfolgerungen sind: Die zahlenmäßige Zunahme im Meßbereich dieses Systems folgt den allgemeinen Gesetzen der Zellteilung. Die Angelpunkte des Wucherungssystems sind von den Myeloblasten und Myelozyten dargestellt.

Die prozentuale Frequenzkurve der die Kerne betreffenden Größenwerte ist eine einfache, unregelmäßige, unsymmetrische, veränderliche Kurve. Eine Ausnahme bilden die Metamyelozyten und die Hämocytoblasten, welche eine niedrigere, wenige Grade ausmachende Veränderlichkeit aufweisen.

Der Wachstumsrhythmus kann nicht aus den Frequenzkurven, die hauptsächlich die Veränderlichkeit der Zellen darstellen, abgeleitet werden; bei den Leukämien kann man deshalb nicht sagen, ob sich zu einer ausgedehnten Hyperplasie ein beschleunigter Reifungsrhythmus gesellt, obwohl einige Veränderungen der Kernkurven, insbesondere der Myeloblasten und Promyelozyten eine starke Zunahme der Veränderlichkeit anzeigen.

Wenn auch die protoplasmatische Masse eine stärkere Veränderlichkeit als die Kerne aufweist, so zeigt sie graphisch doch im allgemeinen denselben Verlauf wie die Kernkurven.

Der Hämocytoblast ist beim Normalen, wie auch bei den chronischen Myelosen (wenn auch hier weniger) eine in hohem Maße unbewegliche, knappe Veränderlichkeit zeigende Zelle; sie besitzt eine geringe Vermehrungsfähigkeit und eine geringe Neigung zur Teilung, wenigstens im Sinne neue Hämocytoblasten zu erzeugen.

Der Promyeloct ist vom Standpunkt der Dimensionen eine biologische Variante des Myeloblasten und bildet keine selbständige Gruppe. Der leukämische Promyeloct weist eine größere Veränderlichkeit und einen größeren Reichtum an Kernmassen auf. Es ist schwer anzunehmen, daß die Reifung der Myeloblasten immer direkt oder durch Zellteilung zustandekommen kann.

Der Metamyeloct ist ein endgültiges Element, das nicht mehr imstande ist, sich zu teilen und besitzt daher eine minimale Veränderlichkeit. Diese Eigenschaft erfährt bei den Leukämien nur eine kleine Veränderung.

Bei den chronischen Myelosen sind die Abweichungen von der Norm weder zahlreich noch wesentlich: bei den leukämischen Elementen beobachtet man eine größere Veränderlichkeit, eine Verschiebung der zwei Endpunkte gegen höhere Maximal- und niedrigere Minimalwerte in den Frequenzkurven, sowie einen relativ größeren Reichtum an Kernmasse. Diese Veränderungen sind mehr ausgeprägt und häufiger bei der Myeloblastengruppe, die die Grundlage für das leukämische Wucherungssystem bildet.

Bei den akuten hämocytoblastischen Leukämien war es interessant zu untersuchen, ob man Zellatypien beobachten könnte, die uns im Vergleich zu den vorher erwähnten morphologischen Merkmalen den Beweis einer Veränderung im Wachstumsrhythmus der Zelle selbst erbringen könnten.

Wir werden späterhin sehen, wie bei den akuten Leukämien manchmal atypische Karyokinesen in den Hämocytoblasten aufzufinden sind.

Wenn man die graphischen Darstellungen der entsprechenden Kern- und Protoplasmafrequenzen in Betracht zieht, so bemerken wir, daß diese Kurven als typischer Ausdruck einer unbeständigen Veränderlichkeit, eine sehr kleine Veränderlichkeit des einzelnen Elementes, nur ein wenig größer als jene, die man bei den chronischen Myelosen beobachtet, beweisen, wenn auch ausnahmsweise abnormal kleine und große Zellen (ausgenommen sind die sog. mikrohämocytoblastischen Leukämien) zu finden sind. Auch die graphische Darstellung der totalen Oberflächenwerte folgt genau derjenigen der Kerne, was das Fehlen von abnormen Proportionen bezeugt und deshalb ist auch das Verhältnis Kern-Protoplasma mit dem in anderen Fällen beobachteten diesbezüglichen Verhältnis vollkommen vergleichbar. Diese aus den graphischen Darstellungen klar hervorgehenden Feststellungen, wenn sie auch einige nicht selten vorkommenden Anomalien, sowohl bezüglich der Dimensionen als auch hinsichtlich der Wucherungsvorgänge, im allgemeinen ihrer Gültigkeit nicht berauben, beweisen doch, daß auf Grund der Statistik dem leukämischen Prozeß keine abnorme Veränderlichkeit oder keine grundlegende Abweichung der Wucherungsprozesse zugestanden werden kann. In der Tat sind die Sequenzen und Abwechslungen erhalten und die dimensional Eigenschaften der Zellen erfahren bei dem leukämischen Prozeß nur ganz geringe Verschiebungen. Man beobachtet nicht mehr als ein Frequenzmaximum bei derselben Gruppe als Ausdruck der Kernwucherung und diese steht in einem ziemlich konstanten Verhältnis zur Masse

des Protoplasmas, so daß keine großen Abweichungen zwischen Kern- und Protoplasma-wachstum ersichtlich sind. Mit Ausnahme einer größeren Veränderlichkeit der Kerne und des Protoplasmas beschreitet der leukämische Prozeß in all seinen Evolutionerscheinungen den normalen Weg, wenn auch mit den bereits erwähnten Abweichungen, welche gewiß nicht größer sind als die, welche man bei den gewöhnlichen hyperplastischen Prozessen beobachtet.

Eine Ausnahme bilden einige sehr akute septische Leukämien, wo jedoch der leukämische Charakter des Prozesses sehr zweifelhaft erscheint.

Wenn wir daher die bei den Beobachtungen von FIESCHI und STORTI festgestellte Tatsache in Erwägung ziehen, daß die Größenveränderungen und besonders diejenigen des Kern-Plasmaverhältnisses, dem PIANESE große Bedeutung zuschreibt, sehr klein sind, und wenn wir berücksichtigen, daß das DRIESCHSche Gesetz über die Konstanz der Zellgrößen (wenn dies bei den Blutzellen auch schwer zu kontrollieren ist) auch bei den Leukämien, bis auf einige Abweichungen von geringer Bedeutung nicht sehr verletzt erscheint, dann müßte man sich mit der Vorstellung anfreunden, daß die leukämische Hyperplasie sich nicht mit einer wesentlichen Abirring der Parenchymzellen offenbart, sondern daß die

		Metamyelo- cyten μ^2	Myelocyten μ^2	Promyelocyten μ^2	Myelo- blasten μ^2	Hämocyto- blasten μ^2
<i>Kerne.</i>						
Mittelwert	normaler } Zustand	29,1	40,8	54,4	61,2	47,6
	Leukämie	29,1	44,2	56,1	61,2	44,2
Arithmetische Durchschnitts- zahl	normaler } Zustand	29,96	36	53,9	57	48
	Leukämie	27,45	38,25	50,32	49,3	41,5
Mittlerer Fehler der Durch- schnittszahl	normaler } Zustand	± 0,77	0,66	2	1,36	1,06
	Leukämie	0,25	0,28	0,56	0,48	0,61
Veränderungs- breite	normaler } Zustand	20,4—37,4	20,4—61,2	34—85	40,8—85	44,2—51
	Leukämie	20,4—37,4	20,4—68	34—78,2	27,2—91,8	27,2—57,8
Quadratische durchschnittliche Abweichung	normaler } Zustand	7,17	9,43	16,08	10,39	2,43
	Leukämie	3,6	9,16	9,84	11,75	7,34
<i>Gesamtoberfläche.</i>						
Mittelwert	normaler } Zustand	45,9	86,7	83,3	107,1	74,8
	Leukämie	57,8	71,4	102	78,2	73,1
Arithmetische Durchschnitts- zahl	normaler } Zustand	48,2	73	73,5	102,5	75
	Leukämie	45,3	64,1	99,3	78,2	63
Veränderungs- breite	normaler } Zustand	34—58	37,4—132	64,6—112,2	81,6—136	68—81,6
	Leukämie	34—81,6	34—112,2	68—136	44,2—119	37,4—102
Quadratische durchschnittliche Abweichung	normaler } Zustand	3,89	8,3	16,58	15,58	—
	Leukämie	8,12	16,18	13,96	16,37	13,4

Parenchymzelle schon beim Entstehungsprozeß verletzt wird, weshalb die grundlegenden histogenetischen Momente im histioiden Mechanismus und bei den hämohistioblastischen Faktoren zu suchen sind.

Um die, die Größe betreffenden Beobachtungen genauer zu erklären, gebe ich auf Seite 399 eine Tabelle über die statistischen Veränderungen der in Betracht kommenden Größen bei normalen Fällen und chronischen Myelosen wieder. Wir merken, daß, während die Kernwerte in zunehmender oder abnehmender Reihe ziemlich regelmäßig erscheinen, die protoplasmatischen Werte bei weitem unregelmäßiger sind. Dieser Umstand ist zum Teil gewiß auf wirkliche Dimensionsveränderungen, aber vielleicht auch auf die durch die mechanische Wirkung des Ausstrichs hervorgerufene Formveränderung des Protoplasmas zurückzuführen. Aus der eben erwähnten Tabelle geht ohne weiteres eine meist während der unreifen Phasen festzustellende größere Veränderlichkeit der leukämischen Zellreihe und die umfangreiche Veränderungsbreite in dieser Zellserie hervor. Die Überprüfung der betreffenden Durchschnittszahlen beweist uns außerdem, daß die Kernwerte bei der leukämischen Serie die Neigung zum Sinken haben, je mehr man sich den unreifen Zellen nähert und daß die protoplasmatischen Größen durchschnittlich eine deutliche Abweichung von den normalen aufweisen. In Anbetracht der großen morphologischen Veränderlichkeit und der leicht vorkommenden ungenauen Beurteilung bei der Klassifizierung von Zellen, welche Atypie oder Reifungsarrhythmie zeigen, ist es uns nicht möglich, diese Tatsachen zu deuten, was jedoch nach systematischer Beobachtung sämtlicher Hämopathien leicht gelingen kann.

Karyologische Untersuchungen.

Die Bedeutung dieses Gegenstandes ist unzweifelhaft groß, da wir bei den Leukämien die Ursachen der morphogenetischen Veränderungen einer in voller aktiver Wucherung begriffenen Zelle suchen; diese Wucherung wird gewöhnlich als das Wesen des leukämischen Prozesses angesehen. Wenn es kein Leichtes ist, wie ANDRES und SHIWAGO bemerken, eine Veränderung der Gene nur auf morphologischem Wege zu beweisen, so ist es andererseits möglich, Atypien des Zellreifungsprozesses anzutreffen, welcher, wie man bereits aus den FLEMMINGSchen Versuchen weiß, vorwiegend auf karyokinetischem Wege vor sich geht. Die ersten, welche eine atypische Mitose (multipolare Mitose) beschrieben, waren ARNOLD und WALDSTEIN, aber erst MÜLLER machte dieses Argument zum Gegenstand einer genaueren Forschung, indem er das leukämische Blut und das Knochenmark normaler Tiere untereinander verglich. Die Schlußfolgerungen von Müller besagen, daß der Verlauf der Fortpflanzung bei den Leukämien durch regelmäßige Mitosen zustande kommt, da der Verfasser einigen von ihm beobachteten multipolaren Mitosen, keine große Bedeutung zuschreibt

NAEGELI erwähnt in seiner Abhandlung die von ihm gemachten Beobachtungen von karyokinetischen Erscheinungen bei Myeloblasten. TANNHAUSER beschreibt, dem Anschein nach, wenigstens in der Anaphase normale, Karyokinesen die bei einer akuten Leukämie auftraten. BOWKOCK und DIKSON, sowie BISHOP haben auch dieselbe Erscheinung in Fällen von akuten Leukämien beobachtet. BOWKOCK machte jüngst (1933) auf karyokinetische Erscheinungen auch bei Myelocyten aufmerksam; ein ähnlicher Befund wurde vor vielen Jahren von

G. DOCK (zit. von BOWKOCK) beobachtet. Wir erwähnen auch GROAT, DU BOIS, SCICLOUNOFF und RUSSEL. Diese isolierten Beobachtungen sind jedoch ohne genaue morphologische Erforschung von sehr geringer Bedeutung; jeder kann eine, wenn auch seltene Karyokinese, bei chronischen Myelosen finden. Auf jeden Fall kann man aber sagen, daß dies ein sehr seltener Befund ist. ISAAC und GROAT sollen konstant eine abnorme Anzahl von Chromosomen beobachtet haben.

ANDRES und SHIWAGO haben diese Untersuchungen in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (1933) wieder aufgenommen und gelangen zu folgenden Schlüssen:

Bei Leukämien bestehen verschiedene Veränderungen des karyokinetischen Prozesses, ohne daß eine besondere spezifische Abänderung vorherrsche; man beobachtet vor allem Veränderungen der Chromosomen, Teilanschwellungen oder -auflösungen, teilweise Verschmelzung, quantitative, während der Anaphase auftretende Veränderungen und schließlich multipolare Karyokinesen. Diese Modifikationen sind primären, chemisch-physikalischen Veränderungen der Zelle zuzuschreiben. Die Meinung dieser Autoren ist, daß die bei Leukämien festgestellten Veränderungen mit den bei den Tumoren aufgefundenen, wo ja auch die mannigfachsten Abweichungen als Folge einer primären Veränderung des Mitoseapparates vorhanden sind, vergleichbar sind (ANDRES).

Derartige Veränderungen sind von den vorher erwähnten Autoren auch in Vitrokulturen des leukämischen Materials beobachtet worden und sind deshalb nicht als eine dem geänderten Milieu (Blut statt Gewebe) zuzuschreibende Veränderung anzusehen, sondern dauern auch beim Überleben *in vitro* fort und erscheinen daher als an den „abnormalen Zustand der leukämischen Zelle“ gebundene Veränderungen.

Diese Feststellungen sind sehr interessant, aber stellen nur die ersten Schritte in dieser Richtung dar. Vor allem ist es zweckmäßig, die blutbildenden Organe zu beobachten, da man daran denken muß, daß das gewöhnliche Milieu der unreifen Zellen vom Blutplasma sehr verschieden ist. Man muß auch noch beweisen, daß die Zellwucherung bei den gewöhnlichen Hyperplasien der myeloischen Systeme einen ganz regelmäßigen Verlauf aufweist (in der Tat nimmt SCHOTTLÄNDER an, daß Abweichungen des mitotischen Vorgangs auch bei gewöhnlichen Entzündungsprozessen anzutreffen sind und GALEOTTI beobachtete Veränderungen, die auf chemische und physikalische Reize erfolgten). Nur auf diese Weise werden wir uns überzeugen können, daß die Unregelmäßigkeiten der Mitosen bei den leukämischen Elementen nicht nur rein pathologischen Charakter tragen, sondern daß sie bei den gewöhnlichen hyperplastischen Prozessen des myeloischen Systems überhaupt nicht anzutreffen sind. Andererseits scheinen die von FIESCHI und STORTI vorgenommenen Versuche zu beweisen, daß die auf Schwellung der Chromosomen beruhende Atypie zum Teil der Technik (Ausstrich) zuzuschreiben sei und daß folglich wahre karyologische Atypien nur ausnahmsweise vorkommen.

Zwecks Ergänzung dieser karyologischen Versuche erscheint es angebracht, den sog. Mitosewinkel der granuloblastischen Zellen zu erwähnen. ELLERMANN wies nach, daß dieser bei myeloblastischen Zellen bedeutend größer sei (69°) als bei lymphoiden Elementen (etwa 40°) und bei Erythroblasten (etwa 20°). PETRI bestätigte und erweiterte diese Versuche aber in einem Fall von lymphatischer Leukämie gibt er nicht ganz übereinstimmende Daten an. HERXHEIMER und GROAT bestätigen die von ELLERMANN gefundenen Resultate, für die myeloide

Zellserie. HITTMAIR fand in 8 Fällen von akuter Myelose niedrigere Werte als jene, die von ELLERMANN den myeloblastischen Zellen zugeschrieben wurden, sie waren höher als die der Lymphocyten, wenn sie auch sehr bedeutende Schwankungen aufwiesen. Die sog. Reticuloendotheliosen und die Lymphogranulomatose unterscheiden sich durch niedrigere Werte.

Diese Erfahrungen lehren uns jedoch sehr wenig und beweisen gar keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Leukämien und dem normalen myeloischen Gewebe. Vielleicht zeigen sie teilweise die Schwierigkeit auf, die in Mitose begriffenen Zellen immer regelrecht zu klassifizieren.

Was die Möglichkeit der *amytotischen Zellteilungen* bei den leukämischen Zellen betrifft, so handelt es sich hier um eine seit langer Zeit bekannte Tatsache. Die Beobachtungen betreffen besonders die akuten Leukämien, aber auch lymphatische Leukämien und leukämoide Reaktionen, wie sie bei prämykotischen Erythrodermien (FLARER und FIESCHI) gefunden werden. Es handelt sich jedoch um seltene Befunde, die einige isolierte Fälle kennzeichnen, die aber in den meisten Fällen fast vollständig fehlen. Ihr Wert in bezug auf den Mechanismus der leukämischen Hyperplasie ist folglich sehr zweifelhaft; außerdem sind sie nie bei den differenzierten Zellen der granuloblastischen Serie (bis auf die Befunde GUZMANNs in Kulturen *in vitro*) beobachtet worden, wenn auch DOWNEY die manchmal im Kern von leukämischen Zellen beobachtete Einbuchtung als Beginn einer Amytose deutet.

Vor kurzem erzeugten SABIN, CUNNINGHAM, AUSTRIAN und DOAN Amytose bei Myeloblasten (Hämocytoblasten), mittels der Technik der Supravitalfärbung, aber sie berichten über keine neue Tatsache, noch geben sie neue Deutungen bekannt; der recht hohe Wert von Amytosen, der von diesen Autoren ermittelt wurde, erscheint jedoch sehr seltsam, und die Autoren stellen auch die Hypothese auf, daß es sich bei manchen Beobachtungen nicht um Amytosen, sondern um typische und unvollständige karyokinetische Teilungen handle. Die nur mit einer einzigen Supravitalfärbung gemachten Beobachtungen erlauben nicht diesen Punkt sicherzustellen.

Die Abweichungen der leukämischen Zellen.

Das diesbezüglich gesammelte spärliche Material zusammenzufassen ist rasch geschehen; die der myeloischen Reihe angehörenden Zellen unterscheiden sich nur sehr wenig von der normalen Zelle des Knochenmarks, während man hinsichtlich der lymphatischen Leukämien mehr zurückhaltend sein muß, da das Problem des normalen Lymphocyten nicht sehr klar erscheint und seine Physiognomie recht verschieden sein kann. HELLY beschreibt jedoch einige Unregelmäßigkeiten in der Zahl und Färbbarkeit der Körnchen, in dem Farbton des Protoplasmas, in der Zahl der Nucleolen.

Vom streng morphologischen Standpunkte aus kann man behaupten, daß das peripherische Blut bei den chronischen Myelosen vom normalen Knochenmark nur quantitativ abweicht (NAEGELI) und dies wird von der Tatsache bewiesen, daß man auch bei einer genauen Nachprüfung keine bedeutenden Atypien bei den leukämischen Granulocyten und Granuloblasten auffinden kann. Nur mittels einer präzisen „ad hoc“ durchgeführten Untersuchung kann man morphologische Atypien und Arrhythmien, die in der klassischen Abhandlung

von FERRATA erwähnt werden, nachweisen. Von den bereits erwähnten Größenunterschieden abgesehen, findet man im leukämischen Blut bei den granuloblastischen Elementen einige Abweichungen von der Norm und außerdem atypische, im Blut und in den normalen Parenchymenten nicht auffindbare Zellen.

Was die Atypien der granuloblastischen Zellen betrifft, so weisen wir auf die von DI GUGLIELMO beschriebenen Veränderungen hin; DI GUGLIELMO teilt die leukämischen Myeloblasten in drei Gruppen ein, und zwar in Myeloblasten, die eine spät zustande gekommene Kernreifung (hämozytoblastischer Kern und sich blau färbende Körnchen enthaltendes Protoplasma) aufweisen; Myeloblasten mit spät zustande gekommener Protoplasmareifung; normotypische Myeloblasten, d. h. mit zur rechten Zeit vor sich gegangener Reifung des Protoplasmas und der Kerne. Auch die Promyelozyten können ähnliche Abweichungen und vor allem Merkmale der Kernunreife (nicht selten Beständigkeit der Nucleolen) mit beschleunigter Entwicklung des Protoplasmas aufweisen; größer als sonst ist auch die Zahl der typisch myelocytären, eine große Anzahl von sich blau färbenden Körnchen enthaltenden Zellen (promyelozytärer Typus) und manchmal findet man typische Myelozyten und oxyphiles, keine Körnchen enthaltendes Protoplasma (FERRATA).

Auch ich habe bereits in einer dieses Argument behandelnden Arbeit rein morphologische Arrhythmien bei der Reifung von leukämischen Leukocyten erwähnt, die vor allem auf der Beibehaltung von Kernmerkmalen, die gewöhnlich der weniger reifen Gruppe eigen sind, beruhen. Man beobachtet Promyelozyten und manchmal Myelozyten, deren Kernmerkmale an die myeloblastische Zelle erinnern; andere Kernveränderungen (Karyorrhesis, vacuoläre Entartung) und Protoplasmaveränderungen (vacuoläre Entartung, Einschluß von Körperchen), auf die unter anderen MILTON und CAMBERINI die Aufmerksamkeit gelenkt haben, sind gewiß sekundäre Veränderungen, die höchstens auf eine besondere, der leukämischen Zelle innewohnende Unbeständigkeit schließen lassen, eine Unbeständigkeit, die, wie wir sehen werden, auch durch eine größere Gebrechlichkeit, im Vergleich zu den normalen Leukocyten, und durch eine größere Neigung zu autolytischen Prozessen, bestätigt wird. Außer den AUERSCHEN Körperchen, von denen so viel gesprochen wurde, den Krystallen (besonders im Chlorom) und wenigen anderen unwesentlichen Gebilden kennen wir keine pathologischen Erscheinungen. Nicht den einen und nicht den anderen können wir eine Bedeutung, weder pathogenetischer und nicht einmal auch ganz einfacher morphogenetischer Art zuschreiben; außerdem sind ja diese Befunde sehr selten und daher belanglos. Was all diese Veränderungen betrifft, so stimmt unsere Meinung ganz mit der von FERRATA überein, daß „es sich bei den das Plasma und den Kern betreffenden Reifungsprozessen nur um Unregelmäßigkeiten und Asynchronismen handelt, die leicht zu erklären sind, wenn man den dem hyperplastischen leukämischen Prozeß innewohnenden beschleunigten und stürmischen Charakter in Betracht zieht“.

Auch DOWNEY nimmt an, daß bis auf Einzelheiten von geringer Bedeutung gar keine großen Unterschiede zwischen den normalen und pathologischen Myeloidzellen bestehen.

FERRATA ist auch hinsichtlich der Morphogenese der pathologischen Zellen, wie der Zellen von RIEDER, derselben Meinung und schreibt ihnen keine besondere

Bedeutung zu. In der Tat, wenn man das Rippenknochenmark bei von chronischen Eiterungen befallenen Individuen beobachtet, so wird man leicht stark ausgeprägte Atypien finden, welche uns in der Meinung von FERRATA bekräftigen, daß keine von den bei den Leukämien beobachteten Atypien einen spezifischen Wert besitzt. Eine kurze Erwähnung verdienen noch die in Fällen von myeloidischem Chlorom beobachteten sog. chloromatosen Zellen, die wahrscheinlich als atypische nicht konstant vorkommende myeloblastische Derivate anzusehen sind. Dasselbe gilt auch für die sog. Paramyeloblasten (NAEGELI).

Wir wissen jedoch, daß ein Urteil über die Atypie nicht nur auf das Vorhandensein von abnormen Produkten oder Unförmlichkeiten, die bei den Leukämien nur ausnahmsweise vorkommen, gestützt werden kann; dieser Begriff betrifft vor allem die „Funktion“ besonders in bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit, insofern als die anderen physiologischen Funktionen auch im Falle von sehr tiefgehenden neoplastischen Veränderungen mehr oder weniger bewahrt werden können. Was nun diese Tätigkeit anlangt, so haben wir als Kriterium die karyokinetischen Erscheinungen und die Größenverhältnisse der Zelle selbst.

Wie gesagt haben ANDRES und SHIWAGO in den Leukämien bei den karyokinetischen Erscheinungen und auch in der Zahl der Chromosomen, trotz der scheinbaren Normalität (die im übrigen von GROAT bestritten wird), mit Hilfe feinerer Untersuchungen Abweichungen verschiedener Art festgestellt. Es handelt sich hier vor allem, neben den Atypien bezüglich der Richtungen und Anordnungen der Chromosomen, um deren entartetes Aussehen.

Alle diese karyologischen Atypien weisen also die mannigfachsten Merkmale auf und sind vor allem auf eine mangelhafte Lebensfähigkeit, vielleicht sekundärer Art, der erwähnten Chromosome zurückzuführen. Auf diese Weise würden wir die Leukämien den Tumoren nach der Auffassung von FISCHER in jenem Punkte gleichstellen, nach welchem die erste Ursache der neoplastischen Hyperplasie mit der besonderen Unbeständigkeit der Zelle zusammenfällt. Auf Grund unserer Erfahrungen scheint es uns jedoch, daß die Atypien im allgemeinen weder zahlreich noch sehr bedeutend sind, auf jeden Fall mit jenen bei den Tumoren vorkommenden nicht verglichen werden können.

In der letzten Zeit wurde sehr viel hinsichtlich der Größenveränderungen geleistet. NAEGELI hatte bereits beobachtet, daß die Zellgrößen bei den Leukämien viel größere Veränderungen als sonst erfahren; auch HEIBERG hatte vor allem bei den Myeloblasten Größenveränderungen beobachtet. In unseren Versuchen haben wir im Vergleich mit dem normalen Zustand feststellen können, daß diese Veränderungen im allgemeinen folgende Merkmale aufweisen: 1. Erweiterung der Grenzen für die extremen Größen; 2. größere Unbeständigkeit; 3. einen relativ größeren Reichtum an Kernmassen. Wir beobachteten jedoch, daß diese Veränderungen nicht so groß sind, um die Annahme einer Atypie zu gestatten. Vorderhand müssen wir auf diesen Vorbehalt bestehen, um so mehr, als man in der allgemeinen Pathologie und vor allem in Fällen von pathologischen Regenerationen, volumetrische Disharmonien und Abweichungen, die manchmal ganz gewaltig sind (wie z. B. bei den Lebercirrhosen) beobachtet.

Deshalb stützt sich die Abnormität der leukämischen Zellen vorderhand auf Elemente von geringer Bedeutung, welche nicht gestatten ein endgültiges Urteil zu fällen.

Obwohl das Problem hinsichtlich der chronischen lymphatischen Leukämien in mancher Hinsicht interessant erscheint, so ist es vorderhand für eine Nachprüfung noch nicht reif. Wenn es auch unzweifelhaft ist, daß morphologische und funktionelle Veränderungen vorhanden sind, welche eine mehr oder weniger wahrnehmbare Unreife der lymphatischen Zelle beweisen (Größe, Verhältnis: Kern — Protoplasma, Färbbarkeit des Protoplasmas, Chromatineinteilung, Vorhandensein der mit Giemsa färbbaren Granulationen, Zahl und Aussehen der mit Janusgrün supravital färbbaren Granulationen, Motilität), sind alle diese Eigenschaften nicht so ganz harmonisch wie bei den granuloblastischen Zellen, weshalb ein Urteil über die Atypie schwierig ist. Außerdem sind Identität, sowie die Entwicklungs- und Entstehungsmöglichkeiten des Lymphocyten bisher noch umstritten. Im Prinzip kann man behaupten, daß die Lymphocyten bei chronischer Leukämie Merkmale von Unreife des Kernes und des Protoplasmas aufweisen, die sich in einer entsprechenden Basophilie, in der geringen Protoplasmanasse, im Mangel oder Spärlichkeit von sich blaufärbenden Körnchen, in den dem Chromatinnetz innewohnenden Eigenschaften äußern. NÄGELI behauptet, daß das Vorhandensein von bläulichen Granulationen für einen größeren Reifegrad spricht und folglich die Prognose der Krankheit günstiger gestaltet. Wir haben bereits erwähnt, daß einige Arrhythmien beschrieben worden sind, aber ihre Bedeutung ist sehr gering. Außerdem wird von einer größeren Unbeständigkeit des leukämischen Lymphocyten gesprochen und wir haben einen größeren, durch die Wirkung des Adrenalins und manchmal auch des Thyroxins herbeigeführten Zufluß ins peripherische Blut von derartigen zarten Elementen beobachtet.

In morphologischer Hinsicht kann man mit FERRATA behaupten, daß der leukämische Lymphocyt in den meisten Fällen dem Prolymphocyt ähnlich ist, der sich in den normalen Lymphdrüsen reichlich vorfindet und dessen Merkmale denjenigen des im Lymphbrustgang vorhandenen Lymphocyten (FIESCHI) nahe kommt. Dieser Umstand, der nur ein verändertes Reifestadium des leukämischen Lymphocyten anzeigt, veranlaßte PATELLA die Hypothese aufzustellen, daß die normalen Blutlymphocyten nicht aus lymphoglandulären Organen hervorkämen. Wenn auch die Hypothese von PATELLA uns jetzt unrichtig erscheint, so hat sie uns doch die Möglichkeit einer historetikulären Abstammung der Lymphocyten vorausahnen lassen, welche jetzt nicht nur angenommen, sondern auch von vielen Gelehrten (DOWNEY, STASNEY und MAC KINGLAY, SEMSROTH und JAFFÉ) den hyperplastischen, leukämischen und nicht-leukämischen Prozessen zugrunde gelegt wird. In dieser Hinsicht verdient die Beobachtung von DOWNEY und STASNEY erwähnt zu werden, daß die Metaplasie der retikulären Zellen vom morphologischen Standpunkt aus verschieden sein kann: bei den Leukämien erzeugt sie Zellen, die an Lymphoblasten und Lymphocyten erinnern, die langsamer zur Reife kommen oder bei denen der Reife-prozeß bei einer unreifen Phase stehen bleibt; bei den gewöhnlichen Hyperplastien hingegen, wo die infektiöse Mononucleose typisch ist, ist die Zellreifung rasch und stürmisch und ruft größere Atypien hervor, die leicht an eine histoide Abstammung erinnern. Diese bei einigen Reticuloendotheliosen in richtiger Weise in Aussicht genommene Möglichkeit, erklärt das abnormale Aussehen (kleine RIEDERSche Zellen), das gewöhnlich bei den systematischen hyperplastischen Formen, deren Verhältnis zu den lymphatischen Leukämien nicht

geklärt zu sein scheint (Erythrodermien, prämykotische Zustände, zum Teil Reticuloendotheliosen) aufzufinden ist. Nicht einmal die Art der Wucherungsprozesse ist bekannt; es muß die Möglichkeit amyotischer Teilungen bezüglich der gewöhnlichen hyperplastischen Prozesse in Betracht gezogen werden. Es ist daher zweckmäßig, dieses Problem, welches sich in unmittelbarer Beziehung mit anderen, auf dem Gebiet der Blutbildung nicht minder wichtigen, befindet, vorderhand für einige Zeit hinauszuschieben, da man sich vergegenwärtigen muß, daß die betreffende Frage, vor allem hinsichtlich der normalen Zellen, einer Lösung harret.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die bisher gesammelten morphologischen Beobachtungen nicht genügen, um die Atypie und die Reifungsanomalien der leukämischen Zellen zu beweisen. Wenn in manchen Fällen morphologischer Unregelmäßigkeiten sehr deutlich zum Vorschein kommen, dann handelt es sich im allgemeinen um akute Fälle oder um solche mit infektiösen Komplikationen. Vorderhand kann daher die Hypothese nicht angenommen werden, daß das leukämische hyperplastische Agens eher in einer wesentlichen Abweichung der Reifungsprozesse als in einer grundsätzlichen histogenetischen Abweichung, welche letztere ich als wahrscheinlich erachte, zu suchen sei.

Einige biologische Erscheinungen der leukämischen Zelle.

Von allen biologischen Eigenschaften der Blutzellen sind hinsichtlich des leukämischen Problems diejenigen von größerer Bedeutung, welche die Bildung, das Wachstum, die Vermehrung und schließlich die Zerstörung der leukämischen Zelle regeln. Ernährung, Motilität, Sekretionen und die Verteidigungsfunktionen des Zellorganismus sind sehr wenig untersucht worden, und werden wir darüber in anderen Kapiteln einige kurze Erwähnungen machen.

Durch einige Zeit hoffte man wichtige Angaben über das Wachstum der leukämischen Zellen aus den Vitrokulturen zu gewinnen; aber diese Versuche entsprachen nicht den Hoffnungen, weil die Leukocyten sich vielleicht schlecht unseren Kulturböden anpassen oder weil es an chemischen und hormonalen Wachstumsfaktoren fehlt.

Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß die leukämischen Leukocyten eine geringe Lebensfähigkeit besitzen. Es steht fest, daß nur wenige das leukämische Blut züchten konnten und nur wenige haben Wucherungen bei den leukämischen Elementen *in vitro* beobachten können. Die von ANDRES und SHIWAGO beobachteten karyokinetischen Erscheinungen, die, wenn sie auch einige Atypien aufweisen, doch grundsätzlich degenerative Veränderungen der Chromosomen zeigen, würden die Annahme einer verminderten Lebensfähigkeit der leukämischen Zelle bestätigen (was jedoch nicht einer größeren Gebrechlichkeit gleichzusetzen ist), welche vielleicht auf das primäre die Hyperplasie erzeugende Agens zurückgeführt werden könnte. Dieser Auffassung widerspricht jedoch die Beobachtung, daß die absolute Anzahl der reifen Granulocyten bei chronischen Myelosen nicht selten sehr hoch ist und daß dementsprechend viele leukämische Elemente normal zur endgültigen Reifung kommen. Außerdem beobachtet man infolge der Wirkung von Röntgenstrahlen eine Verminderung der unreifen Zellen (und Verschwinden der Karyokinesen aus dem zirkulierenden Blut), und nichtsdestoweniger wird die Anzahl der reifen Elemente relativ größer. Dazu

gesellt sich noch die Tatsache, daß in den letzten Jahren die Beobachtungen von Leukämien mit vorwiegend reifen Zellen (Granulocyten) zugenommen haben. Das beweist, daß die Hyperplasie für die vermutete Zellschwäche und nicht die Zellunbeständigkeit für die Hyperplasie verantwortlich gemacht werden muß. Auch die Radiosensibilität der leukämischen Zellen verhält sich wie die der normalen Blutelemente; d. h. sie ist größer bei den weniger reifen Zellen.

Was die in vitro ausgeführten Versuche betrifft, so hat man keine Klärung in bezug auf den Mechanismus der leukämischen Hyperplasie erzielen können. Die Reifung des Myeloblasten (Hämocytoblasten) zum Myelocyten und zum Erythroblasten (BLOOM) ist eine Beobachtung, welche einer Bestätigung bedarf. Von einer gewissen Bedeutung könnten die Versuche von HALLAUER sein, welcher beobachtete, daß das leukämische Blut die Leukocytenwanderung aus den in vitro ausgeführten Kulturen stärker anregt als das normale Blut, obwohl es im leukämischen Blut an Stoffen fehlt, welche die Fähigkeit besäßen das Zellwachstum anzuregen. GOSIO konnte eine iso- und heterogene leukolytische Serumwirkung bei akuten Leukämien feststellen. HEUPER und RUSSEL sollen dagegen festgestellt haben, daß das leukämische Plasma ein wahres Hemmungsvermögen auf das Wachstum von in vitro gezüchteten Zellen besitzt.

Es wurde erwähnt, daß die an Wucherungsprozesse streng gebundene Pathogenese der Leukämien widerspruchslos von einer beschleunigten Zellreifung und von einer enormen Steigerung der Zellvermehrungsprozesse abhängig gemacht wird. Wenn jedoch auch das histogenetische Problem in bezug auf die hämohistioblastische Metaplasie der Mesenchymzellen geklärt ist, so scheint es uns andererseits nicht als erwiesen, daß bei den chronischen Leukämien eine große Zunahme der Zellvermehrungsprozesse vorhanden wäre. Lassen wir vorderhand das Problem der Wanderung von unreifen Zellen in das zirkulierende Blut beiseite, ein Problem, welches wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit den Ursachen der Hyperplasie steht, wie dies durch die Tatsache bewiesen ist, daß sicher hypo- und aleukämische Leukämien existieren, und befassen wir uns nur mit der Hyperplasie. Die Grundlagen, auf die sich das hyperplastische Phänomen stützt, sind von den Wucherungssystemen dargestellt. In dieser Hinsicht wurden die rein morphologischen Erscheinungen (Karyokinese) bereits vorher besprochen; hier liegt es uns daran, die Faktoren in Betracht zu ziehen, welche eine größere Wucherung bedingen können. Diese Faktoren sind: die *Wachstumsgeschwindigkeit*, die *Wucherungsgeschwindigkeit*, der *Wucherungsrhythmus* und der *Zerstörungsrhythmus*.

Die Kriterien zur Bestimmung des Wachstums- und Wucherungsrhythmus der leukämischen Zellen sind verschiedener Art, zum Teil morphologische (Zahl und Charakter der Zellteilungsprozesse), zum Teil indirekte. Die an den Zellen in vitro vorgenommenen Versuche haben nicht zum Ziel geführt. Die indirekte Beurteilung bedient sich derjeniger Elemente, die sich aus den Angaben der Leukolysewerte ergeben können. Ich habe aber den Eindruck, daß der wichtigste Faktor, und zwar die Anzahl der Zellteilungsprozesse, zu keiner Bestätigung des früher erwähnten Prinzips, d. h. daß die Zellwucherungsgeschwindigkeit bei den Leukämien wesentlich erhöht sei, führt.

Die Untersuchung der Zellteilungen, die sehr beweisend in den akuten Prozessen sein kann, da hier bisweilen die Karyokinesen zahlreich sind, zeitigt

bei den chronischen Leukämien nur sehr kärgliche Resultate. Einige gefertigte Schnitte von Lymphdrüsen bei chronischen Leukämien zeigten nur sehr seltene oder keine Karyokinesen und auch bei chronischen Myelosen zeigten die Milz und das Knochenmark oft nicht mehr Erscheinungen mit karyokinetischer Teilung, als man sie in den mannigfachsten pathologischen Fällen beobachten kann. Selten hat man die Gelegenheit, eine ansehnliche Anzahl von Karyokinesen zu beobachten.

Auch bei den Zellwachstumsprozessen kann man den Rhythmus nicht mit Sicherheit feststellen. Man beobachtet einige Abnormitäten, die aus den Frequenzkurven der Zellgrößen entnommen werden können; aber diese können uns nichts über die Wachstumsgeschwindigkeiten sagen. Eine durch das Vorhandensein von relativ umfangreicheren Kernmassen als sonst gekennzeichnete Anomalie könnte man unter dem Gesichtspunkte einer charakteristischen Neoplasie, im Sinne von PIANESE betrachten; aber es handelt sich um verhältnismäßig kleine Veränderungen.

Nicht einmal die Werte des Purinstoffwechsels sind genug beweisend, im Gegenteil, sie sind oft nicht übereinstimmend. Wir werden von denselben gelegentlich der biochemischen Untersuchungen sprechen, aber wir machen schon jetzt darauf aufmerksam, daß die gefundenen Werte bedeutend niedriger sind als angenommen wurde.

All diese Beobachtungen bekräftigen in der Überzeugung, daß die Wuchergeschwindigkeit, d. h. die relative Häufigkeit der Zellteilung bei den meisten chronischen Myelosen im Ruhezustand nicht wesentlich erhöht ist (etwa 1‰) und daß das leukämische Phänomen, wie wir es gewöhnlich im Ruhezustand beobachten, wesentlich eine Massenerscheinung ist, d. h. daß die durch das Besitzergreifen von neuen hämohistioblastischen Gebieten dargestellten quantitativen Veränderungen den qualitativen, die wir mikroskopisch zu erfassen suchen, weit überlegen sind. Wenn die Dinge wirklich so stehen, dann sollte man beim ersten Auftreten der Leukämien die interessantesten histologischen Beobachtungen machen. Zwecks Bestätigung dieser Behauptung möchte ich bemerken, daß in einigen leukämischen Organen, die bestrahlt wurden, neben den Parenchymzellen histioide Zellen in außerordentlich großer Anzahl anzutreffen waren und diese wahrscheinlich zum Rezidiv führten.

Das biologische Problem der Leukämien kann sich auch eines genauen Studiums der Vermehrungserscheinungen mittels quantitativ-statistischer Untersuchungen der mytotischen Prozesse bedienen, wenn auch die wichtigste Angabe, nämlich die der für den vollständigen Ablauf der Karyokinese notwendige Zeit aus den einfachen morphologischen Beobachtungen nicht leicht zu entnehmen ist. In einer Untersuchung über die Wirkung der Bestrahlung habe ich eine Reihe dieser Daten gesammelt, die 1. die Myeloidformel (Myelogramm), 2. den Wert für 1000 sich im Ablauf befindenden Karyokinesen, 3. die karyologische Formel (nach KORNFIELD und POLITZER) betreffen. Aus dieser Untersuchung, deren Veröffentlichung demnächst erfolgt, geht hervor, daß in 4 Fällen von chronischer myeloischer Leukämie, die noch nicht bestrahlt wurden, die Zahl der Karyokinesen bei den Zellen der granuloblastischen Serie zwischen 0,85 bis 1,95% schwankt; man beobachtet ferner ein gewisses Verhältnis zwischen der Zahl der Leukocyten im Blut und der Anzahl der Karyokinesen, wenn ich auch dieser Beobachtung keinen absoluten Wert zuspreche. Da diese Unter-

suchung durch Berechnung der normalen Werte und jener der nicht leukämischen Hyperleukocytosen in Bedingungen von einfacher Reizung ergänzt werden muß, ist es verfrüht, daraus irgendwelche Schlußfolgerungen ableiten zu wollen.

Einige klinische Beobachtungen bringen uns auch auf den Gedanken, daß die Veränderungen bei den chronischen Leukämien sich mit gelegentlichen oder periodischen Wiederverschlimmerungen a „poussées“ entwickeln können. Tatsächlich kommt es nicht selten, besonders bei Lymphadenose vor, daß Kranke berichten, eine plötzliche rapide Schwellung von Drüsen oder ein rapides Auftreten von neuen Drüsenanschwellungen beobachtet zu haben. Auch ich habe dies in einigen Fällen von lymphatischer Leukämie beobachtet, wenn auch diese Erscheinung beim bösartigen Granulom viel häufiger ist. Leider kam ich nie in die Lage, die Ursachen einer solchen Erscheinung im geeigneten Moment zu erfassen und histologisch zu prüfen. Es ist möglich, daß der Grad der Leukolyse, der aus unbekanntem Gründen sehr schwankt, die Wucherungsgeschwindigkeit im Ruhezustand bestimmt, wie man auch das Gegenteil davon annehmen kann und zwar, daß die Zellzerstörung sich proportionell zur Unbeständigkeit der Zelle selbst verhält.

Anders verhält sich die Sache bei den Leukämien mit akutem Verlauf. Hier sind die Karyokinesen im allgemeinen auch in kreisendem Blut ziemlich und manchmal sogar sehr zahlreich. Wir können also annehmen, daß, während einerseits die leukämische Hyperplasie bei den chronischen Leukämien sich nicht so sehr auf den erhöhten Rhythmus der Zellvermehrung, als auf die Ausdehnung der Prozesse der hämohistioblastischen Metaplasie der Mesenchymzellen stützt, andererseits die leukämischen Zellen für Spezialreize besonders empfindlich sind und nachdem sie in eine Phase von mehr oder weniger atypischem beschleunigtem Wachstumsrhythmus eingetreten sind, leicht zu akuten und subakuten Leukämien führen können. Hier jedoch ist die erhöhte Anzahl von Karyokinesen, ohne daß dies die Regel wäre, überaus häufig. Die hämocytoblastische Leukämie kommt hier nicht in Betracht, da es sich noch um einen viel umstrittenen Krankheitsprozeß handelt.

Es bleibt noch, die Möglichkeit der Amytose in Betracht zu ziehen, die bisher bei Zellen von lymphoidem Habitus im allgemeinen angenommen wurde. In den Mitteilungen von GROSSMANN kommen aber auch Amytosen bei Myelocyten vor und da eine direkte Teilung bedeutend rascher als die Karyokinese vor sich gehen kann, so darf man an diese Möglichkeit trotz des Mangels an morphologischen Beweisbefunden nicht vergessen.

Was den Tod der leukämischen Zelle betrifft, so kann man nicht selten im zirkulierenden Blut Bilder von in Zerstörung begriffenen Leukocyten (GUMPRECHT 1896) beobachten. Aber wahrscheinlich gelangt nur ein Teil von den degenerierten Leukocyten in das peripherische Blut; dies um so mehr, als man auf bestimmte Reize (z. B. Adrenalin und auch Thyroxin) die Zahl dieser entarteten Zellen bedeutend zunehmen sehen kann. Wir können jedoch nicht sagen, daß das Auftreten von diesen Zellen im Blute für eine erhöhte Zerstörung im Sinne eines erhöhten Leukolyserhythmus spricht, weil erwiesen wurde, daß diese Veränderungen nicht vorher vorhanden waren und größtenteils erst durch die traumatisierende Wirkung des Ausstrichs zur Geltung kommen und weil die mit leukämischen Leukocyten *in vitro* vorgenommenen Überlebensversuche

(JACOBSTHAL und vor allem FORTI, ZIEGLER und BRUNI) eine normale und vielleicht eine längere Lebensdauer als normal bewiesen haben. Es ist auch möglich, daß wegen der mangelhaften Funktion der normalen hämokatheretischen Organe, wie der Milz, diese Körperchen, die gewöhnlich vor allem in der Milz und nach FOÁ auch im Knochenmark aufgefangen werden, im Blut frei herumirren können. Vielleicht sterben viele leukämische Zellen noch vor ihrem Eintritt in das Blut ab; dies um so mehr als die Purinausscheidung auch bei den aleukämischen Formen erhöht sein kann.

Jedenfalls lassen diese morphologischen Befunde vermuten, daß der ganze biologische Zyklus des leukämischen Leukocyten im Blut vor sich gehen kann und daß die Zerstörung der leukämischen Zelle fast als eine Erscheinung der Autolyse anzusehen sei (GUMPRECHT selbst hatte die Beobachtung gemacht, daß die histologischen Erscheinungen im Vergleich mit den Organen bei weitem im Blut vorherrschen); wir wissen jedoch nicht, ob diese Möglichkeit die einzige und vor allem, ob sie mit den im normalen Organismus vor sich gehenden Vorgängen vergleichbar ist und wir können nicht sagen, ob bei der Bestimmung des Rhythmus der Leukolyse nicht auch einige durch die Leukolyse selbst freigewordene Produkte, besonders Fermente, vermittelnd eintreten.

Auf jeden Fall ist das bei leukämischen Individuen auftretende Phänomen der Leukolyse, von welchem Gesichtspunkt auch immer betrachtet, eine sekundäre Erscheinung, die von den biologischen Eigenschaften, besonders der unreifen Zellen abhängt.

Wenig ist über die anderen biologischen Eigenschaften hinzuzufügen.

Die Beweglichkeit der Lymphocyten ist bei den Leukämien von JOLLY, HIRSCHFELD, SILBERBERG und VOIT an den in vitro ausgeführten Kulturen beobachtet worden. Es scheint, daß die Myeloidzellen kein so entschieden abnormales Verhalten aufweisen, das als pathologisch angesehen werden könnte. Die Mikrophagocytose ist von JACOBSTHAL untersucht worden, der eine bedeutend stärkere phagocytäre Tätigkeit bei Myeloblasten als bei Myelocyten beobachtete und dies stimmt mit den Beobachtungen von TIMOFEJEWSKI und BENEWOLENSKAJA über das phagocytäre Vermögen der Hämocytoblasten überein. Auch TCHISTOVITCH und ARINKINE hatten eine bescheidene Mikrophagocytose in einem Fall mit akuter Leukämie beobachtet, wenn sie auch darauf hinweisen, daß die Phagocytose vorwiegend bei reifen Leukocyten auftritt. Genaue vergleichende Studien über diese biologischen Eigenschaften sind noch nicht beendet. Zuletzt müssen wir die Versuche von STORTI und DE FILIPPI über das mytogenetische Vermögen erwähnen. Dieselben konnten eine deutliche Verminderung des mytogenetischen Vermögens des Blutes bei Leukämien in Übereinstimmung mit den bei bösartigen Geschwülsten gemachten Beobachtungen feststellen; eine analoge Veränderung wurde auch beim bösartigen Granulom gesehen und wir sind vorderhand nicht in der Lage, derselben eine genauere Bedeutung zuzuschreiben.

Zellstoffwechsel. Der Sauerstoffverbrauch seitens der Zellen und die glykolytische Tätigkeit als Ausdruck der Atemtätigkeit waren in dem letzten Jahrzehnt Gegenstand zahlreicher Forschungen. Aber auch diese Untersuchungen führten nicht zum erhofften Ergebnis und vor allem ist man noch weit davon entfernt, einen biologischen Parallelismus zwischen Leukämien und bösartigen

Geschwülsten bestätigen zu können. Der Grund hierfür wird ohne weiteres klar, wenn man an die große Zellenmannigfaltigkeit im leukämischen Blut, an die in den verschiedenen Fällen verschiedene Proportionen der unreifen Zellen denkt. Dies rechtfertigt auch z. T. gewisse Meinungsverschiedenheiten vieler Autoren. Andererseits muß man auch an die Schwierigkeit denken, aus einem flüssigen Milieu, wie das Blut, ein homogenes Material zu bekommen; dies erwähne ich, weil einige Autoren versucht haben, die durch Zentrifugieren oder komplizierte Manipulationen isolierten Leukocyten zu beobachten.

Die schon vor langer Zeit ausgeführten Versuche hatten bereits zur Feststellung der glykolytischen Tätigkeit der Leukocyten (LEVENE und MAYER) geführt und GRAFE hat den Verbrauch von O_2 gemessen und er berechnete denselben mit $0,05 \text{ mm}^3$ für 100000 Leukocyten pro Stunde (noch mehr für die Granulocyten); SCHLOSSMANN erhielt den Wert von Q_{O_2} gleich -10 bis -15 .

BAKKER nahm diese Versuche viele Jahre später wieder auf und bewertete den Verbrauch von O_2 bei Leukocyten des Exsudats mit $-0,4$ und die anaerobe Glykolyse mit -6 .

FLEISCHMANN und KUBOWITZ fanden kurz nachher die Ungenauigkeit dieser Angaben. Der Verbrauch von O_2 bei Leukocyten stellt einen bedeutend höheren ($Q_{O_2} - 3,6, -5,2$) Wert dar; ähnliche Zahlen findet man sowohl bei den Leukocyten der Gans, als auch bei jenen des Exsudats des Kaninchens. Dagegen ist der Wert der aeroben Glykolyse sehr verschieden; bei Leukocyten des Blutes ist er $Q_{O_2} + 0,8, + 2,1$; bei Leukocyten des Exsudats ist er bedeutend höher ($+ 10, + 19$). Auch die anaerobe Glykolyse ist verhältnismäßig bedeutend höher bei Leukocyten des Exsudats; die extremen Werte Q_{N_2} entsprechen $+ 7, + 32$, d. h. daß die Leukocyten pro Stunde von 2,8 bis 12,8% Milchsäure, im Verhältnis zum eigenen Gewicht, bilden; das Thyroidin soll nach den Versuchen von FLEISCHMANN die Glykolyse bedeutend anregen.

Außerdem gehen die Erscheinungen der Lebenstätigkeit der Leukocyten (Phagocytose, Amöboidbewegung) auch bei Vorhandensein von HCN in normaler Weise vor sich, d. h. die Leukocyten besitzen eine fakultative anoxybiotische Lebensfähigkeit und sie beziehen ihre Energie aus der anaeroben Gärung des Traubenzuckers.

Nach MACLEOD weist das Plasma kein glykolytisches Vermögen auf; DONHOFFER und MITTAG bestätigen, daß das glykolytische Vermögen ausschließlich den Zellen eigen ist und bei den Leukocyten (von 200—1000mal nach MACLEAN und WEIR) vorwiegt, jedoch nur, wenn diese Zellen unversehrt sind (RONA und DOBLIN). Diese Tätigkeit wird durch verschiedene chemische Stoffe und auch durch gerinnungshemmende Substanzen (STUBER und LANG) gehemmt.

SCHMITZ und GLOVER bewerten den Traubenzuckerverbrauch der Leukocyten mit 15—23 mg% pro Stunde.

BARRON und HARROP bewerten das glykolytische Vermögen der Lymphocyten, den Granulocyten gegenüber, mit einem Fünftel. Ähnliche Beobachtungen finden ihre Bestätigung bei den Leukämien (SCHMITZ und GLOVER).

Auch die Bildung von Milchsäure bei der Glykolyse ist von verschiedenen Autoren (GLOSSE, FRIES, E. EMBDEN und KRAUS, LEVENE und MAYER) bestätigt worden. Die glykolytische Erscheinung ist wesentlich intracellulär, wie dies

aus der Fähigkeit der Leukocyten sich mit Traubenzucker (DONHOFFER und MITTAG) anzureichern, hervorgeht.

Bei den Myeloidleukämien ist das glykolytische Vermögen, besonders in Fällen mit vielen unreifen Zellen (SCHMITZ und GLOVER) sehr erhöht. Diese Beschleunigung der Glykolyse wurde von FALCON-LESSES und BÜRGER, kürzlich auch von BARONE beobachtet. Es fehlt an Angaben hinsichtlich der akuten Leukämien.

SCHMITZ und GLOVER haben auch festgestellt, daß das KCN die Glykolyse bei Leukämien bedeutend erhöht, während es dieselbe im normalen Blut nicht stört; auch bei der lymphatischen Leukämie kommt es durch KCN zu einer mäßigen Vermehrung der Glykolyse. Auch nach SOFFER und WINTROBE ist die anaerobe Glykolyse, sowohl bei den Myeloidleukämien als auch bei den lymphatischen Leukämien, bedeutend höher als die aerobe.

FUJITA führt vergleichende Versuche bei den blutbildenden Organen und Blutleukocyten der Ratte aus; der Wert von QO_2 ist in abnehmender Folge bei Milz, Knochenmark, Leukocyten —13, —11, —9. Wie daraus hervorgeht, ist diese letzte Zahl höher als die von FLEISCHMANN und KUBOWITZ angegebenen Werte. Der Wert der aeroben Glykolyse ist sehr niedrig; er ist bei der Milz gleich Null. Die anaeroben Glykolysewerte verhalten sich umgekehrt wie die Atmung: +9, +21, +20. FUJITA macht auf die Tatsache aufmerksam, daß in der Ringerlösung die QO_2 -Werte für das Knochenmark die Neigung aufweisen schnell zu sinken, während die aerobe Glykolyse zunimmt; im Serum wird dies nicht beobachtet. Es wird daraus gefolgert, daß der Leukocytenstoffwechsel mit demjenigen der embryonalen Zellen vergleichbar ist.

BARRON und HARROP haben den Verbrauch von O_2 und die Milchsäurebildung in verschiedenen pathologischen Fällen beobachtet. Sie behaupten, daß es keinen Unterschied zwischen reifen und unreifen Granulocyten, zwischen Leukocytosen und Myelosen gibt. Die im Eiter vorhandenen Leukocyten weisen eine höhere aerobe und anaerobe glykolytische Fähigkeit auf; dagegen zeigen die Lymphocyten ca. $\frac{1}{5}$ der glykolytischen Fähigkeit der Granulocyten. Diese Autoren machen auf die Bedeutung des Traumas bei der Ausspülung der Zellen und auf die Bedeutung der Konzentration der Zellen selbst aufmerksam. Die Schlußfolgerungen sprechen für eine Verwandtschaft des Stoffwechsels der Granulocyten mit dem Metabolismus bei Geschwülsten; dies sowohl bei normalen Granulocyten als auch bei Leukämien. Der Metabolismus der Lymphocyten ist demjenigen der normalen Gewebe ähnlich.

Auch SOFFER und WINTROBE weisen auf den Umstand hin, daß der Verbrauch von O_2 im umgekehrten Verhältnis zur Anzahl der beim Versuch vorhandenen Leukocyten steht und daß alle Zellen sich in gleicher Weise der Konzentration gegenüber verhalten.

BARRON hat die Wirkung von Methylenblau, das, wie bekannt, die Fähigkeit besitzt, den O_2 -Verbrauch zu erhöhen, untersucht. Bei den Leukocyten ist diese Wirkung für die Granulocyten und für die Lymphocyten gleich und die Zunahme würde etwa 30% betragen; seitens des KCN wird keine Hemmung ausgeübt.

SCHLOSSMANN hat einen Fall von lymphatischer Leukämie mit starker Zunahme unreifer Zellen in genauer Weise beobachtet. Die QO_2 -Werte nähern

sich denjenigen FUJITAS, und zwar betragen sie von —10 bis —15. Dagegen besteht keine Andeutung von aerober Gärung. Q_{N_2} ist sehr erhöht (+17, +31).

Diese Angaben, besonders bezüglich des Mangels an aerober Glykolyse bei Lymphoblasten, sind von großer Bedeutung.

SOFFER und WINTROBE finden, daß die Lymphocyten glykolytische Fähigkeiten auch in Anaerobiose zeigen, wenn sie auch einen recht niedrigen Verbrauch an Traubenzucker feststellen. Die Milchsäure ist nicht bestimmt worden. Der Metabolismus der Lymphocyten ist nach SOFFER und WINTROBE mit demjenigen der erwachsenen Gewebe und der normale wie auch leukämische Metabolismus der Granulocyten mit dem der Tumoren vergleichbar.

Die PESCHELSchen Werte bestätigen das Fehlen einer tumoralen Entartung bei lymphatischer Leukämie, in dem Sinne, daß die aerobe Glykolyse gleich Null ist; die von PESCHEL angegebenen Werte sind denjenigen der vorhergehenden Autoren ähnlich.

Bezüglich der blutbildenden Gewebe erwähne ich die Arbeit von JACKSON, PARKER und GLOVER, abgesehen von einigen isolierten, das Knochenmark betreffenden Forschungen.

Eine umfangreiche Untersuchung über pathologische Gewebe wurde von JACKSON und PARKER angestellt, die bei einer großen Anzahl von pathologischen Fällen die Lymphdrüsen in Betracht gezogen haben, und bestimmten den O_2 -Verbrauch und den des Traubenzuckers in Aerobiose und Anaerobiose. Aus den Statistiken dieser Forscher geht jedoch eine bedauernswerte Verwechslung in einigen Punkten ihrer Nomenklatur hervor, weil unter dem Namen Lymphom neben den Leukämien andere Formen neoplastischer Natur (Lymphocytome, Lymphoblastome, retikuläres Sarkom) zusammengefaßt sind. Es ist deshalb nicht möglich, sich einen genauen Begriff von den Befunden, gerade für die Leukämien, zu verschaffen. Auf jeden Fall, wenn man den Durchschnitt berücksichtigt, würde sich ergeben, daß der Glucoseverbrauch bei Lymphomen, neben einem normalen O_2 -Verbrauch (4,5 ccm per Milligramm pro Stunde), der Norm gegenüber in Aerobiose verdreifacht und in Anaerobiose fast verdoppelt ist (Verbrauch von 63 mg für 10 mg Gewebe pro Stunde in Aerobiose, 92 mg in Anaerobiose) während aus denselben Tabellen eine durchschnittliche Glykolyse hervorgeht, die bei Sarkomen, sei es in Aerobiose wie auch in Anaerobiose, hinter der Norm zurückbleibt. Diese Angaben legen außerdem kein Gewicht auf die Milchsäurebildung.

BOSSA hat vor kurzem das Verhalten des Metabolismus der Lymphdrüsen in verschiedenen Krankheiten mittels der WARBURGSchen Methode untersucht; so auch in einigen Lymphadenosen, leukämischen und aleukämischen Myelosen. Die Schlußfolgerungen von BOSSA sprechen für einen deutlichen Unterschied zwischen dem Verhalten des Stoffwechsels in diesen Krankheiten und jenem bei den Tumoren, insofern als bei den untersuchten Krankheiten fast nie aerobe Glykolyse auftritt und der O_2 -Verbrauch sowie die anaerobe Glykolyse fast normal sind.

Unter Anwendung dieser biologischen Forschungen für die Tätigkeit der Zellen selbst, hat schließlich ADO feststellen können, daß Q_{N_2} bei den Leukocyten der Entzündungsprozesse während der phagocytären Tätigkeit auf die Hälfte zurückgeht.

Ich muß jetzt hinzufügen, daß dieses Argument, obwohl es bei der Bewertung der Merkmale des leukämischen Prozesses als von nicht grundlegender Bedeutung betrachtet wird, auch Gegenstand von einigen von mir nach dem klassischen WARBURG'schen Verfahren (das von den meisten Forschern vorgezogen wird) angestellten Versuchen war. Der Zweck meiner Untersuchungen war auch ein anderer, und zwar einen Vergleich zwischen den Leukämien und anderen pathologischen Zuständen vor allem in den Lymphdrüsen zu machen und zwecks größerer Genauigkeit zog ich es vor, die durch Biopsie bekommene hämopoetischen Parenchymsubstanzen in Betracht zu ziehen. Aus diesem Grund habe ich bisher nur wenige Fälle beobachten können, und zwar zwei Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie und einen mit Myeloidleukämie (Schienbeinmark). In den zwei Fällen von lymphatischer Leukämie erwies sich $Q \frac{O_2}{M}$ in der Praxis gleich Null: $QO_2 - 9,6, -10,1$; die anaerobe von der Milchsäureerzeugung abgeleitete Glykolyse, war geringer als die bei den Blutlymphocyten gefundene: $+12$ und $+13,6$. Für das Knochenmark erhielt ich nur in dem einen Fall von Myeloidleukämie in Ringerlösung folgende Werte:

$$QO_2 - 8, \quad Q \frac{O_2}{M} + 3,2, \quad Q \frac{N_2}{M} + 17,3.$$

Diese Werte, welche denen bei normalen Parenchymen beobachteten sehr ähnlich sind, bestätigen den Eindruck, daß man nicht ohne weiteres sagen kann, daß der Leukämienstoffwechsel demjenigen der Geschwülste ähnlich sei.

Aber eine bedeutend mehr ausgeprägte aerobe Glykolyse ist von SCHLOSSMANN in den Leukocyten des Exsudats beobachtet worden. Die Verbrauchszunahme von O_2 und die Zunahme der Glykolyse ist bei den Leukocyten von Hautblasen (KEMPNER-PESCHEL) wirklich enorm. Dadurch wird die Auffassung klar bestätigt, daß diese biochemischen Merkmale besonderen der Zelle innewohnenden Funktionstätigkeiten entsprechen, d. h. die Folge des Milieus (wegen physikalisch-chemischer Zusammensetzung, Sauerstoffaufnahme), in welchem die Zelle wirkt und die Folge der von der Zelle ausgeübten Tätigkeit sind; daß sie nämlich als eine Anpassung an die Funktionstätigkeiten der Zelle selbst und nicht als deren Ursache zu betrachten sind.

Das endgültige Urteil über diese Untersuchungen stimmt vollkommen mit demjenigen von RONDONI über den Stoffwechsel der Geschwulstzellen überein.

Es muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß die verschiedenen hinsichtlich der Leukämien gemachten Beobachtungen den Beweis erbringen, daß die leukämischen Leukocyten sich nicht sehr verschieden von den normalen verhalten, folglich das Vorhandensein von wesentlichen Abweichungen nicht bestätigen.

Kulturen in vitro. Die mit leukämischen, in vitro überlebenden Zellen vorgenommenen Kulturversuche entsprachen nicht den Hoffnungen, den Mechanismus der leukämischen Hyperplasie mit diesem Mittel aufklären zu können und konnten nicht einmal vollständig einige histogenetische Probleme lösen, die vor allem von MAXIMOW und seinen Mitarbeitern in der allgemeinen Pathologie des Blutes aufgestellt wurden. Von den Kulturen des normalen Blutes, der Lymphe und der normalen blutbildenden Organe abgesehen, wollen wir die mit leukämischem Blut gemachte Erfahrung kurz überblicken. Dieses Argument hat eine noch zu geringe Anzahl von Anhängern gefunden, die sich nur auf einige wenige

Versuche beschränkten; mir ist es nicht bekannt, daß Kulturen von leukämischen Organen ausgeführt worden wären.

Ich erinnere an AWROROW und TIMOFJEWSKY, TIMOFJEWSKY und BENEWOLENSKAJA, HIRSCHFELD, PARKER und RHOADS, VERATTI, SILBERBERG und VOIT, LEWIS und RUBIN, PIERCE. Die Probleme, die man durch Kulturen in vitro, besonders in bezug auf die Entwicklungsmöglichkeiten der Lymphocyten, der Monocyten, der Hämocytoblasten zu lösen hätte sind zahlreich und in noch größerem Maße würden uns die biologischen Eigenschaften der leukämischen Zellen, ihr Vermehrungs- und Wachstumsrhythmus interessieren. Aber wir haben gesehen, daß diese letzten Probleme durch die Kulturen in vitro, wo die Zellen in kümmerlicher Weise leben, die meisten sehr rasch entarten und auf jeden Fall sich tief verändern, keine Aufklärung finden konnten. Auch diejenigen Forscher, welche in der Lage waren einige Entwicklungsphasen von Myeloblasten und Hämocytoblasten zu beobachten, konnten nichts mitteilen, was die biologischen Eigenschaften der leukämischen Zellen aufklären könnte.

Was die anderen streng histogenetischen Probleme betrifft, so haben wir im großen und ganzen äußerst abweichende Beobachtungen und zwei sich widersprechende Richtungen: die erste, welche sich auf die Beobachtungen von HIRSCHFELD und VERATTI stützt, schreibt nur den Monocyten Entwicklungsmöglichkeiten zu; die zweite, welche auf die Beobachtungen der MAXIMOWSchen Schule fußt, schreibt, wie bereits in anderen Mitteilungen über ähnliche Argumente hervorgehoben wurde, auch den Lymphocyten umfangreiche Entwicklungsmöglichkeiten zu. BLOOM glaubt, daß die Lymphocyten bei der lymphatischen Leukämie eine Umwandlung erfahren, indem sie ein morphologisches monocytoides Stadium durchschreiten und geradeso wie die *Hämocytoblasten*, Makrophagen, Plasmazellen, Riesenzellen, Fibroblasten usw. erzeugen; die Hämocytoblasten können auch während der ersten Stunden der Bebrütung myeloide und erythroblastische Elemente erzeugen. Auch SILBERBERG und VOIT nehmen Differentiationsmöglichkeiten in histioider Richtung bei den Lymphocyten an, während WERTHEMANN keine Lymphocytenveränderung bei den Vitrokulturen feststellen konnte. Ähnliche Beobachtungen habe auch ich in einigen Fällen gemacht, aber meine Untersuchungen sind unvollständig und haben keine beweisende Elemente liefern können. Ich bemerke, wie es auch WERTHEMANN behauptet, daß die Lymphocyten sich vollkommen auch durch mehrere Tage erhalten können, ohne Entartungserscheinungen noch Zellveränderungen aufzuweisen; es ist möglich, daß in diesen Fällen keine zu diesem Zweck sich eignenden humoralen Reifungsfaktoren vorhanden waren. Was die Myeloidserie betrifft, so konnten TIMOFJEWSKY und BENEWOLENSKAJA und darauf PIERCE die Entwicklung von Myelocyten und Myeloblasten beobachten. PIERCE jedoch zweifelt sehr daran, daß die Myeloidzellen sich bis zum reifen Leucocyten entwickeln können. Es wurden nie Karyokinesen bei Hämocytoblasten (BLOOM) und nur selten bei myelocytären Elementen (ANDRES und SHIWAGO) beobachtet.

Bevor ich diese kurze Besprechung schließe, muß ich an den Umstand erinnern, daß PIERCE die Bildung von Hämocytoblasten bei Kulturen von Myeloidleukämie und akuter lymphatischer Leukämie beobachten konnte; es ist schwer, die von PIERCE den von ihm beobachteten Zellen zugeschriebene morphologische und biologische Bedeutung zu verstehen, und es ist wahrscheinlich, daß die nicht

differenzierten unreifen Elemente bei den *in vitro* vorgenommenen Kulturen derartige morphologische Veränderungen erfahren, daß sie nicht immer genau erkannt werden können.

Man muß zum Schluß bemerken, daß die mit leukämischen Zellen ausgeführten Kulturproben keines der biologischen, die Leukämie betreffenden Hauptprobleme klärten und die morpho- und histogenetischen Probleme im Status „*quo ante*“ beließen.

Biochemie des Blutes und der blutbildenden Organe bei den Leukämien.

Die chemischen Forschungen über den Metabolismus und die Zusammensetzung des leukämischen Blutes richteten sich hauptsächlich auf die Harnsäure und haben bereits seit langer Zeit das Vorhandensein einer Hyperurikämie und einer Vermehrung der Harnsäureausscheidung von verschiedener Ausdehnung erwiesen. Es war schon vor der Entdeckung der Röntgenstrahlen bekannt, daß die Harnsäureausscheidung oft einen gewissen Parallelismus mit der Leukocytenzahl (KUHNAN, FRÄNKEL, GUMPRECHT) aufweise. Die diesbezüglichen Versuche haben uns jedoch keine konstanten und im allgemeinen zur Bestimmung des Grades der Leukolyse verwertbaren Angaben geliefert. Diese Tatsache findet ihre Erklärung vor allem in der Schwierigkeit, quantitative Bestimmungen auf Grund der Harnsäure zu machen; nach den Versuchen von KRESS kommen auf eine Milliarde Leukocyten 1—2 mg Purinstickstoff (und ein ein wenig niedrigerer Wert für Lymphocyten). KRESS selbst hat den Beweis erbracht, daß die Harnsäureausscheidung diesen Zahlen zufolge niedriger ist, als vermutet wurde, wie dies auch von BROGSITTER gefunden worden war. Andere Gegensätze gehen aus der Beobachtung der Urikämie hervor, die oft gar nicht von vermehrter Harnsäureausscheidung begleitet ist (MÜLLER); vor allem aber muß man die Tatsache berücksichtigen, daß in zahlreichen Fällen von Leukämie und häufiger noch bei der lymphatischen Leukämie als bei der myeloischen Form (STRAUSS), die Harnsäureausscheidung nicht wesentlich erhöht ist. Es muß jedoch bemerkt werden, daß KRESS vermehrte Harnsäureausscheidung in drei Fällen von Pseudoleukämie (es wird jedoch nicht erwähnt, ob der Versuch unter den für den Grundumsatz notwendigen Bedingungen vorgenommen worden ist) und in einem Fall auch Hyperurikämie vorgefunden hat.

Die Forschungen von TEIGTE haben eine durchschnittliche Ausscheidung von 45 mg Purinbasen in einem Fall von myeloischer Leukämie erwiesen, aber ein großer Teil davon, wie das Methylxanthin nimmt wahrscheinlich den Ursprung von Getränken. Diese Werte stehen nicht im Einklang mit denjenigen von KRÜGER und SALOMON, aber dieser Gegensatz wundert uns gar nicht, da wir ja ganz ähnliche, widersprechende Beobachtungen auch bei der Harnsäureausscheidung sahen. So müssen noch alle vorherigen Versuche, welche eine abnorme Ausscheidung von Xanthinbasen nachwiesen, den genauen Beobachtungen von TEIGTE gegenüber ihre Bestätigung finden. Bei der Bewertung des Purinstoffwechsels müssen wir auch die durch die Zunahme von organischen Oxydationen und durch den oft fieberhaften Verlauf der Krankheit herbeigeführten Störungen in Betracht ziehen. Man kann daher den Schluß folgern, daß, obwohl die den Purinstoffwechsel betreffenden Versuche auf eine Hyper-

urikämie als wahrscheinlichen Ausdruck von erhöhter Leukolyse hinweisen, die Unbeständigkeit des Befundes jedoch, der Mangel an beständiger Proportion zwischen Leukocytämie, Urikämie und Harnsäureausscheidung und andererseits das Vorhandensein von vermehrter Harnsäureausscheidung auch in aleukämischen Formen beweisen, daß kein absolutes Kriterium für den Verlauf der Leukolyse aus den Purinstoffwechselwerten entnommen werden kann, daß die Zerstörung der Leukocyten nicht parallel zur Ausdehnung der hyperplastischen Erscheinungen verläuft und daß die Leukolyse selbst eine sekundäre Erscheinung und, als unbeständige Größe, wahrscheinlich von keiner Bedeutung bei der pathogenetischen Auslegung der Leukämien ist. Dieser Standpunkt steht nur teilweise im Widerspruch mit der Beobachtung von SCHITTENHELM und ULMANN, die nach Darreichung von Atophan eine starke Zunahme der Harnsäure und eine Abnahme der Leukocyten feststellten. Diese Beobachtung könnte die Annahme bekräftigen, daß die unvollständig metabolisierten Produkte der endogenen Leukolyse ihrerseits die Leukocytose anregen.

Nicht minder interessant sind die Untersuchungen über den unter den Bedingungen zur Bestimmung des Grundumsatzes beobachteten Stickstoffwechsel. In solchen Bedingungen müßte man den Überschuß der Stickstoffausscheidung leicht berechnen können, aber der eingeführte Teil kommt, wie MÜLLER bemerkt, nicht so einfach zur Verwendung. Er tritt in ein kompliziertes Abbau- und Wiederaufbausystem ein, und das Endstickstoffprodukt geht nur zum Teil aus dem eingeführten Stickstoff hervor. Es ergibt sich besonders aus den Forschungen von LAUTER und JENKE, BROGSITTER und SMITT OTT, daß die Ausscheidung des N-Kg. Gew. bei Leukämien nicht erhöht ist (bis auf die Fälle mit fieberhaftem Verlauf, wo das Fieber die einzige Ursache dieser Änderung ist). LAUTER findet in dem Komplex der ausgeschiedenen Stickstoffprodukte, daß der Purinstickstoff erhöht ist (15% des Gesamtstickstoffes); daraus sollte man schließen, daß der bei der Leukolyse entstehende Stickstoff (mit Ausnahme des Purinteiles) vom Organismus wieder verwertet wird. Dagegen stellen BROGSITTER und SMITT OTT eine sehr geringe Zunahme des Purinstickstoffes (gleich 10% des Gesamtstickstoffes gegen einen normalen Wert von 7%) fest; dieses Auseinandergehen der Werte der Harnsäure ist bereits früher angezeigt worden und bestätigt, daß die Hyperharnsäureausscheidung bisweilen sehr gering und fast nicht vorhanden ist, und ferner jenes, was bereits hinsichtlich der Biologie der leukämischen Zelle gesagt wurde. Interessant ist die Frage, welche diese Autoren aufwerfen, warum man bei einem gesteigerten Grundumsatz keinen Stickstoffverlust endogenen Ursprungs und keine bedeutende Quote von Purinstickstoff habe.

Auch BROGSITTER und SMITT OTT stellen die Hypothese auf, daß der Organismus zumindest einen Teil der Stickstoffprodukte verwerte. Wenn diese Annahme auch für den Purinstickstoff gelten kann, dann ist eine quantitative Bestimmung der Leukolyse auf Grund der Purinstickstoffwerte ganz unmöglich. KRAINICK fand eine sehr starke N-Ausscheidung in einem Fall von Myelose mit Eosinophilie. Wir erwähnen auch POCZKA, der eine starke Zunahme des Purinstickstoffes im Harn nach Bestrahlung beobachten konnte, so daß das Verhältnis Gesamtstickstoff-Purinstickstoff im Harn die Neigung aufwies dem diesbezüglichen Verhältnis in den Organen selbst gleichzuwerden. Auch POCZKA glaubt, daß der Purinstickstoff eine teilweise Resynthese erfährt.

Auch die Untersuchungen über den Phosphor bezwecken eine Bewertung der Leukocytenzerstörung. BUCKMANN, DALAND und WENT konnten eine enorme Zunahme des Gesamtphosphors im Blute mit fast normalen Werten im Plasma und normalen Werten des anorganischen Phosphors feststellen.

Auch LABBÉ, PETRESCO und FABRIKANT haben bei chronischen Myelosen eine Zunahme von allen Fraktionen des Phosphors, mit Ausnahme der anorganischen, und bei akuten Leukämien dagegen eine Abnahme festgestellt. Es wäre vielleicht auch eine genauere Fraktionierung der verschiedenen Phosphorbestandteile interessant, jedenfalls war dieser Befund in Anbetracht der in den Leukocyten enthaltenen Nukleoproteide a priori leicht vorauszusehen. Aus demselben Grund ist gewiß auch die Phosphorausscheidung im Harn (MUSSEY und EDSALL, KNUDSON und ERDOS), wenigstens zum Teil, infolge der gesteigerten Leukolyse erhöht.

Auch die von BECKER und HERMANN beobachtete Zunahme von Aminosäuren kann auf Grund der gesteigerten Leukolyse leicht erklärt werden. Erhöhte Werte sind auch von WIECHMANN bei Leukocytosen im allgemeinen beobachtet worden und stellen eine Fraktion des Wertes des Rest-Stickstoffes dar, der bei Leukämien gewöhnlich erhöht ist. Ich erinnere daran, daß ZARA eine starke Glutathionzunahme, welche der Zahl von segmentkernigen Granulocyten proportional ist, bei myeloischer Leukämie festgestellt hat. BIELSCHOWSKY konnte außer der die Harnsäureausscheidung betreffenden Veränderung auch eine Inosit-ausscheidung während der Röntgenbestrahlung feststellen.

Von allen anderen Versuchen, die bisher besonders interessante Angaben nicht versprochen, abgesehen, kommt es mir nur darauf an, die Aufmerksamkeit noch auf einige Argumente, die von Bedeutung sein können, zu lenken. Ich erinnere vor allem an die Blutfermente; MÜLLER und JOCHMANN haben den Beweis erbracht, daß die proteolytischen Fermente bei den Myelosen sehr erhöht sind, während sie bei den lymphatischen Leukämien fast ganz fehlen. Diese Beobachtungen sind von ERBEN und SCHUM und kürzlich von COOKE bestätigt worden und über die Gegenwart von proteolytischen Fermenten wurde auch in Fällen von sog. myeloblastischen Leukämien berichtet; diese Verfasser sind infolgedessen von der myeloiden Natur dieser unreifen nicht körnigen Zellen überzeugt. Auch WECHSELMANN und HIRSCHFELD, LONGCOPE und DONHAUSER beobachteten dieselbe Erscheinung; aber kurz darauf werden entgegengesetzte Ergebnisse von JOCHMANN und BLUCHDORN, KAHN, PEBREE SASTINEL, FIESINGER und BRONSFOLLE mitgeteilt. Die letztgenannten finden bei 22 akuten Leukämien 10 negative und 11 positive Ergebnisse.

Ohne darauf einzugehen, welche Bedeutung diese Versuche in bezug auf die Natur der spezifischen Granulationen bekommen, möchte ich nur darauf aufmerksam machen, daß die Zellen myeloider Herkunft bereits von Anfang an und ehe es noch zu irgendeiner morphologischen Differentiation kommt einige biologische und biochemische Eigenschaften besitzen, von welchen wir ein Beispiel etwas später bei den Versuchen über das Glykogen finden werden. Von dieser Feststellung abgesehen, beweist die erwähnte Beobachtung gar nicht, daß der (dem Hämocytoblasten der Klassifikation von FERRATA entsprechende) Myeloblast myeloiden Ursprungs sei, da doch die Verschiedenheiten bei der Interpretation und auch bei der einfachen Benennung nicht immer ein klares

Verständnis in dieser Hinsicht zulassen. Auf jeden Fall ist dieses Problem von grundlegender Bedeutung und von großem Interesse.

Die proteolytischen Fermente sind in den Zellen enthalten und gehen nach Zerstörung derselben zugrunde. Es wurde bereits erwähnt, daß die Proteasen ausschließlich in den granulierten Leukocyten enthalten sind; nur BUKNER und OPIE behaupten, daß sie sich in kleinen Mengen auch in den Lymphocyten vorfinden. ERBEN, MÜLLER und JOCHMANN, STERN und EPSTEIN bedienen sich dieser Untersuchungen bei der Unterscheidung der myeloischen von der lymphatischen Leukämie.

BARONE befaßte sich mit den Veränderungen der Harnsäure *in vitro*, aber er hat keine Modifizierung gefunden. In dieser Hinsicht ist das Verhalten des leukämischen Blutes wie das des normalen Blutes. Dagegen erfährt der Aminostickstoff in dem *in vitro* konservierten Blut eine bedeutende Erhöhung im Vergleich zum normalen, vielleicht wegen der Erhöhung der proteolytischen Prozesse.

Die glykolytischen Fermente wurden bereits in einem anderen Abschnitt erwähnt.

Die lipolytischen Fermente, welche, wie bekannt, in den Lymphocyten enthalten sind, haben bisher keine besondere Bedeutung erlangt. Dasselbe gilt für die von MARRIS und BOGGS auch im leukämischen Blut vorgefundene Maltase und Amylase.

IGLAUER soll festgestellt haben, daß die wesentlich den Granulocyten inwohnende Katalase bei Myeloidleukämien verhältnismäßig vermindert ist, weil dieselben in den Myelocyten in geringem Ausmaß und bei Myeloblasten fast nicht vorhanden ist; die Katalase fehlt auch fast vollständig bei den Hämytoblastenleukämien.

All diese Untersuchungen über die Fermente haben uns nichts anderes gezeigt als das, was auf Grund der dem leukämischen Prozeß inwohnenden Natur schon vorauszusehen war. Der einzige bemerkenswerte und des weiteren Studiums würdige Punkt ist noch derjenige, der die akuten Leukämien betrifft, für welche noch ein Beweis der myeloiden oder lymphatischen Herkunft fehlt.

Ein zweiter Punkt, der mir im Vergleich mit den an den Tumoren vorgenommenen Beobachtungen wichtig erscheint, betrifft den Gehalt des Blutes an Milchsäure, welches Blut ja auch ein natürliches Milieu darstellt, in welchem eine manchmal enorme Zahl von leukämischen Zellen lebt. Die Beobachtungen von GELSTEIN und FRANKSTEIN, welche normale Werte (6,6—10,2 mg-%), gefunden haben, sind auch von mir in vier Fällen von Myeloidleukämie und in drei Fällen von lymphatischer Leukämie, alle mit bedeutender Leukocytose, bestätigt worden. Die gefundenen Werte variieren von 7—10,6 bei den myeloischen und von 6—9,3 bei den lymphatischen Leukämien. Diese Beobachtung hat gewiß keine große Bedeutung, sondern dient nebst anderen zahlreichen Angaben, die erwähnt wurden oder die späterhin Berücksichtigung finden werden, dazu, die Leukämien von den neoplastischen Prozessen zu unterscheiden.

Zum Schluß möchte ich noch die von mir zusammen mit Herrn Dr. BERTOLA über das Glykogen der Leukocyten vorgenommenen Versuche erwähnen. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Glykogen in den leukämischen Leukocyten in einer oft der Norm gleichen Menge, die ungefähr 0,5% des Volumens

ausmacht, enthalten ist. Es wäre interessant zu erfahren, ob dieser Reichtum an Glykogen bei den unreifen Elementen abnormal ist oder ob die reifen oder unreifen Leukocyten sich in dem Moment mit Glykogen anreichern, in welchem sie in den Kreislauf eintreten. Nur nach weiteren Untersuchungen wird man in der Lage sein, wichtige Ableitungen über die Natur und die biologischen Eigenheiten des leukämischen Prozesses zu machen.

All diese biochemischen Forschungen ließen uns in der Deutung des leukämischen Prozesses nicht um einen großen Schritt weiterkommen, haben jedoch unzweifelhaft einen wertvollen Beitrag geleistet. Ich erwähne die Versuche über die Glykolyse und die auf die chemische Zusammensetzung und auf die Fermente der unreifen Zellen sich beziehenden Untersuchungen, denen es jedoch an Kontrollen in normalen und leukämischen Organen mangelt, um einen Vergleich machen und zu einer der zwei folgenden Schlußfolgerungen kommen zu können: die eine Schlußfolgerung wäre, daß die granuloblastische unreife Zelle viele Eigenschaften des erwachsenen Leukocyten infolge leukämischen Reizes erwirbt und diese Tatsache würde uns die Herkunft selbst des hyperplastischen Prozesses und der Hyperleukocytämie aufklären; die zweite, daß die unreife Zelle die Eigenschaften der erwachsenen Leukocyten im Momente des Eintritts in das Blut erlangt und obwohl dieser Umstand von biologischer Bedeutung wäre, würde er kein inniges Verhältnis zum eigentlichen Wesen des leukämischen Prozesses verraten. Was die Versuche über den Stoffwechsel der verschiedenen Substanzen anbelangt, so stimmen alle in dem Beweis einer übermäßigen Gewebszerstörung, besonders der Kerne überein und bestätigen natürlich, was bereits seit langer Zeit dank den Versuchen über die Harnsäure bekannt war. Bis nun hat uns jedoch kein Versuch genaue Angaben zu einer quantitativen Bewertung der Leukolyse liefern können.

Der Gaswechsel. Die Forschungen über den Gaswechsel und den Grundverbrauch von O_2 haben besonders die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt, mehr als die anderen Stoffwechselbedingungen im allgemeinen, vielleicht, weil die Abmagerung in vielen Fällen von schwerer chronischer Leukämie so stark hervortritt. Wir bemerken gleich, daß der Verbrauch von O_2 und die Werte des Grundumsatzes im allgemeinen mehr oder weniger erhöht gefunden wurden (PETTENKOFER und VOIT, KRAUSE und CHWOSTEK, BOHLAND, MAGNUS LEWY, waren die ersten, darauf vor allem GRAFE und nachher STRIECK, MURPHY, MEANSAAUB, SUNDERSON, MAC ALPIN, HOLBOLL und SINGER, RIDDLE, STURGIS, MINOT und MEANS, KRANTZ und RIDDLE, STUBER, KIMURA); bis zu 100% in den Fällen von GRAFE, im allgemeinen jedoch mit recht veränderlichen Werten.

Wenn man eine Gruppe von Fällen in Betracht zieht, so ergibt sich kein bestimmtes Verhältnis zwischen der Anzahl der Leukocyten und der Zunahme des Grundumsatzes; aber im einzelnen Fall gehen die Veränderungen ziemlich parallel mit den leukocytären Veränderungen und vor allem mit der Besserung, die auf die radiotherapeutische Behandlung folgt (KRANTZ, RIDDLE, STUBER usw.). Beachtenswert sind die Beobachtungen von RIDDLE und STURGIS über die Veränderungen, die nach der Bestrahlung eintreten, welche nämlich eine zeitweilige Zunahme des Gaswechsels hervorrufen, auf welche dann eine Verminderung desselben folgt. Die vorübergehende Zunahme, die nach der Wirkung der Bestrahlung eintritt, wird mit der Leukolyse in Zusammenhang gebracht.

Mittels der Röntgentherapie kann der Grundumsatz bis zu normalen Werten herabsinken.

Zweifelhaft erscheint die Ursache der beobachteten Veränderungen. Die Bestimmungen von GRAFE und diejenigen von SCHLOSSMANN haben in den einzelnen Fällen, dank einer zweckmäßigeren Technik (WARBURG) erwiesen, daß die erhöhte leukocytaire Masse des Blutes $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ des die Norm übertreffenden Sauerstoffverbrauches rechtfertigen kann; was den Rest betrifft, wird mit Recht die leukocytaire Masse der hyperplastischen Organe (vor allem die Milz), die veränderten Bedingungen des Kreislaufs und der Atmung (*Tachykardie*, *Tachypnoe*) und schließlich ein toxischer Faktor, der vielleicht in den Produkten der übermäßigen Leukolyse gefunden werden könnte, in Betracht gezogen. Immerhin darf man an die Wirkung der Milz selbst (ASHER und COLLAB) und an vermutliche Wechselbeziehungen zwischen Milz und Schilddrüse und Milz und Geschlechtsdrüsen nicht vergessen. Bisher ist dies jedoch ein sehr unsicheres Gebiet von Wechselbeziehungen, antagonistischen Wirkungen, Wirkungen auf den Stoffwechsel, weshalb es unnütz ist nach diesen Faktoren zu fahnden, wenn schon die zuerst erwähnten die beobachteten Veränderungen rechtfertigen können.

Mit den den Gaswechsel betreffenden Untersuchungen sind diejenigen über den spezifischen dynamischen Nahrungswert verknüpft. STRECK findet in 3 Fällen Höchstwerte von +17, POLLITZER und STOLZ finden wenig abweichende Werte auf und vergleichen die durch enterale Darreichung erwirkten Resultate mit den durch paraenterale Verabreichung von Proteinen erlangten Ergebnissen. STUBER erhielt im allgemeinen in einer größeren Anzahl von Fällen eine Zunahme bis zu +30% und eine Abnahme des spezifisch dynamischen Wertes nur in Fällen mit schwerem Verlauf.

KIMURA beobachtete die Wirkung der Kohlehydrate auf den spezifisch-dynamischen Wert und erhielt eine der Norm ein wenig nachstehende Zunahme desselben, jedoch mit wesentlicher Verkürzung der Reaktionsdauer, und zwar ein vollständiges Herabsinken der erfolgten Zunahme innerhalb 30—60 Min., während die Zunahme bei normalen Individuen 2 Stunden lang und sogar mehr anhält. Verfasser führt die bei der Anämie beobachteten Veränderungen auf Oxydationsstörungen der Zwischenprodukte der Glykolyse zurück.

Es wäre sehr interessant, einige Angaben über Pseudoleukämien in Erwägung ziehen zu können, aber die Kasuistik ist auf diesem Gebiet außerordentlich arm. GRAFE berichtet über einen Fall von aleukämischer Myelose mit einer Zunahme von 29%, STUBER über einen Fall von lymph. Leukämie mit spezifisch-dynamischem Wert von +15. Diese wenigen Angaben gestatten uns keineswegs, irgendetwelche Ableitungen zu machen.

Gekreuzte Bluttransfusionen bei Leukämien.

Die im allgemeinen sehr günstige Wirkung von Bluttransfusionen bei Leukämien, die in ausgedehntem Maße auch an der Klinik von Pavia, besonders von INTROZZI in ausführlicher Weise beobachtet wurde, ist wirklich bedeutend, nicht nur vom therapeutischen, sondern auch vom biologischen Standpunkt aus. Wenn es auch natürlich ist, daß man mit diesem Mittel gewöhnlich den anämischen Faktor bekämpft, der so häufig bei chronischen Leukämien auftritt und bei

akuten Leukämien so beständig ist, so wissen wir auch andererseits, daß die heilsamen Wirkungen der Bluttransfusion nach dem Prinzip der Autoregulierung des Blutes (die nach FERRATA in dem Erhalten eines Gleichgewichts zwischen den zwei großen Leukocytensystemen, dem Granulocytensystem und Lymphocytensystem, die eine Art von gegenseitiger „Hemmungsgrenze“ festsetzen sollen, besteht) vielleicht nicht nur dieser symptomatischen Wirkung zuzuschreiben sind. Ich meinerseits nehme an, daß mehr als an ein „balancement“, man an eine bedeutend feinere Regulierung, die an die Gesamtheit der sowohl im Gesundheits- als auch im Krankheitszustand so veränderlichen Humoralreaktionen gebunden ist, denken muß.

Von der therapeutischen Wirkung der normalen Bluttransfusionen abgesehen, möchte ich hier von einem Versuch sprechen, dem man a priori eine wahrscheinliche Nützlichkeit nicht absprechen kann und zwar von der Transfusion von leukämischem Blut in ein leukämisches Individuum, welches aber von einer der ersten entgegengesetzten Form befallen ist, d. h. von Transfusionen von einer Myelose in eine Lymphadenose und umgekehrt. Dies vor allem, um zu untersuchen, ob jene Art von Antagonismus, die beim normalen Blut vorausgesetzt wird mit einer noch mehr hervortretenden antagonistischen Wirkung bei Leukämikern sich bemerkbar mache. Ich nahm daher zwei Transfusionen von mit Citrat behandeltem Blut, und zwar von einem myeloiden Individuum in ein lymphatisches und umgekehrt vor und berichte hier über die erzielten Ergebnisse.

1. Versuch. Spender. Zeme. Lymph. Leukämie. 65000 Leukocyten pro Kubikmillimeter, wovon 88% Lymphocyten, 3% Prolymphocyten und Lymphoblasten, 7% neutrophile Granulocyten, 2% Monocyten.

Empfänger. Garini. Chronische splenomegalische Myelose. Übertragene Blutmenge 300 ccm.

Allgemeine Wirkungen. Keine, bis auf eine geringe Fiebersteigerung. Die Wirkungen auf das Blut von Garini sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Zeit	Leukocyten (in Tausend)	Hämocytoblasten	Myeloblasten	Promyeloocyten	Proneutrophile Myeloocyten	Metamyeloocyten	Neutrophile Polymorphkernige	Eosinophile	Basophile	Lymphocyten	Monocyten	Erythroblasten
Vorher	150	1	6	3,5	22	11	44	2	1	2,5	—	8
Nach 30 Min.	100	2,5	1,5	3,5	30	12	28	2,5	0,5	1,5	1	17
Nach 2 Stunden . . .	168	1,5	5	3	28	9	30,5	2	1	2,5	1,5	16
Nach 8 Stunden . . .	—	2	5	4	22,5	6	39	2,5	3	2	—	14
Nach 24 Stunden . .	108	1	3	2	26	8	34	1	1	3	2	19
Nach 48 Stunden . .	128	0	5	4	25	9	38	0	1	4,5	1,5	12

2. Versuch. Spender. X: Chronische Myelose: Leukocyten 182000 pro mm³, wovon Hämocytoblasten 2, Myeloblasten 7, Myeloocyten und neutrophile Promyeloocyten 28, neutrophile Granulocyten 43, Eosinophile 4, Basophile 3, Lymphocyten 8, Monocyten 1, Erythroblasten 4%.

Empfänger. Zeme. Chronische Lymphadenose. Übertragene Blutmenge 160 ccm.

Allgemeine Wirkung. Keine.

Die Blutwirkungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Zeit	Leukocyten	Neutrophile Polymorph- kernige	Eosinophile	Basophile	Lympho- cyten	Lympho- blasten	Monocyten	Erythro- blasten
Vorher	42000	6,5	1,5	—	90	1	1	0
Nach 30 Min.	32000	5	3	0,3	89,5	0,8	0,8	0,6
Nach 4 Stunden	25000	14	2,7	0,6	81,3	1	0,4	0
Nach 7 Stunden	26000	11,5	3	1	83,5	1	0	0
Nach 22 Stunden	23000	12	1	0	81	1,5	0,5	0
Nach 48 Stunden	32000							

Harnsäureausscheidung.

	Harmmenge	Spezifisches Gewicht	Harnsäure in mg-%	Gesamtharnsäure in mg
Sofort nachher	107	1022	77	80,4
Nach 2 Stunden	175	1019	50,5	88,4
Nach 4 Stunden	168	1019	45,7	76,4
Nach 6 Stunden	110	1020	56,7	62,2
Nach 6—18 Stunden	500	1021	71,2	356—58 p. st.

Wie man aus den beigefügten Tabellen leicht ersehen kann, kann man nicht behaupten, daß das leukämische Blut infolge seines erhöhten Gehalts an Zellen oder Humorfaktoren eine antagonistische Wirkung auf die Zellen der entgegengesetzten Blutsysteme ausübt. Bei der Myeloidleukämie weisen die unreifen Zellen sogar nach Injektion von 300 ccm von lymphatischem Leukämieblut keine Abnahme auf, sie haben im Gegenteil eine geringe relative Steigerung gezeigt; andererseits haben jedoch die reifen Leukocyten eine deutliche Abnahme erfahren. Es ist auch eine bedeutende Zunahme von Erythroblasten zu beobachten; aber all diese Wirkungen sind auf einen Reiz allgemeiner Natur, wahrscheinlich auf heterogene Proteine zurückzuführen und haben keinen merklichen Einfluß auf den leukämischen Faktor ausgeübt.

Im entgegengesetzten Fall wiesen die Lymphocyten eine deutliche Abnahme mit einer entsprechenden geringen Zunahme der Neutrophilen auf, aber jede dieser Veränderungen ist zu gering und vorübergehend, um uns auf den Gedanken kommen lassen zu können, daß entgegengesetzte Humorfaktoren eine Rolle spielen. Es ist viel wahrscheinlicher, daß es sich um kolloidale Reaktionen, um vasomotorische oder Verteilungserscheinungen handle, wie bei der Besprechung der Substanzen mit bekannten pharmakodynamischen Wirkungen erwähnt wurde.

Immunologische Untersuchungen bei Leukämien.

Da kein Beweis für das Vorhandensein von Isoleukolysinen im Übermaß erbracht werden konnte, verloren diese Untersuchungen immunologischer Natur sehr schnell ihre Anziehungskraft für die Forscher, die den Wunsch hegten, den Mechanismus der leukämischen Hyperplasie zu ergründen. Aber in manchen bemerkenswerten Beobachtungen verdienen diese Untersuchungen in Betracht gezogen zu werden, um über eine isolierte Beobachtung hinaus eine größere Bedeutung zu erlangen. Ich möchte mich vor allem auf die Versuche von

MORESCHI berufen, der das Fehlen oder ein starkes Herabsinken des fiebererzeugenden und antigenen Vermögens der Typhusbacillen bei den Leukämien, sowohl bei experimentellen mit Vaccinen vorgenommenen Untersuchungen, wie auch während zufälliger Beobachtungen von Typhusinfektionen, bewiesen hat. Diese Beobachtung bot MORESCHI Gelegenheit, die Aufmerksamkeit auf die blutbildenden Organe bei der Bildung von Antikörpern zu lenken und ist bei experimentellen, sich sehr widersprechenden Untersuchungen über die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems in starkem Umfang ausgenutzt worden. Es ist interessant auf die Beobachtung hinzuweisen, bei welcher von zwei Infektionsfällen, der eine (chronische Lymphadenose-Typhusinfektion) in kurzer Zeit zur Heilung kam und der zweite, welcher das Blutbild einer akuten Leukämie aufwies, in drei Monaten den Tod fand, ohne sich vom Keim (Paratyphus B) befreit zu haben und bei welcher im Blute beider Fälle Agglutinine mit erheblichem Titer nicht zum Vorschein kamen. Trotz dieses Mangels ist jedoch die Genesung von der Infektion möglich, mit Ausnahme der akuten Leukämien, wo die Widerstandskraft gegen Infektionen sehr gering ist. Im selben Jahre (1914) hatte ROTKY eine ganz ähnliche während der Untersuchung mit anticholerischen Vaccinen gemachte Beobachtung veröffentlicht, die folglich die von MORESCHI gemachten Beobachtungen unmittelbar bestätigte. ROTKY glaubt, daß der Mangel an Antikörpern auf die rasche durch die übermäßig vielen Leukocyten bewirkte Zerstörung der Antigene zurückgeführt werden muß. Wenn dies auch bei den Versuchen mit Vaccinen wahrscheinlich ist, so kann dies andererseits bei den spontanen Infektionen, wo gewiß große Mengen von Antigenen vorhanden sind, augenscheinlich keine Geltung haben. Auch MISAO, TOMIDA und ISHIGAWA vermißten die Bildung von Antikörpern in zwei Fällen von Leukämie.

Jüngst wurde eine andere Beobachtung gemacht, die für die Kennzeichnung des biologischen Wertes der leukämischen Zelle von großer Bedeutung ist: TIMOFEJEWSKY und BENEWOLENSKAJA, die wegen ihrer erfolgreichen mit leukämischem Blut in Kulturen in vitro ausgeführten Versuche bekannt sind, haben die Beobachtung gemacht, daß die aus einem Fall von myeloblastischer Leukämie gezüchteten Zellen (Hämocytoblasten) das Wachstum der Tuberkelbacillen in vitro bedeutend hemmten, auf dieselben eine wirksame Phagocytose ausübten, während die Zelle selbst den Charakter der Epitheloidzellen des Tuberkels annahm. Dieser Umstand spricht für eine anaplastische Veränderlichkeit des Hämocytoblasten, um so mehr, als man die Eigenschaft, sich in histioider Richtung zu entwickeln, lediglich den Mesenchymalzellen zuerkannt hat und dient also dazu, *den Hämocytoblasten als eine Zelle zu charakterisieren, welche die Fähigkeit besitzt, sich in histioider Richtung zu entwickeln*. Man kann beobachten, daß bereits vermittels in vitro vorgenommener Kulturen die Hämocytoblasten sich in sog. Fibroblasten umwandeln. Doch diese rein morphologische Angabe allein war nicht hinreichend, um uns zu einer solchen Schlußfolgerung zu bringen. Wir fügen hier also noch den positiven funktionellen Befund hinzu und verzeichnen auch die interessante Beobachtung, daß die Tuberkelbacillenkulturen durch das Vorhandensein von hämocytoblastischen Zellen in der Entwicklung gehemmt zu sein scheinen.

Bei der Untersuchung der Immunitätsvorgänge im Verlauf von Leukämien sind die Beobachtungen über das Verhalten der Leukämiker während zufälliger

Infektionen und über das Verhalten der Infektionsherde im leukämischen Organismus von Bedeutung.

Was diesen zweiten Punkt betrifft, so unterlasse ich es über experimentelle mit blasenbildenden Substanzen gemachte Erfahrungen zu sprechen und fasse kurz diejenigen Untersuchungen zusammen, welche als grundlegende Neuerwerbungen anzusehen sind. Bei den lymphatischen Leukämien, solange noch ein funktionierendes Myeloidparenchym vorhanden ist, findet man bei den infektiösen Prozessen, die als gangränöse Verletzungen in der Mundhöhle lokalisiert sind, bei Abscessen, Lungenentzündungen usw., wie gewöhnlich, Eiterzellen und nur wenn die Myeloidfunktion ganz unterdrückt ist, kann man pathologische Zellen (Lymphocyten und Lymphoblasten, SCHULTZE, DIONISI, RICHARD) vorfinden. Man muß deshalb die Schlußfolgerung ziehen, daß die Möglichkeiten von histioiden Supplenzen oder von Umwandlungen der pathologischen Elemente auszuschließen sind. Bei der Myeloidleukämie begegnet man im allgemeinen auch unreifen Zellen, besonders in der Infiltrationszone während im Colliquationsherd reife Granulocyten vorherrschen (JAFFÉ). Was die gelegentlichen Infektionen allgemeiner Natur betrifft, so kommen zwei Möglichkeiten in Betracht, die eine von JAFFÉ erwähnte und von INTROZZI in verschiedenen Fällen an der Klinik von Pavia beobachtete, beruht auf dem Umstand, daß infolge schwerer Infektion (Sepsis) das Blutbild hypoleukämisch wird; manchmal mit Erscheinungen schwerer Leukopenie (850 in einem Fall von JAFFÉ) und mit einem Befund von Hypoplasie bei den Blutbildungsorganen, augenscheinlich ein Zeichen der Involution der leukämischen Parenchyme, gerade so wie die sehr akuten septischen Aleukien und Agranulocytosen. — Analoge Beobachtungen wurden bei mit sehr schwerer Miliartuberkulose einhergehenden Fällen (QUINKE usw.) gemacht.

Die zweite Möglichkeit ist dadurch gegeben, daß der Infektionserreger zu einer wirklichen Besserung des leukämischen Syndroms (MÜLLER, KOVACS, DOCK, FRÄNKEL, HIRSCHFELD usw.) führt. Dieses von HIRSCHFELD genau behandelte Phänomen zeigt, daß der leukämische Organismus in besonderen Bedingungen die Fähigkeit nicht eingebüßt hat, zu einer normalen Leukopoese zurückzukehren; nur muß der leukämische Faktor neutralisiert oder gehemmt sein. Über den Mechanismus dieses Phänomens kann man viele Hypothesen aufstellen, von denen die beachtenswerteste diejenige ist, daß die Infektion den zur Reifung der unreifen Zellen notwendigen Reiz liefert. Auch diese Annahme fußt auf einer pathogenetischen Auffassung der Leukämien, die noch keine Bestätigung gefunden hat. Nach einigen Meinungen beruht die Wirkung der Röntgenstrahlen eben auf diesen Mechanismus. Es ist jedoch zweckmäßig ein wenig zurückhaltend zu sein, da wir genau nicht wissen, was in den blutbildenden Organen vor sich geht (obwohl oft daran erinnert wird, daß gleichzeitig mit den Veränderungen des Blutbildes die Hyperplasie der Drüsen verschwunden oder die Milzschwellung zurückgegangen ist). Diese zufälligen Beobachtungen waren der Ansporn zu therapeutischen, ganz fehlgeschlagenen Versuchen von Pyreto- oder Malariatherapie.

Interessant scheinen uns auch die Untersuchungen von HUEPER und RUSSEL, die eine dem Anschein nach paradoxe Tatsache beweisen und zwar, daß das leukämische Blut die Entwicklung von Leukocyten in den Kulturen in vitro mehr hemmt als das Serum von normalen Individuen. Augenscheinlich ist das

eine biologisch erworbene Eigenschaft, vielleicht wegen der von der großen Anzahl der Leukocyten im Kreislauf gebildeten Substanzen (Erzeugnisse der Leukolyse oder Sekrete) und stellt gewiß keine biologische Eigenschaft im Zusammenhang mit der Pathogenese der Leukämie selbst dar.

Ich müßte noch an die mit myelotoxischen Sera vorgenommenen Versuche erinnern, die auch kürzlich von LINDSKRON experimentell und in ihrer therapeutischen Anwendung überprüft wurden. Da aber ihr praktischer Wert gleich Null und die biologische Bedeutung ganz belanglos ist, so ist es überflüssig, davon genauer zu sprechen.

Wir erwähnen noch BERNSTEIN, welcher den Titer der heterophilen Antikörper (Agglutinine) zu bestimmen suchte, und er fand diese im leukämischen Blut vermindert, während sie bei Carcinomen gar keine Abnahme erfahren.

Wirkung des neuro-endokrinen Systems. Funktionelle Untersuchungen.

Hinsichtlich der Beziehungen des neuro-endokrinen Systems zu den Leukämien ist es mir hier unmöglich, von dem Einfluß einzelner Drüsen oder von deren *Inkreten* noch von der elektiven Wirkung seitens des Vagus und des Sympathicus auf das normale Blut zu sprechen.

Die diesbezüglichen Mitteilungen sind in den von MÜLLER¹ und STOCKINGER² verfaßten Kapiteln enthalten. Was die Leukämien im engeren Sinne betrifft, so muß ich darauf aufmerksam machen, daß das Problem sehr wenig in Betracht gezogen wurde und bisher keine Klärung gefunden hat.

Einige Andeutungen nur findet man, vom konstitutionalistischen und klinischen Standpunkt aus behandelt (FRIEDGOOD, MINOT und MEANS, DEUTSCH, HUBBLE), sowohl bezüglich der lymphatischen als auch der Myeloidleukämie, und zwar für ihre klinische wie auch histopathologische Seite. FRIEDGOOD beschäftigte sich vor allem mit der Beobachtung der Ähnlichkeiten zwischen lymphatischer Leukämie und Hyperthyreoidismus und konnte in einigen seiner Fälle hier und da Gewichtsabnahme, Schweißausbrüche, Tachykardie, Nervosität feststellen und nicht weniger als 6 von 10 Kranken wiesen sogar einige Augensymptome auf. Außerdem konnte man neben einer Zunahme des Grundumsatzes einen Parallelismus zwischen dieser Zunahme und der Pulsfrequenz, wie es gewöhnlich beim Basedow (MINOT und MEANS) der Fall ist, bemerken.

Diese Beobachtungen, zu denen sich jene einer Hyperplasie des lymphatischen Systems beim Hyperthyreoidismus gesellte, suggerierten die Idee dieses pathogenetischen Zusammenhanges zwischen der Schilddrüse und lymphatischer Leukämie auf und FRIEDGOOD hat diese Auffassung in der Therapie angewandt, indem er zu einer Jodbehandlung griff, die einige, wenn auch bescheidene Erfolge aufzuweisen hatte. Es scheint nämlich, daß durch eine solche Behandlung der Wert des Grundumsatzes und die Pulsfrequenz eine Abnahme in mehreren Fällen erfuhren und daß außerdem die Halslymphdrüsen eine vorübergehende Verkleinerung und die Lymphocytenzahl im Blute eine kleine Verminderung aufwiesen. Diese Beobachtungen bestärkte FRIEDGOOD in der Überzeugung,

¹ MÜLLER: Handbuch der allgemeinen Hämatologie.

² STOCKINGER: Erg. inn. Med. 45.

daß die lymphatische Leukämie dem exophthalmischen Kropf wohl nicht quantitativ, jedoch qualitativ ähnlich sei.

Trotzdem konnte man es sich nicht verhehlen, daß die geringe Zahl und die Unbeständigkeit der klinischen Erscheinungen von Hyperthyreoidismus (bis auf die Zunahme des Grundumsatzes, der, wie wir gesehen haben, auf eine andere Weise erklärt wurde) mit der Schilddrüsenpathogenese der lymphatischen Leukämie nicht ganz im Einklang stand, weshalb HUBBLE den Begriff eines „lymphoblastischen“ Hormons, „producing the generalized hyperplasia of the lymphatic system in lymphatic leukemia“ schuf, ein Begriff, der keine experimentelle Grundlage besitzt und eher nur als eine einfache Hypothese zu betrachten wäre.

Eine ähnliche Hypothese hat HUBBLE auch für die myeloische Leukämie aufgestellt, indem er diesmal die Nebenniere als Ursache betrachtete. Wenn auch, wie wir späterhin sehen werden, die Adrenalinwirkung auf das Myeloidsystem bekannt ist, stützt sich HUBBLE auf die Annahme einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde, sei es auf Grund des durch die Jodbehandlung nicht beeinflussbaren gesteigerten Grundumsatzes, sei es auf Grund des selten vorkommenden Priapismus, den er einem von der Nebennierenrinde erzeugten Hormon mit errigierender Wirkung zuschreiben will. Ich möchte hier gar nicht darauf weiter eingehen, daß dieses Phänomen eine ganz andere Erklärung gefunden hat (GAVAZZENTI) und im übrigen so selten ist, daß wir es trotz einer großen Zahl von beobachteten Fällen nie gesehen haben.

HUBBLE zaudert nicht, Aufklärungen auch für die Monocytenleukämie auf diese Weise auf Grund eines von ORR beobachteten Falles von Hypothyreoidismus zu suchen; aber es erscheint mir unnütz auf diesen Punkt zu bestehen. Wir bemerken jedoch, daß die Klinik der Leukämien in dieser Hinsicht gar nicht beweisend ist und daß man vom konstitutionellen Standpunkt aus, wie auch auf dem Gebiet der Pathologie keinen sicheren Beweis für das Behauptete erbringen kann. Es ist zwar richtig, daß beim Hyperthyreoidismus oft eine Lymphocytose und eine Hyperplasie des lymphatischen Systems (MACCALLUM) beobachtet wurde, aber die Lymphocytose ist gewiß keine ausschließliche Erscheinung der BASEDOWSchen Krankheit. Ich erinnere daran, daß NÄEGELI als erster sie bei der ADDISONschen Krankheit beobachtete, was sehr oft schon bestätigt wurde und daß man häufig feststellen konnte, wie jede Endokrinopathie sehr oft mit biochemischen und morphologischen Störungen des Blutes und vielleicht auch der Hämatopoese, einhergeht, genau so, wie viele andere Funktionen während der Krankheit verändert sind. In keinem Fall von bekannter Endokrinopathie ist jedoch das Blutbild, obwohl abnormal (bis auf die kürzlich beschriebenen Formen von Hypophysenpolyglobulie), ohne weiteres als pathologisch zu betrachten. Bei den spontanen oder durch Hormone erzeugten Veränderungen darf man nicht an die physikalisch-chemischen Modifikationen (RUDZITIS und HOFF), an die chemischen Wechselbeziehungen (wie die Veränderungen des Verhältnisses Ca-K nach WOLLHEIM) und vor allem an die Vasomotorenveränderungen vergessen, die vielleicht chemohumorale Faktoren mit den Wirkungen einer Chemotaxis in Bewegung setzen. Die Forschungen von MÜLLER, welche durch zahlreiche Untersuchungen über die Leukocytenverteilung in verschiedenen Gebieten des Organismus bestätigt werden, sind in dieser Hinsicht die vollständigsten und gerade auf Grund dieser Beobachtungen

hat das Spiel der zwei großen autonomen Systeme als Ursache von flüchtigen Veränderungen der peripherischen Blutzusammensetzung sowohl in der Masse, als auch in der Qualität eine große Bedeutung erlangt, wie es zuerst die Versuche von BERTELLI, FALTA und SCHWEEGER bewiesen haben. Aber auf dem Gebiete der inneren Sekretionen scheint es nicht mehr zweifelhaft zu sein, daß die Hormone eine direkte oder indirekte Wirkung auch auf die Blutbildung ausüben und der Beweis erscheint durch die Feststellungen von SCHOEN und BERCHTOLD als erbracht, die das Austreten von jungen Myeloiden aus der Ernährungsvene des Knochens unter der Adrenalinwirkung beobachteten, während WALTERHÖFER die Bildung einer auf längere Adrenalinwirkung zurückzuführenden Myeloidhyperplasie feststellte. Diese Beobachtungen stimmen mit denjenigen von SCHENKE, WOLLEMBERG, DAZZI, HITTMAIR und STOCKINGER über das Auftreten von jungen Zellen als Beweis einer Reizung der blutbildenden Parenchyme überein. Obwohl dieser Punkt hier eigentlich nicht sehr interessiert, kann ich nicht umhin, hervorzuheben, daß die durch das Adrenalin erzeugten Veränderungen anders, als es im allgemeinen geschieht, gedeutet werden können. In der Tat werden bei der Beurteilung der Leukocytose die Gefäßveränderungen des Marks, welche mit denjenigen bei der Milz beobachteten (Foà) vergleichbar sind, nicht berücksichtigt; Gefäßveränderungen, welche als mechanische und trophische Faktoren von Bedeutung sein können. Beim Trophismus aber können auch andere Einflüsse zur Geltung kommen, die zum Teil die von WALTERHÖFER festgestellte Späthyperplasie erklären können, und zwar die der Produkte einer Leukolyse, welche sei es durch die, durch das Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen des Stoffwechsels, sei es auch durch die Modifikationen des funktionellen Milzkreislaufes, dem man eine große Bedeutung bei der Zerstörung der Leukocyten zuschreibt, gesteigert wird. Tatsächlich ist uns eine ähnliche Erscheinung bei den Erythrocyten bekannt. Auch OELLER und WALLBACH beobachten bei dem durch die parenterale Proteindarreichung hervorgerufenen „Zellsturz“, daß ein Teil der Leukocyten in den Organen zurückgehalten und daselbst zerstört wird.

Ich will hier nicht auf die Adrenalinwirkung beim Menschen oder beim normalen Tier eingehen, da es sich um wohlbekanntere Beobachtungen handelt, wenn auch noch keine Übereinstimmung über den Mechanismus der Adrenalinleukocytose herrscht. Es wurden auch zahlreiche Versuche bei den Leukämien vorgenommen, welche den Einfluß des leukämischen Faktors bewiesen haben, wenn auch HITTMAIR behauptet, daß weder der krankhafte Zustand des lymphatischen noch der des myeloischen Systems einen spezifischen Einfluß auf die Adrenalinwirkung ausüben. Er beschreibt jedoch quantitative und deutliche qualitative, besonders durch das Auftreten von unreifen Zellen erzeugte Veränderungen. Fast konstante quantitative und mehr oder weniger hervortretende qualitative Veränderungen wurden von SCHENK, der die größte Bedeutung dem splenischen Faktor zuschreibt, SANGUINETTI, VILLA, GOSIO, WOLLEMBERG, LABBÉ, BOULIN und PETRESCO, FIESCHI und ZELASCHI gefunden, während GREPPI in drei Fällen, von denen einer splenektomisiert wurde, fast negative Resultate zu verzeichnen hatte. Die Formelveränderungen zeigen sich hauptsächlich im Neuauftreten von *unreifen Zellen*, wenn sie im peripherischen Kreislauf nicht vorhanden waren (GOJA), oder in einer Zunahme derselben, eine Zunahme, die in den von uns beobachteten Fällen nicht sehr groß erschien, wenn

auch die Gesamtzahl der Leukocyten stark stieg. Auch die lymphatischen Leukämien können in analoger Weise reagieren; wir konnten jedoch feststellen, daß die durch das Adrenalin hervorgerufene Reaktion weniger konstant und oft nicht sehr ausgeprägt ist. In manchen Fällen kann man auch bedeutende Reaktionen bei Lymphadenose, wie in einem von ZELASCHI beschriebenen Fall (von 28—88000), beobachten.

All diese Reaktionen sind im allgemeinen vorübergehend; in manchen Fällen konnte jedoch eine durch viele Tage andauernde Leukocytose beobachtet werden.

Es ist bemerkenswert, daß man auch bei den hypoleukämischen und aleukämischen Formen eine bedeutende Zunahme der Leukocyten (mit Auftreten von unreifen Zellen, GOJA) erreichen kann, während GOSIO in einem Fall von lymphatischer Pseudoleukämie eine negative Reaktion beobachtete und mittels der während und nach der Röntgenbehandlung angestellten Untersuchungen beweisen konnte, daß die Adrenalinwirkung im Verlauf der Behandlung eine Neigung zur Normalisierung aufwies. Auch ZELASCHI bewirkte keine entsprechende Zunahme der unreifen Zellen in einer bestrahlten Leukämie, sondern im Gegenteil eine Zunahme von Lymphocyten wie beim gesunden Menschen.

Was den Mechanismus dieser Reaktion betrifft, so ist es sehr schwer, genaue Angaben zu machen. Die Bedeutung der Milz ist verschieden eingeschätzt worden, aber Volumsveränderungen derselben können nicht immer festgestellt werden. Es ist daher klar, daß es sich auch beim leukämischen Individuum um Verschiebungen der Verteilung handelt, die alle tiefen Kreislaufbezirke betreffen, wenn auch die Veränderungen im Umkreis des splenohepatischen Bezirkes von größter Bedeutung sind. Außerdem ist es wegen des vorübergehenden Charakters der Erscheinung unmöglich das Auftreten von unreifen Zellen als Folge einer spezifischen Reizung aufzufassen, während es vernünftiger ist an die Tatsache zu denken, daß die Veränderungen der Beziehungen zwischen dem hyperplastischen Parenchym und den Blutgefäßen derartige seien, daß sie die unreifen Zellen, vor allem aus der Milz und aus der Leber und vielleicht auch aus den Lymphdrüsen (GOJA) und aus dem Knochenmark im allgemeinen sehr leicht in den Kreislauf eindringen lassen. Es ist daher ganz unnütz, die Bedeutung der leukämischen Milz bei der Erzeugung der Leukocytose zu erörtern; daß sie nach SCHENK einen großen Einfluß ausübt, oder daß die Leukocytose auch bei splenektomierten Individuen auftreten kann, scheint mir ohne weiteres möglich, da die Adrenalinleukocytose bei Leukämien an zwei kausale Faktoren gebunden zu sein scheint: an einen Verteilungsfaktor (Verteilungsleukocytose) und an einen parenchymalen, wesentlich splenisch-hepatischen und vielleicht auch das Knochenmark betreffenden Faktor. Bei diesem kausalen Komplex ist die Anwesenheit der Milz für die Entstehung der Leukocytose also nicht unbedingt notwendig, wenn auch die Milzkontraktion eine nicht zu unterschätzende Bedeutung haben kann. Andererseits ist es aber nicht unbedingt notwendig an eine spezifische Reizung der Myeloidparenchyme zu denken, wenn man auch zugeben muß, daß ein solcher Reiz einen Einfluß auf die Entstehung der Hyperleukocytose ausübt, wie dies aus einigen früher erwähnten Versuchen hervorgeht und es die klinischen Untersuchungen von GIBSON, SCHITTENHELM und DIMMEL zu bestätigen scheinen. Aber es ist unmöglich

sich vorzustellen, daß dieser Faktor eine solche Rolle bei der Erzeugung dieser Vermehrungen, die den Wert von Hunderttausenden erreichen können, spielt. Außerdem kommen auch bei der lymphatischen Leukämie häufig, wenn auch wohl nicht konstant, ganz bedeutende Zunahmen vor, wie sie von HITTMAIR, ZELASCHI u. a. gesehen wurden. Manchmal ist auch das Auftreten von unreifen Zellen beobachtet worden. Diese letzte Beobachtung geht jedoch aus den Untersuchungen von ZELASCHI nicht hervor, weshalb dem Adrenalin ein bedeutender Myelotropismus wenigstens bei den Leukämien, zugeschrieben werden sollte.

Die HUBBLESchen Annahmen über die Bedeutung der Nebennierenrinde wurden nicht kontrolliert.

Was die Schilddrüse betrifft, so ist diese Frage sehr wenig untersucht worden, obwohl die bei den Schilddrüsenerkrankungen eintretenden Veränderungen (s. NAEGELI) und die interessanten Versuche von BORCHARDT bekannt sind, der den Beweis erbrachte, daß die Leukocytosereaktion auf bestimmte Reize bei jenen Tieren, denen die Schilddrüse entfernt wurde, sehr vermindert sei.

Was die Thyroxinwirkung auf die Leukocyten betrifft, so verweise ich auf die Schlußfolgerungen von STOCKINGER, die für eine Reizung einer ganz besonderen myeloischen Tätigkeit sprechen, weil „das Schilddrüsenhormon nicht selbst eine reaktive Leukocytose herbeiführt, sondern die aus anderer Ursache, etwa im Rahmen des physiologischen Geschehens ablaufenden Zellreaktionen in einem gesteigerten Ausmaße ablaufen läßt“.

In der ersten Stunde nach der Injektion ist es sehr leicht möglich, eine Verminderung der Leukocyten und eine prozentuale Zunahme von Neutrophilen zu beobachten. Eine solche Verminderung kommt nach ZONDEK und KÖHLER besonders bei Leukämien zum Ausdruck. Bei unseren Versuchen ist diese Verminderung in 4 Fällen von Myelose ganz bedeutend gewesen und wurde bisweilen nach einer vorausgegangenen geringen Vermehrung in der ersten halben Stunde (intramuskuläre Thyroxininjektion) beobachtet. Von drei Fällen mit lymphatischer Leukämie, von denen zwei eine bedeutende Leukocytose aufwiesen, reagierten dieselben hingegen mit einer beträchtlichen Zunahme und ein (subleukämischer) Fall zeigte keine Veränderung der Zahl der Leukocyten. Die Veränderungen der leukocytären Formel als eine unmittelbar auftretende Modifikation (1 Stunde) sind gering und belanglos, vor allem aber sehr verschieden.

Was das Insulin betrifft, so unterschieden sich die Ergebnisse nicht besonders von jenen für die nicht leukämischen Formen erwähnten obwohl die in der Literatur enthaltenen Angaben nicht ganz übereinstimmen (s. STOCKINGER). Bei unseren Beobachtungen hat das Insulin (10 intramuskuläre Einheiten) eine nicht konstante Neigung gezeigt die Leukocytenzahl vorübergehend zu verringern, und oft erfolgte eine geringe relative Verminderung der Granulocyten.

Von besonderem Interesse waren für uns die Hypophysenpräparate, besonders wegen der vor kurzem hervorgehobenen zwischen der Hypophyse und dem Blutbild bestehenden Wechselbeziehungen, obgleich die Pathologie und die durchgeführten Versuche uns bisher nichts Besonderes über das leukocytäre System enthüllt haben. Die Prüfung der Reaktionsfähigkeit mit Totalextrakten und mit Hinterlappenextrakten hat zu übereinstimmenden Resultaten geführt,

indem sie den Beweis erbrachte, daß der wirksame Anteil, der eine deutliche, bei lymphatischer Leukämie noch mehr als bei Myeloidleukämie hervortretende Leukocytenabnahme bedingt, vom Hinterlappen sezerniert wird. Eine einzige Ausnahme wurde nur in einem Fall von akuter, hämocytoblastischer (hypo-leukämischer) Leukämie beobachtet. Diese, wie auch die vorher erwähnten Veränderungen, tragen den Charakter einer unmittelbaren und vorübergehenden Erscheinung; die längere Verabreichung von retrohypophysären Hormonen hat in meinen Fällen zu keiner dauerhaften Veränderung des Blutbildes geführt. Es liegen keine Mitteilungen über das Verhalten des Vorderlappens bei Leukämien vor; trotzdem erscheint es mir interessant an die Versuche von SCHIAPPOLI zu erinnern, der auf eine abnorme Reaktion von kurz vorher entmilzten Tieren hinwies, die nach Injektion eines dieser Präparate (Pregnyl) eine prompte und sehr starke Leukocytose zeigten.

Diese Beobachtungen beweisen uns, daß wenn es einerseits unzweifelhaft ist, daß die bei den Leukämien auf die Hormonteste erfolgten Modifikationen den Charakter von vorübergehenden und komplizierten Veränderungen, wo das neuro-vegetative System (MÜLLER) von besonderer Bedeutung ist, tragen, auch andere Faktoren, vor allem die Milz, die immer in ihrem Zellengehalt und in ihren Funktionstätigkeiten stark verändert ist, und die Leber, die wegen ihrer anatomischen Eigenschaften eine große Masse leukämischen Gewebes mit dem Blutkreislauf in enge Verbindung bringt und wegen ihrer Stellung als Sammlerin und Reglerin des ganzen abdominellen Abflußkreislaufs wichtig ist, zur Wirkung gelangen können.

Auf Grund der bewiesenen Tatsachen konnte keine besondere Empfindlichkeit festgestellt werden und es hat sich keine so entschieden abnorme Reaktion auf Hormone bei Leukämien ergeben, die als Zeichen von hormonaler Störung gedeutet werden könnte.

Ich glaube nicht, daß diese Feststellung uns bewegen kann, die Annahme eines Einflusses der neuro-endokrinen Systeme bei der Entstehung der Leukämien zu verneinen oder auch zu vernachlässigen, aber es scheint mir, daß das Problem von einem anderen Gesichtspunkt aus betrachtet werden muß. Ich denke an auf den Zelltrophismus direkt ausgeübte Wirkungen oder indirekt auf dem Wege des vegetativen Nervensystems und auch an mögliche Reflexwirkungen auf vermutliche Gehirnzentren. Die hormonalen Faktoren würden sich durch Erhöhung des leukämischen Reizes oder durch Wirksamachen einer bestehenden latenten pathologischen Neigung auswirken, weshalb wir diese Faktoren mit OSWALD als Mitursachen betrachten könnten.

Ich aber bin der Meinung, daß es, bevor wir neue Hypothesen annehmen oder aufstellen, zweckmäßig ist, die die Blutbildung betreffenden Regulationsmechanismen besser kennen zu lernen.

Die Lehre von den chemischen Störungen.

Kürzlich wurden auf Grund des veränderten Stoffwechsels der Eiweißkörper im Sinne von PENTIMALLI oder auf Grund der Veränderung der chemischen Vorgänge bei der Selbstregulierung des Blutes nach MYAGAWA die Hypothese aufgestellt und indirekte Beweise hierfür gesammelt, daß die leukämische Gleichgewichtsstörung einem Übermaß an Reizstoffen exogener oder endogener

Herkunft zuzuschreiben sei (SZILARD, F. MUELLER). Es geht daraus hervor, daß, wenn wir es als wahrscheinlich annehmen, daß die Reizstoffe durch eine übermäßige Leukolyse zustande kommen, wir den Mechanismus der Leukämientstehung als einen *Circulus vitiosus*, wo die Leukocytose die Leukocytose hervorruft, auffassen würden. Eine verlockende Hypothese, die aber den primären kausalen Faktor nicht erkennen läßt. Wir erinnern vor allem an die Untersuchungen von PENTIMALLI, der mit heterogenen Proteinen komplizierte von Anämie begleitete leukämoide Krankheitsbilder erhielt; die Ergebnisse und Schlußfolgerungen wurden von KUCZYNSKI bestätigt.

SZILARD erzeugte mit leukocytären, den Leukämikern entnommenen Extrakten und mit Nucleinstoffen, die er Kaninchen injizierte, Blutbilder und anatomische Erscheinungen von Hyperplasie, die nach ihm den leukämischen Erscheinungen ähnlich sind und er bestätigt so die Hypothese, daß die Leukämie auf eine durch übermäßige Leukolyse hervorgerufene Reizung zurückzuführen sei. VOLTERRA sprach diesen Reizstoffen, die er auch mit den Produkten der Ultrafiltration von leukämischen Sera erhielt, den Eiweißcharakter ab. GEDDA und ANGELERI wiederholten und erweiterten diese Versuche und erhielten vor allem aus den Produkten der Leukolyse und nicht nur von leukämischen, sondern auch von normalen Leukocyten, ultrafiltrierbare, die Leukocytose erzeugende Substanzen.

Nach einigen Verfassern verbindet sich mit diesen Feststellungen und Annahmen die Pathogenese von leukämischen Formen, die bei durch eine lange Zeit den Röntgenstrahlen ausgesetzten Personen (SCHILLING) beobachtet wurden, und auf einen analogen pathogenetischen Mechanismus kann man auch die LIGNACSchen Beobachtungen über die Wirkung von kleinen durch lange Zeit injizierten Dosen von Benzol (und nach den letzten Versuchen von BÜNGELER auch von Indol), die die Fähigkeit aufweisen, leukämoide Krankheitsbilder zu erzeugen, zurückführen.

Auch HOEKSTRA (zit. von HOFF) hatte mit Substanzen leukocytären Ursprungs leukämische Krankheitsbilder auf experimentellem Wege (1929) erzeugt. WALLBACH behauptet entschieden, daß jede Leukocytose von Leukolysederivaten erzeugt wird und er stützt sich in dieser Auffassung auf die in der Tat sehr häufige Beobachtung, daß die Leukopenie der Leukocytose vorausgeht, aber er berücksichtigt nicht, daß wahrscheinlich diese Leukopenie in vielen Fällen nur eine periphere Verteilungsleukopenie ist.

Neben diesen Versuchen werden auch diejenigen von BORGI erwähnt, welche die Reizwirkung von homologen und heterologen Leukocyten und den Leukämien ähnliche Veränderungen der blutbildenden Organe mit Bildung von myeloiden heterotopen Herden in der Leber und Milz beweisen.

HALLAUER weist im leukämischen Blut Substanzen nach, welche die Leukocytenwanderung bei den Vitrokulturen anregen und identifiziert sie mit den Spaltungsprodukten der Eiweiße mit großem Molekül (Albumosen), mit welchen ja das leukämische Plasma reichlich versehen ist.

All diese gewiß in Erwägung zu ziehenden Beobachtungen sagen uns aber nichts oder nur sehr wenig über den leukämischen Mechanismus. Derartige Substanzen stehen wahrscheinlich, wie GEDDA und ANGELERI richtig bemerken, mit den Leukolyseprodukten und in höherem oder minderem Maße mit der Hyperleukocytose in Zusammenhang, und zwar nicht nur bei Leukämien, sondern

auch in anderen Fällen von Hyperleukocytämie. Dazu gesellt sich auch der Umstand, daß HUEPER und RUSSEL bei Leukämikern keine Substanzen, die die Zunahme von den in vitro gezüchteten Zellen angeregt hätten, vorfanden, sondern im Gegenteil ein Hemmungsvermögen, das im leukämischen Serum stärker als im normalen war, feststellen konnten.

Anders verhält sich die Sache bei der Hypothese von PENTIMALLI, die nicht nur indirekt, sondern auch durch sicher interessante pathologisch-anatomische, experimentelle Befunde bestätigt wird. Stoffwechselveränderungen sind auch bei den Leukämien vorhanden (KRANTZ und RIDDLE, GRAFE, STUBER usw.) und bestehen in einer Zunahme der Oxydationsprozesse, die zum Teil auf Zufallsbedingungen (Erhöhung der Puls- oder Atmungsfrequenz), zum Teil auf den durch die Zunahme der Leukocyten im Blut und in den Organen hervorgerufenen Mehrverbrauch, zum Teil vielleicht auf einen toxischen Faktor zurückzuführen ist. Nichts bestätigt jedoch die Annahme einer starken Veränderung des Eiweißstoffwechsels bei den Leukämien, die nur als eine gelegentliche auf die abnorme Leukolyse folgende Veränderung angesehen werden kann. Es scheint uns daher mehr mit den Tatsachen übereinzustimmen und der Wirklichkeit zu entsprechen, wenn man solche Veränderungen sowie alle die beim Nucleinstoffwechsel vorkommenden Modifikationen nur als Faktoren betrachtet, welche den Zustand des Leukämikers verschlimmern können, sie jedoch nicht als Ursachen in Betracht zieht. Den Versuchen von PENTIMALLI folgend, bleibt noch die Möglichkeit einer interferierenden Wirkung der exogenen Eiweißstoffe der Nahrung offen.

Wie bereits in dem entsprechenden Kapitel, erinnern wir auch hier noch einmal an den Umstand, daß der Stickstoffstoffwechsel in den für die Bestimmung des Grundumsatzes notwendigen Bedingungen bei den Leukämien sich als normal erwiesen hat, was zur Annahme berechtigt, daß die Nahrungsquote im leukämischen Organismus in normaler Weise ausgenutzt wird und ohne weiteres die Hypothese eines mangelhaften Stoffwechsels der Eiweißkörper exogener Herkunft ausschließt. Diese letztere Hypothese erlangt aber ihre Bedeutung bei den Eiweißkörpern leukocytärer endogener Herkunft. Wir sind geneigt, diese Faktoren in Betracht zu ziehen, um die Kachexie bei den Leukämikern, zu deren Entstehung die abnorme endogene Quote der leukocytären Eiweißkörper beitragen könnte, wenigstens zum Teil rechtfertigen zu können. Die Eiweißvergiftung könnte auf diese Weise die Folge und nicht die Ursache des leukämischen Zustandes werden, geradeso wie die Veränderungen des Purinstoffwechsels im allgemeinen als sekundär anzusehen sind.

Leukose bei Tieren.

Viele sind der Meinung, daß die sog. experimentellen Leukosen höchstens nur eine oberflächliche klinische und histopathologische Verwandtschaft mit den Leukämien des Menschen haben und daß man aus diesen Versuchen keine pathogenetische Schlußfolgerung hinsichtlich der Leukämien ziehen kann. Aber die Haustiere und die gewöhnlichen Versuchstiere können auch spontan an einer Form erkranken, die durch qualitative und quantitative Veränderungen der Leukocyten und durch den Leukämien ähnliche anatomisch-pathologische Veränderungen gekennzeichnet ist. Es scheint mir daher zweckmäßig, darüber zu sprechen, obwohl ich keine Absicht habe, mich sehr bei diesem Argument,

das bisher die Ätiopathogenese der Krankheit beim Menschen nicht geklärt hat, aufzuhalten. In der Tat ist der Mechanismus der Entstehung der spontanen Leukosen bei Tieren auch bei der genauer beobachteten Form, d. h. bei der Leukose des Huhnes bisher nicht sichergestellt.

Vom allgemeinen Standpunkt aus ist die Beobachtung interessant, daß vorwiegend die lymphatischen oft mit produktiven pseudotumoralen Erscheinungen verbundenen Formen vertreten sind, während die myeloischen Formen sehr selten sind und von einigen (WIRTH und BAUMANN) überhaupt in Zweifel gestellt werden. Deshalb kann man nicht mit Unrecht an die genaue Interpretation dieser Formen zweifeln. Eine Ausnahme bildet nur jene Hühnerkrankheit, bei der sowohl lymphatische als auch myeloische Formen beobachtet wurden, wenn auch hier HENSCHEN an eine sekundäre Reaktion des Knochenmarkes denkt.

Vor kurzem haben STORTI und DE FILIPPI mittels von ihnen ausgeführten Versuchen bewiesen, daß die übertragbare Form der Blutkrankheit der Hühner, in den meisten Fällen nach der Auffassung der italienischen hämatologischen Schule als erythrämische normoblastische Myelose anzusehen ist. Ferner konnten sie, wenn auch mit größtem Vorbehalt, zeigen, daß das reticuloendotheliale System an dieser hämopathischen Erscheinung keinen oder nur sehr geringen Anteil hat.

Aber abgesehen vom allgemeinen biologischen Interesse haben diese Formen von spontaner Leukose Anlaß zu Untersuchungen über die Ätiologie gegeben und durch den Beweis der Übertragbarkeit einiger dieser Krankheiten, die bei der spontanen Leukose der Ratte, des Meerschweinchens und des Huhnes sichergestellt wurde, wesentlich zur Klärung des Problemes beigetragen.

Dagegen sind die Einimpfungsversuche bei den anderen Tieren, sowohl beim Hund (CARDIOT, WEIL und CLERC, LÜDKA JARMAI, DAHLTRÖM und HENSCHEN) als auch bei Rindern (KNUTH und VOLKMANN erzeugten nur eine vorübergehende Lymphocytose) und beim Pferd vollkommen mißlungen; so sind auch die von ENDRES an verschiedenen Tieren vorgenommenen Versuche und diejenigen von KITZ, mittels Verabreichung großer Dosen leukämischer Organe per os, negativ ausgefallen.

Bei den ersteren Tieren hingegen (Ratte, Meerschweinchen, Huhn) weist die Übertragbarkeit einen verschiedenen Prozentsatz im Einschlagen auf; aber dieses geht auf verschiedene Weise vor sich: bei der Rattenleukose hängt die Übertragbarkeit von der Einführung von leukämischen Zellen durch Impfung oder Transfusion ab und die Einschlagsmöglichkeit ist an den Konservierungsgrad der Zellen (RICHTER und MACDOWELL) gebunden, während die Einimpfung bei Hühnern auch mit einem filtrierten, folglich zellenfreien Material vorgenommen werden kann. Seitdem dies bewiesen und wiederholt bestätigt worden war (ELLERMANN und BANG), war die Auffassung unbestritten, daß das pathogene Agens in einem filtrierbaren Virus zu suchen sei.

In den letzten Jahren jedoch wurden Einwendungen gegen diese ätiologische Schematisierung, vor allem von FURTH und KRANK erhoben, die eine Ansiedlung der in den Organismus des Empfängers injizierten Zellen histologisch bewiesen zu haben glaubten und so würde diese wenn auch nicht leicht zu beweisende Behauptung die Möglichkeit eines doppelten Mechanismus der Krankheitsübertragung zum Vorschein kommen lassen.

Aber der Widerspruch tritt nicht nur hier hervor. Viele Autoren sprachen dem filtrierbaren Erreger den infektiösen Charakter ab, indem ihn einige als ein Enzym (JARMAI, ENGELBRECHT-HOLM und THOMSEN), andere als ein aus dem abnormalen Zellstoffwechsel hervorgehendes Produkt (HEELSBERGER) betrachtet haben. Die jüngst ausgeführten Versuche von GOHS, dem es in einigen Fällen gelang das Leukosenbild durch Injektion von Knochenmarksautolysaten zu erzeugen, machen die Annahme wahrscheinlich, daß chemische und enzymatische Faktoren einen genügend starken Reiz darstellen können, um tiefgehende, den spontanen Leukosen dieser Tiere ähnliche Veränderungen zu verursachen. Es ist wohl möglich, daß viele von diesen, wie auch andere auf die Blutbildung wirkende Reize die Myeloidzellen treffen und sogar die am wenigst differenzierten Formen erreichen können, wie aus den von STOCKINGER auf einem anderen Gebiet ausgeführten interessanten Versuchen hervorzugehen scheint und eben auf diesem Wege könnte man die leukämoiden, mit den verschiedensten Mitteln in einigen Tieren leicht erzielbaren Reaktionsbilder (toxische, anämisierende, kolloidale Mittel usw.) erklären. Aber diese Reaktionen, wie aus den von STOCKINGER mit Hormonen vorgenommenen Versuchen hervorgeht, entsprechen wohl funktionellen biologischen Variationen; die Erforschung der Biologie des Leukocyten, vor allem bei den Leukämien, ist jedoch bisher so wenig entwickelt, daß wir keine der zahlreichen von den Tierversuchen gelieferten Angaben für die Interpretation der Leukämien verwenden können.

Auf die spontanen Leukosen bei Tieren zurückkommend, muß noch hinzugefügt werden, daß, während einerseits das wahre Wesen des ätiologischen Faktors bei der Leukose des Huhnes, welche die am genauesten beobachtete Form zu sein scheint, noch zweifelhaft ist, auch die Ähnlichkeit dieser Formen mit der Leukämie beim Menschen bezweifelt worden ist. Wie ich bereits erwähnte, nimmt HENSCHEN an, daß es sich um sekundäre Reaktionen handelt, wenn auch die meisten Autoren (s. JARMAI), wenigstens eine morphologische und morphogenetische Ähnlichkeit mit den Leukämien beim Menschen und sogar mit der perniziösen Anämie (ELLERMANN, MCGOWANN, BAYON) finden. Kürzlich wurden wichtige myeloische Reaktionen auch mit einer biologischen Variante des Sarkomerregers beobachtet und FURTH und Mitarbeiter sowie die auch von STORTI an unserer Klinik bestätigten Versuche beleuchten neue Möglichkeiten für die Interpretation der spontanen Leukosen. Vorderhand kann man sagen, daß sie keines der ätiologischen und morphogenetischen Probleme der Pathologie des Menschen geklärt haben.

Von größerem Interesse sind auch die anderen ebenfalls übertragbaren, aber einen anderen Mechanismus aufweisenden leukämischen Formen. Die Leukose der Meerschweinchen und vor allem der Ratten, die von FURTH, RICHTER und Mitarbeiter beobachtet wurde, hat unzweideutig erwiesen, daß die Übertragung dieser Krankheit an Zellen und folglich notwendigerweise an die Unversehrtheit derselben gebunden ist. Diese Tatsache läßt den Gedanken eines wahren Impfmechanismus aufkommen, obwohl auch die Mitwirkung von Zellen des Empfängers mit einem unbekanntem Mechanismus, der aber zum Teil auf enzymatische oder humorale von den pathologischen injizierten Zellen abhängige Wirkungen zurückgeführt werden muß, angenommen wird. FURTH und PARSONS riefen außer der lymphatischen Leukämie auch eine übertragbare myeloische Form hervor, die zur lymphatischen Form analoge Eigenschaften der Übertragung

aufwies. Die anatomischen Eigenschaften der beiden Formen gestatten es nicht, einen wesentlichen Unterschied zwischen diesen und den beim Menschen vorkommenden Formen festzustellen. Nach denselben Autoren soll auch kein Unterschied zwischen den chronischen und akuten Formen bestehen, die man mit demselben Stamm in gleicher Weise hervorrufen kann. Die Mitarbeiter FURTHS haben außerdem den Beweis erbracht, daß die Übertragung an die eingepfunden Zellen gebunden ist, welche die Fähigkeit besitzen, in den Organen des Empfängers zu wuchern, so daß die Krankheit als eine wahre Einpflanzung gleich den Geschwülsten angesehen werden kann. In der Tat kommen FURTH und REZNIKOW zum Schluß, daß die beim Menschen vorkommende Leukämie ein wahres Neoplasma darstellt. Die letzt erwähnten Verfasser berichten außerdem, daß VICTOR entsprechend den Beobachtungen, die BÜNGELER an den mit Indol geimpften Mäusen machte, frühzeitig Veränderungen des Atmungsstoffwechsels der Lymphknoten während der Latenzperiode der Krankheit feststellen konnte. Bei allen, bei anderen Tieren (Meerschweinchen, Pferde usw.) vorhandenen leukämischen Formen sind die Übertragungsversuche wie die in der menschlichen Pathologie vorgenommenen Versuche, so z. B. diejenigen von SCHUPFER, MINOT, ISAACS und einigen anderen, negativ ausgefallen.

Es ist nunmehr zwecklos, die bei Tieren mit Inokulation von Blut und leukämischen Organen ausgeführten Versuche aufzuzählen. All diese Versuche fielen negativ aus und die von einigen Autoren beobachteten Leukämiebilder sind nichts anderes als durch heterogene Proteine, Giftstoffe und Enzyme hervorgerufene Erscheinungen von myeloischer Reizung, wovon bereits im Kapitel über die chemische Reizung der Blutbildung die Rede war. Vielleicht stellt auch das von CRANK und FURTH wiedergegebene Leukämiebild (welch letztere Autoren eine leukämoide Reaktion bei jungen Hühnern durch Injektion von leukämischem Menschenblut erzeugten), keine Leukämieübertragung, sondern eine besonders schwere Reaktionserscheinung dar. Wir wissen so wenig von der Reaktionsfähigkeit dieser Versuchstiere und den durch abnorme Reize hervorgerufenen Blutveränderungen, daß die Annahme von *leukämischen Veränderungen* wenn auch der einfachen Analogie wegen und ohne dem Wort „Leukämie“ die Bedeutung einer Diagnose zusprechen zu wollen, vielleicht gewagt erscheint; sie müßte durch eine systematische Untersuchung oder durch experimentelle sehr zahlreiche Kontrollen besser dokumentiert werden. Die Versuche von GOHS bestätigen die Nützlichkeit dieser Nachprüfungen.

HULSE macht den Einwand, daß die bei den üblichen Versuchstieren mit Inokulation von leukämischem Blut erhaltenen negativen Resultate auf biologische Eigenheiten dieser Tiere zurückgeführt werden müssen. Er wählte deshalb die Maus als Versuchstier zur Inokulation eines aus einer akuten Leukämie isolierten Streptococcus. HULSE bemerkt außerdem, daß Injektionen von großen Quantitäten das Tier in kurzer Zeit zugrunde richten und das bereits von anderen beobachtete Bild einer Spesis hervorrufen, während progressiv ausgeführte Inokulationen das Tier gegen den Virus sensibilisieren; diese Sensibilisierung und vielleicht individuelle predisponierende Faktoren waren die Ursache, daß der Virus oder eine die Reaktion erzeugende Substanz ihre Wirksamkeit entfalten konnten. Auf Grund dieser Voraussetzungen führte er eine Technik „ad hoc“ ein und sah bei injizierten Mäusen ein ganz der Leukämie ähnliches Bild zur Entwicklung kommen, wenn er auch seine experimentellen Schlußfolgerungen

nicht ganz auf die menschliche Pathologie übertragen kann. Ich möchte die akuten Leukämien hier vorsätzlich nicht in Betracht ziehen, da sie noch Gegenstand weiterer Forschung bilden und ihre Beziehungen zu den chronischen Leukämien nicht einmal sichergestellt sind. Ich erinnere jedoch, daß auch LUDKE, wie viele andere den Infektionen, zumindest bei den akuten Leukämien eine Bedeutung zuschreibt; nicht vielleicht deshalb, weil der Verlauf der akuten Leukämien und das ganze Krankheitsbild an einen Infektionsprozeß erinnern und nicht einmal aus dem Grund, daß in vielen Fällen pathogene Keime aus dem Blut isoliert wurden, sondern nur deshalb, weil er bei Tieren nach experimenteller Beschädigung des myeloischen Parenchyms mit infektiös-giftigen Reizen leukämoide Krankheitsbilder hervorgerufen hat.

All diese Interpretationen stützen sich auf zwei Tatsachen: Läsion oder Sensibilisierung des myeloischen Systems; infektiöse oder toxisch-infektiöse Reize. Dies kann von irgendwelcher Bedeutung für die akute Leukämie sein, aber wir sind weit davon entfernt, diesen Tatsachen denselben Wert für die chronischen Leukämien zuschreiben zu können. Was die von KASARINOFF mit hämolytischen giftigen Reizen (Ricinus, Saponin) bei Hühnern erzielten leukämoiden Reaktionen, die mittels Teerinjektionen hervorgerufenen Reaktionen (ENGELBRETH-HOLM), sowie die kürzlich von BÜNGELER bei der Maus mit Indol vorgenommenen Untersuchungen und zahlreiche andere Versuche betrifft, so muß ich bemerken, daß hier bisher keine genaue Analyse und kein Vergleich mit der Pathologie beim Menschen durchgeführt wurde.

Der Begriff der Regulierung und der Selbstregulierung des Blutes in bezug auf die leukämischen Prozesse.

Der Begriff der Selbstregulierung des Blutes behauptet sich vor allem durch die Voraussetzung der chemischen Autoregulierung des Blutes (MAYAGAWA). Aber besonders die klinische Erfahrung gibt FERRATA den Anlaß, ihn auszuarbeiten und als einen weiteren Begriff darzustellen, der auch den Faktor der chemischen Regulierung nicht ausschließt und welcher auf der Annahme einer wechselseitigen Regulierung zwischen dem Granulocytensystem und demjenigen der Lymphocyten beruht. (Dies wird durch einige bereits vor vielen Jahren von K. ZIEGLER ausgeführte Versuche bestätigt, auf Grund welcher ZIEGLER behauptet, daß die Myeloidleukämie „der Ausdruck eigenartiger hyperplastischer Vorgänge . . . durch eine Störung der normalen Beziehungen zwischen lymphatischem und myeloidem Apparat usw. ist“.)

Diese Auffassung beruht auf der geradezu wunderbaren Beständigkeit der physiologischen Zusammensetzung des Blutes, weshalb immer nicht nur die gleiche Anzahl von Erythrocyten und Leukocyten vorhanden ist, sondern auch eine hohe Beständigkeit in den prozentualen leukocytären Formeln besteht, und daraus leitete man das Prinzip der wechselseitigen Regulierung zwischen dem lymphatischen und dem myeloiden System ab. Leider ist diese verleitende Schlußfolgerung mit keinen direkten experimentellen Angaben versehen, wenn man den Umstand in Betracht zieht, daß die Angaben von ZIEGLER ja nicht bestätigt wurden. Sie wird aber durch die neuerworbenen Kenntnisse bezüglich der Wirkung der zwei großen neurovegetativen Systeme und durch die engen Beziehungen, die einige blutbildende Apparate, besonders das lymphatische

System, mit der Pathologie einiger neuroendokrinen Apparate unterhalten, in höherem Maße gefestigt. Wir erinnern jedenfalls, daß nach HALLAUER es keine gekreuzte Selbstregulierung gibt, sondern eine Selbstregulierung der einzelnen Systeme für sich, des lymphoblastischen Systems und des granuloblastischen Systems besteht, indem auf die Granulo- bzw. auf die Lymphopoese vermittels der Zerstörungsprodukte der Granulocyten bzw. Lymphocyten eingewirkt wird. Bei analytischer Betrachtung dieses Problems müssen wir zwei Gruppen von Faktoren getrennt berücksichtigen, welche in klarer Weise grundverschiedene Auffassungen bedingen; und zwar erstens die Auffassung der Selbstregulierung auf Grund der beständigen Blutmerkmale und zweitens jene der spezifischen Regulierung, die zu einer pathogenetischen Deutung der Leukämien führen könnte. Die erste Auffassung beruht auf vielfache peripherischen Faktoren: vasculäre Faktoren (wesentlich vasomotorische; Veränderung der Kreislaufgeschwindigkeit, Veränderung der Widerstände im Zusammenhang mit der entsprechenden Viscosität des Blutes); jeweilige Reaktion des Blutes (HOFF), welche als ein sehr beständiges Element zur Stabilisierung der Prozentsätze der verschiedenen Elementen beiträgt; chemotaktische Gewebefaktoren (auch die physikalisch-chemischen Faktoren inbegriffen, wie das p_H der Gewebe und die entsprechenden Modifikationen, z. B. bei der örtlichen Azidose).

Auf diese Faktoren wird ein großer Einfluß vom vegetativen Nervensystem ausgeübt; dieses erzeugt Veränderungen, welche, wie bekannt, in elektiver Weise in die Kompetenz des Vagus und des Sympathicus fallen.

Wir müssen jedoch zugeben, daß diese Faktoren allein nicht genügen, um die wunderbare Beständigkeit der Blutzusammensetzung zu erklären, woraus der Begriff der wechselseitig regelnden Wirkung zwischen dem lymphatischen und dem myeloiden System entstanden ist. Vorderhand kann diese Wirkung nicht als eine einfache hormonische Wirkung gedeutet werden. Man könnte vielleicht das Vorhandensein von chemohumoralen Wirkungen vermuten; andererseits dürfen wir an die Beziehungen der verschiedenen Phasen der Immunitätsvorgänge zu der leukocytären Formel nicht vergessen. Auch ist das Eingreifen von indirekten Wirkungen nicht auszuschließen, die man in den Beziehungen des lymphatischen Systems zu einigen Drüsenzentren und neurovegetativen Zentren sehen kann.

Auf jeden Fall ist eine derartige vermutliche Wirkung noch nicht erwiesen, und daß die Leukämien wesentlich auf eine Störung eines solchen Gleichgewichts fußen, ist eine verlockende, wahrscheinliche, aber nicht bewiesene Annahme. Diese Annahme, welche mit der NÄEGELISCHEN Auffassung im Einklang stehen könnte, besitzt keine günstigen Befunde in den anatomischen Beobachtungen. In der Tat erweist sich die Neutropenie, welche bei den lymphatischen Leukämien die Regel ist, als sekundär auf die lymphatische Metaplasie des Knochenmarks und ist nicht auf eine einfache Funktionshemmung seitens des überwiegenden lymphatischen Systems, wie es die Theorie haben möchte, zurückzuführen. Im Gegenteil wird behauptet, daß anfänglich sogar eine entsprechende myeloide Hyperaktivität vorhanden ist. Was die myeloischen Leukämien betrifft, so wird fast von allen behauptet, daß die absolute Anzahl der Lymphocyten bei dieser Krankheitsform im allgemeinen höher als gewöhnlich ist, obwohl es nicht immer leicht ist, die mononukleären Blutelemente bei chronischen Myelosen als Lymphocyten zu diagnostizieren. Diese morphologischen Feststellungen jedoch können

uns nicht bewegen, die erste Hypothese auszuschließen, und zwar daß es sich „vom Anfang an“ um eine Störung des erwähnten Gleichgewichts handelt, wenn man sich diese Gleichgewichtsstörung in humoralem Sinn vorstellt, und man das Aufhören eines bestimmten Einflusses nicht in der anatomischen Rückbildung des lymphatischen oder myeloiden Systems, sondern in der Modifikation seiner funktionellen Tätigkeiten sich auswirken sehen will.

Dasselbe gilt für die Hypothese einer neurovegetativen und hormonalen Regulierung der Blutzusammensetzung. Das Spiel der hormonalen Faktoren reduziert sich beim Versuch z. Teil auf die einfache Rolle eines Verteilungsfaktors und MÜLLER¹ hat in klarer Weise auch die Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei diesen Veränderungen beschrieben. Auch die Leukämien reagieren nicht in einer von den normalen Fällen wesentlich abweichenden Weise auf die Faktoren oder biologischen „Teste“, wenn man von der Tatsache absieht, daß die unreifen Zellen der Myeloidserie sich den die Verteilung der granulösen reifen Leukocyten regelnden Gesetzen entziehen. Man kann die Frage, ob dieselben hormonalen Faktoren oder die neurovegetativen Antriebe eine Wirkung auf die Wanderung oder auf die Reifung der Elemente der blutbildenden Organe ausüben aber noch nicht anders beantworten, als nur in dem Sinne, daß die neurovegetativen Impulse gewiß auf das Gefäßsystem des Knochenmarks einwirken und daß wahrscheinlich durch diese Veränderungen auch die Myeloidtätigkeit beeinflußt werden wird. Dasselbe gilt für die Milz, während das Problem für die anderen Organe von lymphatischer Struktur ungelöst ist. Aber die Tätigkeit des vegetativen Nervensystems beschränkt sich nicht auf diese direkte Wirkung; indirekte Wirkungen, besonders auf die endokrinen Drüsen können in diesen Mechanismus eintreten. In der Tat sind die durch das Adrenalin erzeugten Modifikationen der peripherischen Blutzusammensetzung nicht die einzige Wirkung, sondern auch die Reizwirkung auf das Knochenmark (SCHOEN und BERCHTOLD, WALTERHOFFER) und die Mobilisierung der Leukocyten aus den leukämischen Organen sind bekannt. Trotzdem scheint es mir nicht, daß man bisher bei den Leukämien einen stark abnormalen neurovegetativen Zustand beweisen konnte.

Es ist noch möglich, daß eng örtliche Veränderungen der klinischen Untersuchung entgehen, aber es handelt sich hier um eine schwer annehmbare Hypothese; wissen wir doch nichts Sicheres über dieses Argument!

Wir kennen sehr gut die vasomotorischen Wirkungen, die vom Sympathicus auf das splenische System ausgeübt werden und die Pharmaca, welche den Sympathicus erregen. Aus den Versuchen von P. Foà wissen wir, daß auch das Knochenmark infolge der auf den Sympathicus ausgeübten Reize Volumsveränderungen aufweist, die auf Gefäßmodifikationen zurückzuführen sind. Wir wissen, daß das Adrenalin eine Reizwirkung auf das granuloblastische Parenchym ausübt: SCHOEN und BERCHTOLD konnten auch beobachten, wie sich die unreifen Elemente aus dem Knochenmark infolge der Adrenalinwirkung freimachten. Aber die vasculären und biochemischen, durch den Impuls des autonomen Nervensystems erzeugten Veränderungen haben nichts mit den Leukämien zu tun, die ja Prozesse von systematischem Charakter sind.

Wir vermerken noch einen grundsätzlichen Widerspruch, der uns eine Idee von der Kompliziertheit des Problems gibt, und zwar, daß während es die gefäß-

¹ MÜLLER: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 1.

verengernden Impulse (Adrenalin) sind, die die myeloische Tätigkeit reizen sollen, man andererseits ja annimmt, daß die gewöhnlichen von der Leukocytose ausgeübten Reize eine Hyperämie des Knochenmarks hervorrufen.

Was die Wirkung des Zentralnervensystems betrifft, hat ROSENOW anatomische Veränderungen des „Corpus striatum“ in zwei Fällen von lymphatischer Leukämie festgestellt und MOSER hat Hyperleukocytosen bei Gehirnverletzungen, die die Zone der Kerne der Gehirnbasis betrafen, beobachtet. RICCIPELLI, WALKENBURG, REINHARDT und HOFF berichten über analoge Beobachtungen. Aber vor allem auf dem Gebiet der Erythrocytosen hat man sehr interessante Beobachtungen gemacht, die die Bedeutung vor allem der Hypophyse in unzweideutiger Weise beweisen. Man kann nun auch für die Leukämien, aber nur aus Gründen der Analogie und ganz hypothetisch etwas Ähnliches annehmen.

Auf experimentellem Gebiet sind zahlreiche Untersuchungen (BORCHARDT, ROSENOW, BAENA, B., HOFF und RITTER VON LINHARDT) zu verzeichnen, welche die Leukocytosenwirkung der thermischen Punktion bzw. der Verletzungen des Hypothalamus und des „Striatum“ und andererseits eine leukopenisierende Wirkung des diathermischen Reizes (WOSSIDLO) beweisen und obwohl zahlreiche anatomische Untersuchungen, zuletzt die von ROSSI, das Vorhandensein von markhaltigen Nervenfasern im Knochenmark aufzeigten, hat dies hier wenig zu bedeuten und nach HOFF und VON LINHARDT sowie nach B. BAENA soll die Wirkung des Zentralnervensystems sogar nur auf dem Wege des Sympathicus-Nebennierensystems zur Geltung kommen. Auch vom klinischen Standpunkt aus konnte man nie, außer der Syndrome der Polyglobulie, die durch Verletzungen des diencephalohypophysären Systems hervorgerufen worden waren, ein analoges Verhalten der Leukocyten, welches irgendwelche Ähnlichkeit mit den Leukämien hätte, noch Verletzungen des Nervensystems bei den Leukämien (mit Ausnahme von zufälligen leukämischen Lokalisationen) feststellen.

Da nun ein Zusammenhang zwischen dem Nervensystem und den Leukämien nicht erwiesen ist, ergibt sich auch, daß die Hypothese als solche sehr unwahrscheinlich ist und auf sehr große Schwierigkeiten stößt.

Ich muß noch ein Wort in dieser Hinsicht über die sogenannten leukocytären Wanderungen sagen, um so mehr als eine wirkliche Bilanz zwischen Soll und Haben nie gemacht worden ist. Jedoch ist es von Bedeutung an die Möglichkeit zu denken, daß wichtige leukocytäre Wanderungen (Gewebe, Verdauungstrakt), welche im wesentlichen durch die lokalen Bedingungen geregelt werden, in diesem delikaten Regulierungsmechanismus dazwischentreten können.

Alle diese Faktoren der Blutregulierung, die bei der Pathogenese der Leukämien in Betracht gezogen werden, erlangen gewiß keine Bedeutung, vor allem aus dem Grund, weil kein Beweis besteht, daß irgendeines von diesen nervösen, humoralen oder endokrinen Gleichgewichten bei den Leukämien sehr gestört sei. Man müßte vielleicht das Zentralnervensystem ausschließen, von dem wir sowohl in normalen als auch in pathologischen Bedingungen wenig wissen, weshalb jedes endgültige Urteil in dieser Hinsicht verfrüht ist.

Modalitäten der leukämischen Hyperplasie. Schlußfolgerungen.

Die Entstehungsweise der leukämischen Hyperplasie ist ein streng histogenetisches Problem; aber diese seit vielen Jahren bekannte Tatsache wurde

wenig berücksichtigt und ihre Bedeutung lediglich auf die Erklärung der leukämischen Metaplasie außerhalb der hämopoetischen Organe (Leber, Bindegewebs-system) begrenzt. Ich glaube hingegen, daß das ganze Phänomen der Hyperplasie „sensu strictiori“ mit dem histogentischen Faktor in unlösbarer Weise verknüpft ist, da der Mechanismus der leukämischen Hyperplasie vor allem als Massenfaktor zu verstehen ist.

Dank der Untersuchung von NAEGELI, MARCHAND, PAPPENHEIM, HIRSCHFELD, FERRATA und anderen, ist die histioide Natur der leukämischen Infiltrate bei den verschiedenen Organen zu einer unbestreitbaren Erkenntnis geworden; aber außer dieser Tatsache gibt es Punkte, die uns durch die allgemeine Behauptung, daß es bei den Leukämien zu einer beschleunigten und atypischen Zellreifung kommt, nicht genug geklärt zu sein scheinen.

Was die Atypie betrifft, so habe ich mich bereits darüber geäußert, als ich von der Morphologie der leukämischen Zelle und den karyologischen Untersuchungen sprach. Die in einigen Fällen festgestellte Atypie hängt vielleicht von der Art der Reizung, vielleicht von den besonderen biologischen Eigenschaften, die die leukämischen Zellen selbst erworben haben, ab. Diese zeigen manchmal keine Entwicklungsfähigkeit, sondern bleiben immer und dauernd unreif. Ich will nämlich sagen, daß die Atypie vorzugsweise bei jenen Varietäten der Leukämie (vorwiegend bei den akuten Leukämien) anzutreffen ist, wo die Zellen selbst hauptsächlich die Fähigkeit verloren haben, reife Leukocyten zu erzeugen, was beweist, daß die Atypien mit dem kausalen Faktor, der auch bei den normotypischen Leukämien wirkt, in keinem Zusammenhang stehen, sondern von einer biologischen, erworbenen oder von einer auf andere mitwirkende Faktoren sekundären Eigenschaft abhängen.

Hinsichtlich der Zunahme und Vermehrung der leukämischen Zellen, verweise ich auf das bereits von mir über die Zellteilungsvorgänge Gesagte, wenn auch dies bei der Beurteilung des Mechanismus der Hyperplasie von Bedeutung sein könnte.

Wenn wir aber von der grundsätzlichen histogenetischen Beobachtung ausgehen, daß die Leukämien einer Metaplasie der Zellen des histiocytären Systems und nicht nur außerhalb, sondern auch innerhalb der hämatopoetischen Organe zuzuschreiben sind, so werden wir leichter die manchmal enorme Hyperplasie begreifen, indem wir an die große Anzahl von Zellen denken, die aus einer einzigen Stammzelle hervorgehen können. Ohne die Möglichkeit einer Erhöhung des Wachstums- und Wucherungsrhythmus (vielleicht Zufallserscheinungen, welche von dem Grad der Intensität des Prozesses selbst und vielleicht von anderen mitwirkenden Ursachen, wie z. B. von einer hinzugekommenen Infektion reguliert werden), zu unterschätzen, glaube ich, daß die Ursache der Hyperplasie in der im hämatopoetischen Sinn vor sich gegangenen Massenumwandlung der hämohistioblastischen Zellen zu suchen ist (oder vielleicht in einem primitiven, auf das hämocytoblastische System ausgeübten Reiz) und daß folglich das leukämische Phänomen im wesentlichen als eine Massenerscheinung angesehen werden darf, um so mehr als bei den Leukämien nicht nur typische Hämohistioblasten, sondern oft auch atypische Myeloidzellen vorhanden sind, deren Atypie im wesentlichen in einigen endotheloiden Eigenschaften (DI GUGLIELMO) besteht.

Diese Gedanken bezwecken, die Interpretation der leukämischen Krankheitsprozesse, wenigstens zum Teil, in die Wege der Morphogenese im klassischen

Sinne, zurückzuführen und weichen von den oft unberechtigten Deutungen ab, die den leukämischen Prozeß als eine banale unspezifische Reaktion betrachten und mögliche und leichte Übergänge von einer zur anderen Hämopathie annehmen wollen und die dem hyperplastischen Prozeß die Bedeutung einer einfachen Zellhyperproduktion geben, ohne die nosologische Individualität der wirklichen leukämischen Prozesse zu berücksichtigen. Einige bei den Leukämien oft gefundene Atypien (Erythroleukämien) werden sehr leicht auf Grund der unitären Auffassung, der anatomischen und funktionellen Einheit des myeloischen Systems, die auch von unserer Schule anerkannt und vor allem von FRANK und DI GUGLIELMO verfochten wurde, erklärt, während andere Atypien durch die histogenetischen Eigenschaften, die sich auf die histioiden Zellen (von denen wir manchmal einige Eigenschaften auch bei den aus ihnen hervorgegangenen Zellen erhalten sehen) zurückführen lassen, ihre Erklärung finden.

Nach diesem Schema eben können wir die chronischen, akuten und vielleicht auch die hämocytoblastischen Leukämien mit derselben Ableitung und mit demselben histogenetischen Grundmechanismus verbinden, da nur die Entwicklungsfähigkeit der Zellen selbst verändert ist; natürlich ist das Problem für die letztgenannten (hämocytoblastischen) Leukämien noch sehr umstritten.

Mit dem ätiologischen Problem der chronischen Leukämien habe ich mich nicht befaßt, da es verfrüht wäre Hypothesen aufzustellen. Ich erinnere nur an die Auffassung von FERRATA, daß der leukämische Prozeß wenigstens im Anfangsstadium als eine einfache Gleichgewichtsstörung, die die inneren Ursachen ihres nicht aufzuhaltenden Werdens in fataler Weise mit sich trägt, anzusehen ist, eine Auffassung, die bisher durch keine bekannte Tatsache widerlegt wurde und die zum Teil, wenigstens als klinischer Eindruck, mit der Auffassung eines anderen mehrmals zitierten Hämatologen (NÄEGELI) übereinstimmt.

IX. Die Hämophilie.

Von

A. FONIO-Langnau-Bern.

Mit 6 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	443
1. Die Pathologie der hämophilen Blutgerinnung	458
a) Physiologie der Blutgerinnung	458
b) Pathologie der hämophilen Blutgerinnung	462
Die Untersuchung der Konduktoren	478
Zusammenfassung der gerinnungsbiologischen Untersuchungen	480
Weitere Theorien und neuere Befunde	481
2. Zur Frage des Gefäßfaktors	484
3. Das Blutbild des Hämophilen	491
4. Das Wesen der hämophilen Blutungen und der Nachblutungen	491
5. Die Klinik der hämophilen Blutungen	492
6. Die hämophilen Gelenkerkrankungen	496
7. Der familiäre Krankheitstypus	500
8. Blutgruppenzugehörigkeit der hämophilen Familien	501
9. Der Erbgang der Hämophilie	504
10. Kommt eine weibliche Hämophilie bei der hereditären Bluterkrankheit vor?	506
11. Die sporadische Hämophilie	513
12. Die Behandlung der Hämophilie	514
a) Die lokale Blutstillung	515
b) Die Fernblutstillung	518
13. Postoperative Komplikationen bei Blutern und ihre Verhütung	524
14. Geographische Verbreitung der Hämophilie	527

Literatur.

- SCHLÖSSMANN, H.: Die Hämophilie. Neue Deutsche Chirurgie. Stuttgart: Ferdinand Enke 1930.
- WÖHLISCH, E.: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Erg. Physiol. 28, 443 (1929).
- ZUNZ, E.: La coagulation du sang. Sammelreferat. Traité de Physiologie, Tome 7, 2. Edition. Paris: Masson & Cie.
- FONIO, A.: Die Gerinnung des Blutes. Beitrag zum Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie mit Berücksichtigung der experimentellen Pharmakologie, Bd. 6, 1. Hälfte. Blut und Lymphe, 1928. S. 307.
- ACHARD, CH., M. BARIÉTY, G. DESBUQUOIS et CACHERA: Sur un cas mortel de grande hémophilie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 47, No 17, 863 (1931).
- ALMAZOV, A.: Zur Frage der Hamostase bei der Hämophilie und bei Blutungen anderen Ursprungs. Vestn. Chir. (russ.) 82/84, 28.
- ALVAREZ, G.: Hemofilia. Siglo méd. 75, 7 (1925).
- ARDOLINO, C.: Les injections de peptone de Witte dans le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura. Diss. Paris 1930.

- ARMENTANO, L., A. BENSÁTH, A. HÁMORI u. A. KORÁNYI: Die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Stoffwechsel und auf das Blut. *Z. exper. Med.* **96**, 321 (1935).
- ARNOLD, O., F. HOLTZ u. H. MARX: Über Beziehungen der Sexualhormone zum Kalkstoffwechsel und zum Knochenmark. *Naturwiss.* **24**, H. 20, 314 (1936).
- ASCHNER, B.: Zur Erbbiologie der Blutkrankheiten. I. Mitt. Die hämorrhagischen Diathesen. A. Echte Hämophilie. *Z. klin. Med.* **127**, H. 1, 415 (1934).
- ATLAS, K.: „Nateina“ Llopis. Ein neues Heilmittel hämorrhagischer Diathesen. *Polska Stomat.* **9**, 221. *Ref. Z.org. Chir.* **55**, 606 (1931).
- AUBERTIN, CH., R. LÉVY et MME. BACLESSE: L'angiomatose hémorrhagique familiale. (Maladie de Rendu-Osler.) *Presse méd.* **41**, No 10, 185, 4. Febr. 1933.
- BAETJER, F. H. and CH. A. WATERS: Injuries and diseases of the bones and joints, p. 231. New York: Paul B. Hoeber 1921.
- BAKER, G. A. and P. C. GIBSON: A case of haemophilia treated with Russell viper venom. *Lancet* **1936 I**, 428.
- BANCROFT, F. W., I. N. KUGELMASS and M. STANLEY-BROWN: Evaluation of blood clotting factors in surgical diseases with special reference to thrombosis and embolism and certain bleeding conditions. *Ann. Surg.* **90**, Nr 2, 161 (1929).
- BARLARO, P. M.: Los síndromes hemorrágicos. Diagnostico y tratamiento. *Prensa méd. argent.* **20**, Nr 3, 180 (1933).
- BARNETT, B.: The Haemostatic uses of snake venom. *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, Nr 11, 1469 (1935).
- BATTISTONI, L.: Azione coagulante del bicloruro di mercurio sulle proteine del siero di sangue in presenza di semicarbazide. *Arch. di Fisiol.* **30**, H. 4, 451 (1931/32).
- BAUER, H. u. J. MELLER: Zur Frage der weiblichen Hämophilie. *Z. klin. Med.* **130**, H. 4, 445 (1936).
- BAUER, K. H.: Zur Lösung des Problems der Blutgruppenvererbung. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1588.
— Zur Genetik der menschlichen Blutgruppen. *Z. Abstammungslehre* **50**, 55 (1929).
— u. E. WEHFRITZ: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? *Arch. Gynäk.* **121**, H. 3, 462 (1924).
- BAUM, E.: Die Hämophilie als Erbkrankheit. *Med. Welt* **8**, Nr 33, 1168 (1934).
- BAYNE-JONES, ST.: The presence of prothrombin and thromboplastin in the blood platelets. *Amer. J. Physiol.* **30**, 74 (1912).
- BEHREND: Ein chirurgisch besonders bemerkenswerter Fall von Bluterkrankheit. *Zbl. Chir.* **60**, Nr 41, 2472 (1933).
- BELONOSCHKIN, B. u. E. WÖHLISCH: Über die angebliche Neubildung von Fibrinogen durch Kongorot. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1371.
- BERNHEIM, B. M.: Blood transfusion. Hemorrhages and the anaemias. Philadelphia and London: J. B. Lippincott Company 1917. (Transfusion for haemophilia, melaena neonatorum, purpura, jaundice, chapter XI, p. 201.)
- BERNSTEIN, M. A.: The treatment of joint lesions in hemophilia by means of whole blood from menstruating women. *J. Bone Surg.* **24**, 659 (1932).
- BERNUTH, F. v.: Über das Verhalten von Capillaren bei Blutungsübeln, insbesondere bei der Hämophilie. *Arch. Kinderheilk.* **76**, H. 1, 54 (1925).
— Über Capillarbeobachtungen bei Hämophilie und anderen hämorrhagischen Diathesen. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1588.
— Über das Verhalten von Capillaren bei Blutungsübeln. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2262.
- BERTARELLI, E.: La terapia ovarica dell'emofilia è una rivendicazione italiana. *Policlinico, sez. prat.* **39**, No 51, 1989 (1932 II).
- BIRCH, C. L.: Hemophilia and the female sex hormone. *J. amer. med. Assoc.* **79**, Nr 4, 244 (1931).
— Hemophilia. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **28**, 752 (1931, April). — *J. amer. med. Assoc.* **99**, Nr 19, 1566 (1932).
- BIRD, A. A.: Hemophilia-reaction to ovarian substance therapy; report of case. *California Med.* **37**, 318 (1932).
- BJORN-HANSEN, H.: Behandling av hemofili med vitaminpreparatet „Nateina (Llopis)“. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **91**, 1372 (1930).
- BLALOCK, A.: Amputation of arm of patient of hemophilia. *J. amer. med. Assoc.* **99**, No 21, 1777 (1932).

- BÖGER, A. u. W. MARTIN: Vitamin C und Blut. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 899.
- u. H. SCHRÖDER: Vitamin C und Plasmaeweißkörper. Klin. Wschr. **1934 I**, 842.
- — Über die Stillung schwerster Blutungen bei allen Formen der hämorrhagischen Diathese und der Hämophilie durch parenterale Zufuhr von C-Vitamin („Cebion Merck“). Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1335.
- BOGGS, R.: Studies on hemorrhagic diseases in childhood. Internat. Digest **25**, 310 (1934).
- Spontaneous hemophilia. Report of six cases in brothers. Amer. J. med. Sci. **188**, 811 (1934).
- Dasselbe auf deutsch: Zbl. inn. Med. **56**, Nr 28, 585 (1935).
- BRANDES, W.: Kann die Gerinnungsstörung der Hämophilie auf Vermehrung des Blutfluorgehaltes zurückgeführt werden? Diss. Breslau 1931.
- Über die angebliche Anwesenheit von Fluor im Blute der Hämophilen. Z. klin. Med. **119**, 504 (1932).
- BREM, J. and J. S. LEOPOLD: Ovarian therapy. Relationship of the female sex hormone to hemophilia. J. amer. Assoc. **102**, Nr 3, 200 (1934).
- BRETON, A.: Les arthropathies hémophiliques. Paris méd. **85**, 497 (1932).
- BREUEL, F.: Die Hämophilie in der Zahnheilkunde. Diss. Friedr.-Wilhelms-Universität Berlin 1930.
- BROWN, R. L. and F. ALBRIGHT: Estrin therapy in a case of hemophilia. New England J. Med. **209**, 630 (1933, Sept.).
- BÜLLER, SOUTO, A.: Hemofilia. Arqu. brasil. Cardiol. e Hematol. **1**, 27 (1934).
- BÜRGER, M. u. W. SCHRÄDE: Über die alimentäre Beeinflussung der Blutgerinnung. Klin. Wschr. **1936 I**, 553.
- BURKE, H. E. and J. TAIT: Blood coagulation as studied by intravenous injection of tissue extract. Quart. J. exper. Physiol. **16**, 111 (1927).
- CAMBROOK, J. D.: Tooth extraction in hemophilia. Proc. roy. Soc. Med. **26**, 962 (1933).
- Snake venom and its use in dental hemorrhage. Proc. roy. Soc. Med. **29**, 281 (1936).
- CAMPIÁN, A.: Sulyos gégestenosis haemophilia következtében. Orv. Hetil. (ung.) **1930**, Nr 35, 906.
- CANIGIANI, TH.: Gelenkveränderungen bei Hämophilie. Röntgenprax. **2**, 511 (1930).
- CASTEX, M. R. y P. M. RE: Coagulacion y glucosis en la hemofilia. Prensa méd. argent. **18**, Nr 22, 1039 (1932).
- CASTLE, W. E.: Genetics and eugenics. Ed. 4, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1930.
- CATALANOTTI, V.: La terapia ovarica della emofilia. Rass. internaz. Clin. **14**, No 1, 32 (1933).
- CEKADA, E. B.: The preparation and properties of prothrombin. Amer. J. Physiol. **78**, 512 (1926).
- CERUTI, G. e G. PALOMBA: Variazioni della coagulabilità del sangue in rapporto a variazioni del tasso glicemico ottenute mediante iniezioni di insulina. Arch. di Fisiol. **28**, H. 3/4, 591 (1930).
- CHEVALLIER, P. et R. GOLDBERG: Les hémophiles. Rev. Méd. **48**, 126 (1931).
- CHEW, W. B., R. P. STETSON, G. V. S. SMITH and O. W. SMITH: Estrogenic, luteal and gonadotropic hormones in hemophilia. Arch. int. Med. **55**, 431 (1935).
- CHIARI, H.: Die „blutigen“ Gelenkerkrankungen. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9, Teil II, S. 1. Gelenke und Knochen.
- CHRISTIE, R. V.: Blood coagulation in haemorrhagic diseases. Quart. J. Med. **20**, 471 (1926/27).
- H. W. DAVIES and C. P. STEWART: Observations on haemic functions in haemophilia. Quart. J. Med. **20**, 481.
- and G. L. GULLAND: The treatment of haemophilia. Quart. J. Med. **20**, 499.
- CHRISTMANN, F. E. et J. J. MOREDA: Artropatía hemofílica. Bol. trab. Soc. Cir. Buenos Aires **17**, 802 (1933).
- CIORAN, S.: Chirurgischer Eingriff bei einem Bluter mit glücklichem Ausgang. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1037.
- COMHAIRE, S., J. ROSKAM et R. VIVARIO: Plaquettes sanguines et rapport albumine-globuline du sérum. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 72 (1934).
- CORTESE, F.: Influenza dei salassi e dell'adrenalina sulla ciagulabilità del sangue. Arch. di Fisiol. **30**, H. 2, 222 (1931/32).

- CORTESE, F.: Le funzioni della milza, del surrene e del pancreas in rapporto all'influenza dei salassi sulla coagulabilità del sangue. *Arch. di Fisiol.* **33**, H. 2, 231 (1934).
- COSTA STARICCO, G. B.: L'emostasi della emorragia emofiliaca con irradiazioni Roentgen della milza e del fegato associate ad autoemoterapia. *Pediatria* **41**, 1162 (1933).
- COTTI, L. u. P. LARIZZA: Über den Einfluß der Ascorbinsäure für die Blutgerinnung. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 227.
- CREVELD, S. VAN: Zeldzame haemorrhagische diathesen. *Mschr. Kindergeneesk.* **3**, 351 (1934).
- CURSCHMANN, H.: Familiäres Nasenbluten, Pseudehaemophilie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 677.
- CUSTER, R. P. and E. B. KRUMBHAAR: The histopathology of the hemopoietic tissues in hemophilia. An unexplored field. *Amer. J. med. Sci.* **180**, Nr 5, 620 (1935).
- CZONICZER, G. u. ST. WEBER: Eine neue Methode zur Bestimmung der Retraktivität des Blutkuchens. *Z. klin. Med.* **115**, H. 3/4, 604 (1931).
- CZUBALSKI, F.: Changements de la concentration en ions d'hydrogène, de la coagulabilité et de l'indice réfractométrique du sang sous l'influence de l'excitation des nerfs pneumogastrique et sympathique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 902 (1930).
- DALITSCH, W. W.: Dental extraction in hemophilia. *J. amer. dent. Assoc.* **21**, Nr 10, 1804 (1934).
- DAMADE, E., P. DERVILLÉE et R. BARROUX: Hémophilie sporadique avec épisode hémogénique initial. *Paris méd.* **95 I**, 439 (1935).
- DELORD, E.: Hémophile ayant saigné quatorze jours après une iridectomie. Echec des médications coagulantes classiques. Guérison immédiate après une transfusion du sang. *Bull. Soc. Ophtalm. Paris*, April **1935**, 202.
- DIMMEL, H.: Zur Therapie hämophiler Blutungen. *Med. Klin.* **27**, 92 (1931).
- DOMARUS, A. VON: Zur Kenntnis der Hämophilie. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 446.
- Fortschritte in der Behandlung der Hämophilie und verwandter Zustände. *Fortschr. Ther.* **8**, H. 21, 641 (1932).
- DORIC, L.: Několik slov kloubním onemocnění hemofiliku. (Quelques mots sur les maladies des articulations chez les hémophiliques.) *Čas. lék. česk.* **70**, 374 (1931).
- DOUB, H. P. and E. C. DAVIDSON: Roentgen-ray examination of the joints of hemophiliacs. *Radiology* **6**, Nr 3, 217 (1926).
- DREYFUSS, C.: Vitamin C und Hämophilie. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 10.
- DREYFUSS, J. R.: Les succès du nouveau traitement de la diathèse hémorrhagique. *Presse méd.* **1936**, No 28.
- DRIELS, A.: Zur Nateinabehandlung der Hämophilie. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 10.
- DUJARIER: Un cas d'hémophilie laryngée. *Arch. internat. Laryng.* **9**, No 10, 1216 (1930).
- EAGLE, H.: Studies on blood coagulation. I. The rôle of prothrombin and of platelets in the formation of thrombin. II. The formation of fibrin from thrombin and fibrinogen. IV. The nature of the clotting deficiency in hemophilia. *J. gen. Physiol.* **18**, 531, 547, 813 (1934).
- and J. P. BAUMBERGER: III. On the constancy of the hydrogen ion concentration during the coagulation of fibrinogen by thrombin. *J. gen. Physiol.* **18**, 809 (1934).
- ELEY, R. C. and S. H. CLIFFORD: Hemophilia, Treatment by protein sensitization. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, Nr 6, 1331 (1931).
- A. A. GREEN and C. F. MCKHANN: Use of blood coagulant extract from human placenta. *J. Pediatr.* **8**, 135 (1936).
- ENDERLEN, E.: Zu der Mitteilung über die Beeinflussbarkeit der Hämophilie durch Ovarialhormone von HARALD SAMSON-HEMMELSTJERNA. *Zbl. Chir.* **60**, Nr 34, 2021 (1933).
- EVANS, P. S. and W. H. HOWELL: Does hemophilic blood contain an excess of an anti-coagulant? *Amer. J. Physiol.* **89**, 131 (1931).
- FABER, P. K.: Om Ledtilfaeda hos Blodere. *Hosp.tid. (dän.)* **IV** **7**, Nr 37, 875f. (1899).
- FAIRBAND, H. A. T.: Haemophilia with haemarthrosis of knee-joint. *Proc. roy. Soc. Med.* **23 II**, 1000 (1930).
- FALKENHAUSEN, M. V.: Das Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung. *Arch. exper. Path.* **145**, 100 (1929).
- Fortschritte in der Behandlung der Hämophilie. *Fortschr. Ther.* **6**, H. 21, 641 (1930).
- FANJUL, L.: Tratamiento de las hemodistrofias por vitaminas. *Archivos Cardiol.* **11**, No 1, 24 (1930).

- FARBER, J. E.: A familial hemorrhagic condition simulating hemophilia and purpura hemorrhagica. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 815 (1934).
- FEISSLY, R., FRIED u. H. A. OEHRLI: Hämophilie und Blutfluor. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 829.
- FERGUSON, J. H.: Observations on the alterations of blood platelets as a factor in coagulation of the blood. *Amer. J. Physiol.* **108**, 670 (1934).
- Blood and Lymph. *Textbook of Biochemistry*, 1935. p. 408.
- FERRANNINI, L.: Emofilia sporadica. *Minerva med.* **2**, 129 (1935).
- FERRARI, R.: Influenza delle paratiroidi sulla coagulazione del sangue. *Arch. di Fisiol.* **31**, H. 2, 200 (1932).
- e F. CORTESE: Influenza del pancreas sulla coagulazione del sangue. *Arch. di Fisiol.* **31**, H. 2, 274 (1932).
- FISCHER, A.: Einige Untersuchungen über das latente Bild der Blutgerinnung. *Biochem. Z.* **270**, 261f. (1934).
- FLEXNER, S. and H. NOGUCHI: Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis and toxicity. *Univers. Pennsylvania med. Bull.* **14**, 438 (1902).
- FONIO, A.: Über die Gerinnungsfaktoren des hämophilen Blutes. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **28**, H. 2, 642 (1914).
- Einige kritische Bemerkungen zu den KLINGERSCHEN Studien über die Hämophilie. *Z. klin. Med.* **89**, H. 1/2 (1920).
- Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung (Diskussionsthema). *Société Helvétique des Sciences Naturelles. Section de Biologie médicale. Séance de la Société suisse de Médecine et de Biologie à La Chaux-de-Fonds, 25 et 26 septembre 1931.* *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 360.
- Ein neuer hämophiler Stammbaum im Kanton Graubünden. *Verh. Schweiz. naturforsch. Ges. u. med. biol. Ges.*, Aug. **1932**.
- Die Unterkühlungs-Zentrifugiermethode. Ein neues Verfahren zur Gewinnung von plättchenhaltigem und plättchenfreiem Plasma ohne gerinnungshemmende Zusätze als Beitrag zur Untersuchungsmethodik der Blutgerinnung. *Z. klin. Med.* **119**, H. 5/6, 687 (1932).
- Der neue hämophile Stammbaum Pool-Pool aus Soglio, Bergell (Kanton Graubünden). *Z. klin. Med.* **125**, H. 1/2, 129 (1933).
- Über das Vorkommen einer latenten hämophilen Erbanlage bei klinisch nicht hämophilen Söhnen einer Bluterfamilie nebst weiteren gerinnungsbiologischen Untersuchungen. *Z. klin. Med.* **126**, H. 4, 424 (1934).
- Die fraktionierte Bluttransfusion. 116. Jverslg S. M. B. G. Einsiedeln 1935.
- u. A. VANNOTTI: Neuere Untersuchungen über die Entstehung der Thrombose. *Verh. Schweiz. naturforsch. Ges.*, August **1934**. *Schweiz. med. Wschr.* **64**, Nr 48, 1086 (1934).
- FOORD, A. G. and B. R. DYSART: Treatment of hemophilia by an ovarian extract by Birch's method. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1444 (1932, April).
- FORESTI, C. B.: Hemofilia familiar. *An. Fac. Med. Montevideo* **16**, No 2/3, 424.
- FORFOTA, E.: Hämophilische Gelenk- und Knochenveränderungen. *Verh. ung. ärztl. Ges.* **11**, Nr 19, 277 (1930).
- Über Gelenk- und Knochenveränderungen bei Blutern. *Röntgenprax.* **3**, 399 (1931).
- FOULIS, M. A. and J. W. CRAWFORD: Female bleeders. *Brit. med. J.*, Sept. **1934 II**, 594.
- FOUT, R.: Vztahy Fluoru K. Sadlivosti Krvi. *Bratislav. lék. Listy* **11**, 105 (1931).
- FRÄNKEL, W. K.: Komplette Radialislähmung durch Hämatom bei einem hämophilen Kinde. *Med. Welt* **4 I**, 330 (1930).
- FREY, C.: Blutplättchen und Fibrinogen. *Folia haemat. (Lpz.)* **51**, H. 1, 173 (1934).
- FRIEDRICH, H.: Über das Operationsrisiko bei Hämophilen. *Chirurg* **7**, H. 3, 73 (1935).
- FROELICH, M.: Paralyse ischémique de Volkmann sans appareillage préalable du bras, chez un hémophilique. *Revue méd. Est* **53**, 710 (1925).
- FUCHS, H. J.: Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. IV. Der Serozymgehalt der Blutplättchen, eine neue Gerinnungstheorie. *Z. Immun.forsch.* **59**, H. 5/6, 424 (1928).
- Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. *Krehls Arch. f. exper. Path.* **145**, 109 (1929).
- Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. VII. Zur Identität des Prothrombins mit dem Komplementmittelstück. *Z. Immun.forsch.* **62**, H. 1/2, 107 (1929).

- FUCHS, H. J.: Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. VIII. Im zirkulierenden Blut ist normalerweise kein freies Komplement vorhanden. *Z. Immunforsch.* **62**, H. 1/2, 117 (1929).
- Über das Verhalten der Blutplättchen im Blute des peptonisierten Hundes. *Arch. f. exper. Path.* **149**, H. 1/2, 39 (1930).
- Beziehungen der Blutgerinnung zu Infektionskrankheiten und innerer Medizin. *Med. Klin.* **1930 I**.
- Über die Ursache der Zusammenziehung des Blutkuchens. *Z. exper. Med.* **79**, H. 1/2, 76 (1931).
- Einige Betrachtungen zur Theorie der Gerinnung und Komplementwirkung des Blutes. *Z. exper. Med.* **83**, H. 5/6, 626 (1932).
- Blutgerinnung. *Erg. Enzymforsch.* **2**, 282 (1933).
- u. v. FALKENHAUSEN: Über das Wesen der Hämophilie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 928.
- M. u. E. HARTMANN: Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. Eine neue Theorie über den Ablauf der Blutgerinnung. *Z. exper. Med.* **64**, H. 1/2, 227 (1929).
- FUJII, O.: Studien über Hämophilie. I. Mitt. *Proc. Mitt. med. Ges. Tokyo* **47**, Nr 2 (1933). II. Mitt. *Proc. Mitt. med. Ges. Tokyo* **47**, Nr 3 (1933). III. Mitt. *Proc. Mitt. med. Ges. Tokyo* **47**, Nr 4 (1933). IV. Mitt. *Proc. Mitt. med. Ges. Tokyo* **47**, Nr 5 (1933).
- GÁBOR, K. A.: Haemophilia kezelése möi sexualis. hormonokkal. *Gyógyászat (ung.)*, Aug. **1934**, Nr 33—34, 477.
- GISSEL, H.: Über die Behandlung der Hämophilie mit A. T. 10. *Zbl. Chir.* **61**, Nr 43, 2488 (1934).
- GLANZMANN, E.: Über Diagnose und Therapie der hämorrhagischen Diathesen. *Kinderärztl. Praxis* **1**, H. 2, 69.
- GOLDSTEIN, H. I.: Hemorrhagic blood dyscrasias. *J. med. Soc. New Jersey* **32**, 69 (1935).
- Discrasie emorrhagiche del sangue. *Policlinico* **42**, 501, 1. Aug. 1935.
- GOÑALONS, G. P.: El tratamiento de la hemophilia por la opoterapia ovarica. *Sus fundamentos*. *Prensa méd. argent.* **20 II**, 2306 (1933).
- GONZALES, R. y L. P. URIBE: Hirnblutung bei einem Hämophilen. *Rev. méd. Chile* **58**, 973—975 (1930).
- GOVAERTS, P. et A. GRATIA: Contribution à l'étude de l'hémophilie. *Rev. belge Sci. méd.* **3**, No 6, 689 (1931).
- GRASSO, R.: Il rosso Congo nel trattamento pre-operatorio della diatesi emorragica degli itterici. *Ann. ital. Chir.* **13**, H. 8, 865 (1934).
- GROVES, E. W. H.: The surgical aspects of hemophilia. Two cases of Volkmann's contracture resulting from this disease. *Brit. med. J.* **1907 I**, 611.
- GRUNKE, W.: Hämorrhagische Diathese und Blutstillung. *Zbl. inn. Med.* **56**, Nr 44, 872 (1933).
- Studien über die Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung der Hämophilie. *Z. exper. Med.* **96**, 512 (1935).
- Hämorrhagische Diathese und Blutstillung. *Zbl. Chir.* **56**, 865 (1935, Nov.).
- GUCCI, G.: Contributo allo studio delle artropatie emofiliache. *Policlinico, sez. chir.* **40**, No 8, 462 (1933).
- GÜNTHER, H.: Über periodische Vorgänge bei der menschlichen Vererbung. *Biol. Zbl.* **52**, H. 1, 523f. (1932).
- Über Lähmungen bei Hämophilie. *M Schr. Psychiatr.* **91**, 33 (1935).
- HABERER, v.: Disk. votum zur Behandlung der Hämophilie mit A. T. 10. *Arch. klin. Chir.* **58**. Tagg dtsch. Ges. Chir. **1934**, 29. — *Arch. f. Chir.* **179**, 31 (1934).
- HABERLAND, H. F. O. v.: Zum Wesen und zur ursächlichen Behandlung der Hämophilie. *Disk. votum*. *Zbl. Chir.* **58**, Nr 14, 863 (1931).
- HAENLEIN, E. u. E. SCHLIEPHAKE: Der Einfluß von Milzextrakt auf Blutgerinnungszeit, Thrombocyten und Erythrocyten. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 79.
- HAGTVET, J.: Dos casos de diátésis hemorrágicas tratados con preparados vitaminicos. *Med. iberá* **28**, 532 (1934).
- HANDLEY, R. S. and A. M. NUSSBRECHER: Hereditary Pseudo-Haemophilia. *Quart. J. Med.* **4**, Nr 14, 165 (1935).
- HARTMANN, E. u. J. FUCHS: Über Beziehung zwischen Komplement und Blutgerinnung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 40. Kongr. Wiesbaden* **1928**, 642.

- HAWKINS, J. A.: Acceleration of blood coagulation by breathing oxygen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, Nr 9, 1095 (1934, June).
- HAYS, H.: Tonsillectomy on a bleeder: Transfusion. Laryngoscope **44**, 315 (1934).
- HEIGL, R.: Röntgenbefunde bei Blutergelenken. Fortschr. Röntgenstr. **39**, H. 1, 107 (1929).
- HERZ, B.: Beeinflussung des Kalk- und Phosphorgehaltes der Frauenmilch durch die Nahrung. Z. Kinderheilk. **54**, 413 (1933). Zit. Klin. Wschr. **12**, 1151 (1933).
- HINMAN, F.: Prostatectomy in a hemophiliac. Surg. Clin. N. Amer. **13**, 63 (1933).
- HOCHHEIMER, W.: Über die Phosphorverbindungen der Milch. Differenzierung. Nachweis und Verhalten während der Lactationsperiode, Bd. 54, S. 49. 1932. Zit. Klin. Wschr. **1933 II**, 1151.
- HOFF, F. u. F. MAY: Zur Frage der Hämophilie und des Blutfluors. Z. klin. Med. **112**, H. 5/6, 558 (1930).
- HOLTZ, F.: A. T. 10, Dtsch. Apoth.ztg **1935**, Nr 66, 587.
- Aussprache über A. T. 10. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 47. Kongr. Wiesbaden **1935**.
- u. F. KRAMER: Über Nebenschilddrüsentetanie, Kalkhaushalt, elektrische Erregbarkeit und A. T. 10. Naturwiss. **24**, H. 12, 177 (1936).
- HONGO, T. and O. KASHIWAMURA: Studien über das Blut des Bluters; morphologische Blutbefunde und der Einfluß der sog. hämosteptischen Substanzen auf die Blutgerinnung in vitro. J. Kumamoto med. Soc. **8**, 44 (1932).
- HÖSSLY, T.: Der Stammbaum der Bluter von Tenna. Arch. Klausstiftg **5**, H. 3/4 (1930).
- HOWELL, W. H.: The cause of hemophilia. Skandinavisches Arch. f. Physiol. **49**, 153 (1926).
- Theories of blood coagulation. Physiologic. Rev. **15**, Nr 3, 435 (1935).
- and E. B. CEKADA: The cause of the delayed clotting of hemophilic blood. Amer. J. Physiol. **78**, 500 (1926).
- HYNEK, K.: Nouvelles considérations sur l'hémophilie. Ann. Méd. **14 II**, 122 (1923).
- L'équilibre fluïdo coagulant. Sang **1**, 411 (1927).
- IOST, V. I. u. V. C. GOLOVKINA: Bluttransfusion. Klin. J. Saratovo. Univ. **8**, 237 (1929).
- JAFFÉ, W.: A. T. 10 bei essentieller Thrombopenie. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 101.
- JAKOB, H.: Über die Nateinabehandlung der Hämophilie. Diss. Heidelberg 1933.
- JEANNIN: Considérations sur les hémorrhagies présentées par trois hémophiles congénitaux. Lyon méd. **150**, No 27, 476 (1932).
- JEMMA, G.: Su un caso di artropatia emofiliaca. Pediatria **32**, 966 (1924).
- JONES, H. W. and L. M. TOCANTINS: The treatment of haemophilia. J. amer. med. Assoc. **103**, Nr 22, 1671.
- JOURET: Deux cas d'arthrites hémophiliques. J. belge Radiol. **22**, H. 2, 103 (1933).
- JUNG, A. et CH. WILD: Hémorrhagie post-opératoire chez un hémophile par la transfusion sanguine. Strasbourg méd. **93**, No 3, 66 (1933).
- JUNGHANS, E.: Die Behandlung von gynäkologischen Blutungen mit Vitamin C. Klin. Wschr. **1935 I**, 899.
- JÜRGENS, R.: Blutungs- und Thrombosebereitschaft. Ein biologischer Beitrag zur Strukturlehre. Ganzheit und Struktur. Neue Psychologische Studien, Bd. 12, S. 101. München: C. H. Beck.
- Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Capillararthrombometer. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, H. 3, 310 (1931).
- Verteilung der Eiweißkörper im Blute bei hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, H. 4, 378 (1931).
- Beitrag zur Pathologie und Klinik der Blutungsbereitschaft. Z. klin. Med. **123**, (Schluß-) H. 5/6, 649 (1933). Zit. Klin. Wschr. **1933 II**, 1382.
- Über erbliche Thrombopathien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 46. Kongr. Wiesbaden **1934**, 104.
- Ist eine „Thrombosebereitschaft“ methodisch erfaßbar? Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 48.
- JÜRGENS, R. u. W. NAUMANN: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Funktionen der Blutplättchen. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, H. 3, 248 (1931).
- u. H. TRAUTWEIN: Über Fibrinopenie (Fibrinogenopenie) beim Erwachsenen, nebst Bemerkungen über die Herkunft des Fibrinogens. Dtsch. Arch. klin. Med. **169**, H. 1/2, 28 (1930).
- u. E. A. v. WILLEBRAND: Über ein neues vererbbares Blutungsübel: die konstitutionelle Thrombopathie. Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, H. 4, 453 (1933).

- JUST, G.: Über multiple Allelie beim Menschen. Arch. Rassenhyg. **24**, 208f., Festschrift A. PLOETZ.
- KAHN, M.: Joint changes in hemophilia. Radiology **22**, Nr 3, 268 (1934).
- KAPPIS, M. u. E. MACKUTH: Klinische Beobachtungen und Untersuchungen zu den Störungen der Blutstillung. Dtsch. Z. Chir. **228**, H. 1/5 (1930).
- KASTL, O.: Ist das Thrombin eine Calciumverbindung? Biochem. Z. **274**, H. 5/6, 452 (1934).
- KATRAKIS, K. G.: Die Retraktion des Blutkuchens und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr. **1931 II**, 1578.
- KEEFER, CH. S. and W. K. MYERS: Hemophilic arthritis. New England J. Med. **208**, Nr 23, 1183 (1933).
- KEY, J. A.: Experimental arthritis. The reactions of joints to mild irritants. J. Bone Surg. **11**, Nr 4, 705 (1929).
- Hemophilic arthritis. Ann. Surg. **95**, 198 (1932).
- KILDUFFE, R. A.: Bleeders, unfortunate are those born with this strange disease of the blood. Hygeia (Stockh.) **10**, 213 (1932).
- KIMM, H. T. and C. M. VAN ALLEN: Hemophilia: prevention and treatment of bleeding with ovarian extract. J. amer. med. Assoc. **99**, Nr 12, 991 (1932).
- KIRMISSON, E.: De la paralysie ou contracture ischémique de Volkmann. Rev. d'Orthop., III. s. **1**, 175 (1910).
- KLAFF: Kongreßber. 58. Tagg dtsch. Ges. Chir. Aussprache über A. T. 10. Arch. klin. Chir. **179**, 31 (1934).
- KLASON, T.: Hemophilia and hemophilic arthropathy. Acta radiol. (Stockh.) **1**, H. 1, Nr 1, 26 (1921/22).
- KLEMPERER, F.: Zum Problem der Hämophilie und ihrer Behandlung mit Nateina-Llopis. Ther. Gegenw. **73**, H. 1, 182 (1932).
- KLEU, W.: Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von den hämorrhagischen Diathesen. Diss. Bonn 1929.
- KLINKE, K.: Nateinabehandlung bei Blutungsleiden. Jb. Kinderheilk. **133**, H. 1/2, 1 (1931).
- Neue Untersuchungen über die zweite Phase der Blutgerinnung. Klin. Wschr. **1931 I**, 869.
- Gerinnungsstudien. 3. Mitt. Methodisches zur Tyndallometrie lichtabsorbierender Flüssigkeiten. Z. exper. Med. **77**, H. 5/6, 706 (1931).
- Blut. Medizinische Kolloidlehre, 6a, S. 383. Dresden: Theodor Steinkopff.
- Kolloidchemie der Gerinnung. Medizinische Kolloidlehre, 6c, S. 416. Dresden: Theodor Steinkopff.
- u. K. BALLOWITZ: Gerinnungsstudien. 5. Mitt. Der isoelektrische Punkt des Fibrins. Z. exper. Med. **84**, H. 1/2, 224 (1932).
- u. G. ELIAS: Gerinnungsstudien. 4. Mitt. Kinetische Untersuchungen der Fibrinogengerinnung. Z. exper. Med. **77**, H. 5/6, 717 (1931).
- KORTZEBORN: Kongreßber. 54. Tagg dtsch. Ges. Chir. Aussprache über die Gerinnung. Arch. klin. Chir. **162**, 23 (1930).
- KOSDOBA, A.: Die blutstillenden Eigenschaften der Knochen-Blutmasse „Ssangos“. Sovet. Chir. **5**, Lief. 6, 276 (1933).
- KRASZEWSKI, W. u. L. LINDENFELD: Über blutgerinnungsfördernde Eigenschaften der Muttermilch. Klin. Wschr. **1935 I**, 863.
- KREINER, W.: Ein Fall von Hämophiloidie. Z. Chir. **239**, H. 11/12, 774 (1933).
- Natrium-Citratanwendung bei der Hämophilie. Klin. Wschr. **1933 II**, 1906.
- KRISTENSON, A.: Untersuchungen über die Elastizität des Fibrinkoagulums. Acta med. scand. (Stockh.) **77**, H. 4, 351 (1932).
- KRUMBHAAR, E. B.: John Conrad Otto and the recognition of haemophilia. Bull. Hopkins Hosp. **46**, 123 (1930).
- KUBANYI, A.: Blutgruppenuntersuchungen in einer hämophilen Familie. Klin. Wschr. **1926 I**, 321. (Bei SCHLÖSSMANN aufg.)
- Blutgruppenuntersuchungen an der hämophilen Familie Mampel zu Heidelberg. Klin. Wschr. **1927 II**, 1517. (Bei SCHLÖSSMANN aufg.)
- Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hämophilievererbung und Blutgruppencharakter. Klin. Wschr. **1931 I**, 597.
- Hämophile Familien in Ungarn. Verh. Ges. Ärzte Budapest, Mitt. vom 31. Jan. **1931**. Klin. Wschr. **1931 II**, 1973.

- KUGELMASS, I. N.: The management of hemorrhagic problems in infancy and childhood. *J. amer. med. Assoc.* **99**, Nr 11, 895 (1932).
- Mechanisme of hemophilia in infancy and in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 50 (1932).
- Clinical control of severe hemorrhagic states in childhood. *J. med. Soc. New Jersey* **31**, 683 (1934).
- LAEDERICH, L. et H. MAMOU: Hémophilie passagère avec hémarthrose et hématome musculaire au cours d'une infection grippale légère. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris* **47**, No 34, 1833 (1931).
- LANCE: Hämophile Arthropathien. *Zbl. inn. Med.* **56**, Nr 39, 790 (1935).
- LANDAU, A. i W. HEJMAN: Studja kliniczne nad skaza krwotoczna. *Polska Gaz. lek.* **11**, Nr 2, 32 (1932).
- LANG, E.: Die Hämophilie im Kanton Bern, in geographischer, erbbiologischer, klinischer und gerinnungsbiologischer Hinsicht. *Diss. Bern* 1936.
- LAWSON, G. B., W. P. JACKSON and J. E. GARDNER: A case of hemophilia treated by venesection. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1443 (1932).
- LEE, R. I. and P. D. WHITE: A clinical study of the coagulation time of blood. *Amer. J. med. Sci.* **145**, 495 (1913, April).
- LEE HILL, R. and B. KROKS: Volkmann's ischemic contracture in hemophilia. *Ann. Surg.* **103**, Nr 3, 444 (1936).
- LEHNDORFF, H.: Zur Prognose und Behandlung der Blutungsübel. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1329.
- LENGGENHAGER, K.: Neue Ergebnisse der Blutgerinnungsforschung. *Helvet. med. Acta* **1**, H. 5, 527 (1935).
- Das Wunder der spontanen Blutstillung. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 2067.
- LETULLE, R.: De l'utilité des examins biologiques pré- et postopératoires. Les syndromes hémorragiques: hémophilie, hémogénie. *Presse méd.* **42**, No 90, 1771 (1934).
- LEVIT, S. G. and N. N. MALKOVA: A new mutation in man. *Hemophilia-a. J. Hered.* **21**, Nr 2, 73 (1930).
- LEWISOHN, R.: Haematologic studies as a basis for determining the risk of post-operative haemorrhage in jaundice patients. *Ann. Surg.* **94**, 80 (1931).
- LINTON, R. L.: The relation of the blood fibrin to the haemorrhagic diathesis of obstructive jaundice. *Ann. Surg.* **96**, 394 (1932).
- LIVRAGA, P.: Influenza del sistema nervoso autonomo sulla coagulazione del sangue. *Arch. di Fisiol.* **30**, H. 2, 189 (1931/32).
- LLOPIS, F.: Zum Problem der Hämophilie und ihrer Behandlung. *Ther. Gegenw.* **71**, N. F. **32**, 142 (1930).
- LÖHR, W.: Die Verschiedenheit der Auswirkung gleichartiger bekannter Schäden auf den Knochen Jugendlicher und Erwachsener, gezeigt an Epiphysenstörungen nach Erfrierungen und bei der Hämophilie. *Zbl. Chir.* **1930**, Nr 1, 898. *Verh. dtsh. Ges. Chir.* **1929**.
- LORD, J. P.: Hemophilia with Volkmann syndrom. *J. amer. med. Assoc.* **78**, Nr 6, 406 (1926).
- LUNDBERG, E.: Iverkan av ovarialhormon pa blodets koagulationstid. (Über den Einfluß des Ovarialhormons auf die Gerinnungszeit des Blutes.) *Sv. Läkartidn.* **30**, Nr 5, 113 (1933).
- LYUBARSKAJA, T. E.: Familiäre Form von Hämophilie. *Vrač. Delo (russ.)* **16**, H. 12, 859 (1933).
- MACCIOTTA, G.: Episodio di favismo in bambino emofiliaco. *Pediatria* **44**, 1 (1936).
- MACFARLANE, R. G.: The treatment of haemophilic haemorrhage. *St. Bartholomeus Hosp. Rep.* **68**, 229 (1935).
- and B. BARNETT: The haemostatic possibilities of snake venom. *Lancet* **1934 II**, 985.
- MACKLIN, M. T.: Heredity in hemophilia. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 218 (1928).
- MAIER, W.: Die Vulnerabilität und Labilität der Capillaren bei Hämophilie. *Diss. Tübingen* 1931.
- MAIRANO, M. e St. TENEFF: Sul valore della transfusione del sangue nelle emorragie degli emofiliaci. *Bollettino e memorie della societa piemontese di chirurgia. Atti convegno Chir. nord ital.* **2**, No 11—12, 1280 (1932).

- MARCANTONI, F.: Observaciones sobre los efectos de las vitaminas en las diatesis hemorrágicas. *Arch. Med., Cir. y Especial.* **28**, No 5, 157 (1928).
- MARCOHADOUR, A. LE, A. BRETON et P. BOURNOVILLE: Hémophilie familiale. *Echo méd.* **35**, 89 (1931).
- MARICONDA, G.: Osservazioni intorno alla origine istiocitaria delle piastrine del sangue. *Arch. di Fisiol.* **32**, H. 3, 387 (1933).
- MARLOW, A.: The negative effect of the administration of liver in hemophilia. *Bull. Hopkins Hosp.* **49**, 49 (1931, Juli).
- MARR, W. L. and G. HERRMANN: Sporadic hemophilia with especial reference to successful therapy. *Texas State J. Med.* **30**, 494 (1934).
- MARSCHALL, J.: Hämophilie und Zahnextraktion. Diss. Halle-Wittenberg 1930.
- MAS y F. MAGRO: Nosología de las diatesis hemorrágicas. *El Siglo méd.* **85**, No 3984, 409.
- MASTI, C.: Purpura abdominal, tipo apendicular, en un hemofílico. *Semana méd.*, 16. Mai **1935**, 1445.
- MATAGNE, H.: L'arthropatie hémophilic. *Le Scalpel* **85**, No 5, 1568 (1932).
- MAURO, M.: Le artriti emofiliche. (Contributo allo studio patogenetico, clinico e terapeutico.) *Ann. ital. Chir.* **13** I, H. 5, 571 (1934).
- MILLS, C. A.: Blood clotting studies in hemophilia. *Amer. J. Physiol.* **67**, 632 (1926).
— The transmission of haemophilia. *J. amer. med. Assoc.* **94**, Nr 20, 1571 (1930).
— Hemophilia. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, Nr 9, 932 (1932).
- MINOT, G. R. and R. I. LEE: The blood platelets in hemophilia. *Arch. int. Med.* **18**, 474 (1916).
- MOHR, O. L.: Über Letalfaktoren mit Berücksichtigung ihres Verhaltens bei Haustieren und beim Menschen. *Z. Abstammungslehre* **41**, 92 (1926).
- MORAWITZ, P.: Hämorrhagische Diathesen. *Verh. dtsh. path. Ges.* 45. Tagg **1930**.
— Hämophilieprobleme. *Ther. Gegenw.* **71**, H. 1, 1 (1930).
— u. H. BRUGSCH: Blutkrankheiten (I. Nachtrag). *Klin. Fortbildg* **1** (Neue deutsche Klinik XI, Ergänzungsband I) (1933).
— — Grundsätzliches über Blutplättchenagglutination (Blutplättchenagglutinine). *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, H. 5/6, 657 (1933).
— u. R. JÜRGENS: Gibt es eine Thrombasthenie? *Münch. med. Wschr.* **1930** II, 2001.
— u. J. LOSSEN: Über Hämophilie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **94**, 110 (1908).
— — Untersuchungen an einem hereditären Bluter. *Verh. 25. Kongr. inn. Med. Wien* **1908**, 552.
- MULLI, K. u. FR. STANDENATH: Natr. citrat und Blutgerinnung. *Klin. Wschr.* **1933** I, 544.
- NAEGEL, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. *Lehrbuch der klinischen Hämatologie*, 5. Aufl. 1931.
- NÆSLUND, J.: Untersuchungen über den Fibrinogengehalt des Blutes bei Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse bei Haemophilia neonatorum temporaria. *Acta obstetr. scand. (Stockh.)* **14**, 143 (1934).
- NEUMANN, H. O.: Vitamin C-Therapie bei profusen Genitalblutungen infolge essentieller Thrombopenie. *Klin. Wschr.* **1936** I, 368.
- NICOLÒ, F. DE: Contributo clinico all'emofilia nell'infanzia. *Clin. pediatr.* **15**, H. 7, 538 (1933).
- NIEHANS, P.: Vorläufige Mitteilung zur Behandlung der Hämophilie. *Schweiz. med. Wschr.* **1930** I, 18.
- NOLF, P.: De quelques travaux récents sur la physiologie de la coagulation du sang. *Sang* **10**, H. 3, 257 (1936).
- NORTHROP, H. L.: Hemophilia. *Hahnemannian Monthly* **67**, 250 (1932).
- NOVAK, E.: The therapeutic use of estrogenic substances. *J. amer. med. Assoc.* **104**, Nr 20, 1815 (1935).
- NYGAARD, K. K.: Coagulability of blood plasma. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **7**, 544 (1932).
— Coagulability of blood plasma; remarks on technic of its determination. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **9**, 151 (1934).
- OCKIN, A. i L. NISCEVIC: Über Appendektomie bei Hämophilikern. *Nov. chir. Arch. (russ.)* **30**, 67.
- OGILVIE, A. G.: Haemorrhagic disease. *Clin. J.* **61**, 304, 318 (1932).
- OLSHAUSEN, W.: Zur Frage der Nateinawirkung bei Hämophilie. *Ther. Gegenw.* **71**, N. F. **32**, 331 (1930).

- OPITZ, H.: Die Bluterkrankheit. *Med. Welt* 7, Nr 24, 833 (1933).
 — W.: Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. *Handbuch der Kinderheilkunde*, 4. Aufl., Bd. 1. 1931.
- OREL, H.: Über die Vererbung der Bluterkrankheit. *Wien. klin. Wschr.* 1935 I, 852.
- PASCHKIS, K. u. A. SCHWONER: Untersuchungen über die erste Phase der Blutgerinnung. *Z. klin. Med.* 123, 784 (1933). *Zit. Klin. Wschr.* 1933 II, 1382.
- PASQUALLI, E.: Emofilia e retrazione ischemica di Volkmann. *Chir. Org. Movim.* 15, 465 u. f.
- PAYNE, W. W. and R. E. STEEN: Haemostatic therapy in haemophilia. *The Ir. J. med. Sci. Nov.* 1929, Nr 47, 718.
- PAZ, B.: Complicaciones de origen apendicular en un emofilico. *Prensa méd. argent.* 20, No 6, 349 (1933).
- PECK, S. M., M. L. CRIMMINS and L. A. ERF: Coagulating power of Bothrops atrox venom on hemophilic blood. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 32, Nr 9, 1525 (1935).
- PELZKAR, K.: Über den Einfluß von Kephalin und Heparin auf die Antikörperbildung. *Klin. Wschr.* 12, 1654 (1933).
- PERACCHIA, G. C.: Le artropatie emofiliache. *Arch. di Ortop.* 47, H. 2, 433 (1932).
- PETERSEN, O. H.: Das Blutergelenk und seine Beziehungen zu den deformierenden Gelenkerkrankungen. *Arch. klin. Chir.* 126, 456 (1923).
- PFENNINGER, H.: Der Stammbaum der Bluter von Wald mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppenzugehörigkeit. *Arch. Klaus-Stiftg* 9, H. 1, 49 (1934).
 — Zur Behandlung der Hämophilie mit A T 10. *Dtsch. Z. Chir.* 244, 242 (1935). *Zit. Klin. Wschr.* 1935 I, 870.
- PICKERING, J. W.: The recognition treatment and aetiology of haemophilia. *Lancet*, Juni 1929, 1239.
- PREROVSKY, K.: Hemofilie u zen. *Bratislav. lek. Listy* 11, H. 1, 26; H. 2, 57; H. 3, 97; H. 4, 145 (1931).
 — (Bratislava-Prefburg.) Hämophilie bei Frauen. *Zbl. inn. Med.* 53, Nr 47, 1517 (1932).
- PRIEST, W. M.: Epidural haemorrhage due to haemophilia, causing compression of the spinal cord. *Lancet* 1935 II, 1289.
- PRIMA, C.: Appendicitis gangraenosa bei einem Hämophilen. *Zbl. Chir.* 1931, Nr 34, 2152.
- PRIP BUUS, C. E.: Articular changes in hemophilia. *Acta radiol. (Stockh.)* 16, H. 4, Nr 92, 503.
- PURRIEL, P. y S. MARIZCURRENA: La Hemartrosis en las discrasias sanguineas. *Arch. uruguay. Med. y Especial.* 6, No 1, 582 (1935).
- QUICK, A. J.: The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J. of biol. Chem.* 109, 73 (1935).
 — M. STANLEY-BROWN and F. W. BANCROFT: A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Amer. J. med. Sci.* 190, Nr 4, 501 (1935).
- RAVDIN, I. S., C. RIEGEL and J. L. MORRISON: Coagulation of blood. 1. The comparative values of calcium and glucose as agents für decreasing the clotting time. *Ann. Surg.* 91, Nr 6, 801 (1930).
- RAVINA, A.: Traitement des hémorragies graves de l'hémophilie par l'extrait ovarin. *Presse méd.* 40, No 98, 1848 (1932).
 — Le traitement de l'hémophilie par l'extrait ovarien. *Presse méd.* 41, No 16, 315 (1933).
- RHEINDORF, G. u. E. WALTER: Über den Einfluß von blutstillenden Mitteln auf die Thrombozyten. *Z. exper. Med.* 87, 496 (1933). *Zit. Klin. Wschr.* 1933 II, 1382.
- RIEDER, W.: Kongreßber. 58. Tagg dtsch. Ges. Chir. Aussprache über A T 10. *Arch. klin. Chir.* 179, 29 (1934).
 — Klinische Erfahrungen mit A T 10. *Zbl. Chir.* 1934, Nr 43, 2482.
- RISAK, E.: Konstitution und hämorrhagische Diathesen. *Wien. klin. Wschr.* 1934 II, 1192.
 — Klinik und Therapie der hämorrhagischen Diathesen. *Wien. klin. Wschr.* 1935 I, 144.
 — Die Fibrinopenie. *Z. klin. Med.* 128, H. 1, 605 (1935).
- ROSKAM, J.: Contribution à l'étude de la rétraction des caillots fibrineux (première communication). *Bull. Acad. Méd. Belg.*, Sitzg 24. Sept. 1927, 617.
 — Le syndrome hémogénique. Signification, diagnostic et traitement. *Bruc. méd.* 14. Juli 1929, No 37.
 — Sur la nature de l'opsonisation. *Congr. internat. Microbiol.* Paris 1930.
 — Le mécanisme de l'hémostase spontanée et ses troubles. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, 28. Nov. 1931, 541—578.

- ROSKAM, J.: Le dépistage des saigneurs latents et des petits saigneurs. *Rev. belge Sci. méd.* **3**, No 5, 549 (1931).
- Les états hémorragipares de type homogénique. Pathogénie et traitement. *Le Scalpel, J. belge Sci. méd.*, 16. Juli **1932**, No 29, 3.
- Pathogénie du syndrome homogénique. *Nutrition* **3**, No 6, 647 (1933).
- Température et temps de saignement. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1245 (1933).
- La thérapeutique des hémorragies par le chaud et le froid est-elle justifiée? *Gaz. méd. France et Pays Langue franç.*, 1. Juni **1933**, No 11.
- Etude pharmacodynamique d'une série de médicaments hémostatiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 169 (1933).
- Adrénaline, éphédrine et temps de saignement moyen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 724 (1934).
- Médicaments hémostatiques et temps de saignement moyen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 333 (1934).
- Concentration en ions H et temps de saignement moyen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 335 (1934).
- Etude pharmacodynamique du gluconate calcique et d'un extrait de plaquettes par deux méthodes différentes de détermination du temps de saignement. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 635 (1934).
- Nouvelles considérations sur la thérapeutique hémostatique. *Echo méd. du Nord*, 25. Aug. 1934.
- Les états hémorragiques expérimentaux. Syndromes hémophilo-homogéniques et syndromes homogéniques par administration de liquoïde. *Sang* **8**, No 6, 605 (1934).
- Que Penser du traitement médical des hémorrhagies? *Brux. méd.* **1935**, No 19.
- et S. COMHAIRE: Lécithine, Céphaline et temps de saignement moyen. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 802 (1934).
- et C. LHOEST: Action de quelques médicaments sur la durée du temps de saignement. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1248 (1933).
- M.: Rôle des globulins (plaquettes de Bizzozero) en physiologie normale et pathologique. Réunion plénière tenue le 20. mai 1926 par la Société de biologie et ses filiales. Paris, Société de Biologie, 7 Rue de l'Ecole de Médecine, 1926.
- Le mécanisme de l'hémostase spontanée et ses troubles. *Bull. Acad. Méd. Belg.*, Sitzg 28. Nov. **1931**, 541.
- RUHRÁ, J.: John Conrad Otto, 1774—1844. A note on the history of hemophilia. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, Nr 6, 1335 (1934).
- RYPINS, E. L.: The Roentgen ray as an aid in the diagnosis of hemophilia. *Amer. J. Roentgenol.* **31**, Nr 5, 597 (1934).
- SACK, G.: Über die hämostyptische Wirkung der Pectine, insbesondere bei Hämophilie. *Klin. Wschr.* **1935** **11**, 1536.
- SAMSON-HIMMELSTJERNA, H. v.: The natura of hemophilia and its etiological treatment. *Med. J. a. Rec.* **124**, 329 (1926).
- Über die Beeinflußbarkeit der Hämophilie durch Ovarialhormone. *Zbl. Chir.* **60**, Nr 25, 1462 (1933).
- SANTI, M.: Su un caso di emofilia renale. *Rass. internaz. Clin.* **15**, No 22, 1245 (1934).
- SCHACHTER, M.: L'histoire de l'hémophilie: quelques précisions. *Bull. Soc. franç. Histoire Méd.*, Sitzg 14. Jan. **1933**, 101.
- (Aus Bukarest.) Quelques précisions concernant l'histoire de l'hémophilie. *Bull. méd.* **47**, 251 (1933, April).
- SCHERK, G.: Abdominelle Symptome bei einem Hämophilen. *Med. Klin.* **1930** **II**, 1227.
- SCHIAVO, E.: Sulla terapia ovarica dell'emofilia. *Policlinico* **41**, No 48, 1882 (1934).
- SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, 3. Aufl. 1932.
- SCHLÖSSMANN, H.: Blutgerinnung und spontaner Blutungsstillstand. *Arch. klin. Chir.* 54. Tagg dtsh. Ges. Chir. 1930. S. 25.
- Das Wesen und die ursächliche Behandlung der Hämophilie. *Zbl. Chir.* **58**, Nr 14, 859 (1931).
- Hämophilie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung als Erbkrankheit. *Arch. klin. Chir.* **183**, Kongreßber., 371 (1935).
- Die Hämophilie in ihrer Bedeutung als Erbkrankheit. *Chirurg* **7**, 332 (1935). — *Arch. klin. Chir.* **183**, Kongreßber., 365 (1935).

- SCHMID, M. B.: Referat über die hämorrhagische Diathese. Verh. dtsch. path. Ges. 25. Tagg Berlin, 3.—5. April 1930, Reg. 21, 25, 10f.
- SCHNEIDER, R.: Starextraktion bei einem Hämophilen. Klin. Mbl. Augenheilk. **91**, 365 (1933).
- SCHOEN, R.: Familiäre Teleangiektasie mit habituellem Nasenbluten. (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica Osler.) Dtsch. Arch. klin. Med. **166**, H. 3/4, 156 (1930).
- SCHRADER, H.: Zur Nateinabehandlung der Hämophilie. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 223.
- SCHRÖDER, C. H.: Beitrag zur Vererbung und Behandlung der Hämophilie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1281.
- SCHÜLKE, H.: Über Hämophilie bei Frauen. Diss. Bonn 1931.
- SCHÜRER, F.: Natr. citric.-Behandlung bei Blutungen Hämophiler. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1466.
- SCHULTZ, W.: Zur Kenntnis der Hämophilie bei männlichen und auch bei weiblichen Verwandten. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 310 (1930).
- SCOTT, F. H. and C. CHAMBERLAIN: Calcium and coagulation of blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, No 9, 1054 (1934, Juni).
- SÉDAN, J.: Iritis et hémophilie familiale. Annales d'Ocul. **168**, 264 (1931, April).
- Hémophile, ayant saigné 19 jours après extraction de cataracte, sans dommage pour le résultat visuel. Bull. Soc. Ophthalm. Paris, Juni **1933**, 411.
- SEDDONS, H. J.: Haemophilia as a cause of lesions in the nervous system. Brain **53 III**, 306 (1930).
- SERIO, F.: Analisi di due casi di emofilia. Riforma med. **48**, No 19, 699 (1932).
- SEYDERHELM, R.: Vitamine und Blut, ein Beitrag zur klinischen Bedeutung der Retikulo-cyten. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935.
- SHIH, H. E.: Volkmann's contracture with report of case. Nat. med. J. China **17**, 315 (1931).
- SIEMENS, H. W.: Gibt es eine Hemophilie beim Weibe? Arch. Gynäk. **124**, 375 (1925).
- SILVA, E. B. DE: Treatment of hemorrhage with theelin (female sex hormone in oil). Preliminary report. Illinois med. J. **69**, 81 (1936).
- SOLÉ, A.: Die Muttermilch als Blutstillungsmittel. Klin. Wschr. **1935 II**, 1354.
- Weitere Fälle von Blutstillung mit Muttermilch bei Hämophilie. Klin. Wschr. **1935 I**, 182.
- SOLIS-COHEN, L. et S. LEVINE: Bone and joint changes in hemophilia. Amer. J. Roentgenol. **31**, Nr 4, 487 (1934).
- SOLTOFF-JENSEN, A. M.: Follikulin ved blodninger hos haemophile. Ugeskr. Laeg. (dän.) **96**, 625 (1934).
- SFADOLINI, I.: L'origine delle piastrine come fenomeno olocrino negli istiotici endotelioidi degli organici emolinfatici. Arch. di Fisiol. **30**, H. 2, 241 (1931/32).
- SPOTO, J. S.: Treatment of hemophilia with ovarion extract-report of 2 cases. J. Florida med. Assoc. **20**, 9 (1933).
- SPANCANELLI, G.: Emogenia, emofilia ed emogenia-emofilia. Pediatria **41**, 812 (1933).
- Terapia dell'emofilia. Pediatria **41**, 939 (1933).
- STEPP, W. u. P. GYÖRGY: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin: Julius Springer 1927.
- STETSON, R. P., C. E. FORKNER, W. B. CHEW and L. RICH: Negative effect of prolonged administration of ovarion substances in hemophilia. J. amer. med. Assoc. **102**, Nr 14, 1122 (1934).
- STUBER, B.: Klinische Physiologie. Dritter (Schluß-) Teil. München: J. F. Bergmann 1931.
- u. R. HEIM: Über Fettsäuren und Blutgerinnung, zugleich eine chemische Erklärung des Gerinnungsvorganges. Münch. med. Wschr. **1914 II**, 1661.
- u. K. LANG: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- — Weitere Studien über die Pathogenese der Hämophilie. Z. klin. Med. **113**, 599 (1930).
- TAIT, J. and J. E. BURKE: Platelets and blood coagulation. Quart. J. exper. Physiol. **16**, 129 (1927).
- TANAKA, H.: Studies on the regulation of blood coagulation from the pharmacological point of view. II. On the influence of some sympathetic poisons on the blood coagulation. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **60**, 836 (1928). Ref. Ber. ges. Physiol. **47**, 272 (1929).
- Studies on the regulation of blood coagulation from the pharmacological point of view. III. On the influence of some parasympathetic poisons on the blood coagulation. Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.) **40**, 1103 (1928). Ref. Ber. ges. Physiol. **48**, 136 (1929).

- TANNENBERG, J. u. B. FISCHER-WASELS: Die Bedeutung der Blutcapillaren, S. 1518. Die Morphologie der Blutcapillaren, S. 1520. Die Diapeseblutung, S. 1654. Die spontane Blutstillung, S. 1663. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, II. Hälfte. 1927. Blutzirkulation.
- TARTTER, E.: Über Hämophilie. Diss. Heidelberg 1930.
- THOMAS, H. B.: Orthopedic findings in 98 cases. *J. Bone Surg.* **18**, 140 (1936).
- TOCANTINS, L. M.: Platelets and the spontaneous syneresis of blood clots. *Amer. J. Physiol.* **110**, Nr 2, 278 (1934).
- Platelets and the structure and Physical properties of blood clots. *Amer. J. Physiol.* **114**, Nr 3, 709 (1936).
- TRAUM, E., G. SCHAAFF u. H. LINDEN: Beitrag zur Frage der Konduktorenbestimmung in hämophilen Familien. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 111.
- TRAUNER: Blutstillung mit organischen Substanzen. *Klin. Wschr.* **14**, 37 (1935). Ver. Ärzte Steiermark, Juni 1934.
- TROUTT, J. M.: Unusual cases in military surgery. Case reports of congenital hypertrophic pyloric stenosis, and haemophilic infiltration of the tongue. *Mil. Surgeon* **69**, 422 (1931).
- TUREEN, L. L.: Note on ineffective use of theelin in a case of hemophilia. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 216 (1934).
- VALENTIN, B.: Fehldiagnosen bei Knochenschmerzen, Hämophilie, Tuberkulose, Ostitis fibrosa localisata Recklinghausen. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1386.
- VELASCO BLANCO, L. and M. ECHEGARAY: Sobre un caso de hemofilia en la infancia. *Arch. amer. de Med.* **9**, 94 (1933).
- VIALE, G.: Le funzioni della milza e del surrene in rapporto alle influenza dei salassi sulla coagulabilità del sangue. *Arch. di Fisiol.* **33**, H. 37, 592 (1934).
- VOGT, E.: Über die Behandlung gynäkologischer Blutungen mit Vitamin C. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 263.
- VOICU, I. u. A. VITALYOS: Consideratiuni asupra unui caz de Hemofilia congenitala grava la un nou nascut. *Cluj med. (rum.)* **12**, No 11, 583 (1931).
- VOIT, K. u. TH. PAUS: Tödliche Blutung ins paratracheale Gewebe bei Hämophili. *Z. Hals- usw. Heilk.* **32**, 473 (1933).
- WAGNER-BRENDLER, G.: Hämorrhagische Diathesen. Diss. Erlangen 1930.
- WALDORP, P. y G. ALVAREZ: Tratamiento de la hemofilia. Ensayo de la acción del rojocongo. Interpretación de sus resultados. *Semana méd.* **3**, 6 (1935).
- WEIL, P. E.: „Affection du sang“ Traitement des hémarthroses hémophiliques. *J. Méd. et Chir.* **101**, 457 (1930).
- Les interventions chirurgicales chez les hémophiles. *Presse méd.* **39**, No 54, 1020 (1931).
- Les arthropaties hémophiliques. Le rhumatisme hématique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **47**, No 30, 1665 (1931).
- La coagulation du sang chez les hémophiles. *Bull. méd.* **46**, 753 (1932).
- et M. GROSS: Les sels d'or rendent le sang incoagulable. *C. r. Soc. Biol. Paris* **108**, 293 (1931).
- WELCKER, E.: Hämophilie und Unfallverletzung. *Mtschr. Unfallheilk.* **42**, Nr 1, 593 (1935).
- WHITE, C. E.: Treatment of hemophilia with theelin. *J. Oklahoma med. Assoc.* **25**, 304 (1932, Juli).
- WIEMER, P.: Das Endothelsymptom. *Z. exper. Med.* **78**, H. 1/2, 229 (1931).
- WIGHTMAN, J. P.: Notes and family history of cases of haemophilia. *Lancet* **1894 I**, 535.
- WILLEBRAND, E. A. v. u. R. JÜRGENS: Über eine neue Bluterkrankheit: die konstitutionelle Thrombopathie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 414.
- WILSON, M. G.: A classical case of hemophilic arthritis. *Amer. J. Dis. Childr.* **18**, 127 (1919).
- WITTS, H. J.: The hereditary haemorrhagic diathesis. *Guy's Hosp. Rep.* **82**, Nr 1/4, 465 (1932).
- WÖHLISCH, E.: Fortschritte in der Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. I. Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 118—120, 161—164.
- Blutgerinnung. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. 2 (Ergänzung zu Bd. 4—6 des Hauptwerkes), 27 (1934).
- u. H. G. CLAMANN: Über den Nachweis der Strömungsdoppelbrechung an Fibrinogenlösungen. (XII. Mitt. über Blutgerinnung.) *Z. Biol.* **92**, H. 5, 462 (1932).
- u. W. DIEBOLD: Zur Reaktionskinetik der Thrombinwirkung. *Pflügers Arch.* **237**, H. 5, 599 (1936).

- WOLF, J. E.: Lungenblutungen im Hochgebirge. Praxis, Schweiz. Rdsch. Med., Febr. 1932, Nr 8, 25.
- WÖRNER, A.: Zur Behandlung der Hämophilie. Münch. med. Wschr. 1931 I, 664.
- WÖRNER, E.: Erfahrungen über die Behandlung der Hämophilie durch Nateina. Med. Klin. 1931 I, 708.
- WOSSNESSENSKY, W. P.: Ein Todesfall durch Verblutung infolge Hämophilie nach einer Magenresektion. Zbl. Chir. 1930, Nr 30, 1872.
- WRIGHT, A. E.: Haemophilia. Allbut's System of Medicine, Bd. 5, p. 918. London 1909.
- I. S. and A. LILIENFELD: Pharmacology and therapeutic properties of crystalline vitamin C (cevitamic acid) with especial reference to its effects on the capillary fragility. Arch. int. Med. 57, Nr 2, 241 (1936).
- WYLLIE, W. G. and R. W. B. ELLIS: The clinical interpretation of some haemorrhagic states. Arch. Dis. Childh. 6, Nr 36, 313 (1931).
- ZAVADIER, S.: Haemophilia. S. afric. med. J. 9, 789 (1935).
- ZÜNDEL, W.: Blutgruppenbestimmungen bei Blutkrankheiten. Diss. Berlin 1931.
- ZUNZ, E.: A propos des modifications de la coagulation du sang sous l'influence des médicaments. „Kosmos“ J. Soc. Polon. des Natur. „Kopernik“ 56, H. 3, 153 (1931).
- C. MENA-UGALDE et O. VESSELOVSKY: Contribution à l'étude de l'action du poly-anétholsulfonate sodique ou liquoide sur la coagulation sanguine. Sang 9, 1 (1935).
- et G. SANCHEZ DE LA CUESTA: Action de la thyroxine sur la coagulation du sang. C. r. Soc. Biol. Paris 112, 1547 (1933).
- et O. VESSELOVSKY: Contribution à l'étude de l'action de l'extrait parathyroïdine sur la coagulation sanguine. Arch. internat. Physiol. 42, H. 3, 12 (1936).

Die Erkenntnis des Wesens der hämorrhagischen Diathesen hat im letzten Dezennium durch die Verfeinerung und den weiteren Ausbau der Technik der Untersuchung der Gerinnungsfaktoren des Blutes und des Gefäßfaktors nebst einer eingehenden Berücksichtigung der Erbbiologie erhebliche Fortschritte zu verzeichnen.

Hämorrhagische Syndrome ungenügend charakterisiert und scheinbar ohne deutliche scharfe Abgrenzung wurden bald zu dieser bald zu jener Krankheitsgruppe gerechnet, zuweilen ein Übergang eines Syndromes in das andere vermutet und die Nomenklatur entsprechend gewählt, wie z. B. Pseudohämophilie, „syndrome hémophilo-hémogénique“ u. a. m., was noch mehr Verwirrung brachte.

Heute können verschiedene, scharf umschriebene Krankheitsgruppen in übersichtlicher Einteilung unterschieden werden. Typische, charakteristische Merkmale trennen sie voneinander und lassen weder eine Verwechslung noch Übergänge zu. Dies gilt vor allem für die hereditäre Hämophilie. Ihr Krankheitsbild ist sowohl in gerinnungsbiologischer als auch in erbbiologischer Hinsicht derart eindeutig charakterisiert, daß sie mit keiner anderen Krankheitsgruppe mit hämorrhagischen Syndromen verwechselt werden kann. Übergänge kommen nach unseren Erfahrungen auch nicht vor, sie können nicht vorkommen.

Eine andere Krankheitsgruppe, die symptomatisch scheinbar der Hämophilie nahesteht, jedoch gerinnungsbiologisch und erbbiologisch davon getrennt werden muß, ist diejenige der erblichen Thrombopathien, zu der nach JÜRGENS die hereditäre Thrombasthenie GLANZMANN's, die konstitutionelle Thrombopathie nach v. WILLEBRAND und JÜRGENS, der Typus NÄGELI, der Typus JÜRGENS gehören.

Eine weitere Krankheitsgruppe ist diejenige der Thrombopenien, der idiopathischen (essentiellen Thrombopenie) und der symptomatischen mit mannigfacher Ätiologie und endlich die hämorrhagischen Diathesen durch Gefäß-

alteration bedingt, darunter die RENDU-OSLERSche Krankheit (Status varicosus), die hier und da zu Verwechslungen mit der Hämophilie Anlaß gegeben hat, sich aber davon unterscheidet, daß die Plättchen funktionell normal sind, wie ich mich bei Vergleichsuntersuchungen mit Hämophilen überzeugen konnte, ferner ist die Gerinnungszeit normal und der Erbgang einfach dominant.

Die hereditäre Hämophilie stellt ein typisches Krankheitsbild dar, das in keinem Zusammenhang mit diesen Krankheitsgruppen steht und scharf davon zu trennen ist, auch Übergänge sind abzulehnen.

1. Die Pathologie der hämophilen Blutgerinnung.

a) Physiologie der Blutgerinnung.

Die Besprechung der Pathologie des hämophilen Blutes erfordert ein kurzes Eingehen auf die normale Physiologie der Blutgerinnung und deren klassische Theorien.

Bekanntlich hat ALEXANDER SCHMIDT im Jahre 1892 die Lehre der Blutgerinnung begründet, die in ihren Grundzügen heute noch gültig ist. HAMMARSTEN, PEKELHARING, MORAWITZ, FULD und SPIRO schlossen sich ihm an und bauten die Fermenttheorie weiter aus. Nach WÖHLISCH lassen sich die wichtigsten Punkte dieser klassischen Blutgerinnungstheorie in wenigen Sätzen zusammenfassen. Der Gerinnungsprozeß verläuft in zwei Phasen, die erste ist die Entstehung des Thrombins, des Fibrinfermentes aus seinen Vorstufen, die zweite die Umwandlung des im Plasma gelösten Fibrinogens in das unlösliche Fibrin unter Einwirkung des Thrombins. Es muß jedoch noch eine dritte Phase hinzugenommen werden und das ist die Zusammenziehung des gebildeten Fibrins und die gleichzeitig verlaufende Serumausscheidung. Ein abnormes Verhalten dieser Phase führt zu Störungen der Blutstillung.

Vorstufen des Thrombins sind nach der Fermenttheorie das im Plasma gelöste Thrombogen (Prothrombin, Serozym) und das Thrombozym (Thrombokinase, Cytozym, Thromboplastin "phospholipid of the nature of cephalin, HOWELLS tissue factor"), die in den Plättchen enthalten sind und endlich ionisiertes Calcium. Innerhalb des Gefäßsystemes bleibt das Blut flüssig, weil das intakte Gefäßendothel die Plättchen am Ankleben und Zerfallen und somit an der Abgabe des Thrombozyms verhindert. Verläßt das Blut das Gefäßsystem, so kommt es mit benetzbaren Flächen in Kontakt (mit den Geweben des Wundbettes, mit Glasgefäßwänden usw.) und es erfolgt die Abgabe des Thrombozyms aus den Plättchen. Thrombogen, Thrombozym und ionisiertes Calcium wirken aufeinander zur Bildung des aktiven Thrombins. Diese Bildung wird ferner noch dadurch begünstigt und verstärkt, daß von den zertrümmerten Gewebszellen des Wundbettes reichlich Thrombokinase (ich nenne diesen Gewebeerinnungstoff Thrombokinase im Gegensatz zum Thrombozym der Plättchen) an das ausströmende Blut abgegeben wird. Nach BORDET soll jedoch der Reaktion von Cytozym mit dem Serozym (Thrombogen) zunächst die Aktivierung des im Plasma gelösten Proserozyms zu Serozym vorangehen. Erst dann erfolgt die Thrombinbildung, worauf die zweite Phase der Umwandlung des flüssigen Fibrinogens in das feste Fibrin folgt. Nach vollendeter Gerinnung hört die Thrombinproduktion auf und das Thrombin wandelt sich nach WÖHLISCH sehr bald in eine unwirksame Stufe, in das Metathrombin um.

Diese Gerinnungslehre ist von BORDET und HOWELL, die sich besonders mit der Erforschung der ersten Phase befaßten, weiter ausgebaut worden, indem sie die chemische Natur und die Wirkungsweise der „gerinnungsaktiven Zellsubstanzen“, wie sie WÖHLISCH trefflich bezeichnet, eingehend studierten. Unter diesen nach WÖHLISCH in theoretischer Hinsicht nichts präjudizierenden Oberbegriff fallen die zymoplastischen Substanzen, das Thrombozym, Thrombo-kinase, Cytozym, Thromboplastin und Cephalin, je nach dem Spezialausdruck der einzelnen Forscher, sie sind mit dem Thrombin nicht identisch, sondern eine Vorstufe desselben und bilden mit dem im Plasma gelösten Thrombogen (Serozym, Prothrombin) bei Anwesenheit von ionisiertem Calcium das aktive Thrombin. Bei diesen wirksamen „gerinnungsaktiven Zellsubstanzen“ handelt es sich wie FREUND, ZAK, HOWELL und BORDET nachweisen konnten, um Lipoide, nach HOWELL um ein dem Lecithin nahestehendes Phosphatid, dem Cephalin. Sein Schüler GRATIA konnte feststellen, daß es sich dabei um eine Verbindung von 75% reinem Cephalin und 25% reinem Lecithin handelt. Die Gerinnungsaktivität dieses Phosphatides ist sehr beträchtlich, $\frac{1}{2000}$ mg scheint schon wirksam zu sein (ein Tropfen einer 7%igen Emulsion in tausendfacher Verdünnung). Auf den Wirkungsmechanismus dieser aktiven Lipoide einzutreten würde uns hier zu weit führen, wir verweisen deshalb auf die Arbeiten BORDETS und HOWELLS. FUCHS und v. FALKENHAUSEN suchten die Divergenzen dieser Autoren durch die Hypothese zu überbrücken, daß das aktive Lipoid eine doppelte Funktion besitze, die Neutralisation eines Antikörpers und die der eigentlichen Aktivierung des Thrombogens (Prothrombin, Serozym).

Über die Natur des im Plasma gelösten Thrombogens sind wir dagegen weniger orientiert, da es bisher nicht gelungen ist, diesen Körper rein darzustellen. Nach BORDET soll das Serozym, wie schon erwähnt, erst aus seiner nicht reaktionsfähigen Vorstufe, dem Proserozyzm, gebildet werden, die auch im strömenden Blute vorhanden ist. Er machte die Feststellung, daß die Aktivierung des Serozyms aus seiner Vorstufe schneller vor sich geht, wenn das Plasma oder die Blutflüssigkeit sich in Kontakt mit Glas befindet, während dies in paraffinierten Gefäßen nicht der Fall ist. Da nun beim Kontakt mit benetz- baren Flächen auch die Plättchen zerfallen zur Abgabe des Thrombozyms, kommt für die Entstehung des Thrombins somit diesem Kontakt eine doppelte Bedeutung zu. Zudem soll noch bei Gegenwart von Thrombozym die Um- wandlung des Proserozyms beschleunigt werden.

Erwähnt seien noch die Hypothesen von FUCHS und von v. FALKENHAUSEN, nach welchen das Prothrombin mit dem „Komplementmittelstück“ identisch sei und diejenigen, welche die Gerinnungsvorgänge durch kolloid-chemische Vorgänge zu erklären suchen (NOLF und HERRY, RETTGER, HEKMA, VINES, HERZFELD und KLINGER, MILLS, PICKERING, KLINKE. STUBER und LANG bringen außerdem die Blutgerinnung in Beziehung zur Blutglykolyse. Wir können hier nicht näher auf diese Hypothesen eintreten, sie erscheinen nicht geeignet, uns dem Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung näher zu bringen. Ich verweise auf die zusammenfassenden Darstellungen der Blutgerinnung von WÖHLISCH, HOWELL und ZUNZ, und der Hämophilie von SCHLÖSSMANN, wo diese Verhältnisse eingehend dargestellt sind. Soweit über die erste Phase des Gerinnungsprozesses.

In der zweiten Phase wird das flüssige Fibrinogen in das feste Fibrin umgewandelt durch die Einwirkung des Thrombins. Das Optimum der Einwirkung des Thrombins liegt nach WÖHLISCH bei ganz schwach saurer bis neutraler Reaktion (p_H 6,4—7,0). Auf der sauren Seite des Flockungsoptimums kann das Fibrinogen nach WÖHLISCH weder durch Hitze noch durch Thrombin zur Gerinnung gebracht werden. Nach MAYER, STÜBEL und HERMA, welche den Ablauf der Blutgerinnung im Ultramikroskop beobachtet haben, ist das erste Anzeichen der Gerinnung im Säugetierplasma bald nach Zerfall der Thrombocyten das Auftreten von Fibrin in deutlicher Nadelform. STÜBEL faßt diese Erscheinung als eine Krystallisation auf, was von HOWELL, DIESELHORST und FREUNDLICH abgelehnt wird. WÖHLISCH konnte beim gerinnenden Fibrinogen eine sehr deutliche Strömungsdoppelbrechung mit dem KUNDTschen Rotationsapparat nachweisen. Er nimmt infolgedessen an, daß dieser Eiweißkörper bereits im nativen Zustand aus fadenförmigen Molekülen besteht, die sich dann bei der Gerinnung zu größeren, ebenfalls fadenförmigen Komplexen zusammenlagern. Die Fähigkeit der Fibrinogenlösungen Fäden zu ziehen, dürfte nach WÖHLISCH vielleicht mit dieser Form des Moleküls zusammenhängen.

Nach WÖHLISCH ist der Kampf, ob das Thrombin auf die Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin als echtes Ferment wirke oder nicht, heute noch nicht entschieden. Legt man nun dem Fermentbegriff nach OPPENHEIMER die klassische Definition zugrunde „das Ferment ist ein Katalysator biologischer Herkunft“, so glaubt WÖHLISCH, daß keine der bisher über die Reaktion des Thrombins mit dem Fibrinogen bekannten Tatsachen die Katalysatornatur des Thrombins widerlegen. KLINKE und ELIAS haben mit einer nephelometrischen Methode die Reaktionskinetik der Gerinnung des Fibrinogens durch das Thrombin untersucht und gefunden, daß nur die Formel einer monomolekularen, also fermentativen, durch das Reaktionsprodukt selbst beschleunigten Reaktion dem tatsächlichen Verlauf des Vorganges diene. KLINKE und ELIAS haben ferner die Spontangerinnung des Fibrinogens nach WÖHLISCH (durch Reiben auf einer rauhen Tonschale, nachheriges Auflösen in 2%iger Kochsalzlösung und Zusatz von etwas physiologischer Kochsalzlösung) untersucht und gefunden, daß der Vorgang dieser Spontangerinnung sich völlig mit dem der Thrombingerinnung deckt, ein Befund, der nach ihrer Auffassung als weiterer Beweis für die Fermentnatur des Prozesses zu deuten ist. Nach WÖHLISCH ist dadurch seine früher geäußerte Arbeitshypothese bewiesen, daß das Thrombin ein streng spezifischer Katalysator des auch spontan ablaufenden Denaturierungsprozesses sei und daß die durch Thrombingerinnung und Spontangerinnung gewonnenen Fibrine identische Eiweißkörper seien.

Und nun zur dritten Phase der Gerinnung, der Retraktion des Fibrins und der gleichzeitig eintretenden Serumauspressung, die einige Zeit nach vollendeter Gerinnung beginnen. Bringt man das durch Venenpunktion gewonnene Blut in ein Zentrifugierröhrchen und überläßt man es der Gerinnung, dann kann man beobachten, wie sich das gebildete Koagulum allmählich zirkulär von der Wandung des Gefäßes entfernt, von derselben durch eine dünne Schicht hellgelben klaren Serums getrennt. Die Retraktion beginnt zuoberst am Gefäß und dehnt sich in abnehmendem Maße nach unten aus. Man bemerkt ferner, daß der oberste Teil des Koagulums sich ringförmig kontrahiert und auf etwa ein Drittel Durchmesser zusammenschrumpft. Hat das betreffende Blut eine

verlängerte Gerinnungszeit oder eine erhöhte Senkung, dann kann man beobachten, wie der oberste Teil des Koagulums als weißer oder gelber Thrombus beinahe frei von Erythrocyten dem roten Koagulum zipfelförmig aufsitzt und sich stärker kontrahiert. Die Erythrocyten haben sich vor dem Einsetzen der Gerinnung gesenkt und in der oberen Plasmaplättchenschicht ist dann das weiße Gerinnsel entstanden. Die Erythrocyten sind als Gerinnungsballast aufzufassen, sie werden in den Fibrinmaschen des Koagulums einbezogen (roter Thrombus) und verhindern durch ihre Masse die restlose Zusammenziehung des Fibrins. Entsteht dagegen das Gerinnsel im erythrocytenfreien Plasma (weißes Gerinnsel), dann kann sich das Fibrinnetz unbeschwert und auch stärker retrahieren. Dem entspricht die ringförmige Retraktion des zipfelförmigen obersten erythrocytenfreien oder -armen Gerinnselteiles. Sehr einleuchtend lassen sich die Verhältnisse darstellen, wenn man eine Probe Blut vor der Gerinnung kräftig zentrifugiert, vielleicht mit einem leichten Zusatz von 0,75%iger $MgSO_4$ -Lösung um die Gerinnung etwas zu verzögern, und die andere Probe sich selbst überläßt. In der erythrocytenfreien oberen Schicht der ersten Probe entsteht der weiße Thrombus, der sich kräftig retrahiert und sich viel dünner gestaltet als der rote Thrombus der zweiten Probe. Die Serumauspressung geht auch schneller und intensiver vor sich.

Von den meisten Autoren wird angenommen, daß die Retraktion des Gerinnsels durch die Thrombocyten bedingt ist, entfernt man sie aus dem Blute, dann bleibt die Retraktion aus, was zuerst von HAYEM nachgewiesen wurde. Seine Befunde sind von MOSEN, LE SOURD und PAGNIEZ u. a. bestätigt worden. Sie sind leicht nachzuprüfen. Zentrifugiert man aus Oxalatplasma die Plättchen vollkommen aus und recalcifiziert man das Plasma, dann bleibt die Retraktion des Gerinnsels aus, gibt man dem so behandelten Oxalatplasma die entnommenen Plättchen wieder zu, dann stellt sich die Retraktion ein. Nach LAMPERT und FUCHS handelt es sich bei der Retraktion um nichts anderes als um eine Synärese. Die Retraktion findet nur im plättchenhaltigen Plasma statt. Zusatz von Plättchenextrakt — also von rein chemischen Faktoren — ist ohne Wirkung. LAMPERT nimmt an, daß die Plättchenrümer als Kristallisations- oder Gerinnungszentren wirken und um diese sich die Fibrinadeln, denen ja von vornherein eine Richtungstendenz innewohnt, zusammenballen. Wahrscheinlich hängt die Ausbildung dieser Zentren auch damit zusammen, daß an diesen Plättchenrümmern die Konzentration des wirksamen Fermentes am größten ist.

KRISTENSON hat der Vene entnommenes Blut in 10 cm lange, 50 mm Durchmesser haltende, mit Olivenöl eingölte Glascapillaren verbracht und diese in Eiskühlung bei 2500—3000 Umdrehungen zentrifugiert. Nach 5' wurden einige Röhrchen der Zentrifuge entnommen und sich selbst überlassen, nach 30' die übrigen. Es zeigte sich, daß in der Plasmaschicht der ersten Röhrchen die Plättchen noch im Plasma suspendiert, während das Plasma der übrigen Röhrchen sozusagen plättchenfrei war. Die Gerinnsel der ersten Röhrchen zeigten gute Retraktion, diejenigen der übrigen Röhrchen wiesen dagegen keine solche auf. Ein klarer Beweis, daß die Thrombocyten die Retraktion des Gerinnsels auslösen. Zerstört man nun die Plättchenleiber, z. B. durch Auflösung in Aqua dest., dann ist der klare Extrakt wirkungslos in bezug auf die Retraktion des Gerinnsels. ARTHUS und CHAPIRO konnten auch diesen Befund erheben und erblickten in dem Einfluß der Thrombocyten auf die Retraktion eine

vitale Eigenschaft dieser Zellen. Nach längerem Stehenlassen der Plättchen bei Zimmertemperatur verschwinde diese Eigenschaft. Bei der vitalen Temperatur von 37—38° ist nach ARTHUS und CHAPIRO die Wirkung der unladierten Plättchen auf die Retraktion am stärksten, während sie bei 10° schon fast, bei 4° vollkommen auslöscht. OPITZ und SCHÖBER haben bei Thrombopenien gezeigt, daß bei Plättchenzahlen von unter 70000—100000 die Retraktion des Koagulums ganz mangelhaft bis fehlend ist, bei Zahlen unter 45000 bleibt sie vollständig aus (Irretraktilität). Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen scheinbar die Angaben GLANZMANNs, daß bei der Thrombasthenie die Retraktion des Gerinnsels mangelhaft ist oder fehlt, trotz normalen Plättchenzahlen. Er führt dies darauf zurück, daß bei diesen Fällen von Thrombasthenie das Retraktionszym der Plättchen fehlt oder defekt ist (A- oder Dysretraktozymie).

b) Pathologie der hämophilen Blutgerinnung.

Unter Gerinnungszeit versteht man den Zeitraum vom Moment der Entnahme des Blutes aus der Vene bis zur vollendeten Koagulumbildung, d. h. bis zum völligen Festwerden des Gerinnsels. Man kann die Gerinnungszeit in zwei Phasen einteilen, in eine erste von der Blutentnahme bis zum ersten Ausfallen der Fibrinfäden (Gerinnungsbeginn), die man Reaktionszeit nennt und in eine zweite von der ersten Fibrinausscheidung bis zu ihrer Vollendung (Gerinnungsende), der Gerinnungsdauer. Die Summe beider ist die Gerinnungszeit.

Die Gerinnungszeit ist bei der Hämophilie bekanntlich verlängert. Die Verlängerung kann mäßige bis enorme Werte erreichen, in den meisten Fällen ist sie stundenlang, wir haben Werte bis zu 7 gesehen, andere Autoren bis zu 10 und 12 Stunden nach unserer Methode gemessen. Die im Schrifttum außerordentlich divergierenden Angaben rühren davon her, daß man sich zur Bestimmung der Gerinnungszeit verschiedener Methoden bedient, namentlich der BÜRKERSchen, die viel kürzere Werte angibt.

Ich erachte meine Methode als exakter und Gerinnungsverzögerungen besser darstellend. Das Blut wird durch exakte Venenpunktion in der Ellenbeuge mittels der LUERSchen Glasspritze thrombokinasefrei entnommen und 10 Tropfen davon nach Wechsel des Ansatzes (kleine kurze Standardkanüle, um stets die gleiche Bluttröpfgröße zu erhalten und jede Beimischung von Gewebssaft zu vermeiden) in das hohl geschliffene Plättchen aus Jenenser Glas stets vom gleichen Hohlschliff praktiziert. Das Plättchen ruht auf einer angefeuchteten Gaze und das Ganze befindet sich in einer geschlossenen PETRI-Schale (feuchte Kammer!), um Austrocknungserscheinungen zu vermeiden. Die Ermittlung des Gerinnungsbeginnes durch Hindurchfahren mit kleinsten Glasfäden und der Fortschritte des Gerinnungsprozesses haben wir seit mehreren Jahren unterlassen, da wir die Erfahrung machen, daß die Gerinnungszeit durch diese Manöver verkürzt wird. Wir neigen das Glasplättchen von Zeit zu Zeit etwas und der Moment, in welchem das Plättchen aufrecht gestellt werden kann bei gut adhärentem Koagulum wird als Gerinnungsende notiert. Stets führen wir die Untersuchung doppelt aus, ein zweites in analoger Weise beschicktes Glasplättchen lassen wir unberührt in der PETRI-Schale stehen. Wir haben die Wahrnehmung machen können, daß die Gerinnungszeit hier etwas länger ist als im ersten, das von Zeit zu Zeit durch Neigung kontrolliert wird,

eine Bewegung, die offenbar genügt, um die Gerinnung zu beschleunigen. Die Untersuchung wird bei Zimmertemperatur ausgeführt. Zur Erreichung der Temperaturkonstanz haben HUGI und ich einen Thermostaten konstruiert, worin die Gerinnung bei $17,5^{\circ}$ vor sich geht. Das mit Blut beschickte Glasplättchen bleibt in der feuchten Kammer unberührt stehen, die Kontrolle wird von außen her durch eine entsprechende Einrichtung ausgeführt. Es können darin gleichzeitig bis zu 6 Proben untersucht werden. Gut bewährt hat sich unser Thermostat bei Gerinnungsuntersuchungen auf dem Jungfrauoch (3457 m ü. M.), man erreichte dadurch Temperatur- und Feuchtigkeitskonstanz.

Die Gerinnung des hämophilen Blutes geht außerordentlich träge vor sich. Es treten nur allmählich schollenartig Fibrin-klumpen auf, darüber helles Plasma und Blutflüssigkeit, endlich erst nach Stunden gelingt es, das hohlgeschliffene Gläschen bei gutklebendem Koagulum aufzustellen. Die Gerinnung ist beendet. Wir machten in allen Fällen die Beobachtung, daß das endlich entstandene Koagulum sich wie normales verhält, im hohlgeschliffenen Gläschen geprüft.

Die Koagulumbildung im Reagensgläschen gestaltet sich dagegen wie folgt: Da das Blut längere Zeit hindurch flüssig bleibt, senken sich zunächst die Erythrocyten und erst hernach setzt in der Regel die Gerinnung ein, und zwar in der obersten erythrocytenfreien aus Plasma und Thrombocyten bestehenden Schicht, es kommt somit zum weißen Thrombus und erst danach entsteht darunter das rote Koagulum. Das weiße Gerinnsel liegt dem roten gewissermaßen als Kappe auf und in ihm setzt auch, wie beim normalen beschrieben, zuerst die Retraktion ein, die ausgesprochener ist als beim roten. Schließlich retrahiert sich auch der rote Thrombus.

Beobachtet man die Entstehung und den weiteren Verlauf der Koagulumbildung des hämophilen Blutes in meinem „Retraktometer“ ($\frac{1}{2}$ cm Durchmesser haltendes Glasröhrchen von 1 ccm Inhalt, vor der Beschickung mit 1 ccm Blut mit Nujol glatt gemacht und sodann aufrecht gestellt, s. Abb. 1), so macht man einige interessante Wahrnehmungen. Infolge des sehr spät einsetzenden Gerinnungsbeginnes haben die Erythrocyten Zeit sich zu senken, so daß die bekannte Plasma-Plättchenschicht sich absondert. Hier setzt auch zuerst der Beginn der Gerinnung und später die nachfolgende Retraktion ein. Der Beginn der Fibrinausscheidung setzt nicht schlagartig ein, die ganze Blutflüssigkeit einnehmend, wie normalerweise bei Blutarten mit normaler Senkung, sondern es geht dieser Vorgang deutlich schichtweise vor sich. Stellt sich der Beginn der Fibrinausscheidung ein, bevor die Senkung vollendet ist, dann entsteht zuoberst ein schmaler roter Thrombus, der sich hierauf langsam retrahiert. Um diesen roten Kern herum setzt sich dann später eine neue Schicht von weißem erythrocytenfreiem Fibrin an, die sich später retrahiert und den roten kräftig retrahierten Thrombus in sich einschließt (s. Abb. 1). Inzwischen hat auch die

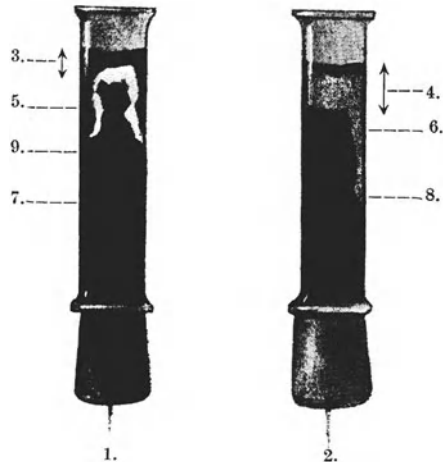


Abb. 1. Koagulumbildung im Retraktometer: 1. hämophile Koagulumbildung; 2. normale Koagulumbildung; 3. mangelhafte Retraktion, 3 bis 4 mm; 4. normale Retraktion, 6–8 mm; 5. zuerst entstandener und retrahierter roter Kern, von später ausgefallenem weißen Gerinnsel mantelförmig bedeckt; 6. hellrotes Gerinnsel, dem roten aufsitzend (aus Plättchen, Leukocyten und Erythrocyten bestehend); 7. rotes hämophiles Koagulum von „gesenkten“ Erythrocyten umschlossen; 8. rotes normales Koagulum, alle Erythrocyten einschließend, gut und gleichmäßig kontrahiert; 9. obere Grenze der gesenkten Erythrocytenschicht.

Gerinnung im unteren Teil der erythrocytenhaltigen Schicht begonnen, wo die Entstehung der Gerinnsel wegen Verdeckung durch dicke Erythrocytenmassen sich nicht beobachten läßt. Schließlich nach vielen Stunden, nach 10—24, ist die Gerinnung definitiv beendet. Zuerst hat man das an Länge oft variierende weiße Koagulum mit dem zuweilen darin eingeschlossenen roten Gerinnselkern, daran schließt sich das rote Koagulum nach unten an, bei anderen Fällen bildet sich kein roter Kern. Das Ganze retrahiert sich beinahe ebenso kräftig wie ein normales Koagulum, es löst sich auch von den Gefäßwänden und ist überall von Blutflüssigkeit umgeben, die jedoch Erythrocyten enthält und nicht nur aus Serum besteht, wie bei normalem Blut. Die Entfernung des oberen Endes des Koagulums vom Flüssigkeitsspiegel ist indessen meistens kürzer als normalerweise, so daß deren Messung nach unserer Methode eine kürzere Retraktion ergibt (2—4 mm gegenüber normal 6—8). Während nun ein normales Koagulum in einer Schicht klaren ausgepreßten Serums schwimmt, ist diese beim Hämophilen in der unteren Hälfte stark erythrocytenhaltig infolge ihrer Senkung vor Beginn der Gerinnung. Das Niveau der gemischten Schicht ist scharf getrennt von der oberen klaren Schicht.

Fassen wir unsere Beobachtungen in wenigen Worten zusammen, können wir den Vorgang der Koagulumbildung beim Hämophilen als eine fraktionierte Gerinnselbildung bezeichnen, schichtenweise entstehend, im Gegensatz zur schlagartig einsetzenden des normalen Blutes, wo die Fibrinausscheidung das ganze Blutvolumen auf einmal gleichmäßig einnimmt. Beim Hämophilen dagegen entsteht zunächst ein Koagulum, das sich retrahiert, gegen die Mitte des Gefäßes rückt, im Serum schwimmt und später mit neuen Schichten nachträglich entstehender Gerinnsel ringförmig überdeckt wird, die sich jeweils auch retrahieren, das erst gebildete Koagulum in sich schließend.

Wenn ich sage, daß das erste Koagulum „im Serum“ schwimmt, so ist dies nicht ganz richtig, indem das ausgepreßte Serum mit Plasma gemischt ist, darin ein Teil der Vorstufen, die sich noch nicht in Thrombin umgewandelt haben. Wir können uns diese Vorgänge folgendermaßen erklären: Infolge der äußerst trägen Thrombinbildung wandelt sich zunächst nur ein Teil des Fibrinogens zu Fibrin um, das sich jeweils retrahiert, dann bilden sich allmählich neue Mengen von Thrombin, neue Mengen von Fibrinogen werden dadurch in Fibrin umgewandelt und so wiederholt sich dieser Vorgang bis alle Vorstufen im Serum-Plasma bei der Thrombinbildung aufgebraucht sind. Dann erst ist die Gerinnung definitiv beendet. In paraffinierten Retraktometerröhrchen ist dies etwa nach 24 Stunden der Fall.

Es ist nun verständlich, daß ein derart fraktioniert entstehendes Koagulum gegenüber dem schlagartig entstandenen normalen in funktioneller Beziehung minderwertig sein muß. Sein Fibrinnetz ist nicht festgefügt wie das normale, die Schichtlamellen sind nicht fest genug verkittet, die Retraktion wirkt sich darin nicht genügend aus zu einem festen Verschuß des Gefäßdefektes (im Anschluß an den primären Plättchenpfropf, wie wir später noch ausführen werden). Es kann sich wohl eine momentane Blutstillung einstellen, sie ist jedoch nicht zuverlässig genug und nicht definitiv, die Blutung rezidiert nach einiger Zeit.

Noch ein anderer Faktor ist zur Erklärung dieser Neigung zu den Rezidivblutungen zu berücksichtigen, nämlich die Fibrinolyse.

SALKOWSKI (zit. FONIO) beobachtete zum erstenmal, daß Fibrin, in Chloroform stehen gelassen, nach einiger Zeit sich auflöste. Nach NOLP rührt die Autolyse des Fibrins von einem Ferment her, das dem Trypsin näher steht als dem Pepsin. Er nennt diesen Vorgang die Thrombolyse. Nach seiner Ansicht ist die hämostatische Rolle des Fibrins in einer Wunde nur vorübergehenden Charakters, da es sich nach einigen Tagen auflöst. DASTRE zeigte, daß sich die Thrombolyse auch in einem in vitro gebildeten Koagulum von aseptisch aufgefangenem Blut vollzieht. RULOT führt diesen Vorgang auf die Einwirkung eines proteolytischen von den Leukocyten stammenden Enzyms zurück. NOLP erklärt die Differenzen des thrombolytischen Prozesses zwischen verschiedenen Gerinnseln dadurch, daß im Serum

Antithrombolytine enthalten sind, welche die Autolyse hemmen, und, wenn in genügender Menge vorhanden, dieselbe überhaupt verhindern. Die Verdünnung des Serums unterdrückt ihre Wirkung. Je stärker man die Serummenge, die zu einer Fibrinogenlösung zugesetzt wird, verdünnt, desto schneller tritt die Autolyse ein. Bringt man zur gleichen Fibrinogenlösung unverdünntes Serum in größeren Mengen hinzu, dann bleibt die Autolyse aus.

So ist es verständlich, daß die äußerst langsame Thrombinbildung des hämophilen Blutes und die dadurch bedingte schichtweise Entstehung eines nicht fest gefügten Koagulums zu einer Begünstigung der Thrombolyse führen muß. Ich konnte bei einem kürzlich untersuchten Fall beobachten, daß die oberste Schicht, das weiße Gerinnsel, im Retraktionmeterröhrchen schneller der Autolyse anheim fiel, als dies normalerweise der Fall ist.

Es dürften demnach nach meiner Auffassung die beim Hämophilen häufig beobachteten Nachblutungen nebst dem mangelhaft aufgebauten Gerinnsel zum Teil auch auf die leicht eintretende Thrombolyse zurückgeführt werden. Dies ist namentlich bei nicht aseptischen Wunden der Fall, indem RULOT nachgewiesen hat, daß der Vorgang der Proteolyse um so energischer vor sich geht, je mehr das Gerinnsel Leukocyten enthält, und nach HASSE sich der geronnene Faserstoff durch Berührung mit Eiter zu einer blaßgelben klebrigen Flüssigkeit umwandelt. Diese Verhältnisse treffen ganz besonders zu bei Zahnblutungen, indem das in der Alveole gebildete Gerinnsel nicht nur der Infektion, sondern auch der Einwirkung des Speichels ausgesetzt ist, beides zweifellos thrombolytisch wirkende Faktoren.

Zum Schlusse sei noch bemerkt, daß die thrombometrischen Werte des hämophilen Gerinnsels sehr niedrig sind, die Zerreißbarkeit ist bedeutend erhöht, wir konnten letzthin Werte von 190 g erhalten, gegenüber 250 g bei Normalblut, was durch die abnorme Beschaffenheit des Koagulums zu erklären ist.

Nach unserer Auffassung läßt sich demnach die pathologische Gerinnung des hämophilen Blutes zusammenfassend folgendermaßen darstellen:

Im Vordergrund steht die verlängerte Gerinnungszeit, die stundenlang andauern kann. Diese Verzögerung betrifft ganz besonders die zwei ersten Phasen der Thrombinbildung, die nur allmählich fraktionsweise vor sich geht, und der Umwandlung des flüssigen Fibrinogens in das feste Fibrin, indem auch hier dieser Vorgang nur allmählich vorwärtsschreitet, parallel den jeweils gebildeten kleinen Thrombinmengen. Nach Entstehung des Gesamtthrombins aus seinen Vorstufen ist auch die Umwandlung der gesamten Menge an Fibrinogen in das Fibrin vollendet.

Infolge dieser fraktionierten Gerinnungsvorgänge in den zwei ersten Phasen ist auch die dritte Phase gestört: Die Retraktion und die Serumauspressung gehen auch stufenweise vor sich.

Die langandauernde verzögerte Thrombinbildung, wobei jeweils nur kleine Thrombinmengen im Plasma enthalten sind und das „verkittete“ Gerinnsel, das der normalen Straffheit und des normalen festen Zusammenhanges der Maschen des Fibrinnetzes entbehrt, erleichtern die nachfolgende Fibrinolyse. Beide Faktoren, die mangelhafte Koagulumbeschaffenheit und die erleichterte Fibrinolyse, begünstigen in hohem Maße das Eintreten der gefürchteten Nachblutungen. Auch SCHLÖSSMANN hat auf diese Verhältnisse aufmerksam gemacht, indem er die Minderwertigkeit der Gerinnselbildung und die Zerfallsneigung

und Schlawheit des Gerinnungsproduktes als zweites typisches Merkmal des hämophilen Blutes darstellt.

Zur Erklärung der gestörten Gerinnung des hämophilen Blutes sind schon mannigfache Theorien aufgestellt worden, die sich in der Hauptsache mit der Störung der Thrombinbildung befassen und deren Rekapitulierung sich hier nicht vermeiden läßt.

Vorerst die feststehenden von den meisten Autoren anerkannten Tatsachen.

1. Der Gehalt an Calcium ist normal (NOLF, HESS, SAHLI, KLINGER, NAEGELI, MORAWITZ).

2. Ebenfalls normal ist der Fibrinogengehalt. SAHLI fand Werte von 0,35 bis 0,66%. WÖHLISCH von 0,43%, HEYLAND 0,5%, OPITZ und ZWEIG 0,26 bis 0,32%, während der Fibrinogengehalt des normalen Blutes nach SCHLÖSSMANN zwischen 0,3 und 0,6% schwankt. Auch HOWELL hat normale Werte nachgewiesen.

3. Der Gehalt des hämophilen Blutes an antikoagulierenden Substanzen ist nicht erhöht. NOLF und HERRY, ADDIS, MINOT und LEE, HOWELL und EVANS haben nachgewiesen, daß der Gehalt an Antithrombin sich nicht wesentlich von dem des normalen Blutes unterscheidet. Nach HOWELL und EVANS ist ein Gehalt an Antithrombin sogar eher kleiner als beim Normalblut.

4. Die Zahl der Plättchen ist normal oder leicht vermehrt. Normale oder leicht vermehrte Zahlen fanden zuerst SAHLI und ich selbst, ein Befund, der in der Folge allgemeine Bestätigung fand.

5. Die Gerinnung des hämophilen Blutes wird beschleunigt durch Zufuhr von Gewebsextrakten (Thrombokinase), von normalen Plättchen (Thrombozym) oder von Normalplasma (Thrombogen und Thrombozym).

Die Divergenzen der Ansichten der verschiedenen Forscher bestehen in der Deutung der primären Ursache der Gerinnungsanomalie, und zwar sind fast durchwegs die Reaktionen in der ersten Phase Gegenstand lebhafter Erörterungen gewesen, insbesondere über die Bildung des Thrombins aus seinen Vorstufen.

Eine Reihe von Autoren bekennt sich zur *plasmatischen Theorie*, welche die Ursache der pathologischen hämophilen Blutgerinnung auf die im Plasma enthaltenen Vorstufen des Thrombins zurückführen zu müssen glauben. Es würde hier zu weit führen, auf alle diese Theorien einzugehen. Sie sind in den vortrefflichen Werken WÖHLISCHs und SCHLÖSSMANNs eingehend dargestellt, weshalb ich auf diese Autoren verweise. Es betrifft dies die Theorien oder Teilergebnisse in dieser Richtung von WEIL, KLINGER und HERZFELD, FEISSLY, FRANK und HARTMANN, MORAWITZ und LOSSEN, MILLS, PICKERING, ADDIS, NOLF und HERRY, CHRISTIE, LUKAS u. a. Besondere Beachtung hat die Theorie von FEISSLY erfahren, der angibt, daß das hämophile Blut seine Stabilität der Anwesenheit eines Körpers verdankt, der die Umwandlung des Proserozyms in das Serozym verzögert. Durch diese Annahme sucht FEISSLY auch die Minderwertigkeit der hämophilen Thrombocyten zu erklären, indem mit der Plättchensuspension stets auch adsorbiertes durch den Hemmungskörper unwirksam gemachtes Proserozym übertragen wird, während den normalen Plättchen normal wirkendes Proserozym adsorbiert ist. Das Erhitzen der hämophilen Plättchen auf 60° läßt ihre Minderwertigkeit verschwinden. Ich werde auf diese Verhältnisse später noch zurückkommen.

Eine völlig neue Hypothese hat LENGGENHAGER aufgestellt. Nach schriftlicher Mitteilung (die Arbeit erscheint demnächst) gerinnt das hämophile Blut langsamer, weil sein Prothrombokinin resistenter ist. Dieses Prothrombokinin ist wie beim normalen Menschen nicht in den Plättchen enthalten, sondern kommt als gelöster Eiweißkörper im Plasma vor. Die Resistenz dieses normalerweise die Gerinnung einleitenden Stoffes zeigt sich bei der Hämophilie nicht nur der Gerinnung gegenüber (Verzögerung des Gerinnungsvorganges), auch für adsorbierende Mittel wie Kaolin usw. verhält sich das hämophile Prothrombokinin weniger zugänglich. Dieses Prothrombokinin findet sich aber beim Hämophilen in durchaus normalen Mengen vor. Deswegen bildet der Hämophile annähernd normale Mengen Thrombin, nur sehr verzögert. Summiert man nach LENGGENHAGER die bei der Gerinnung zuvor entstehenden Thrombinmengen, ohne daß (wie im Normalserum) Thrombin unwirksam gemacht wird, dann erhält man beim Hämophilen nach einigen Stunden gleiche Thrombinbeträge wie beim Normalen. Ist einmal das erste Gerinnsel in dem hämophilen Blut gebildet, so dauert es sehr viel länger, bis das Blut total geronnen ist als beim Normalen, weil die katalytische Mehrbildung von Thrombin (durch die ersten Thrombinspuren) stark gehemmt ist. Auch dieses Phänomen ist Ausdruck der Resistenz des hämophilen Prothrombokinins. Nach LENGGENHAGER beruht ferner die längere Blutungsdauer größerer Wunden beim Hämophilen auf der schlechten katalytischen Thrombinnachlieferung des in der Wunde entstehenden Thrombins.

Eine ähnliche Theorie vertritt EAGLE, welcher die Ansicht vertritt, daß das Prothrombin des hämophilen Plasmas quantitativ sich normal verhält, jedoch nur mit Schwierigkeiten in Thrombin umgewandelt werde, die Umwandlung geht viel langsamer als normalerweise vor sich, jedoch sei die Menge des zuletzt gebildeten hämophilen Thrombins normal.

Die celluläre Theorie wurde von SAHLI 1910 aufgestellt, der nachwies, daß durch Zusatz von freien normalen Blutkörperchen die Gerinnung des hämophilen Blutes stark beschleunigt wurde, während der Zusatz von hämophilen Blutkörperchen zwar auch eine Beschleunigung der Gerinnung bewirkte, jedoch nur geringen Grades. Daraus schloß SAHLI, daß das hämophile Blut in der chemischen Beschaffenheit seiner geformten Bestandteile einen Defekt zeigt. Er ließ die Frage offen, welche geformte Bestandteile diesen Defekt zeigten. 1914 setzte ich diese Untersuchung fort, indem ich die Thrombocyten isolierte, hämophile und normale, und ihre Wirkung auf das hämophile Blut untersuchte.

(Methode: Zu 2 Teilen 14%iger $MgSO_4$ -Lösung 7 Teile Blut, zentrifugieren, dekantieren der Plasma I-Schicht, zentrifugieren 1 Stunde lang bis die Thrombocyten am Boden des Gefäßes, vollständiges Entleeren des $MgSO_4$ -Plasmas, auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung, Herstellen der Plättchenemulsion durch Hinzufügen von 1—2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.)

Zu hämophilem Blut hinzugesetzt (0,5 ccm Plättchenemulsion zu 10 Tropfen Blut im Jenenser Hohlschliff in feuchter Kammer) sind die hämophilen Plättchen viel weniger wirksam als normale. Die Zeitunterscheide sind derart abweichend, daß eine irrtümliche Beurteilung der Resultate vollkommen ausgeschlossen ist. Zu Normalblut hinzugesetzt ist dagegen kein Unterschied wahrnehmbar. Indessen spricht dieser Befund nicht gegen die funktionelle Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen, da ein Minimum an gerinnungserregenden Faktoren genügt, um die Gerinnungszeit des normalen Blutes zu beschleunigen. Wir werden später zeigen, daß die Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen auch gegenüber ungerinnbar gemachtem Normalplasma zum Ausdruck kommt. Neben den hämophilen Plättchen untersuchte ich vor Jahren auch die Wirkung thrombopenischer Plättchen und fand, daß sie sich normal verhalten, insofern sie in entsprechend großen Mengen hinzugefügt werden, was sich unter Berücksichtigung ihrer Zahl erreichen läßt. Basedowplättchen verhielten sich wie Normalplättchen.

MINOT und DENNY (1916) bestätigten meine Befunde, wobei MINOT zeigte, daß die Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen auch dann sich zeigte, wenn man sie in 75mal stärkerer Konzentration wie beim Normalblut hinzusetzte. Sie verkürzten dabei die Gerinnung von hämophilen Plasmen, jedoch nie auch nur in annähernd normaler Zeit, im Gegensatz zum Verhalten thrombopenischer Plättchen. Schon MINOT nahm damals an, daß die hämophilen Plättchen abnorm resistent seien, da ihre partielle Lösung in destilliertem Wasser wirksamer war als ihre Emulsion.

GLANZMANN bestätigte 1918 meine Befunde, wobei er nachwies, daß die thrombasthenischen Plättchen in ausgesprochenem Gegensatz zu den hämophilen die Gerinnung des Normalplasmas sogar stärker wie die normalen Plättchen beschleunigen, offenbar weil sie weniger resistent sind und leichter in Lösung gehen. Nebst MINOT und LEE (1915), OPITZ und ZWEIG (1921) bestätigte auch FEISSLY (1922—1923) meine Befunde, glaubte jedoch nachweisen zu können, daß durch wiederholte Waschungen der Plättchen der Unterschied zwischen hämophilen und normalen verschwinde. (Ich werde später zu dieser Auffassung Stellung nehmen.) WÖHLISCH (1923) bestätigte meine Befunde bei zwei Fällen von Hämophilie, bei einem dritten dagegen nicht.

Ich selbst habe diese Untersuchungen später bei geänderter Untersuchungstechnik weitergeführt. Anstatt des hämophilen Vollblutes wurde das hämophile Plasma I (plättchenhaltig) und in einigen Fällen das Plasma II als Testobjekt der Plättchenzusätze verwendet.

Das Plasma I erhält man durch Zentrifugieren des hämophilen Blutes in paraffiniertem Gefäße. Die obere Plasmaschicht wird sodann mit paraffinierter Pipette dekantiert, in ein paraffiniertes Reagensglas verbracht und in einer Thermosflasche bei $+1^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Das so aufbewahrte Plasma bleibt mindestens 12 Stunden lang ungeronnen, nach 24 Stunden treten zuweilen einzelne Gerinnsel auf, in diesem Falle ist das Plasma wegen seines Gehaltes an Thrombin als Indicator nicht mehr verwendbar.

Mein Assistent LANG hat meine Untersuchungen fortgesetzt und die von mir begonnene Zusammenstellung der hämophilen Stammbäume des Kantons Bern zu Ende geführt, deren Bluter und Konduktoren in meinem Laboratorium untersucht wurden. Einzelheiten sind in seiner Dissertation und in meinen Arbeiten über die hämophilen Stammbäume Loosli-Ryser, Wyss-Leuenberger und über den Graubündner Stammbaum Pool-Pool enthalten, sowie über den Basler sporadischen hämophilen Hunziker. In sämtlichen Fällen wurde die für Hämophilie typische stark verlängerte Gerinnungszeit und *in lückenloser Reihenfolge ausnahmslos eine ausgesprochene Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen gegenüber hämophilem Plasma nachgewiesen* (s. Tabelle 1). Diese Befunde wurden bei 20 Blutern erhoben, wozu noch 3 Fälle von WUHRMANN aus der Züricher medizinischen Klinik laut mündlicher Mitteilung kommen, und meine 3 Bluter aus dem Jahre 1914, bei welchen Vollblut als Testobjekt verwendet wurde.

Durch diese lückenlose Reihe des Nachweises der Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen dürfte dieser Befund als *typisch und feststehend für das hämophile Blut gelten*, so daß er zur Diagnosenstellung neben der verlängerten Gerinnungszeit in gerinnungsbiologischer Hinsicht zu fordern ist. Verlängerte Gerinnungszeiten finden sich auch bei anderen Anomalien der Gerinnung, ich erinnere an die Fibrinopenien, bei welchen die Gerinnung überhaupt völlig aufgehoben sein kann (RABE und SALOMON, OPITZ und FREY, JÜRGENS und

TRAUTWEIN) und an Störungen der Gerinnung bei einem Teil der cholämischen Zustände. Nach WUHRMANN, der einige Fälle von chronischem Ikterus untersuchte, scheinen laut mündlicher Mitteilung die Plättchen hier normalsuffizient zu sein. Ferner ist die Gerinnungszeit des Basedowblutes in den meisten Fällen verlängert, während die Plättchen sich in der Regel anscheinend normal verhalten.

Den Nachweis dieser Minderwertigkeit konnte ich auch durch eine andere Methode erbringen, indem ich an Stelle des hämophilen Plasmas durch $MgSO_4$ -Zusatz ungerinnbar gemachtes Normalplasma dazu verwendete. Als die zweckmäßigste Konzentration hat sich die 2%ige $MgSO_4$ -Lösung erwiesen, im Verhältnis 2 : 7 mit Blut vermischt. Ich verfüge bis jetzt nur über wenige Untersuchungsergebnisse, die aber alle eindeutig waren.

Ich verglich vor einiger Zeit die Plättchen eines Falles von RENDU-OSLERscher Krankheit mit hämophilen Plättchen und konnte nachweisen, daß am 2%igen $MgSO_4$ -Plasma geprüft die Minderwertigkeit auch deutlich zur Geltung kam, während die Plättchen des RENDU-OSLERschen Kranken sich völlig normal verhielten. Es sei bemerkt, daß bei dieser Untersuchung alle Gefäße und Pipetten sorgfältig paraffiniert sein müssen.

Zu 1,0 ccm $MgSO_4$ -Plasma 0,5 ccm Plättchenemulsion:

	Gerinnungsende
Bei Zusatz von hämophilen Plättchen	30'
„ „ „ RENDU-OSLER-Plättchen	5'
„ „ „ normalen Plättchen	5'

¹ Bei Lucien Ludy war die Blutentnahme fehlerhaft, infolge der Ankylose seines Ellenbogengelenkes konnte nur mit einer sehr langen, dünnen Kanüle die Vene punktiert werden, wobei ein kleines Hämatom entstand. Deshalb die verkürzte Gerinnungszeit des Plasmas. Die Gerinnungszeit des Gesamtblutes betrug jedoch 2 St. 55'. Das Verhalten der Plättchen war trotzdem typisch.

Tabelle 1. Zu hämophilem Plasma 1,0 ccm Plättchenemulsion 0,5 ccm (Hämophile und Normale).

	Gerinnungszeiten: Ende der Gerinnung		
	Hämophiles Plasma I ohne Zusatz	Hämophile Plättchen	Normale Plättchen
<i>Stammbaum Wyss-Leuenerger</i>			
Werner Moser, Bern . . .	73'	42'	17'
Hans Lehmann, Niederbipp	2 St.	60'	11'
Fritz Lehmann, Niederbipp	2 St.	72'	11'
Hans Lehmann, Burgdorf.	4 St. 22'	3 St.	46'
<i>Stammbaum Loosli-Ryser</i>			
Hans Ruch, Eriswil . . .	3 St. 30'	1 St. 30'	10'
Fritz Minder, Eriswil . . .	4 St.	2 St. 57'	30'
Max Jost, Mägenwil . . .	3 St. 45'	1 St. 15'	35'
<i>Stammbaum Karrer-Thut</i>			
Fritz Zulliger	1 St. 40'	1 St. 24'	88'
<i>Stammbaum von Aesch-Herren</i>			
Hans Herren, Bern . . .	5 St. 45'	3 St. 33'	2 St. 19'
Edi Herren, Bern	5 St. 15'	3 St. 15'	1 St. 55'
<i>Stammbaum Bessah-Raymond</i>			
Lucien Ludy ¹ , Avenches .	27'	14'	8'
<i>Stammbaum Woodtli-Stamm</i>			
Ernst Woodtli, Ittigen . .	12 St.	53'	30'
<i>Stammbaum Pool-Pool</i>			
Arno Gini, Castasegna . .	14 St.	1 St. 40'	17'
Mario Gini, Castasegna . .	—	1 St. 45'	17'
Jakob Neuhäusler, Münster	1 St. 30'	1 St. 15'	26'
<i>Sporadisch Hämophile</i>			
Hunziker, Basel	4 St. 30'	1 St. 40'	50'
Schwalm, Alfred, Bümpliz	2 St. 6'	1 St. 41'	52'
Steiner, Hans, Langenthal .	4 St. 27'	1 St. 53'	35'
<i>Latent Hämophile aus Stammbaum Wyss-Leuenerger</i>			
Fritz Lehmann, Burgdorf .	1 St. 30'	1 St. 20'	46'
Rud. Lehmann, Burgdorf .	1 St. 30'	1 St. 20'	46'

Auch bei einem anderen Bluter konnte nach dieser Methode die Minderwertigkeit nachgewiesen werden, wobei normale und Konduktorplättchen zum Vergleich herangezogen wurden:

	Gerinnungsende
Bei Zusatz von hämophil. Plättchen . . .	44'
„ „ normaler Plättchen	32'
„ „ von Konduktorplättchen . . .	28 $\frac{1}{2}$ '

Diese Methode bedarf indessen noch einer weiteren Nachprüfung und eines weiteren Ausbaues. Die Auffindung eines Standardplasmas wäre im Interesse einer exakteren Untersuchung wünschenswert. Dadurch würde die Untersuchungsmethodik der Hämophilie erheblich vereinfacht, weil es möglich wäre, das mit 14%iger $MgSO_4$ -Lösung vorschriftsmäßig gemischte hämophile Blut zur Untersuchung der Plättchen an eine Zentralstelle zu senden, so daß die Herstellung des hämophilen Plasmas jeweils in Wegfall käme.

Die Unterschiede der Gerinnungszeiten bei Normalplättchenzusatz zu hämophilem Plasma (s. Tabelle 1) scheinen mir eher durch Unterschiede der Wirkung der verwendeten Normalplättchen bedingt zu sein als durch das Verhalten des hämophilen Plasmas selbst, etwa im Sinne einer gestörten Reaktion der Vorstufen irgendwelcher Art. Ein zuverlässiges Standardplasma würde diese Frage entscheiden.

Eine Zählung der normalen Plättchen, um Plättchenemulsionen gleicher Konzentration zu erreichen, wäre wünschenswert, ebenfalls ihre vorgängige funktionelle Prüfung. Doch würden diese Postulate zu weit führen, praktisch wären sie kaum ausführbar. Da wir bis jetzt nur relative Vergleichswerte erstrebten, glaubten wir davon absehen zu müssen, um unsere Untersuchungen nicht allzusehr zu komplizieren.

Wie ist nun diese Inferiorität der Plättchen zu deuten? MINOT hat schon 1916 die These aufgestellt, daß die hämophilen Plättchen resistenter sind und die Thrombokinase schwerer und langsamer abgeben als die normalen Plättchen. Dies muß zu einer Verlangsamung des Gerinnungsprozesses führen. GLANZMANN vertritt 1918 die gleiche Ansicht. Ich habe vor einiger Zeit in einigen Fällen die Resistenz der hämophilen Plättchen durch steigende Zusätze von Aqua dest. geprüft und festgestellt, daß die vollständige Auflösung sich später einstellt als beim Kontrollversuch mit Normalplättchen.

Zu 0,5 ccm Plättchenemulsion wurde Aqua dest. in allmählich steigenden Mengen hinzugefügt. Bei Zusatz von 1,75 ccm hellte sich die Emulsion von Normalplättchen vollkommen auf, während dies bei hämophilen Plättchen erst bei Zusatz von 3,0 ccm eintrat.

Nach HOWELL und CEKADA sind die hämophilen Plättchen widerstandsfähiger als Normalplättchen. Ihre langsame Zersetzung ist die Ursache der verzögerten Gerinnung. HOWELL und CEKADA wiesen diese erhöhte Stabilität (Disintegration) auf zwei Arten nach: in paraffinierten und in nicht paraffinierten Gefäßen.

In den paraffinierten Gefäßen gerann normales Blut in 50', hämophiles nach 5 Stunden. In bestimmten Zeitintervallen wurden Ausstriche gemacht und nach JENNER gefärbt. Zuerst fand HOWELL im Normalblut bis zu 30' zahlreiche sich normal färbende Plättchen, später nur einzelne mehr, die übrigen waren agglutiniert und zeigten ausgesprochene Anzeichen des Zerfalles. Beim hämophilen Blut dagegen waren stets einzelne Plättchen vorhanden bis kurz vor der Gerinnung (5 Stunden), wenn auch in abnehmender Zahl.

Dieser Kontrast kam noch deutlicher zur Geltung, wenn nicht paraffinierte Gefäße verwendet wurden: Das Normalblut gerann hier in 7—10', das hämophile nach 2 Stunden. In den Ausstrichen des Normalblutes, die in Zeitintervallen von einer halben Minute ausgeführt wurden, fanden sich bis zu 3—4' einzelne Plättchen in abnehmender Zahl. Gruppen von agglutinierten Plättchen waren schon im Ausstrich $\frac{1}{2}$ Minute nach dem Verlassen des

Blutes aus der Spritze. Das Aussehen der einzelnen Plättchen in diesen Gruppen änderte sich rasch: der zuerst scharf abstechende hyaline Rand verschwand und die zentral gelegenen Granula nahmen an Intensität der Färbung zu. Kurz vor Einsetzen der Gerinnung setzte die Auflösung der zu Gruppen gehäuften Plättchen ein, es blieb nur da und dort etwas Detritus zurück.

Ganz anders beim hämophilen Blut. In den ersten Minuten zeigten die Ausstriche viele einzelne Plättchen oder Gruppen zu 2 oder 3. Später bildeten sich größere Häufchen und die einzelnen Plättchen wurden weniger zahlreich, sie konnten jedoch in den Ausstrichen bis zu 100' oder noch länger gefunden werden. Die oben beschriebenen Veränderungen der Plättchen entwickelten sich viel langsamer und erst gegen das Ende der Gerinnung wurden die Anzeichen des Zerfalles deutlicher. Die verlängerte Vitalität kommt in der HOWELLSchen Tabelle deutlich zum Ausdruck.

Ein zweiter Fall wies ähnliche Zahlen auf. HOWELL schließt daraus, daß die Agglutination und der Zerfall der hämophilen Plättchen langsamer vor sich gehe, und daß diese größere Stabilität möglicherweise die unmittelbare Ursache der verlängerten Gerinnungszeit sei.

GOVAERTS und GRATIA kamen auf anderen Wegen zum gleichen Schluß, daß die augenfälligste Eigentümlichkeit des hämophilen Blutes die abnorme Stabilität der Plättchen sei, in Übereinstimmung mit der Annahme ADDIS, WÖHLISCHS, HOWELLS und von mir. Sie zerfallen nicht wie beim normalen Blut rasch, sondern zu langsam und geben infolgedessen das Thrombozym verspätet ab. Führt man eine Zerstörung der Plättchen herbei, dann gerinnt das hämophile Blutplasma in normaler Zeit. Diese Lysis der Plättchen im Plasma erreichten GOVAERTS und GRATIA folgendermaßen:

1. durch Gefrierenlassen,
2. durch Kontakt mit Aqua dest.,
3. durch hypertonische Kochsalzlösung.

Unverändertes Plasma gerann nach 7 Stunden, bei -16°C gefroren und wieder aufgetaut nach 30'.

Durch langandauernde Zentrifugierung werden Plättchen und Plasma getrennt. Zu einem Teil der Plättchen wurde physiologische Kochsalzlösung, zum anderen Teil Aqua dest. und sodann die nötige NaCl-Menge gegeben, um die Isotonie herzustellen. Wieder zu dem Plasma hingesezt, gerann das Plasma mit dem ersten Zusatz nach 3 Stunden, mit dem zweiten Zusatz (Plättchen + Aqua dest.) nach 30'.

Setzt man zum hämophilen Plasma NaCl bis zur Konzentration von 4,5% und hernach 4 Vol. Aqua dest., dann stellt sich die Gerinnung nach 70' ein, statt nach 7 Stunden.

Trotz ihrer schönen Versuche sind GOVAERTS und GRATIA merkwürdigerweise der Ansicht, daß die außerordentliche Stabilität der hämophilen Plättchen nicht auf eine abnorme Konstitution dieser Gebilde zurückzuführen sei, weil sie sich zu Normalblut hinzugesetzt wie Normalplättchen verhalten, eine Ansicht, die nach unserer Auffassung nicht zu Recht besteht (s. S. 467).

Nach BIRCH C. LAFLEUR ist die Resistenz der hämophilen Plättchen gesteigert, zerstört man sie auf mechanischem Wege, dann gerinnt das hämophile Blut in normalen Zeiten. BIRCH zentrifugiert das hämophile Blut, dekantiert die Plasma I-Schicht, „zerstört“ die Plättchen im Mörser und setzt sodann dieses Plasma wieder zur Erythrocytenschicht. Gerinnung nach 17' anstatt nach 3 Stunden 25' (Plasma.)

Die Befunde der Minderwertigkeit der hämophilen Thrombocyten, die von einigen Autoren auf eine abnorme Stabilität oder Resistenz zurückgeführt werden, sprechen für die Annahme, daß die verzögerte Thrombinbildung mit einer abnorm verlangsamten Abgabe der Vorstufe in engstem Zusammenhang steht. Sie stimmen mit meinen Befunden einer erhöhten Resistenz der hämophilen Plättchen vollkommen überein.

Der Nachweis, daß hämophile Plättchen zum MgSO_4 -Plasma hinzugesetzt, auch hier die typische Minderwertigkeit zeigen, spricht dafür, daß der Grund

Nach der Blutentnahme	Plättchenzahlen
sofort	348000
5' später	320000
20' „	308000
35' „	200000
1 St. 20' „	195000
1 St. 39' „	81000
1 St. 47' „	80000
1 St. 54' „	65200
1 St. 59' „	14600

der fehlerhaften Reaktion der Vorstufen zur Thrombinbildung nicht bei der im hämophilen Plasma gelösten Vorstufe zu suchen ist (Thrombogen, Proserozym-Serozym, Prothrombin usw.), sondern bei der aus den Thrombocyten stammenden (Thrombozym, Cytozym, Thrombokinase, Thromboplastin usw.). FEISSLY erklärt nun die Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen dadurch, daß diesen Plättchen das durch einen Hemmungskörper geschädigte Proserozym adsorbiert sei, während den Normalplättchen das normal wirkende Proserozym anhafte. Durch die Erwärmung der Plättchensuspension auf 60° werden die hämophilen Plättchen durch Zerstörung des Proserozyms wieder wirksam gemacht. Nach FUJII verschwindet bei Erwärmen auf 60° der Unterschied der Wirkung zwischen hämophilen und normalen Plättchen.

Ich habe diese Verhältnisse einer Prüfung unterzogen und stellte fest, daß die Erwärmung der Plättchenemulsionen auf 60° ihre Wirkung auf das hämophile Plasma außerordentlich stark verzögert oder aufhebt. Das gleiche trifft aber auch bei den Normalplättchen zu. Zu diesen Untersuchungen wurde als Testobjekt neben hämophilem Plasma I (plättchenhaltig) auch Plasma II (plättchenfrei) verwendet, das langsamer als Plasma I gerinnt.

		Gerinnungsende
1. Bluter	Plasma I	nach 4 St. 30'
	Plasma II	„ 8 St.
2. Bluter	Plasma I	„ 2 St.
	Plasma II	„ 4 St. noch ungeronnen

Versuch 1.

zu 1,0 ccm hämophilem Plasma I, 1,0 Plättchenemulsion		
hämophile Plättchen		57'
normale Plättchen		5'
hämophile Plättchen	}	auf 60° erhitzt 5'
normale Plättchen		
		1 St. 15'

Versuch 2.

hämophiles Plasma II	8 St.	
zu 1,0 ccm hämophilem Plasma II		
hämophile Plättchen	1 St. 40'	
normale Plättchen	50'	
hämophile Plättchen	}	auf 60° erhitzt 5'
normale Plättchen		
		5 St.

Das hämophile Thrombin. Die Beantwortung der Frage, ob das aus seinen Vorstufen gebildete aktive Gerinnungsmittel, das Thrombin, bei der Hämophilie sich wie normales verhält oder nicht, wurde auf verschiedenen Wegen versucht. Schon 1914 prüfte ich die Wirkung des hämophilen Serums auf plättchenfreies hämophiles Plasma II bei einem ganz schweren Bluter. Ich fand damals eine mangelhafte Wirkung, eine ausgesprochene Unterlegenheit gegenüber Normalserum und schloß daraus, daß das hämophile Thrombin insuffizient sei. Diese Untersuchung, die nur an einem einzigen Falle ausgeführt wurde, unterzog ich später in einer Reihe von Untersuchungen einer eingehenden Nachprüfung, deren Resultat ich später besprechen werde.

MORAWITZ und LOSSEN fanden, daß ein hämophiles Serum gegen eine Fibrinogenlösung eine stärkere Wirkung ausübe als ein unter möglichst gleichen

Bedingungen gewonnenes normales Serum. WÖHLISCH fand eine starke Überlegenheit des hämophilen Serums mit Normalserum verglichen gegen ein Citratplasma als Reagens geprüft. (Beide Blutarten zu gleicher Zeit entnommen und einige Stunden bis zur völligen Gerinnung des Hämophilieblutes stehen gelassen.) Nach WÖHLISCH könnte jedoch eine scheinbare Überlegenheit des hämophilen Serums dadurch vorgetäuscht werden, daß in jedem Serum der Thrombiningehalt seinen höchsten Stand unmittelbar nach beendigter Gerinnung aufweist, um dann ziemlich schnell abzufallen (Umwandlung in Metathrombin). So sei für das Hämophilieserum bei der von WÖHLISCH angewandten Untersuchungstechnik die zeitliche Differenz zwischen beendigter Gerinnung und Untersuchung auf den Thrombiningehalt wegen der längeren Gerinnungszeit eine viel kleinere als für das Normalserum. Für die Richtigkeit der Deutung einer nur scheinbaren Überlegenheit des Hämophilieserums sprach nach WÖHLISCH bis zu einem gewissen Grade der Umstand, daß die Unterschiede in der Wirkung des Hämophilie- und des Normalserums um so kleiner wurden, je später nach der Blutentnahme die Gerinnungsversuche angestellt wurden.

Um diesem Einwand Rechnung zu tragen, wurden die Sera zu ungefähr gleichen Zeiten nach Beendigung der Gerinnung der betreffenden Blutsorte auf ihren Thrombiningehalt untersucht. In einem Falle waren die Werte gleichlautend, in einem anderen Falle dagegen war das hämophile Serum gegenüber dem normalen überlegen. FEISSLY, der hämophiles Serum gegen hämophiles Plasma auswertete, bestätigte diesen Befund. Nach WÖHLISCH kamen MILLS, PICKERING, FRANK und HARTMANN zu ähnlichen Ergebnissen. Auch nach SCHLÖSSMANN ist bei diesen Untersuchungen sorgfältig Rechnung zu tragen, daß normales und hämophiles Serum den Höhepunkt ihres Thrombinspiegels in ganz verschiedenen Zeiten nach der Blutentnahme erreichen. Bei Titrationsversuchen des im Serum vorhandenen Thrombins nach WOHLGEMUT fand OPITZ, daß das hämophile Serum etwas thrombinärmer war als ein Normalserum.

Indessen wird sich bei jeder Versuchsanordnung die Umwandlung des Thrombins in das unwirksame Metathrombin geltend machen. Denn nach Erreichung des Höhepunktes des Thrombinspiegels setzt die Metathrombinumwandlung ein, über deren zeitlichen Ablauf wir noch nicht genügend orientiert sind. Ich habe den Eindruck, daß sie bei den einzelnen Blutarten variiert, auch wissen wir nicht, ob sie beim hämophilen Thrombin sofort nach der Aktivierung der ersten Mengen ansetzt oder erst nach erfolgter Totalgerinnung.

Noch ein weiteres Kriterium kommt hinzu: das Serum bei nicht zentrifugiertem Koagulum ist ärmer an Thrombin, als das bei zentrifugiertem (Zentrifugieren des Koagulums mitsamt dem Serum nach erfolgter Retraktion und Serumauspressung). Ein Teil des Thrombins ist am Fibrin adsorbiert. Wir haben diese Verhältnisse bei beiden Serumarten geprüft und lassen hier die Befunde folgen.

Versuchsanordnung.

0,5 ccm Normalserum + 1,0 ccm Normalplasma I (durch die Zentrifugier-Unterkühlungsmethode gewonnen ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen).

Gerinnungsende

Serum (Koagulum nicht zentrifugiert) . . .	10'
Serum (Koagulum zentrifugiert)	8'

0,5 ccm hämophiles Serum + 1,0 ccm
hämophiles Plasma I.

Bluter	Hämophiles Plasma I	+ Hämophiles Serum (Koagulum nicht zentrifugiert)	+ Hämophiles Serum (Koagulum zentrifugiert)
W. Moser . . .	76'	27'	19'
E. Woodtli . .	25 St.	3 St. 12'	37'
F. Zulliger . .	47'	20'	14'
H. Lehmann .	4 St. 27'	12'	9'

Diese eindeutigen Befunde sprechen dafür, daß auch die Art der Retraktion des Fibringerinnsels zweifellos eine Rolle spielen muß beim Gehalt des Serums an Thrombin: Je stärker die Retraktion, desto größer der Thrombingehalt des betreffenden Serums und umgekehrt. Da die Erfahrung uns gezeigt hat, daß das

im unparaffinierten Gefäß der Gerinnung überlassene hämophile Blut sich äußerst verschieden verhalten kann, einmal kräftige Retraktion besonders am oberen Ende, ein anderes Mal unvollkommenere, auch je nachdem das Koagulum an der Glaswand klebt oder frühzeitig davon abrückt, wird man annehmen müssen, daß die Thrombinwerte auch dadurch beeinflußt werden. So ist es äußerst schwer, gleichmäßige Bedingungen bei diesen Untersuchungen zu schaffen. Einen Teil dieser Fehler eliminiert man dadurch, daß man das Blut sofort nach der Entnahme zentrifugiert zur Darstellung des Plasma I, und zwar das hämophile in paraffinierten Gefäßen, das Normalblut bei Unterkühlung und sodann die Plasmata in paraffinierten Röhrchen von genau dem gleichen Kaliber bei gleicher Temperatur stehen läßt. Nach erfolgter Totalgerinnung nochmalige Zentrifugierung zur Eliminierung des adsorbierten Thrombins aus dem Fibrinnetz. Aber auch dann macht sich die lang ausgedehnte fraktionierte Thrombinbildung beim hämophilen Blut geltend. Es wird kaum möglich sein, den Zeitpunkt zu bestimmen, in welchem das hämophile Serum den Höhepunkt des Thrombinspiegels erreicht, weil wir über Beginn und Verlauf der Metathrombinumwandlung nicht orientiert sind.

Unsere Untersuchungen über die Wirkung von normalem und hämophilem Thrombin auf das hämophile Plasma haben indessen gezeigt, daß das *hämophile Thrombin bedeutend wirksamer ist als die hämophilen Plättchen bei gleicher Versuchsanordnung*. Der Beginn der Gerinnungsbildung stellt sich in einem Teil der Fälle gleichzeitig mit dem Normalthrombinzusatz, in einem anderen etwas später ein, die Zeitunterschiede sind jedoch nicht bedeutend. Das Ende der Gerinnung dagegen ist in den meisten Fällen hinausgezögert. Wohl bildet sich ein deutliches Koagulum in der Mitte des Röhrchens, das sich gut retrahiert und im „Serum“ schwimmt. Allmählich gerinnt jedoch auch diese umgebende „Serumschicht“, die offenbar noch Fibrinogen und noch nicht aktiviertes Thrombozym enthält, sie retrahiert sich und preßt das Serum aus. Aus diesen Gründen ist die Fixierung des Gerinnungsendes bei vollständig eingetretener Gerinnung mit Schwierigkeiten verbunden.

Aus der Zusammenstellung der Resultate der untersuchten 14 Bluter geht hervor, daß je später nach der Blutentnahme man das Serum prüft, desto mehr die erhaltenen Werte sich den normalen nähern, bei einzelnen Fällen diese erreichen und in einem Falle sogar weit überschreiten. Verschiedene Schlüsse kann man aus diesem Verhalten ziehen: In den ersten Stunden ist die restlose Umwandlung der Vorstufen in das Thrombin noch nicht erfolgt, sie geht in fraktionierter Weise vor sich, so daß das ausgepreßte „Serum“ immer noch nicht aktiviertes Thrombozym enthält, die gebildeten Mengen Thrombins sind noch

ungenügend. Schließlich ist nach 24 Stunden die Thrombinaktivierung beendet und das ausgepreßte Serum enthält die volle Thrombinmenge. Bei einem Teil der Fälle jedoch, die noch zu niedrige Werte an Thrombingehalt aufweisen, ist ein Teil des Thrombins höchstwahrscheinlich noch dem Fibrin adsorbiert und kommt bei der Prüfung nicht zur Geltung, erst nach der Zentrifugierung tritt die volle Wirkung des Gesamtthrombins ein. Eine andere Erklärung der leichten Minderwertigkeit kann auch die Annahme sein, daß sich ein Teil des hämophilen Thrombins, namentlich des erstgebildeten, bereits in Metathrombin umgewandelt hat, und schließlich kann auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß nicht alle Thrombocyten zerfallen sind und ihr Thrombozym nicht abgegeben haben.

Eine weitere Beobachtung ist die, daß bei einigen Untersuchungen die Wirkung des normalen Thrombins nach 24 Stunden deutlich abnimmt, offenbar infolge der Umwandlung in Metathrombin, so bei Woodtli von 6' auf 50', bei den Brüdern Herren von 38' auf 1 St. 15', und bei Schwalm von 7' auf 33'. Bei anderen

hinwiederum konnte dieses Verhalten nicht beobachtet werden, so daß man daraus den Schluß ziehen muß, daß die Metathrombinkomponente sich ungleich verhielt. In 11 Fällen bewirkte das Normalserum prompte normale Gerinnung

Tabelle 2. Vergleichende Thrombinuntersuchungen.

	Gerinnungsende in Minuten Hämophiles Plasma		
	ohne Zusatz	+ hämophil Thrombin	+ normales Thrombin
<i>Stammbaum Wyss-Leuenerberger</i>			
Werner Moser, Bern . . .	76'	27'	8'
Hans Lehmann, Niederb.	2 St.	16'	9'
Fritz Lehmann, Niederb.	2 St.	16'	9'
Hans Lehmann, Burgdorf	4 St. 22'	27'	9'
nach 4 St.	55'	21'	3'
„ 14 St.	30'	18'	
„ 34 St.		7'	
<i>Stammbaum Loosli-Ryser</i>			
Fritz Minder, Eriswil (nicht paraffinierte Gefäße) . .	80'	5'	5'
Max Jost, Mägenwil . .	3 St. 45'	50'	20'
<i>Stammbaum Woodtli-Stamm</i>			
Ernst Woodtli, Ittigen			
nach 10 St.	12 St.	2 St. 32'	8'
„ 13 St.		25'	25'
„ 27 St.		20'	50'
<i>Stammbaum Karrer-Thut</i>			
Fritz Zulliger, Huttwil . .	46'	17'	12'
<i>Stammbaum v. Aesch-Schär</i>			
Hans Herren, Bern			
„ 9 St.	5 St. 45'	3 St. 43'	38'
„ 24 St.	5 St. 20'	1 St. 20'	35'
„ 34 St.	3 St. 05'	1 St. 18'	1 St. 15'
Edi Herren, Bern			
nach 9 St.	5 St. 45'	5 St. 43'	38'
„ 24 St.	5 St. 20'	3 St. 25'	35'
„ 34 St.	3 St. 05'	1 St. 30'	1 St. 15'
<i>Stammbaum Bessah-Raymond</i>			
Lucien Ludy, Avenches .	27'	15'	4'
<i>Sporadische Bluter</i>			
Hunziker, Basel (unparaffi- nierte Gefäße)	77'	41'	10,5'
Alfred Schwalm, Bümpliz			
nach 12 St.	2 St. 06'	1 St. 24'	7'
„ 24 St.	1 St. 57'	53'	33'
Hans Steiner, Herzogen- buchsee			
nach 12 St.	4 St. 20'	8'	7'
„ 24 St.	4 St. 27'	12'	7'
<i>Latente Bluter</i>			
Fritz, Lehmann, Burgdorf	4 St. 22'	9'	9'
Rudolf Lehmann, Burgdorf	4 St. 22'	9'	9'

des hämophilen Plasmas, in 3 Fällen dagegen entspricht die Beschleunigung nicht normalen Werten. Als Grund für dieses abnorme Verhalten kann einerseits angenommen werden, daß das betreffende Thrombin sich doch nicht normal verhielt, und andererseits dürfte auch daran gedacht werden, daß das hämophile Plasma möglicherweise einen Defekt aufwies, vielleicht Mangel an Thrombogen oder an Fibrinogen. Doch könnten auch technische Unzulänglichkeiten eine Rolle spielen, z. B. die Art der Paraffinierung.

Eine weitere Erklärung für die eigentümlichen Befunde bei den Brüdern Herren könnte aus der Hypothese C. FREYS abgeleitet werden, der auf Grund ausgedehnter Untersuchungen annimmt, daß das Fibrinogen als Derivat der intravasculär zerfallenden Blutplättchen aufzufassen ist. Nach FREY stellt das Fibrinogen die gröbste disperse Fraktion der Plasma-eiweiße dar. Er konnte bei Untersuchungen an zwölf kranken Menschen mit akuten und subakuten Infekten, sowie bei einigen Tierversuchen feststellen, daß zwischen Blutplättchen und dem Fibrinogen ein reziprokes Verhältnis bestehe, auf einen Infekt folgt nach einer kürzeren oder längeren Latenzzeit eine Verminderung der intravasculären Thrombocyten, auf diese negative Phase folgt sodann eine enorme Vermehrung dieser Gebilde, die positive Phase. Die Fibrinogenkurve zeigt dabei das umgekehrte Bild: Nach einem Latenzstadium folgt ein steiler Anstieg, dessen Maximum mit dem Minimum der Thrombocytenkurve zusammenfällt, die positive Phase, sodann folgt eine negative Phase, dessen Minimum mit dem Maximum des Thrombocytenanstieges zusammenfällt. Synchron mit dem Thrombocytenzerfall tritt eine quantitativ entsprechende Zunahme des Fibrinogens auf und umgekehrt.

So könnte man mit FREY annehmen, daß der Plättchenzerfall im Plasma I der Bluter Herren nur mangelhaft, kaum angedeutet ist, und dementsprechend nach FREY der Fibrinogengehalt noch zu klein, um eine ergiebige Gerinnung zu ermöglichen: daher die verlängerten Gerinnungszeiten bei Zusatz von hämophilem oder Normalthrombin. Indessen befriedigt diese Annahme nicht, da die enorm verlängerten Gerinnungszeiten auch bei Zusatz von normalen und hämophilen Thrombocyten bestehen. Nach unserer Ansicht bedürfen die sehr interessanten FREYSchen Befunde über die Abstammung des Fibrinogens von den Thrombocyten noch einer weiteren Nachprüfung.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die Prüfungsmethoden des Thrombins, dieser äußerst labilen Substanz, noch der Verbesserung und des weiteren Ausbaues bedürfen. Es ist vor allem auch hier ein Standardplasma als Test zu fordern und es sollte die Zeit des Höhepunktes des Thrombinspiegels des betreffenden Normalserums bestimmt werden können, um die Einwirkung der Metathrombinbildung bei der Untersuchung nach Möglichkeit zu umgehen. Noch schwieriger dürfte diesen Postulaten beim Hämophilen Genüge geleistet werden, auch weil die Vollendung der hämophilen Thrombinbildung bei den einzelnen Blutern offenbar stark divergiert.

Aus unseren Untersuchungen geht indessen hervor, daß das hämophile Thrombin die ausgesprochene Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen nicht aufweist, die bisherigen Resultate lassen vielmehr den Schluß zu, daß das hämophile Thrombin in seiner Wirkung dem normalen nahe kommt, in sicherem Gegensatz zur Wirkung der hämophilen Plättchen, deren enorme Unterschiede gegenüber Normalplättchen eine einwandfreie Deutung zulassen. Ob die Befunde verzögerter Wirkung gegenüber Normalthrombin am hämophilen Plasma geprüft, im Sinne eines Mangels an Thrombin, einer frühzeitigen Umwandlung in Metathrombin durch die viel zu langsame Thrombinbildung oder durch eine zu wenig intensive Abgabe des am Fibrin adsorbierten Thrombins aufzufassen ist, vermögen unsere nicht sehr zahlreichen Untersuchungen vorläufig nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Die bisherigen Untersuchungen von MORAWITZ und LOSSEN, WÖHLISCH, FEISSLY, MILLS, PICKERING und meine eigenen sprechen in Übereinstimmung mit SCHLÖSSMANN aber doch dafür, daß das *Thrombin beim Hämophilen in normalen oder annähernd normalen Mengen gebildet wird.*

Latente Hämophilie. Die Untersuchung der Brüder eines Bluters aus der Familie Lehmann in Burgdorf aus dem Bluterstamme Wyss-Leuenberger, Fritz und Rudolf, die nie irgendwelche klinische Erscheinungen von Hämophilie aufwiesen, ergab ein ausgesprochen hämophiles Verhalten des Blutes. Die Gerinnungszeit ist verlängert (1 St. 30'), der Zusatz ihrer Plättchen zum hämophilen Plasma des Bruders wies ausgesprochen verzögerte Werte auf im Sinne einer Minderwertigkeit, jedoch betrogen die Werte etwa nur die Hälfte der Hämophilen.

Plättchenzusätze zum hämophilen Plasma I

	Gerinnungsende
Hans (Bluter)	nach 4 St.
Fritz (latenter Bluter)	„ 1 St. 30'
Rudolf (latenter Bluter)	„ 1 St. 30'

Das Thrombin der latenten Bilder hingegen verhielt sich völlig normal:

Serumzusatz zu hämophilem Plasma I

	Gerinnungsende
Hans (Bluter)	nach 27'
Fritz (latenter Bluter)	„ 9'
Rudolf (latenter Bluter)	„ 9'
Normal	„ 9'

Offenbar war der Plättchenzerfall bei den latenten Blutern etwas weniger verzögert, so daß nach 1 St. 30' die Gerinnung vollständig zu Ende ging, im Gegensatz zum hämophilen Bruder (4 St.). Die Untersuchung eines Bruders des hämophilen Max Jost-Minder aus dem Stamme Loosli-Ryser dagegen ergab normale Verhältnisse, keine latente Hämophilie.

Die klinische Untersuchung der latent Hämophilen ergab völlig normale Verhältnisse, keine Andeutung irgendwelcher Blutungsneigung, keine Gelenkveränderungen. Der Nachweis der latenten Hämophilie in einem Bluterstammbaum ist sehr interessant, er scheint mir geeignet, gewisse Probleme der Vererbungsforschung der Hämophilie aufzuklären (s. S. 477—478 und 514). Wenn SCHLÖSSMANN 1935 die sporadische Hämophilie erbgenetisch als Ergebnis eines plötzlichen krankhaften Umschlages, einer sog. Mutation auffaßt, ihre Entstehungsursache jedoch wie die meisten anderen Mutationen beim Menschen als unbekannt angibt, so ist auch eine andere Erklärung für das plötzliche Auftreten eines einzelnen sporadischen Bluters in einer Familie ohne irgendwelche Erblichkeitsbeziehungen möglich, nämlich die Annahme einer durch Generationen hindurch weitervererbten latenten hämophilen Erbanlage (nur im Verhalten der Plättchen nachweisbar ohne klinische Erscheinungen), die dann unvermittelt bei einem einzelnen offenbar wird, so daß sich die Erbanlage hier auch klinisch auswirkt. Die Bestätigung oder Widerlegung dieser Auffassung ist nur durch konsequente Untersuchungen der Gerinnungsfaktoren, namentlich der Plättchen aller Mitglieder des betreffenden Bluterstammes möglich.

Das Auftreten einer latenten Hämophilie in einem Bluterstamme könnte als das Vorkommen eines labilen Gens aufgefaßt werden, ähnlich wie dies bei

gewissen Pflanzenvererbungen der Fall ist, das im Gegensatz zum Letalgen, welches die Lebensfähigkeit des Trägers gefährdet, ihn vor dem Auftreten von klinischen lebensgefährdenden hämophilen Symptomen schützt.

Die moderne Methodik der Gerinnungsforschung eröffnet neue Wege zur Lösung erbbiologischer Probleme, indem sie die Möglichkeit gibt, faßbare Werte (Plättchenfunktion) aufzustellen.

Die Untersuchung der Konduktoren.

Wie bei den Hämophilen haben LANG und ich alle Konduktoren der Berner Familien sowie des Stammes Pool-Pool aus Soglio unseren üblichen Gerinnungsuntersuchungen unterzogen, deren Resultate ich hier in drei Tabellen wiedergebe.

Tabelle 3.

	Gerinnungszeit
<i>Stammbaum Wyss-Leuenerger</i>	56'
Marie Moser Wyss	70'
<i>Stammbaum Bessah-Raymond</i>	
Margrit Plancherel	60'
	35'
	35'
<i>Stammbaum v. Aesch-Schär</i>	
Martha Herren-v. Aesch . . .	1 St. 25'
<i>Stammbaum Tschanz-Jost</i>	
Lina Ulli-Jakob	1 St. 09'
<i>Sporadische Bluter Schwalm</i>	
Frau Schwalm-Giauque . . .	1 St. 25'
<i>Sporadische Bluter Steiner</i>	
Klara Steiner.	1 St. 43'
	1 St. 53'
<i>Stammbaum Lienhard-Kohler</i>	
Berta Lienhard-Kohler . . .	53'
Karoline Kohler-Siegrist (Großmutter)	52'
<i>Stammbaum Loosli-Ryser</i>	
Frau Emma Jost-Minder (1934)	30'
(1936)	37'
<i>Stammbaum Pool-Pool</i>	
Maria Gini	50'
Alma Neuhäusler	47'

Untersucht wurden 11 Konduktoren, bei 4 waren die Werte der Gerinnungszeit stark verlängert, bei 6 nur mäßig, bei einem Falle fanden sich normale Werte vor. Aus der Verlängerung irgendwelche Schlüsse ziehen zu wollen, wäre im gegenwärtigen Moment unstatthaft, da wir über die normalen Werte der Gerinnungszeiten der Frau noch zu wenig orientiert sind. Hier spielen Rassenunterschiede eine nicht zu unterschätzende Rolle, Frauen mit lebhaftem Temperament weisen längere Gerinnungszeiten auf, Zustände von leichtem Hypothyreoidismus haben kürzere Gerinnungszeiten als solche mit hyperthyreotischen Symptomen. Ferner spielt der Zyklus der Geschlechtsfunktionen der Frau wahrscheinlich auch eine gewisse Rolle, Witterung und Barometerstand haben auch einen Einfluß auf die Gerinnungszeit (bei Föhn kürzere Gerinnungszeiten, bei Bise, Nordwind längere). Wir werden später

sehen, ob die Werte der Gerinnungszeiten mit der Blutungsneigung in Zusammenhang gebracht werden können oder nicht. Die Bestimmung der Gerinnungsvalenz und der Retraktivität ergaben bei zwei Konduktoren normale Werte der Thrombometrie, bei einer Frau niedrige, bei einer anderen hohe Werte. Ganz eindeutig dagegen sind die Resultate der Prüfung der Konduktorplättchenzusätze zu hämophilem Plasma.

Die Konduktorplättchen verhalten sich funktionell wie Normalplättchen, bei 4 Fällen sind sie sogar den normalen überlegen, in einem einzigen Fall sind sie weniger wirksam, bei einer dritten Prüfung desselben ist dieser Unterschied beinahe verschwunden (möglicherweise spielen hier zufällige Abweichungen der Technik eine Rolle, es ist aber auch möglich, daß die Plättchenzahlen von

Konduktor und Normalmensch stark abwichen). *Die Konduktorplättchen sind daher den normalen funktionell gleichwertig, es besteht keine hämophile Minderwertigkeit.* LANG und ich haben sodann auch die Thrombinwerte der Konduktoren geprüft und auch hier vollkommen normale Verhältnisse nachgewiesen.

Die Thrombinprüfung ergab bei den Konduktoren ausnahmslos normale Werte. Die beim hämophilen Thrombin nachgewiesenen niedrigeren Werte gegenüber Normalthrombin, die WÖHLISCH, SCHLÖSSMANN und ich auf die zu langsame Thrombinbildung zurückführen, fehlen hier vollkommen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Konduktorplättchen und das Konduktor-thrombin funktionell sich normal verhalten, *eine hämophile Anlage kann nicht nachgewiesen werden.*

Die Abweichung der Gerinnungszeiten, die jedoch nicht bei allen Konduktoren vorkommen, können, bis wir nicht über das Verhalten der Gerinnungszeit bei der Frau eingehender orientiert sind, noch nicht zur Beurteilung mit herangezogen werden. Nach v. DOMARUS ist die Gerinnungszeit der Konduktoren nicht verlängert, TRAUM, SCHAAFF und LINDEN fanden, daß

bei fraglichen Konduktoren und bei den nicht blutenden männlichen Angehörigen von Bluterfamilien die Gerinnungszeit etwa gleich groß war, während sie bei den sicheren Konduktoren eine Verlängerung nachwies.

SCHLÖSSMANN untersuchte 34 Konduktorfrauen in klinischer Beziehung, bei 13 davon führte er Blutgerinnungsprüfungen aus, wovon fünf ohne klinische Blutungszeichen waren. Nur zwei besaßen einen der Regel entsprechenden Gerinnungsablauf, alle übrigen wiesen Verzögerungen der Gerinnungszeit auf.

Tabelle 4.

	Hämophiles Plasma ohne Zusatz	Konduktorplättchen-zusatz	Normalplättchen-zusatz
Marie Moser-Wyss	63'	14'	17'
	73'	14'	17'
Margrit Plancherel	2 St. 15'	1 St. 28'	1 St. 28'
Martha Herren-v. Aesch	5 St. 45'	2 St. 19'	2 St. 19'
Lina Ulli-Jakob	2 St. 06'	20'	52'
Frau Schwalm-Giauque	2 St. 06'	06'	52'
Klara Steiner	4 St. 20'	1 St. 05'	32'
	4 St. 27'	42'	35'
	7 St. 32'	1 St. 10'	35'
Berta Lienhard-Kohler	35'	21'	21'
Karoline Siegrist-Kohler	35'	21'	21'
Emma Jost-Minder	3 St. 45'	33'	33'
Maria Gini	14 St.	17'	17'
Alma Neuhäusler	1 St. 14'	30'	26'

Tabelle 5.

	Gerinnungsende nach Minuten		
	hämophiles Plasma ohne Zusatz	Konduktor-thrombin	Normal-thrombin
Marie Moser-Wyss	76'	8'	8'
Margrit Plancherel	46'	9'	8'
Martha Herren-v. Aesch	5 St. 45'	37'	38'
	5 St. 20'	35'	35'
Lina Ulli-Jakob	2 St. 06'	11'	7'
Frau Schwalm-Giauque	2 St. 06'	05'	7'
Klara Steiner	4 St. 20'	7'	
		7'	
Berta Lienhard-Kohler	55'	3'	4'
		3'	3'
Karoline Siegrist-Kohler	55'	3'	4'
		3'	3'
Emma Jost-Minder	3 St. 45'	17'	17'
Maria Gini	2 St. 30'	13'	13'
Alma Neuhäusler	1 St. 30'	13'	13'

SCHLÖSSMANN betont, daß diese Gerinnungsstörungen auf zeitlichem Gebiet liegen, und zwar nicht so sehr in einer Verzögerung des Gerinnungsbeginnes als in einer Verlangsamung der Gerinnungsdauer und des Gerinnungsendes. Gerade das letztere scheint für die Gerinnungsabweichung der Konduktoren besonders charakteristisch zu sein, dem Verhalten mancher männlicher Hämophilen entsprechend. Nach SCHLÖSSMANN scheint es nun, daß auch das Gerinnungsprodukt der Konduktoren mit dem des hämophilen Blutes Ähnlichkeit aufweisen kann. Sowohl die zeitlichen als auch die qualitativen Änderungen der Blutgerinnung sollen am deutlichsten ausgeprägt bei solchen Konduktoren sein, die gleichzeitig mit äußerer Blutungsneigung behaftet sind. Auf diesen Zusammenhang werden wir bei der Besprechung der Klinik der Hämophilie noch zurückkommen. Wir haben es hier vorgezogen, die gerinnungsbiologischen Verhältnisse zunächst völlig unabhängig vom klinischen Verhalten zu beurteilen und erst bei dessen Besprechung ihre wechselseitigen Beziehungen zu erörtern. Dadurch wird uns, wie ich glaube, die Erklärung mancher Symptome der Bluterkrankheit besonders erleichtert.

Zusammenfassung der gerinnungsbiologischen Untersuchungen.

Fassen wir zum Schlusse die Untersuchungsbefunde sämtlicher Prüfungen der Plättchen und Thrombine der Hämophilen, latent Hämophilen und der Konduktoren gegenüber Normalen mit hämophilem Plasma I als Test zusammen, ergibt sich folgendes:

1. Die hämophilen Plättchen weisen bei allen untersuchten Blutern ausnahmslos in lückenloser Reihenfolge eine ausgesprochene Minderwertigkeit auf, die auch gegenüber $MgSO_4$ -Plasma zum Ausdruck kommt.

2. Das hämophile Thrombin weist diesen Grad der Minderwertigkeit nicht auf. Die für die Hämophilie typische, langausgezogene fraktionierte Aktivierung des Thrombins aus seinen Vorstufen erschwert diese Untersuchungen und die Deutung der Resultate außerordentlich, weil der Höhepunkt des hämophilen Thrombinspiegels nicht erfaßt werden kann und die Umwandlung sowohl des hämophilen als des Normalthrombins in das unwirksame Metathrombin der Kontrolle entgeht. Die nach 12—34 Stunden nach der Blutentnahme vorgenommenen Prüfungen lassen jedoch den Schluß zu, daß das hämophile Thrombin in normalen oder annähernd normalen Mengen gebildet wird.

3. Zwei Fälle von latenter Hämophilie wiesen eine stark verzögerte Gerinnungszeit und eine ausgesprochene Minderwertigkeit der Plättchen auf, jedoch in geringerem Grade als beim hämophilen Bruder, dagegen verhielt sich das Thrombin vollkommen normal.

4. Die Konduktorplättchen und das Konduktorthrombin sind funktionell vollkommen normal. Die Prüfung gegenüber $MgSO_4$ -Plasma stimmt damit überein.

5. Der Nachweis, daß die Thrombine von Normalen, von Konduktoren, der latent Hämophilen das hämophile Plasma I in normalen Zeiten zur Gerinnung bringen, lassen den Schluß zu, daß die Störungen der hämophilen Blutgerinnung in der ersten Phase zu suchen sind, in Bestätigung der bisherigen Annahme der meisten Autoren. Die Störungen der zweiten Phase bei der Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin und die von mir benannte „verkittete Gerinnselbildung“ sind eine Folge der langausgedehnten fraktionierten Aktivierung des

hämophilen Thrombins aus seinen Vorstufen, die nur eine schichtweise, zeitlich getrennte Fibrinausscheidung zuläßt.

6. Die in allen bisher untersuchten Fällen ausnahmslos nachgewiesene Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen läßt den Schluß zu, daß die Störung der Aktivierung des hämophilen Thrombins im abnormen Verhalten der Thrombocyten zu suchen ist.

Somit dürfte meiner Ansicht nach die celluläre Theorie bei der Erklärung der Gerinnungsstörung der Hämophilie zu Recht bestehen.

Weitere Theorien und neuere Befunde.

STUBER und LANG, deren Gerinnungstheorie schon eingangs erwähnt ist, sehen das Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung in einer Hemmung der Blutglykolyse, die sie mit Wahrscheinlichkeit auf eine Störung des Fluorstoffwechsels zurückführen zu müssen glauben. In 4 Fällen von Hämophilie fanden die Autoren eine Erhöhung des Fluorgehaltes des Blutes (2,9, 3,9, 0,8 und 2,2 mg-%). Die Stabilität der Thrombocyten führen STUBER und LANG auf die hohe negative elektrische Ladung zurück, wobei nach ihrer Ansicht die Fluoride unter anderem die elektrische Ladung erhöhen. HOFF und MAY konnten bei einem Hämophilen nur minimale Spuren Fluor nachweisen, die geringer waren, als daß sie durch die Methode STEIGERS zahlenmäßig zu erfassen gewesen wären, so daß ein Wert von Null angesetzt werden mußte. BRANDES fand, daß das hämophile Blut in seinem Fluorgehalt sich nicht von dem normalen unterscheidet, auch FEISSLY, FRIED und OEHLI, dazu noch FUJII fanden bei ihren Blutern keine erhöhten Fluormengen. CASTEX konnte keinen Zusammenhang zwischen Glucose und Gerinnung beim Hämophilen konstatieren.

Nach MORAWITZ und BRUGSCH führt ein Teil der Forscher die Plättchenverklumpung auf elektrochemische, ein anderer Teil auf kolloidchemische Vorgänge zurück. Nach der elektrochemischen Theorie besitzen die Blutplättchen eine negativ elektrische Ladung, deren Größe von verschiedenen Faktoren abhängt, von der H-Ionenkonzentration des Blutplasmas und der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper. Das Überwiegen der niedrig dispersen Phasen vermindert die elektrische Ladung und erhöht die Agglutinationsfähigkeit der Plättchen. Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern, aber auch chemische Schädigungen mannigfacher Art begünstigen die Agglutination der Plättchen oder rufen sie hervor.

Nach der kolloidchemischen Vorstellung hat nach ROSKAM jedes Blutplättchen an seiner Oberfläche eine dünne Schicht von Plasmakolloiden adsorbiert. Diese „plasmatische Atmosphäre“ ist es, nicht das Plättchen selbst, die eine Zusammenhaltung dieser Elemente bedingt, wenn eine „opsonisierte“, d. h. eine als Fremdkörper wirkende oder benetzbare Oberfläche mit plättchenhaltigem Blute in Beziehung kommt.

Nach MORAWITZ und BRUGSCH wird man in der Agglutination eine Erscheinung sehen, die durch physikalisch-chemische Vorgänge von allgemeinsten Bedeutung beherrscht wird und daher keine Ausnahme duldet, vorausgesetzt, daß die Plättchen selbst in genügender Zahl vorhanden und nicht funktionell minderwertig sind. Sie vertreten die Ansicht, daß der Vorgang der Plättchenagglutination nicht allein durch allgemeine elektrochemische oder kolloid-

chemische Gesetzmäßigkeiten erklärbar sei, sondern daß vielmehr spezifische Kräfte dabei beteiligt sind, die sie einstweilen als Plättchenagglutinine bezeichnen.

Die klassische Hämophilie zeigt nach MORAWITZ und BRUGSCH keine Besonderheiten, im Gegensatz zur Thrombasthenie, deren Blutplättchen die Eigenschaft fehle, in Gegenwart benetzbarer Fremdkörper zu agglutinieren. Diese mangelhafte Agglutination fassen sie nicht als ein celluläres, sondern als ein plasmatisches Phänomen auf. Die verzögerte Thrombinbildung sei bei der Hämophilie die einzige Anomalie, die nachweisbar ist.

Nach EAGLE sind die hämophilen Plättchen in Übereinstimmung mit unseren Befunden außerordentlich stabil. Fügt man zum plättchenfreien normalen oder hämophilen Plasma zunehmende Mengen von Plättchensuspensionen, so ist die Gerinnung des normalen Plasmas schneller als beim hämophilen Plasma. Da nach EAGLE die einzig bekannte Funktion der Plättchen die Beschleunigung der Thrombinbildung ist, schließt er aus diesen Befunden, daß die Unterlegenheit des hämophilen Plasmas im verzögerten Freiwerden des Thrombins besteht. Das hämophile Prothrombin werde viel langsamer in Thrombin umgewandelt als das normale. Nach EAGLE ist die aus dem hämophilen Plasma gebildete Thrombinmenge viel geringer als die entsprechende aus dem Normalplasma. Dies erkläre die verzögerte Gerinnung und die verlängerte (!) Blutungszeit des Hämophilen.

Nach CHRISTIE besteht der Defekt des hämophilen Blutes teilweise im langsamen Freiwerden des Prothrombins aus den Plättchen, ein weiterer Defekt ist die zu langsame Umwandlung des Prothrombins in Thrombin. Die Menge des gebildeten Thrombins ist normal.

Nach KAPPIS und MACKUTH sind bei der Hämophilie alle drei Gerinnungsfaktoren, das Proserozym, die Thrombokinase und das Fibrinogen unterwertig. Diese Unterwertigkeit ist meist mit besonderer Betonung eines dieser Faktoren kombiniert, in 2 Fällen betraf sie die Thrombokinase, bei einem das Proserozym und zweimal das Fibrinogen, einmal war außer der Unterwertigkeit aller drei Faktoren vielleicht noch ein gerinnungshemmender Faktor vorhanden. Nach KAPPIS und MACKUTH geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß antithrombotische Stoffe oder Faktoren bei der Hämophilie sicher keine regelmäßige, sondern höchstens eine unregelmäßige und auch dann keine wesentliche Rolle spielen. Die von ihnen festgestellte Ungleichheit der hämophilen Gerinnungsstörung ist vielleicht der Grund, weshalb die bisherigen Untersuchungen so verschiedenartige Ergebnisse gezeitigt haben. Nach den Autoren lassen die spontanen Blutungen in den Gelenken vermuten, daß außer der Gerinnungsstörung oft ein Gefäßfaktor vorhanden ist.

Technik ihrer Untersuchungen: Bei zwei Gerinnungsfaktorengemengen werden die einzelnen Faktoren ausgetauscht, hämophile gegen normale und umgekehrt und die Gerinnungszeit festgestellt.

1.	2.
Proserozym 0,5 ccm	Proserozym
Fibrinogen 0,5 ccm	Fibrinogen
CaCl ₂ 0,5 ccm	CaCl ₂
Zellextrakt 3 Tropfen	Plättchensuspension 3 Tropfen

Auf weitere Einzelheiten einzutreten gestattet mir der Raum nicht. Sie müssen im Original nachgelesen werden. Nach MACKUTH und KAPPIS sei ferner eine erhöhte Resistenz der Plättchen auszuschließen.

SCHULTZ führte bei zwei Hämophilen respiratorische Stoffwechseluntersuchungen aus, welche normale Werte ergaben, die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung war bei einem Bluter erniedrigt, beim zweiten normal, was SCHULTZ auf die noch nicht abgeschlossene Wachstumsperiode zurückführt.

SCHLÖSSMANN erwähnt noch eine Reihe von weiteren Prüfungen bei der Hämophilie, auf die hier einzugehen der Raum nicht gestattet.

Die Resistenz der Erythrocyten ist bei der Hämophilie von WÖHLISCH und BEUTZ, die eine Minimumresistenz in normalen Grenzen feststellten und von OPITZ und ZWEIG untersucht worden, die eine Erhöhung der Maximumresistenz von 0,26 nachwiesen.

COLLAUD, OPITZ und ZWEIG sowie SCHLÖSSMANN wiesen eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei der Hämophilie nach. SCHLÖSSMANN vertritt die Ansicht, daß die allgemein erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Blutzellen als eine weitere Eigenart der Hämophilie angenommen werden kann. Eine sehr hohe Senkung wiesen auch FUJII und TSUNOO nach. Die Viscosität des hämophilen Blutes entspricht nach COLLAUD etwa normalen Werten bis etwas höher.

Der osmotische Druck, die Alkalitäts- und Gefrierpunktsverhältnisse des hämophilen Blutes sind nach SAHLI normal.

Der Gehalt an P, S, Mg und Na ist dem normalen gleichwertig.

Nach RAGNAR BERG besitzt das hämophile Blut eine verminderte Fähigkeit, die beim Stoffwechsel entstandenen Zerfallsprodukte zu oxydieren. Außerdem sollen bei Blutern zeitweilig unzulängliche Oxydationen auftreten, die zu einer stärkeren Anhäufung unvollständig abgebauter Stoffwechselprodukte im Blut führen (z. B. Stickstoff, Chloride, Phosphate, Kreatinin, Schwefelsäure usw.), die eine gewisse Azidose bedingen, abnorme osmotische Spannungen und dadurch Gefäßwandschädigungen mit Brüchigwerden der Wand, so daß es zu Blutaustritten kommen kann. Auch die Verlangsamung des Plättchenzerfalls könnte nach BERG durch diese erschwerte Oxydation im hämophilen Blute erklärt werden.

BERG wies ferner eine gesteigerte Cl-Retention im hämophilen Blute nach, was OPITZ und ZWEIG, REYNOLD und LEDER sowie STUBER bestätigen konnten, letzterer nur in einem Fall, in einem zweiten fanden sich normale Werte vor. OPITZ und ZWEIG fanden diese erhöhten Werte auch bei Konduktoren und den Schwestern von Blutern, so daß SCHLÖSSMANN sich fragt, ob die Kochsalzspiegelerhöhung nicht ein nachweisbarer Ausdruck der bei Konduktoren latent vorhandenen Krankheitsanlage darstellt.

FUJII fand sehr niedrige Valenzwerte (0 bis höchstens 0,5), ebenso leicht verminderte Werte der Thrombometrie (nicht über 200 g), kurze Dehnungswerte und eine leicht herabgesetzte Retraktivität (4,5 mm gegenüber 6,8 mm normal) des hämophilen Thrombus. Diese Befunde entsprechen meinen eigenen bisher erhobenen. Nach FUJII ist auf Grund dieser Befunde eine Anomalie des hämophilen Koagulums denkbar, in Bestätigung meiner Beobachtungen.

Die meisten Forscher stimmen darin damit überein, daß die Blutungszeit bei der Hämophilie, einwandfrei nach DUKE bestimmt, sich in normalen Grenzen bewegt, im Gegensatz zur enormen Verlängerung der Gerinnungszeit.

2. Zur Frage des Gefäßfaktors.

Nach OPITZ könnte man geneigt sein, auf Grund der normalen Blutungszeit eine Gefäßkomponente bei der Hämophilie abzulehnen, um so mehr als die Methoden, die eine Prüfung der Gefäßwandresistenz bezwecken, keinen gleichsinnigen Ausfall haben und doch komme man um die Annahme einer Störung der Gefäßfunktion nicht herum. Denn nach OPITZ erkläre die Gerinnungsanomalie wohl die lange Dauer der Blutungen, aber nicht ihre Entstehung und die klinischen Erscheinungen. Die Spontanblutungen, die Blutungen nach geringfügigen Traumen, die Bevorzugung bestimmter Körperregionen bei den Rezidivblutungen weisen auf die Bedeutung einer Gefäßkomponente hin. Die Hoffnung diese mit Hilfe der Capillarmikroskopie zu erfassen, hat sich bisher nicht erfüllt. Nach OPITZ ist die Gerinnungsstörung nur als ein Teilfaktor einer Konstitutionsanomalie allgemeiner Art zu werten, wie gewisse den Blutern und den Konduktoren gemeinsame Merkmale vermuten lassen.

Auch SCHLÖSSMANN hat sich mit der Frage des Gefäßfaktors eingehend befaßt und pflichtet der Ansicht MORAWITZs zu, daß die bisherigen Versuche, welche darauf ausgehen, neben der Beschaffenheit des Blutes noch ein weiteres pathologisches Moment der Hämophilie zu finden, noch nicht als überzeugend anzusehen sind, wengleich man die Bedeutung von Gefäßveränderungen durchaus für möglich halten muß. Sicher bewiesen sei bisher nur die abnorme chemische Beschaffenheit des Blutes.

SCHLÖSSMANN, MORAWITZ, HESS, WITKOWER, COLLAUD, VON BERNUTH und OPITZ haben das Fehlen des RUMPEL-LEEDESchen Phänomens festgestellt. SCHLÖSSMANN schließt daraus, daß die Festigkeit der hämophilen Gefäße gegen gesteigerten Innendruck als normal angesehen werden muß. Auch zahlreiche französische, italienische, englische, amerikanische, spanische und südamerikanische Autoren bestätigen den negativen Ausfall des RUMPEL-LEEDESchen Phänomens als typisch für die Hämophilie und sprechen ihm differentialdiagnostische Bedeutung zu gegenüber andern hämorrhagischen Diathesen. SCHLÖSSMANN, MORAWITZ und LOSSEN und COLLAUD konstatierten den negativen Ausfall der Prüfung der Verminderung des Außendruckes mittels der HECHT-schen Saugglocke, im Gegensatz zu OPITZ und ZWEIG, die nach 15 Minuten langer Saugung Blutaustritte feststellen konnten. Nach SCHLÖSSMANN berichten über einen negativen Ausfall der KOCHSchen Stichprobe MORAWITZ, COLLAUD und der Autor selbst, im Gegensatz zu WITKOWER. Daraus schließt SCHLÖSSMANN zusammenfassend, daß die klinischen Belastungsprüfungen im großen und ganzen keinen Anhaltspunkt für ein abnormes Verhalten der hämophilen Capillaren bilden im Sinne gesteigerter Zerreißlichkeit oder abnormer Durchlässigkeit. Nach NAEGELI dürfte bei der Hämophilie, trotzdem die Gefäße bei den Prüfungen nach RUMPEL-LEEDE und HECHT normal erscheinen, wegen der Blutungen, die so leicht eintreten, ein Gefäßfaktor eine Rolle spielen. SCHLÖSSMANN fragt sich mit Recht, ob man mit den bisher verfügbaren Prüfungen mechanischer Widerstandskraft der Capillaren alle Leistungs- und Funktionsmöglichkeiten der Gefäßwandungen zu erfassen vermag. Denn es bleiben im klinischen Bilde der Bluterkrankheit doch gewisse Erscheinungen bestehen, die durch irgendwelche Gefäßwandmitbeteiligung leichter erklärbar sein würden als allein durch die abnorme Beschaffenheit des Blutes. Er erinnert an die spontan entstehenden Blutungen, an die Bevorzugung gewisser Gefäßdistrikte,

so der Nasen- und Mundschleimhaut, der Gelenksynovialis usw. Dazu gehöre noch die periodische Häufigkeit spontaner Blutausschüße. Nach BERG sollen im hämophilen Blute zeitweilig größere Anhäufungen ungenügend oxydierter saurer Stoffwechselprodukte auftreten, die zu Gefäßwandschädigungen, zu Brüchigkeit und damit zu erleichterten Blutaustritten führen. Wenn die BERG'schen Befunde stimmen, dürften nach SCHLÖSSMANN die Perioden gesteigerter Spontanblutungen bei Hämophilen mit solchen Stoffwechselschwankungen zusammenhängen. Nach COLLAUD soll die erhöhte Blutungsneigung zuweilen von der Jahreszeit und von plötzlichen meteorologischen Druckschwankungen abhängig sein.

Von BERNUTH, der das Verhalten der Capillaren bei Blutungsübeln nach der Technik von MAGNUS untersuchte, erhielt bei Hämophilen widersprechende Resultate. MAIER prüfte die Vulnerabilität und die Labilität der Capillaren bei Hämophilen und fand, daß die Reaktion der Capillaren nicht davon abhängt, ob man es mit atypischen oder typischen Hämophilen zu tun hat, sondern daß sie von der Gefäßform abhängt, d. h. vasomotorisch entartete Capillare neigen eine andere Reaktion als die normalen. VON BERNUTH zieht aus seinen Befunden den Schluß, daß die Capillarreaktion bei der Hämophilie normal ist. Nach SCHLÖSSMANN verhält sich das hämophile Gefäßsystem beim Blutstillungsvorgang in regelrechter Weise, doch wären weitere Nachprüfungen und Bestätigungen der v. BERNUTH'schen Versuche abzuwarten, um eine Klärung dieser Verhältnisse zu erstreben.

v. DOMARUS wies bei Blutern normal geformte Capillarschlingen am Nagelfalz nach. Er prüfte ferner die Capillarresistenz an der Haut eines Bluters nach der MENGLER'schen Methode und wies an zahlreichen Körperstellen deutlich herabgesetzte Werte nach, später wurden jedoch die Werte wieder normal, als der Patient sich wieder erholt hatte. Es wäre nach v. DOMARUS denkbar, daß es Fälle von Hämophilie gibt, die doch eine pathologische Herabsetzung der mechanischen Resistenz der Hautcapillaren erkennen lassen, nach dem Vorbild seines Falles. Daß der Gefäßfaktor eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der hämophilen Blutungen spielen kann, lasse sich nach v. DOMARUS u. a. auch daraus schließen, daß bei manchen hämophilen Familien gewisse Organbezirke bzw. Gefäßterritorien, bei anderen wieder andere Gebiete Prädilektionsorte für Blutungen sind. Man könnte von „regionärer Hämophilie“ sprechen, und daran denken, daß bei Fällen, bei welchen nur die Gefäße der Nasenschleimhaut oder diejenigen der Synovialis sich pathologisch verhalten, die Prüfung der Capillaren der Haut ein pathologisches Verhalten vermissen lassen.

Aus dieser gedrängten Zusammenstellung der bisher bekannten Resultate der Prüfung des Gefäßfaktors geht hervor, daß kein positives Ergebnis vorliegt, das die Mitbeteiligung der Gefäßwände an der Störung der hämophilen Blutgerinnung beweisen würde. Die bisherigen Prüfungen lassen nicht einmal an eine solche Wahrscheinlichkeit denken, es bleibt somit nur die Annahme einer Möglichkeit bestehen, so daß mit der Beurteilung des Gefäßfaktors vorläufig abgewartet werden muß, bis positive Ergebnisse solcher Untersuchungen vorliegen.

Zur Untersuchung des sog. Endothelsymptoms stehen die Methoden von HECHT, MENGLER, FRONTALI und WIEMER zur Verfügung, welche eine Grenzbestimmung der Capillarfestigkeit gegen Unterdruck gestatten, während die

Methoden von PIRQUET und SCHICK den Hautdruck berücksichtigen. Indessen werden durch diese Verfahren nur die Verhältnisse der Hautcapillaren berücksichtigt, während der Forscher sich ganz besonders für die Gelenkcapillaren interessieren dürfte.

Nach meiner Auffassung ist ein eigentlicher primärer, sich pathologisch verhaltender Gefäßfaktor bei der Hämophilie nicht anzunehmen.

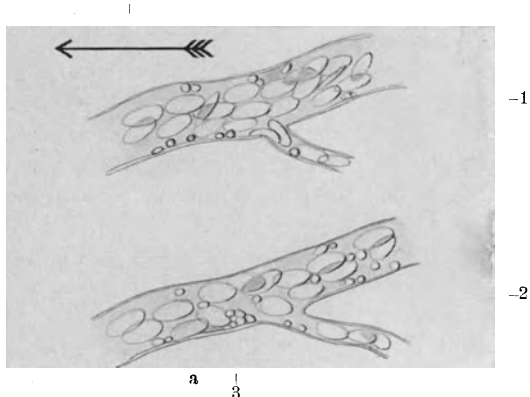
Die Störung bei der primären Blutstillung kleinster Blutungen bei der Hämophilie wird nach meiner Ansicht dadurch bedingt, daß die resistenten, zu spät agglutinierenden, minderwertigen Plättchen beim Verschuß des entstandenen kleinsten Gefäßdefektes versagen. Einerseits setzt die primäre Plättchenpfropfbildung zu spät ein oder fehlt (infolge der mangelhaften Agglutination) und andererseits geht die Gerinnelbildung, welche hernach den Plättchenpfropf durchdringt und stützt, zu langsam vor sich, infolge des mangelhaften und zu spät einsetzenden Zerfalles der resistenten Thrombocyten (zu lange Dauer des Gerinnungsprozesses). Außerdem ist das nur langsam und schichtweise entstandene Fibringerinnsel zu wenig festgefügt und von zu schwacher Retraktion, um den Gefäßdefekt rasch und kräftig zu verschließen. Alle diese Momente geben zu Störungen der hämophilen Blutstillung Anlaß. Auch SCHLÖSSMANN ist dieser Auffassung. Infolge der fehlenden Gerinnung sei ein Schutzdamm aus Plättchentromben und Fibringerinnseln hier nicht gebildet worden. Wohl haben sich die Plättchen an den Rändern der Gefäßwunde agglutiniert und Pfropfbildungen angesetzt, es fehlt ihnen aber das Fibringerüst, das sie durchdringt und umspinnt und ihnen Halt und Stütze verleiht.

Die Plättchenpfropfbildung ist von FONIO und VANNOTTI bei künstlich hervorgerufener Endothelschädigung an der Froschzunge mit dem Capillarmikroskop demonstriert worden.

Die großen kernhaltigen Erythrocyten bewegen sich im axialen Blutstrom fort, während die Leukocyten und die Spindelzellen (den Plättchen der Säugetiere entsprechend) dem Rand des Stromes entlang sich rollend fortbewegen. Der Endothelsaum mit den Kernehebungen ist dabei deutlich wahrnehmbar. Durch blitzartige momentane Einschaltung des Diathermiestromes schafft man eine mit Capillarmikroskop und Opakilluminator deutlich wahrnehmbare Gefäßschädigung an der Berührungsstelle mit dem Platindraht, dem Mikro-Elektro-Kauter. Das normale Bild des ungehindert vorbeiströmenden Blutes ändert sich nun mit einem Schlag. Die Erythrocyten strömen zunächst im axialen Strom weiter, an die geschädigten, gequollenen Endothelpartien rollen zunächst einige Spindelzellen heran und setzen sich dort fest, ihre Gestalt rasch verändernd. Weitere addieren sich hinzu, so daß es allmählich zur Bildung eines fest am Endothel klebenden breitbasigen Spindelzellenhäufchens kommt. Daran anschließend entsteht durch den Gerinnungsprozeß aus dem Spindelzellenpfropf der Thrombus, der fest an der geschädigten Endothelpartie haftet (s. Abb. 2 a—c).

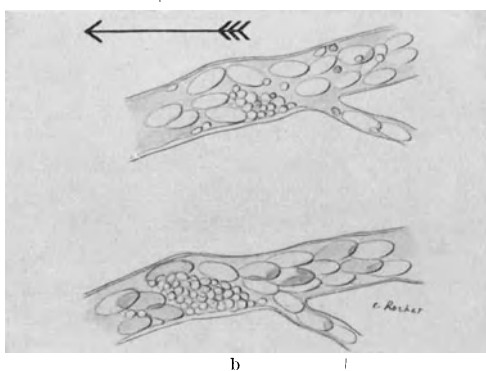
Entsprechend dürfte die Blutstillung an einer kleinsten Läsion des Endothels vor sich gehen. Häufchenbildung der Plättchen und Anklebung am benetzbaren Endothelriß, Zerfall der Plättchen und Gerinnelbildung = Gefäßverschließender Thrombus. Bei normaler Plättchenfunktion dürfte diese kleine Blutung rasch stehen, bei der Hämophilie dagegen ist anzunehmen, daß diese Vorgänge gestört sind infolge der mangelhaften Agglutination und dem verzögerten Zerfall der Plättchen, die Thrombusbildung setzt zu spät und nur mangelhaft ein, die Blutung geht weiter. Diese Mikrovorgänge gelten selbstverständlich nur für die Capillaren und für kleinste Venen. Ob hier auch eine Kontraktion der Capillaren eine Rolle spielt, wollen wir vorderhand nicht

1. Vorgang der Endothelschädigung und Spindelzellenpfropfbildung.
Stromrichtung



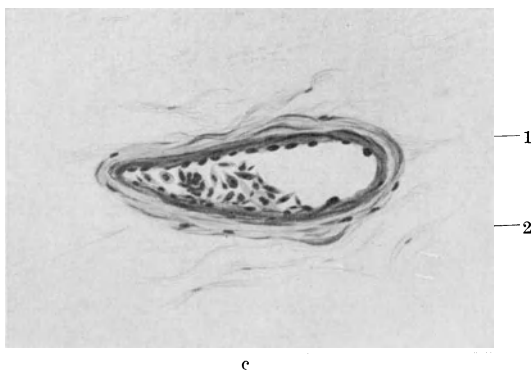
- 1 Vor der Einschaltung des endothelschädigenden Diathermiestromes.
- 2 Nach der Einschaltung des endothelschädigenden Diathermiestromes.
- 3 Beginn der Spindelzellenanhäufung.

Stromrichtung



Fortschreitende Spindelzellenpfropfbildung (nach der Stromrichtung abgebogen).

2. Spindelzellenpfropf im Gefäßquerschnitt.



- 1 Rosenkranzähnliche Anordnung der Endothelkerne.
- 2 Primärer Spindelzellenthrombus an der geschädigten Endothelpartie.

Abb. 2 a—c. Primäre Spindelzellenpfropfbildung bei künstlich hervorgerufener Endothelschädigung.

erörtern, da die Frage der Kontraktilität der Capillaren noch nicht endgültig gelöst zu sein scheint (TANNENBERG und FISCHER-WASELS, GROGH, STRICKER, ERBECKE u. a., zit. TANNENBERG).

Auf den Mechanismus der Blutstillung größerer Gefäße, namentlich der Arterien, auf die Rolle, welche die Gerinnungsvorgänge, die Thrombusbildung, die Kontraktion des verletzten Gefäßes, der Blutdruck usw. dabei spielen und auf die Kontroversen der Forscher hierüber, will ich nicht eingehen. Sie interessieren uns bei der Hämophilie weniger, vielmehr jedoch die Vorgänge bei den sog. Spontanblutungen und den kleinsten Blutungen bei Mikrotraumen.

Runde typische Petechien, wie man sie bei Purpurazuständen regelmäßig beobachtet, kommen bei der Hämophilie jedenfalls sehr selten vor, ich kann mich nicht erinnern, sie bei meinen Fällen gesehen zu haben. Dagegen sieht man recht oft kleine blutunterlaufene Fleckchen, unbedeutende Hämatome, die mit besonderer Vorliebe an den Traumen besonders ausgesetzten Körperstellen, der Streckseite der Unter- und Oberschenkel, der Unterarme und Oberarme, in der Ellenbeuge usw. zu treffen sind, so daß die Annahme nahe liegt, daß diese kleinsten Blutungen nicht spontan, sondern durch kleinste Traumen entstehen müssen, in den meisten Fällen von den Patienten nicht empfunden. Wie oft stoßen wir uns an einer Körperstelle an und achten nicht darauf, erst nachträglich macht uns die hier und da auftretende suffundierte Stelle darauf aufmerksam. Es ist anzunehmen, daß unbedeutende Traumen (Mikrotraumen) auch beim normalen Menschen zu Blutungen führen können, die jedoch durch rasches Funktionieren des Blutstillungsmechanismus gewissermaßen im Keime erstickt werden: Rasch kommt es an der verletzten Stelle zum Plättchenpfropf und ebenso rasch zum definitiv verschließenden Thrombus. Die kleine Blutung wird sofort gestillt, es kommt nicht zum ausgedehnten Blutaustritt, zum Hämatom, vielleicht deutet später eine kleine blutunterlaufene Stelle die kleine Blutung an. Ganz anders die Blutstillung beim Hämophilen: Der Plättchenpfropf entsteht zu spät, die nachfolgende rasche Fibrinabscheidung und Thrombusbildung bleibt aus oder stellt sich zu spät ein, das Blut sickert weiter aus der kleinsten Wunde, immer weiter, es kommt zur ausgedehnten Blutsuffusion, zum Hämatom, auch nach unbedeutenden Traumen.

So sind meiner Ansicht nach viele Spontanblutungen zu erklären, die Annahme eines auslösenden Gefäßfaktors ist nicht notwendig. Sie entstehen nicht spontan, sondern durch irgendein kaum bemerkbares Mikrotrauma oder durch irgendeine andere endogene Schädigung. Die bei der Hämophilie so häufigen Blutungen aus den Zahnalveolen, aus der Gingiva in der Nähe der Zähne, aus der Zunge, sind sicherlich auf solche kleine kaum zu bemerkende Mikrotraumen zurückzuführen, wie sie so häufig beim Kauen, bei Zungenbewegungen im Munde entstehen können. Sie kommen beim Gesunden rasch und unbemerkt zum Stillstand, beim Hämophilen jedoch bluten sie weiter.

Auf eine Wahrnehmung muß ich an dieser Stelle aufmerksam machen, die zweifellos auf die gestörte Agglutinations- und Zerfallfähigkeit der Thrombocyten zurückzuführen ist, nämlich auf die große Seltenheit der Thrombose und Embolie bei Hämophilen. Ich kann mich nicht erinnern, im Schrifttum Angaben über das Vorkommen einer Thrombose oder einer Embolie bei Blutern gefunden zu haben. Trotz schwerster Hämatombildungen kommen sie offenbar nicht oder äußerst selten vor. Man wird in Zukunft auf diese Verhältnisse besonders achten

müssen, um darüber Klarheit zu erhalten. Nach meiner Auffassung läßt die mangelnde Plättchenpfropfbildung, der verzögerte Zerfall dieser Gebilde und die verspätete fraktionierte Fibrinbildung das Fehlen oder zum mindesten sehr seltene Auftreten von Thrombosen und Embolien beim Bluter in plausibler Weise erklären.

Die Frage des Gefäßfaktors bei den Gelenkblutungen.

Bei den rezidivierenden Gelenkblutungen hingegen dürfte der Gefäßfaktor eine Rolle spielen. Im Blutergelenk, dessen Pathologie wir in einem anderen Kapitel behandeln werden, machen sich Prozesse der Usur von Knochen und Knorpel, der Organisation von Hämatomen, der sekundären Arthritis deformans, der Wucherung der Synovialis usw. geltend. Überall trifft man auf wuchernde Granulationen, die in die Knorpel- und Knochensubstanz eindringen, auf Blutungen in den Geweben und in die freie Gelenkhöhle, dies alles bedingt einen großen Reichtum an Capillaren und kleinsten und kleinen Gefäßen, die auch ihrerseits allen diesen zerstörenden Prozessen besonders ausgesetzt sind. Außerdem finden sich nach REINECKE und WOHLWILL auch ausgesprochene Veränderungen an den Gefäßen selbst. Neben den bekannten dünnwandigen weiten Capillaren finden sich Gefäße aller Kaliber vor, nach diesen Autoren kleine Arterien mit gewucherten und gequollenen Endothelien, einer auffallend dicken Media und einer von Leukocyten durchsetzten Adventitia. Einzelne Arterien sind durch frische oder ältere Thromben verstopft, intramurale Hämatome kommen vor usw. Nach FREUND blutet es neben der Blutung in die freie Gelenkhöhle auch in die Synovialis und in die aus organisierten Hämatomen hervorgegangenen Bindegewebsmassen, ferner subperiostal und vielleicht noch in Markräume hinein. Zahlreiche frische Blutungen beweisen, daß der Vorgang der Nachblutung immer noch andauert. Es besteht kein Zweifel, daß diese Gefäßalterationen, die ausgedehnten wuchernden Granulationen zu Nachblutungen disponieren, die teils durch mechanische Läsion oder Schädigung beim Gebrauch des erkrankten Gelenkes, teils aber auch aus endogener Ursache entstehen können.

Nach TANNENBERG sieht man die wesentlichste Ursache der Diapedese der roten Blutkörperchen in einer Schädigung der Capillarwand, durch welche eine Durchlässigkeitssteigerung bewirkt wird. Die Diapedeseblutung kann auch nach RICKER einen gewaltigen Umfang nehmen und sogar zum Tode führen. RICKER führt größere Parenchymblutungen in hohlen Organen ausschließlich auf Diapedese der roten Blutkörperchen ohne irgendwelche Gefäßverletzung zurück. Nach TANNENBERG und FISCHER sind solche ausgedehnte Blutungen im allgemeinen seltene Vorkommnisse, sie können auch im Gefolge von Traumen und Vergiftungen auftreten.

Beim fortgeschrittenen Blutergelenk kommen zweifellos auch solche Schädigungen der Capillarwand vor, die zu Diapedeseblutungen disponieren.

Wie ist nun der weitere Verlauf einer solchen Diapedeseblutung? Wir wissen, daß Capillaren aus einer strukturlosen Grundmembran bestehen, der innen sehr dünne Endothelien von vieleckiger oder länglicher rhombischer Gestalt anliegen und es scheint, daß sie durch eine Art Kittsubstanz zusammengehalten werden (TANNENBERG). Die roten Blutkörperchen können nun einzeln oder in Häufchen an derselben Stelle durch die geschädigte Capillarwand hindurchtreten „im Strahl“, wie THOMA bemerkt. Nach TANNENBERG kann die Diapedese auch durch kleine Venen hindurch erfolgen. Nachdem nun eine kleinere oder größere Gruppe von roten Blutkörperchen an einer Stelle die kleine Vene oder die Capillare verlassen hat, kommt die Blutung an dieser Stelle, wie TANNENBERG annimmt, meistens zum Stillstand. Es blutet normalerweise nicht fortgesetzt aus derselben kleinen

Öffnung der Gefäßwand. TANNENBERG glaubt dies dadurch erklären zu können, daß durch die ausgetretenen Blutkörperchen und die sie begleitende Flüssigkeitsmenge der Druck im Gewebe steigt, die lokale Gewebsspannung so groß wird, wie der geringe noch in der Capillare herrschende Druck. Nach meiner Ansicht jedoch dürfte der Vorgang der Blutstillung die kleine Blutung beendigen, insbesondere, wenn diese in die freie Gelenkhöhle erfolgt, wo die erwähnte lokale Gewebsspannung nicht in Betracht kommt. Normalerweise stehen kleinere Gelenkblutungen auch ziemlich rasch. So sehen wir bei Gelenkoperationen, z. B. bei der Menissectomie oft, wie recht intensive Blutungen im Gelenk durch den operativen Eingriff, hervorgerufen, rasch und definitiv stehen, Eingießen von Koagulen oder gar von Thrombin in die Gelenkhöhle wirkt außerordentlich prompt.

Nicht so beim Bluter. Die Blutung geht unaufhaltsam weiter, so daß auch Diapedeseblutungen ganz gewaltige Dimensionen erreichen und das Gelenk unter Druck setzen können. Selbstverständlich werden nicht alle sekundären Gelenkblutungen per Diapedese entstehen, auch kleine Venen und kleine Arterien können durch Wandschädigungen, sei es durch Trauma oder durch andere Momente exogener oder endogener Art durchgängig werden und die Blutung veranlassen.

So muß beim Blutergelenk ein Gefäßfaktor angenommen werden, der zu Rezidivblutungen disponiert, jedoch nicht ein primärer, schon vorbestehender, sondern ein sekundärer, durch die pathologischen Gelenkveränderungen selbst bedingter.

Die allererste Blutung beim noch unbeschädigten Gelenk wird primär stets durch eine traumatische Schädigung ausgelöst, oft kryptogener Art, sie dauert unaufhaltsam weiter und kann das Gelenk unter Druck setzen. Nun erst sind die Bedingungen zur dauernden Gelenkschädigung gegeben. Es bildet sich mit der Zeit das Blutergelenk aus, rezidivierende Blutungen unterstützen diesen Vorgang und die Gelenkveränderungen können schließlich zu den drei Stadien nach KÖNIG führen. Unsere Annahme einer primären traumatischen Schädigung wird durch die bekannte Tatsache unterstützt, daß die Traumen am meisten exponierten Gelenke am häufigsten befallen werden, ähnlich wie dies auch bei den Sportverletzungen der Fall ist, nämlich das Kniegelenk, sodann das Ellenbogengelenk, das Fußgelenk und das Hüftgelenk, weniger häufig die übrigen Gelenke, das Schultergelenk, das Handgelenk usw. Es ist nicht anzunehmen, daß sie am häufigsten erkranken, weil sie besonders labile oder schädigungsbereite Gefäße besitzen.

Auch die recht häufig anzutreffenden Ileopectoashämatome, die Massenblutungen ins Nierenlager, die auch rezidivieren können, dürften erstmals durch primäre meistens kryptogenetische traumatische Schädigungen entstanden sein.

Wer Gelegenheit hatte, recht viele Bluter zu untersuchen, wird die Beobachtung bestätigen, daß die Streckseite der Gliedmaßen, die am meisten Traumen exponiert ist, mehr Hämatome und Sugillationen aufweist, als die verhältnismäßig weniger exponierte Beugeseite. Die Hypothese eines primären Gefäßfaktors läßt sich mit diesen Beobachtungen nicht in Einklang bringen.

Gegen eine Minderwertigkeit der Gefäßwände spricht auch die Erfahrungstatsache, daß die Punktion der Ellenbogenvene äußerst selten zu Hämatomen führt. Bei einwandfrei ausgeführten Punktionen bei Blutern habe ich nie solche gesehen.

Einzig für die Nierenblutung befriedigt die Annahme einer mechanischen, traumatischen Schädigung nicht ganz, indessen läßt sich denken, daß hier Capillarwandschädigungen durch abnorme Stoffwechselprodukte bedingt entstehen können, welche zu Diapedeseblutungen disponieren, die beim Gesunden rasch und unbemerkt zum Stillstand kommen, beim Bluter jedoch unaufhaltsam weiter andauern. TANNENBERG nimmt an, daß insbesondere pathologische

Gewebsstoffwechselprodukte Capillarwandschädigungen herbeiführen können und andererseits toxische Substanzen, welche im Blute kreisen, z. B. bei den verschiedenen Infektionskrankheiten.

3. Das Blutbild der Hämophilen.

Das morphologische Blutbild der Hämophilie ist, wie allgemein bestätigt wird, normal. Von einer Anzahl Autoren wird eine relative Lymphocytose angegeben, die von NÄEGELI nicht bestätigt wird. Bei 15 von mir untersuchten Blutern fand sich jedoch bei 11 eine mäßige relative Lymphocytose vor, bei 4 war dies nicht der Fall. FUJII konnte die Lymphocytose nicht nachweisen, indessen finden sich unter seinen Resultaten bei 3 Fällen dennoch leicht vermehrte Werte, wenn eine Lymphocytose vorkommt, führt er sie als normales Vorkommen auf das jugendliche Alter der Bluter zurück. Die Leukocytenwerte sind normal bis leicht erhöht, die Erythrocytenzahlen normal mit Tendenz zur Erhöhung, 4,47—6 Millionen. Die Plättchenzahlen sind normal bis erhöht, 224000 bis 410000. Morphologisch verhalten sich die Plättchen normal. Die Differenzierung ergibt normale Verhältnisse. Das Blutbild der zwei Latenthämophilen war normal, einer wies eine Lymphocytose auf.

Auch bei den Konduktoren ist das morphologische Blutbild normal, 5 von 11 wiesen eine Lymphocytose auf. Die Zahl der Thrombocyten war bei 6 normal, bei 4 erhöht, bei einem leicht erniedrigt. Erythrocyten- und Leukocytenzahlen normal.

4. Das Wesen der hämophilen Blutungen und der Nachblutungen.

Man unterscheidet spontane und Verletzungsblutungen. Das Wesen und der Verlauf der „Spontanblutungen“ sind im Zusammenhang mit der Frage des Gefäßfaktors besprochen worden. Sie entstehen nicht spontan, sondern durch ein Mikrotrauma, durch ein oft nicht wahrgenommenes Trauma oder durch eine endogene Ursache und stehen nicht rasch und endgültig wie beim Normalen, sondern es blutet immer weiter infolge des pathologischen Blutstillungsmechanismus (äußerst verlangsamte Aktivierung des Thrombins, mangelhafte oder fehlende Plättchenpfropfbildung, schichtweise Ausfällung des Fibrins zur Thrombusbildung, mangelhaftes Anhaften an der Stelle der Gefäßverletzung). Zu den „Spontanblutungen“ kryptogenetischer Ursache sind in der Regel die Blasen- und Nierenblutungen zu rechnen, die Magen- und Darmblutungen, das Nasenbluten, Blutungen aus dem Munde, die primären Gelenkblutungen und ferner auch Suffusionen und Hämatome besonders an der Streckseite der Gliedmaßen. Sodann die Ileopsoashämatome und die Massenblutungen ins Nierenlager.

Die Verletzungsblutungen können durch die mannigfaltigsten Traumen entstehen, beim Zahnziehen, beim Abstoßen der Milchzähne, bei Zungenbissen usw. Die Blutungen haben keineswegs von vorneherein einen bedrohlichen Charakter. Es rieselt unaufhaltsam weiter, gewissermaßen tropfenweise, jeder Verband wird allmählich durchtränkt, die gewöhnlichen Blutstillungsmaßnahmen versagen, es kann tagelang weiterbluten. Oft steht die Blutung vorübergehend stundenlang, 1—2 Tage, um dann plötzlich erneut wieder einzusetzen. Das Wundbett ist mit schlaffen, unregelmäßigen, schwappenden schwammig

erscheinenden Koagulis bedeckt, aus denen es an verschiedenen Stellen sickert. Entfernt man sie, dann kommt die sickernde, blutende Stelle zum Vorschein. Das Blut wird sodann heller und wässriger, der Patient blasser, anämischer, die Anzeichen schwerer Anämie stellen sich allmählich ein, dazu Apathie, Schlafsucht, Teilnahmslosigkeit, schließlich schwere Ohnmachten und zuletzt kann der Tod erfolgen, heutzutage glücklicherweise in den seltensten Fällen, da man schließlich, wenn alle anderen Maßnahmen versagen, durch die Bluttransfusion der Blutung Herr werden kann.

Es kommt aber gar nicht so selten vor, daß die Blutung kurz vor dem Endstadium unvermittelt und spontan zum definitiven Stillstand kommt. Verschiedene Ursachen kommen hier in Frage, die Erniedrigung des Blutdruckes durch den schweren Blutverlust und die Korrektur der mangelhaften Blutstillung durch die Auslaugung von Gewebsflüssigkeit, der Thrombokinase, die beim Hämophilen, wie GRESSOT gezeigt hat, sich normal verhält. Durch diese Autotherapie der Gewebsextraktzufuhr (der eigenen Gewebsthrombokinase) wird eine Gerinnung wieder möglich, es bilden sich die gefäßverschießenden festen Thromben und es ist nicht ausgeschlossen, daß eine Massenaufschwemmung neugebildeter junger Thrombocyten aus dem Knochenmark erfolgt, die in „statu nascendi“ wirksamer sind als die im Kreislauf kreisenden und so die Plättchenpfropfbildung und eine feste gut adhärerende Thrombusbildung ermöglichen zur definitiven Blutstillung. Man hat in der Tat beobachtet, daß diese letzte Blutstillung meist definitiv ist und daß die Blutung sich nicht mehr wiederholt. Die Patienten erholen sich daraufhin merkwürdigerweise sehr rasch.

Die hämophile Blutung kann aber auch in anderer Weise verlaufen. Es blutet zuweilen zuerst, z. B. nach einer Zahnextraktion, nicht mehr als normalerweise oder es steht die schwache Blutung, wenn auch nach längerer Zeit, scheinbar definitiv und der Patient wird nach Hause entlassen. Dann stellt sich ein Rezidiv der Blutung vielleicht in der folgenden Nacht im Schlafe wieder ein und am folgenden Morgen ist der Patient wieder beim Arzt den Mund mit Blutgerinnseln angefüllt, ein fad-süßlicher Geruch macht sich dabei bemerkbar. Spült man die Gerinnsel weg und reinigt die Zahnalveole, dann sieht man die sickernde blutende Stelle, aus der es unaufhaltsam tropfenweise weiter blutet.

Dieses Rezidivieren der Blutung ist für den Hämophilen typisch. Wie ist das so häufig anzutreffende Rezidiv zu erklären? Wir haben (S. 464 und 486) erfahren, daß die Plättchenpfropfbildung sich abnorm verhält und daß die thrombusbildende Fibrinausfällung zu langsam und schichtweise vor sich geht, und daß auch eine kräftige Retraktion fehlt, der Verschuß des Gefäßdefektes ist daher, wenn er überhaupt eintritt, ungenügend.

Der schlaffe, nicht fest adhärente Thrombus gleitet leichter ab, fibrinolytische Prozesse, denen er leichter ausgesetzt ist als ein normaler, tragen dazu bei, so daß alle Bedingungen zum Wiedereinsetzen der Blutung gegeben sind. Im Munde kommt bei septischen Wunden noch die thrombolytische Wirkung infektiöser Prozesse hinzu.

5. Die Klinik der hämophilen Blutungen.

Die hämophilen Blutungen, namentlich die spontanen, können schon im frühesten Kindesalter auftreten. So beobachteten die Eltern des Brienzwiler

Bluters Hans Naegeli bei der Geburt eine lang andauernde Blutung aus den Ohren. Nach SCHLÖSSMANN wird die vorhandene Blutungsneigung schon im Verlauf des ersten oder wenigstens zweiten Lebensjahres erkennbar. Die frühesten Erscheinungen bilden die sog. Nabelblutungen aus den bei der Abstoßung des Nabelschnurrestes zurückbleibenden Granulationen. Bei den Blutern der Berner Stammbäume konnten keine Nabelblutungen in Erfahrung gebracht werden. SCHLÖSSMANN führt die relative Seltenheit der Nabelblutungen und den Umstand, daß während der Geburt keine Hämatome, Hautblutungen oder andere Anzeichen der Bluteranlage bemerkbar werden, darauf zurück, daß das mütterliche Blut auf dem Wege des placentaren Säfteaustausches zwischen Mutter- und Fetalblut dem letzteren genügende Mengen Gerinnungsstoffe abgibt, um jegliche Hämophilieerscheinung hintanzuhalten. Darauf wäre auch die Erfahrungstatsache zurückzuführen, daß die Nabelblutungen meistens erst am 4. oder 5. Tag auftreten. Indessen dürfte für diese Erscheinung noch eine andere, nach meinem Dafürhalten plausible Erklärung gegeben werden. Wir wissen nach SOLÉ, und wir konnten seine Beobachtungen in allen Teilen bestätigen, daß die Muttermilch in der ersten Zeit nach der Geburt ein sehr wirksames Blutstillungsmittel darstellt. Das hämophile Blut wird dadurch rasch zur Gerinnung gebracht, ähnlich wie dies mit Gewebsextrakt der Fall ist. So ist anzunehmen, daß in der Muttermilch hochwirksame Gerinnungssubstanzen enthalten sind, die der Säugling fortgesetzt durch den Mund einnimmt und die seinem Blut eine normale oder sogar erhöhte Gerinnungstendenz verleihen, so daß die hämophile Erbanlage einige Zeit lang verdeckt bleibt. Bei den Fällen von Blutern, bei welchen Nabelschnurblutungen vorkommen, dürfte angenommen werden, daß der Fehler bei der mütterlichen Milch liegt, die vielleicht nicht genügende Mengen an Gerinnungsstoffen liefern kann.

VOICU und VITALYOS sahen eine Nabelblutung 6 Stunden nach der Geburt auftreten und zum Tode führen, trotz aller therapeutischen Maßnahmen. Ein Blutersöhnchen des Berner Stammes Tschanz-Jost starb im Anschluß an die Geburt an Darmblutungen und Blutbrechen. Nach SCHLÖSSMANN führen der beginnende Zahndurchbruch häufig zur ersten Offenbarung der hämophilen Erbanlage und später die ersten Gehversuche durch das Auftreten von Sugillationen und Hämatomen. Bei anderen Fällen kommt die Bluteranlage erst im dritten oder vierten Lebensjahre zum Vorschein, seltener zur Pubertätszeit und in einem von WÖHLISCH beobachteten Falle erst im Alter von 22 Jahren. Nach TABITHA HÖSSLY zeigt sich die Hämophilie beim Tennaer Stammbaum im frühen Kindesalter und fordert im ersten Jahrzehnt die meisten Todesopfer (von 30 an Verblutung Gestorbenen deren 10). Über zwei Drittel verbluteten schon vor dem 30. Lebensjahr (von 30 deren 21). Indessen tritt die Hämophilie beim Tennaer Stammbaum auch im höheren Alter mit unverminderter Kraft auf, da Todesfälle an Verblutungstod noch im 51., 55., 57. und 65. Lebensjahr verzeichnet sind. Andererseits zeigt sich bei einzelnen Blutern des Tennaer Stammes ein spontanes Abnehmen der Blutererscheinungen jenseits des 20.—25. Lebensjahres. Beim Bluter Hans Ruch des Berner Stammes Loosli-Ryser trat kürzlich im 48. Lebensjahr eine lang andauernde schwere Hämaturie auf. Ruch, der an Blutergelenken leidet, hatte schon seit langer Zeit keine Blutungen mehr gehabt. Nach SCHLÖSSMANN pflegt in weiter zunehmendem Lebensalter eine langsame Abnahme der Heftigkeit und Gefährlichkeit des hämophilen Krank-

heitsbildes wahrnehmbar zu werden. Gewöhnlich tritt schon nach Übertretung des 30. Lebensjahres ein deutlicher Umschwung ein. Indessen darf hier nicht außer acht gelassen werden, daß früher wenigstens, als die Therapie noch machtlos war, die schweren Bluter schon in den ersten Dezennien starben und meistens nur die leichteren Kranken ein höheres Lebensalter erreichten, so daß die Annahme des Nachlassens der hämophilen Erscheinungen mit zunehmendem Alter gewiß nicht bei allen Fällen zutrifft. Beim Berner Bluterstamm Loosli-Ryser starben von 14 Blutersöhnen einer einzigen Generation 12 an Verblutung. Nur zwei erreichten ein höheres Alter, einer der Überlebenden ist der soeben genannte Hans Ruch, der noch vor kurzem im 48. Lebensjahr eine sehr schwere Hämaturie durchmachte.

Die Lokalisation der hämophilen „Spontanblutungen“ kann sehr mannigfaltig sein. Zu den häufigsten gehören die Nasenschleimhautblutungen, die Blutungen aus der Gingiva und diejenigen beim ersten Zahnwechsel.

Ich beobachtete selbst eine Blutung aus der Zunge, deren Ursache dem Patienten unklar war. DUJARIER berichtet über einen Fall von „hémophilie laryngée“, zunehmende Aphonie und Schluckbeschwerden, spontan während des Schlafes entstanden, ausgedehntes submuköses Hämatom des Larynxeinganges rechts, Stimmbänder intakt. VOIGT und PAUS berichten über einen Fall von tödlicher Blutung ins paratracheale Gewebe, plötzlich entstanden: schwammige zweifautgroße Geschwulst in der Gegend unterhalb des Mundbodens, sackartige Erweiterung des Halses bis zur Gegend des Kehlkopfes, Fluktuation, Zunge hämorrhagisch infarziert wie ein Fremdkörper aus dem Munde hängend, Vestibulum oris vollständig ausgefüllt, Racheninspektion unmöglich, obere Halspartien bretthart. Die Punktion ergibt flüssiges Blut, Tracheotomie, Exitus.

GOVAERTS und GRATIA berichten über eine intraokuläre Hämorrhagie nach unbedeutendem Trauma.

SÉDAN führt zwei Fälle von rezidivierender Iritis an, die ich wegen der interessanten Erklärung der Ätiologie erwähnen will. Verletzung der Oberlippe mit lang andauernder Nachblutung und größerem Hämatom der oberen Halsgend. Nach 14 Tagen Iritis beider Augen mit starker Miosis, Hypotonie und perikeratitischer Injektion. Behandlung mit Antidiphtherieserum. Später gewaltiges Hämatom des rechten Oberschenkels, Rezidiv der doppelseitigen Iritis, keine Serumbehandlung. Noch später Epistaxis nach Fall mit großem Hämatom der Stirnggend, erneutes Rezidiv der beidseitigen Iritis. SÉDAN führt die Iritis bilateralis auf die Resorption des nicht infizierten Hämatoms zurück, als eine Folge der Serumwirkung. Er macht darauf aufmerksam, daß nach Seruminjektionen man hier und da toxische gelenkrheumatismusähnliche Erscheinungen bei der Hämophilie eintreten sieht und zugleich Iritissymptome. Bei seinem Falle führt er die Iritis auf die Wirkung des „Autoserums“, das von den Hämatomen her resorbiert wird, zurück.

Ziemlich häufig sind die Massenblutungen ins Nierenlager, wie sie von BOLLAG, RICKER, LÄWEN, TRAUM und von SCHLÖSSMANN selbst, dem diese Angaben entnommen sind, beschrieben wurden. Es handelt sich hier um ausgedehnte perirenale Gewebsblutungen, meistens ohne bemerkbare Ursache entstanden, die als große Tumoren und Resistenz einer Bauchseite imponieren und oft mit Muskelspannung, Erbrechen und Meteorismus kombiniert sein können. Ferner sind die Ileopsoashämatome bekannt, wie sie nach SCHLÖSSMANN von LEGUEU, BARTHIER, GAILLARD, STUBENRAUCH und REINECKE und WOHLWILL beschrieben wurden. Es liegen ferner noch Erwähnungen vor von TRAUM, COENEN, SCHERCK und von GÜNTHER. Diese Hämatome werden durch die starke Fascie des Ileopsoasmuskels, die das Muskelfach bildet, an der weiteren Ausbreitung gehindert. Sie stellen eine pralle, derbe, tumorartige druckempfindliche Schwellung der Innenseite des Darmbeines dar.

GÜNTHER beschreibt einen Fall, der an einer Parese im Bereich des N. femoralis litt, bei einem zweiten Fall traten seit 2 Jahren wiederholte Ileopsoasblutungen der linken Seite auf. GÜNTHER beschreibt das Ileopsoas femoralis-Syndrom: schmerzhaftes Resistenz an der Innenseite des Darmbeines, Oberschenkel in Beugstellung, Quadricepslähmung und Hypästhesie im Bereich des N. femoralis. Ähnliche Fälle beschrieben SEDDONS und GATINS (zit. GÜNTHER). Nach SCHERK perforierte ein Ileopsoashämatom in ein Darmlumen. Ich selbst beobachtete ein gewaltiges Hämatom der ganzen Schädelhaut, die im ganzen Umfange von der Schädeldecke losgelöst war und als mit flüssigem Blut gefüllter Sack dieser aufsaß.

GROC hat in einer sehr schönen eingehenden Darstellung alle bei der Hämophilie vorkommenden Hämatome zusammengefaßt, namentlich von französischen Autoren, und behandelt darin auch eingehend die Therapie (die konservative, die Beeinflussung der Gerinnung und die operative) in guten kritischen Erörterungen.

Nach GAYET COSTE entstehen die Hämatome bei der Hämophilie spontan, nach CARRIER in 30% der Fälle, in 70% nach Kontusionen. Nach GROC spielt das Trauma, wenn auch oft unscheinbar, eine große Rolle bei der Entstehung der Hämatome. Diese Ansicht vertreten auch GRENAUDIER, WALTHERN, RAMOND, TUFFIER, FRÖLICH, ELIÇAGARRAY und WEIL. Hämatome nach Injektionen führen an GILLE, SIMONET, ELIÇAGARRAY und WEIL. Hämatome nach Überanstrengung SICARD und GUTMANN, LAUNAY, GRENAUDIER, BERTIER und GAILLARD, FLESSINGER, BARBILLON und LEGUEU. Als Überanstrengung werden angegeben: Schnellläufe, forciertes Arbeiten, Tanzen, Schwimmen. Eine weitere Ätiologie sind nach GROC akzidentelle Wunden, bei welchen das Hämatom durch Imbibition der Wundränder entsteht und weiter in die umgebenden Gewebe eindringt. Diese Hämatome haben die Eigentümlichkeit, daß sie nach außen hin durch eine Fistel offen stehen (BROCA, WEIL, MICHON).

GROC unterscheidet nach ihrer Lokalisation Hämatome des Zellgewebes, der Muskulatur, der serösen Häute und der parenchymatösen Organe. Oft imponieren diese Hämatome als phlegmonöse Infiltration der Gewebe: Schmerzhaftigkeit, gespannte glänzende Haut mit erweiterten Hautvenen, Fieber, schlechtes Allgemeinbefinden, so daß sie nicht selten als Phlegmone diagnostiziert und als solche behandelt werden (Incision!). Die im Anschluß an akzidentelle Wunden entstandenen und nach außen offenen Hämatome können unstillbar bluten. Die Hämatome können sich spontan resorbieren, allerdings oft erst nach Wochen oder Monaten, 2—3 Monate sind von GAYET und HAMILTON beobachtet worden.

Als Komplikationen von Hämatomen sind zu nennen: Kompression von Nervenstämmen mit konsekutiven Schmerzen, mit neuritischen Symptomen, Atrophien der Muskulatur, Motilitätsstörungen, Sensibilitätsstörungen, Parästhesien (DIESZHOWSKA, LESNÉ, POWILEWIEZ, RÉCANIER, SICARD, GUTMANN). FRÄNKEL beobachtete eine Radialislähmung nach Hämatom der Gegend über dem Epicondylus externus humeri mit Ausdehnung auf den proximalen Teil des Vorderarmes. Sie entstand allmählich und war 6 Tage nach dem Trauma vollständig.

Durch Kompression von Hautpartien kann Hautgangrän entstehen und durch Kompression von Gefäßen Gangrän von Extremitäten (CASTAN, BEZA FALUDI). Eine weitere Komplikation ist die Infektion der Hämatome mit

nachfolgender Vereiterung (CATZ, ELIÇAGARRAY, GILLE, SIMONET). Ferner kann das Hämatom spontan nach außen perforieren (FONCET). Die Hämatome können auch zum Tode führen infolge Anämie, durch Verblutung in eine gewaltige Hämatomhöhle (MUTZEMBERG) oder durch spontane Perforation nach außen.

Lokalisation der Hämatome: Sie können überall entstehen, im Mundboden, in der Submaxillargegend, in der Zunge (RAMOND), in der Glutaealmuskulatur (MOUCHET, TUFFIER), in der Abdominalmuskulatur (LEGUEU), im Ileopsoas, in der Vorderarmmuskulatur, im Quadriceps, an den Stimmbändern (COMBEMALE, BAUDIER). KIRMISSON sah einen Pes equinovarus entstehen nach Hämatom der Wade.

Über Fälle von Blutungen in den Duralsack mit Lähmungssymptomen berichten FEISSLY und SCHLÖSSMANN, ferner SEDDONS über einen Fall von Hämatomyelie in der Höhe des dritten und vierten Lumbalsegmentes mit motorischen und sensitiven Erscheinungen. BULLOCH und FILDES stellten 19 Fälle von spontanen Nervenstörungen bei Hämophilie zusammen. Nach SCHLÖSSMANN berichten MARCHAND, MADLENER und GOCHT über 3 Fälle von intrameningealen und subduralen Blutungen. Bei einem meiner Fälle (Stammbaum von AESCH-HERREN) besteht eine linksseitige Hemiparese mit Epilepsieanfällen, offenbar nach einer intrakraniellen Blutung, die vor einigen Jahren spontan entstand. Über Nieren- und Blasenblutungen wird im Schrifttum häufig berichtet.

6. Die hämophilen Gelenkerkrankungen.

Man kann wohl sagen, daß die meisten Hämophilen an Blutergelenken erkranken, jedoch werden nach SCHLÖSSMANN nicht alle Bluter davon befallen. Auf 23 von ihm beobachtete Bluterfamilien kommen 7, die keine Blutergelenke aufwiesen, von seinen 8 sporadischen Hämophilen litten 6 an Blutergelenken. In höherem Maße sind davon befallen die große Familie Mampel und die Familie in Wald (Kanton Zürich), während der Stamm von Tenna davon frei sein soll. Alle Bluter, die ich untersuchen konnte, wiesen mit einer einzigen Ausnahme Blutergelenke auf, sowohl die Hämophilen des graubündnerischen Stammbaumes Pool-Pool als auch die 15 Bluter der 10 Familien im Kanton Bern, sowie 3 sporadische Bluter, im ganzen 20 Bluter. Nicht erkrankt war ein leichter Fall aus dem Stamme Pool-Pool. Alle Konduktoren hatten normale Gelenke.

Auf die Klinik, die pathologische Anatomie und die Röntgendiagnose der Blutergelenke in allen Einzelheiten einzugehen, würde im Rahmen meiner zusammenfassenden Darstellung zu weit führen. Ich verweise deshalb auf die ausgezeichneten Arbeiten von PETERSEN, FREUND, REINECKE und WOHLWILL, WEIL und MASSARD, SCHLÖSSMANN und CHIARI, die im letzten Dezennium das Blutergelenk bearbeitet und in hervorragender Weise dessen Kenntnis gefördert haben. FRANZ KÖNIG beschrieb 1892 die klassische Einteilung in die bekannten drei Stadien der Blutergelenke, sie hat heute allgemeine internationale Anerkennung gefunden. Alle neuzeitlichen Arbeiten gehen von seiner klassischen Darstellung aus. Auch in den allerletzten Jahren ist das hämophile Gelenk Gegenstand sehr zahlreicher Bearbeitungen gewesen. Zusammenfassende Darstellungen geben WEIL, FORFOTA, PERACCHIA und MAURO. Weitere Arbeiten namentlich über die Röntgendiagnose stammen von DORIC, JOURET, KAHN, DOUB und DAVIDSON, HEIGL, PRIP BUUS, KEY, RYPINS, SOLIS-COHEN und

LEVINE, LÖHR, KEEFER und MYERS Darstellungen in den Lehrbüchern von SCHINZ-BAENSCH und FRIEDL und von ASSMANN. Über Blutergelenke, zum Teil unter Berücksichtigung der Therapie und der Differentialdiagnose berichten ferner VALENTIN, MATAGNE, CANIGIANI, FAIRBANK, WILSON, JEMMA, GUCCI, PURRIEL und MARIZCURRENS, KLASON und BERNSTEIN. Über die Behandlung der Blutergelenke ergeht sich in sehr klaren Ausführungen besonders WEIL.

Die Erkrankung des Gelenkes kann sehr frühzeitig beginnen, nach CHIARI sah PEARCE eine Knieanschwellung bei einem 10 Monate alten Kinde, bei dem sich dann später vom 2. Lebensjahre an typische Blutergelenkveränderungen einstellten, SHAW vom 17. Monat an, LINSER und RIPKE vom 2. Lebensjahre an. SCHLÖSSMANN sah bei 6 von seinen Blutern die Erkrankung zwischen 2 und 3 Jahren, bei 7 zwischen 4 und 7 und bei 6 zwischen dem 8. und 12. Lebensjahre auftreten. 1 Fall FRÖLICHs (zit. CHIARI) erkrankte erst im 23. Lebensjahr.

Das Kniegelenk ist auffallend bevorzugt (GRANDIDIER, PIOLLET, MONTANARI, PERACCHIA, LITTEN, LOSSEN, SCHLÖSSMANN). Bei meinen Fällen, die röntgenologisch untersucht wurden, erkrankte das Kniegelenk 8mal, das Ellenbogengelenk 5-, das Fußgelenk 3- und das Hüftgelenk 1mal. Nach den Feststellungen der Forscher folgt dem Kniegelenk an Häufigkeit das Ellenbogengelenk, sodann das Fußgelenk, nach anderen wieder das Hüftgelenk. In den meisten Fällen sind mehrere Gelenke betroffen. So auch bei meinen Berner Familien, bei welchen das Befallensein eines einzigen Gelenkes die Ausnahme bildet. Über diese Multiplizität berichten PERACCHIA, DORIC, PRIP BUUS, KEEFER und MYERS, CANIGIANI, KLASON und nach CHIARI CHAVES und SPERONI, ENGELS, FORSELLES, FREUND, KLEMPERER, KRAUSE, MERMINGAS, NIEKAU, ROHNHEIMER u. a. sowie SCHLÖSSMANN.

KÖNIG hat die Gelenkkomplikationen bei der Hämophilie in drei Stadien eingeteilt:

1. Das Stadium der ersten Blutungen (Hämarthros).
2. Das Stadium der Entzündungsvorgänge (Panarthrititis), mit den typischen Knochen- und Knorpelveränderungen fortschreitenden Charakters.
3. Das regressive Stadium, das schließlich zu bleibenden Gelenkveränderungen und zur Kontraktur führt.

Vor der ersten Blutung ist das Gelenk vollkommen normal. Man kann annehmen, wie schon dargelegt (S. 490), daß die erste Blutung weitaus in den meisten Fällen auf traumatischem Wege entsteht, sei es durch ein wahrgenommenes, sei es durch ein dem Patienten unbemerkt gebliebenes Trauma oder durch ein Mikrotrauma, das zu einer Mikroblutung führt, die beim Normalen rasch und endgültig zum Stillstand kommt und unbemerkt bleibt, während sie beim Hämophilen weiter andauert und zum Hämarthros führt. Das Mikrotrauma, die Gefäßwandschädigung, muß dabei nicht unbedingt durch eine mechanische exogene Mikrowirkung gegeben sein, wie sie etwa auch unter physiologischen Bedingungen vorkommen kann beim gewöhnlichen Gebrauch der Gelenke, auch eine andere endogene Ursache (Entzündungsvorgänge bei arthritischen Prozessen, schädliche Stoffwechselprodukte, Resorptionsschädigungen durch Eigenserum bei entfernten Hämatomen nach SÉDAN usw.) kann die Wand der Capillaren oder kleinsten Venen durchgängig gestalten und zu einer Diapedeseblutung führen, die beim Hämophilen nicht sofort abgestoppt wird, sondern weiter andauert und zum Hämarthros führt.

Hat nun einmal die erste Blutung stattgefunden, so sind die Bedingungen zur Entstehung des Blutergelenkes gegeben. Der intraartikuläre Bluterguß steht sehr oft unter außerordentlich hohem Druck, das Gelenk ist prall gespannt, die bedeckende Haut ist glänzend und erscheint verdünnt. Die Resorption kann lange dauern, 3—6 Wochen und noch länger, oder sie erfolgt rascher, nachfolgende Rezidivblutungen kündigen sodann Veränderungen im Inneren des erkrankten Gelenkes an, die allmählich und fortschreitend zu den klassischen Stadien des Blutergelenkes führen. Hand in Hand gehen damit auch Veränderungen der Gefäßwände vor sich, wie sie auf S. 489 dargestellt sind, es kommt zur Ausbildung des sekundären Gefäßfaktors, zur Disposition zu Rezidivblutungen, die immer wieder auftreten und die intraartikulär pathologische Veränderungen in hohem Maße begünstigen. In diesem Stadium ist die Synovialis gerötet (PONCET) mit Blutgerinnseln versehen, und kann Blutungen aufweisen (FREUND). Später wird die Synovialis verdickt, bräunlich gefärbt durch Eisenpigmentablagerungen. Es liegt auf der Hand, daß Gefäßneubildungen und Veränderungen der Gefäßwand, wie sie damit verbunden sind, Capillaren und kleinste Venen schädigungsbereit und zu Diapedeseblutungen geneigt gestalten, dazu kommen noch die verlängerten und vermehrten Zotten. Alle diese pathologischen Prozesse endogener und exogener Ursache führen zu erhöhter Verletzlichkeit der Gelenkgefäße und disponieren durch die Begünstigung der Komponenten des sekundären Gefäßfaktors zu Rezidivblutungen, die ihrerseits zu weiteren Schädigungen im Gelenkinneren führen.

So kommt es schließlich zum zweiten Stadium der Gelenkschädigung, zur Panarthrititis, gekennzeichnet durch Knorpel- und Knochenusuren und weitere Ablagerungen von Eisenpigment (REINECKE und WOHLWILL, FREUND, SCHLÖSSMANN, FRÖLICH).

Im dritten, regressiven Stadium sind die Knorpel- und Knochenveränderungen noch ausgesprochener, neben schweren destruktiven Vorgängen kommen hypertrophische vor, ähnlich der Arthritis deformans, durch Braunpigmentierung der Gelenkanteile davon zu unterscheiden. Die schweren Veränderungen der Gelenkenden, die Schrumpfungsprozesse an der Kapsel und die begleitenden Atrophien der Muskulatur geben Anlaß zu ausgedehnten Formveränderungen der Gelenke. Subluxationen, Ankylosierungen und Kontrakturen behindern oft das Gehen außerordentlich und machen den Bluter in vielen Fällen zum Krüppel.

Vielfach als Ursache der ausgedehnten Usurierungsprozesse sehen FREUND, REINECKE und WOHLWILL sowie SCHLÖSSMANN den unter hohem Druck stehenden intraartikulären Bluterguß an, der wie ein Aneurysma den Knochen usuriert, während Knorpel und Kapsel dem Hämatomdruck den größten Widerstand entgegensetzen.

Radiologisch ist das Bild des hämophilen Gelenkes namentlich im dritten Stadium demjenigen der Arthritis deformans durchaus ähnlich, doch finden sich hier in den Endstadien der Ankylosierung und Kontraktur noch schwerere Veränderungen vor.

Differentialdiagnostische Merkmale sind die extraartikuläre Schattierung durch Eisenpigmentablagerungen in der Synovialis und der Gelenkanteile sowie rundliche Aufhellungen in der spongiosen Knochensubstanz der Gelenkenden, meistens von einem stärker schattierten, regelmäßigen Rand umschlossen, wie sie bei vielen Blutergelenken vorkommen können. Diese höhlenartigen

oder cystenartigen Aufhellungen können ineinander übergehen und eigentümliche Figuren darstellen, von arkadenförmigem, stark schattengebendem Rand umschlossen. Ähnliche Befunde sah ich bei einem Fall von Osteodystrophie im Femurschaft. Der Inhalt bestand pathologisch-anatomisch aus Granulationsgewebe. Nach PETERSEN sind diese Knochenaufhellungen durch Blutungen in das Innere des Knochengewebes entstanden. REINECKE führt sie auf hämophile Arrosionsprozesse in und am Gelenk zurück, nach SCHLÖSSMANN ist ihre

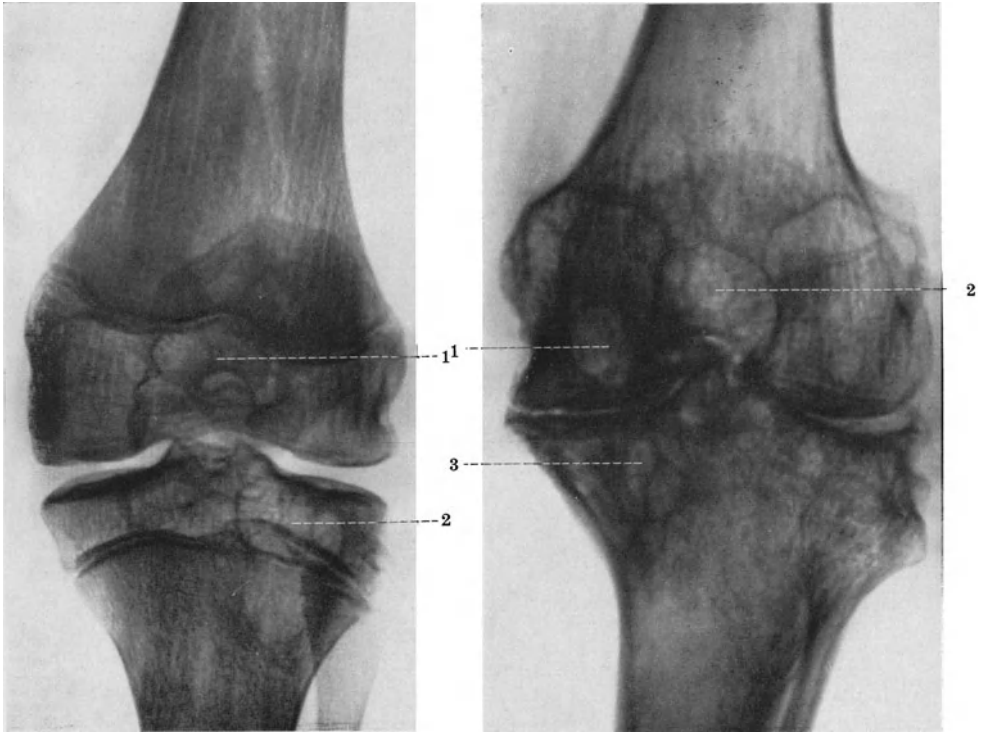


Abb. 3.

Abb. 4.

Abb. 3. Knieaufnahme I. Panarthritisches Stadium mit großen Vakuolenbildungen. 1. Große Vakuole mit scharf umschriebenem, arkadenförmigem Rand und konzentrischen Septenbildungen nach der Fossa intercondyloidea zu offen. 2. Große Vakuole in cond. ext. tibiae mit scharf umschriebenem Rand, geschlossen.

Abb. 4. Knieaufnahme II. Regressives Stadium mit Ankylose und Vakuolenbildungen. 1. Vakuole im Cond. int. femoris, geschlossen. 2. Vakuole oberhalb der Fossa intercondyloidea mit scharf umschriebenem Rand nach dieser zu offen. 3. Kleine Vakuole im Cond. int. tibiae.

Entstehung am wahrscheinlichsten durch einen aus dem Gelenkraum eingebrochenen Bluterguß bedingt, der den subchondralen Knochen aushöhlt. ENGELS, PETERSEN und REINECKE erachten diesen Befund als wichtig in differentialdiagnostischer Hinsicht, SCHLÖSSMANN — dem ich auch beipflichte — macht darauf aufmerksam, daß er durchaus nicht bei allen Blutergelenken vorhanden ist, daß nur sein Vorhandensein von differentialdiagnostischer Wichtigkeit ist. Der Nachweis dieser runden oder elliptischen Aufhellungen ist nach meiner Erfahrung typisch für die Hämophilie, in seltenen Fällen allerdings können sie durch runde tuberkulöse Herde in den Epiphysen vorgetäuscht werden, jedoch nicht in so multiplem Auftreten und in so scharf umrandeter Form. In

Verbindung mit einem ausgedehnten Prozeß von Arthritis deformans beobachtet, drängt sich die Diagnose der Hämophilie bei ihrem Vorhandensein von selbst auf. Ich selbst konstatierte diese rundlichen, von einem sklerotischen Rand umgrenzten Rarefikationsstellen bei mehreren meiner Aufnahmen (Abb. 3 u. 4), bei einem Fall, dessen Bild hier reproduziert ist, in besonders ausgesprochener Form. PRIP-BUUS sah solche „scharf umschriebenen und teilweise von einer Rarefikationszone umgebenen aufgehellten Partien“ in beiden Knien eines Patienten und in dessen Ellenbogengelenk, im Schulter- und Hüftgelenk bei einem zweiten Patienten. SOLIS-COHEN und LEVINE beschrieben eine „Vakuolisation“ im Humeruskopf, KEY eine ziemlich große zirkuläre Rarefikationszone im äußeren Condylus femoris, eine kleinere ovaläre im inneren Condylus und eine dritte im Condylus tibiae des gleichen Knies, nach KEEFER und MYERS sind solche Cysten bemerkenswerte Befunde. Auch FORFOTA, DOUB und DAVIDSON, JOURET, BAETJER und WATERS beschrieben diese typischen, runden Aufhellungen. Ich selbst fand sie ferner bei zwei Knieaufnahmen sowohl in der Tibia als im Femurende, und zwar stark ausgesprochen, bei einem Fall deutlich von der Gelenkfläche getrennt, bei einem zweiten dagegen von der Fossa intercondyloidea ausgehend mit arkadenförmig angeordnetem, sklerotischem Rand und mit Septen, die vom Rande ausgehend sich konzentrisch gegen die Basis der Aufhellung erstrecken. Diese selbst scheint nach dem Gelenk offen zu sein. Möglicherweise handelt es sich hier um die Folgen eines Einbruches eines Hämarthros durch die Fossa intercondyloidea in die Epiphyse mit nachfolgender Ausfüllung des Knochendefektes mit Granulationen. Ein ganz ähnliches Bild wies der erwähnte Fall von Osteodystrophie auf.

SCHLÖSSMANN beschreibt eine regelmäßige, ausgefressene, oft sehr erhebliche Ausbuchtung und Verbreiterung der Fossa intercondyloidea als charakteristisch für Hämophilie, KLASON, RYPINS und MAURO bestätigen diesen Befund, der mit meinen oben erwähnten übereinstimmt.

Diese Befunde werden, insofern sie vorhanden sind, wichtige differentialdiagnostische Anhaltspunkte geben, namentlich gegenüber dem tuberkulösen Gelenk und der Arthritis deformans. Die Berücksichtigung der Anamnese, des gerinnungsbiologischen Verhaltens des Blutes und des Erbganges wird jedoch von vornherein die Diagnose Hämophilie sicherstellen.

7. Der familiäre Krankheitstypus.

Von einzelnen Autoren wird bei der Hämophilie ein familiärer Krankheitstyp angenommen (SCHLÖSSMANN). Es wird unter anderem geltend gemacht, daß die Gelenkerkrankungen zwar in den meisten Bluterfamilien vorkommen, daß es aber auch solche gibt, die davon frei bleiben. (Tennarscher Bluterstamm). Von 23 von SCHLÖSSMANN untersuchten Bluterfamilien waren 7 ohne Bluter-gelenke. Bei allen unseren Berner Bluterfamilien kommen die Gelenkerkrankungen ausnahmslos vor, beim Bluterstamm Pool-Pool aus Graubünden fehlt dieses Symptom bei einem einzigen Mitglied, das überhaupt leichter erkrankt ist als die übrigen. Ein Überwiegen gewisser Blutungssymptome bei einzelnen Familien der Berner Stammbäume gegenüber anderen konnte ich nicht feststellen. Dagegen war die Schwere des Krankheitsbildes bei einer Anzahl von Bluterstämmen besonders ausgeprägt: bei den Stammbäumen Loosli-Ryser (von 14 Blutern einer Generation starben 12), von Aesch-Schär (2 sehr schwere

Bluter, sowohl in klinischer als in gerinnungsbiologischer Hinsicht), Tschanz-Jost (2 sehr schwer erkrankte Blutersöhne im 1. Dezennium, 6 Konduktorbrüder an Verblutung gestorben), Lienhard-Kohler (alle 4 Blutersöhne im Alter von 2, 3 und 19 Jahren an Blutungsfolgen gestorben). Weniger schwer ausgesprochen ist das Bild im allgemeinen bei den Bluterstämmen Bessah-Raymond, Karrer-Thut, Wyß-Leuenberger und Glarner-Naegeli.

Von einzelnen Autoren wird auch ein abwechselnder Zyklus der Manifestation der Bluteranlage und der Krankheitserscheinungen beim einzelnen angegeben, wie von SCHLÖSSMANN eingehend dargestellt wird. Ich selbst konnte diesen Zyklus bei meinen Fällen zwar nicht mit Sicherheit feststellen, indessen gaben einzelne Bluter an, daß sie hier und da längere Zeit hindurch von Blutungen oder Gelenkerscheinungen verschont blieben, zu anderen Zeiten dagegen häufiger davon betroffen wurden, doch kann es sich hier auch bloß um zufällige Schon- und Verschlimmerungsperioden handeln. Konsequenter durchgeführte gerinnungsbiologische Kontrollen (nicht nur der Gerinnungszeit allein) wären geeignet, diese Frage zu beantworten, besonders das Verhalten der Plättchenfunktion, das oft mit der Schwere der Erscheinungen der klinischen Manifestation parallel geht (Brüder Herren). Angesichts der Beobachtungen einzelner Forscher muß jedoch die Möglichkeit einer wechselnden periodischen Disposition der hämophilen Krankheitserscheinungen zugegeben werden.

8. Blutgruppzugehörigkeit der hämophilen Familien.

Wir wollen uns hier nicht in theoretische Erörterungen über die Vererbung der Blutgruppeneigenschaften und die Möglichkeit einer Koppelung der Blutgruppen mit dem hämophilen Krankheitsgen einlassen — sie können bei SCHLÖSSMANN, PFENNINGER und bei TRAUM, SCHAAFF und LINDEN nachgelesen werden — sondern bei den Tatsachen bleiben und über das bisher Erhobene Bericht erstatten.

KUBANYI hat zum erstenmal bei hämophilen Familien Blutgruppenbestimmungen durchgeführt. Er fand bei einer Untersuchungsreihe, daß die Konkudormutter, der Blutersohn und die einzige Tochter der Gruppe A, alle 5 blutgesunden Söhne der Blutgruppe B angehörten. Ferner fand er bei der Familie Mampel in Kirchheim, daß alle schweren Bluter der Blutgruppe 0 gehörten, ebenso deren Konkudoren. Alle nichtblutenden männlichen Familienmitglieder und verschiedene weibliche Personen, die als Konkudoren nicht in Frage kamen gehörten zur Gruppe A.

KUBANYI schloß daraus, daß alle „schweren Bluter“ zur Blutgruppe 0 gehören, während dies bei den Nichtblutern nicht der Fall ist. Später untersuchte er 6 weitere hämophile Familien und fand, daß bei einigen Familien die Bluter der Blutgruppe 0 angehörten, die Konkudoren der Gruppe A; bei 2 Familien gehörten die Bluter der Gruppe A an, ebenso die Konkudorinnen, alle übrigen Familienmitglieder den Gruppen A, B oder AB. Die Ehen mit B haben nach KUBANYI keine Bluternachkommen. In einer späteren Mitteilung berichtet er über die Untersuchung an 400 Familienmitgliedern in Ungarn, wobei bei drei großen Bluterstambäumen die angegebene Regelmäßigkeit vorgefunden wurde, bei den anderen Familien jedoch nicht.

ZÜNDEL fand bei einem Bluter die Blutgruppe 0 vor, bei einem zweiten AB.

PFENNINGER untersuchte drei Familien des Bluterstammes aus Wald (Zürich) und eine weitere, nicht dazu gehörende. Bei einer Familie gehörten Bluter, Konduktor und ein nichtblutender Bruder sowie zwei Schwestern der Blutgruppe A an, woraus er schloß, daß trotz gleicher Blutgruppzugehörigkeit der Geschwister nicht alle krank sein müssen. Bei einer zweiten Familie gehörten Vater und Konduktormutter der Gruppe A0 an, ein Blutersohn der Gruppe A0, ein zweiter der Gruppe A, eine Konduktorschwester der Gruppe 00, deren Blutersohn der Gruppe 00, zwei Nichtbluterbrüder der Gruppe A. Daraus schließt PFENNINGER, daß Konduktorin und Bluter einer Familie nicht der gleichen Blutgruppe angehören müssen. Bei der dritten Familie herrschte in der ganzen Erbfolge die Gruppe 00, in Bestätigung der KUBANYISCHEN Befunde. Bei der vierten Familie gehörte der Vater der Gruppe A, die Konduktormutter der Gruppe 00 und der Blutersohn der Gruppe A0 an. Bluter und Konduktor haben hier nicht die gleiche Blutgruppe.

OPITZ fand bei vier Bluterfamilien:

1. Familie Großmutter, Eltern und Blutersohn = A.
2. Familie Mutter Gruppe 0, Sohn Gruppe A.
3. Familie Mutter Gruppe 0, Vater Gruppe A. Je ein hämophiler Sohn Gruppe 0 und A.
4. Familie Mutter, Schwester und Blutersohn 0A.

Der Japaner FUJII berichtet über Blutgruppenbestimmungen bei drei Bluterstämmen. Ein Teil dieser Untersuchungen wurde von ihm selbst ausgeführt, die übrigen stammen von YAMADA, FUKUCHI, IWANAGA, AMAGASA und YAMAKAWA. Die Gruppe A kommt bei 7 Blutern vor, B bei 6, 0 bei 6 und AB bei 5. Bei den Konduktoren Gruppe A bei 5 Fällen, B bei 7, 0 bei 7 und AB bei 3 Fällen. In Prozenten ausgedrückt: A bei 29%, B bei 25%, 0 bei 25% und AB bei 21%.

Nach KATSUMA gehören die Konduktoren nicht immer zur Blutgruppe der Blutersöhne. In der von AMAGASA untersuchten großen Bluterfamilie trifft dies zu. YAMAGATA berichtet über 3 Fälle von Hämophilie in einer Familie, die der Gruppe AB angehört. Nach KATSUMA und FUJII besteht kein Zusammenhang zwischen der Übertragung von Blutgruppe und hämophiler Erbanlage. Auch PFENNINGER führt aus, daß eine Koppelung der Blutgruppeneigenschaft mit Hämophilie theoretisch nicht möglich und nach seinen Untersuchungen auch ausgeschlossen sei. Er kann die Angaben KUBANYIS nicht bestätigen. Mein Oberarzt TILLMANN hat bei den Berner Bluterstammbäumen die Blutgruppzugehörigkeit untersucht, nicht bei allen Mitgliedern, sondern bloß bei den einzelnen Bluterfamilien, insbesondere bei den Konduktoren und bei den Blutern. Seine Untersuchungen sind hier tabellarisch zusammengestellt. Die ausführlichen Berichte und genealogischen Eintragungen folgen an anderer Stelle, zusammen mit der Bearbeitung der Berner Bluterstämme.

Untersucht wurden 8 Konduktoren mit lebenden Blutersöhnen, dazu 2 Konduktorgroßmütter und 2 Blutersöhne, deren Konduktormutter gestorben ist, ferner 2 sporadische Bluter und deren Mütter.

In 7 Fällen gehören Konduktor und Blutersohn derselben Gruppe an, in einem Falle einer anderen. In einem Falle gehören 2 Bluterbrüder, deren Konduktormutter gestorben ist, nicht der gleichen Gruppe an. In einem weiteren Falle gehören Konduktorgroßmutter und Konduktortochter nicht der gleichen Gruppe an, in Übereinstimmung mit PFENNINGER, während in einer

Tabelle 6. Blutgruppenzugehörigkeit der Berner Bluterfamilien.
Hereditäre Hämophilie.

Konduktormutter . . .	A	A	A	A	A	A	B	B
Blutersohn	A	A	A	A	A	A	B	0
Sohn latenthäm.								B
<hr/>								
<i>Familie L. in N.</i>								
Konduktormutter . .								
Blutersöhne								
<hr/>								
<i>Familie K-L in L.</i>								
Konduktorgroßmutter								
Konduktormutter . .								
4 Blutersöhne								
<hr/>								
Sporadische Hämophilie.								
Mutter								
Blutersohn								

anderen Familie diese Blutgruppenzugehörigkeit zutrifft (s. S. 504). Die zwei latenthämophilen Söhne gehören verschiedenen Gruppen an. Bei dem einen entspricht die Blutgruppe derjenigen des Konduktors. In 6 Fällen gehören Konduktor und Blutersohn der Gruppe A an, in einem Fall der Gruppe B, in einem weiteren (latent H.) verschiedenen Gruppen, B und 0, bei einer Familie sind die Gruppen AB und A vertreten. Bei den sporadischen Fällen haben Mutter und Söhne die gleiche Gruppe, in einem Falle A, in einem zweiten Falle 0.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß bei unseren Fällen in der Mehrzahl zwischen Konduktor und Blutersohn Blutgruppengleichheit herrscht, in einem Falle traf dies auch bei der Konduktorgroßmutter zu (s. S. 504). Dagegen stimmte diese Regel bei einer Familie nicht, bei einer weiteren gehören zwei Bluterbrüder ungleichen Gruppen an (Konduktor gestorben). In der Mehrzahl der Fälle dominiert die Gruppe A. Gruppe B ist nur bei 2 Fällen vertreten, wobei ein Blutersohn zur Gruppe 0 gehört. In einer Familie kommt auch die Gruppe AB vor (Konduktorgroßmutter). Bei den sporadischen Fällen besteht zwischen Blutersohn und Mutter Gruppengleichheit, einmal A, einmal 0.

Die Präponderanz der Gruppe A kann darauf zurückgeführt werden, daß in der betreffenden Landesgegend des Kantons Bern möglicherweise die Blutgruppe A bei der Bevölkerung vorwiegt, es wird dies noch zu untersuchen sein, so daß meiner Ansicht nach es nicht berechtigt wäre, daraus den Schluß zu ziehen, daß die Blutgruppe A irgendeine Rolle bei der Vererbung der Hämophilie spielt. Bei den japanischen Blutern überwiegt, wie FUJII berichtet, ebenfalls die Blutgruppe A. Dieses Vorkommen steht aber offenbar in Zusammenhang mit dem Überwiegen dieser Blutgruppe bei der Bevölkerung, wie FUHURATA gefunden hat, der folgendes prozentuale Vorkommen der Blutgruppen in Japan angibt:

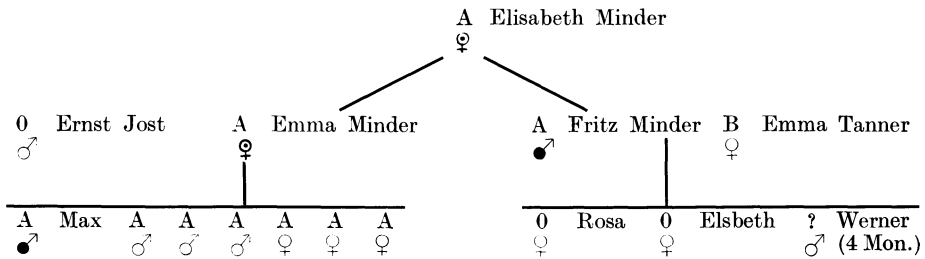
Gruppe A = in 37,66% Gruppe 0 = in 30,86%
 „ B = „ 21,79% „ AB = „ 9,68%

Immerhin geht aus unseren eigenen Untersuchungen hervor, daß zwischen Konduktormutter und Blutersohn in der Mehrzahl der Fälle doch Blutgruppengleichheit vorherrscht, in Übereinstimmung mit KUBANYI, daß dieser Befund

jedoch bei der Hämophilie nicht die Regel bildet. Die Möglichkeit einer Koppelung der Blutgruppeneigenschaften mit dem Hämophiliegen ist also gegeben, doch trifft sie nicht immer zu.

Das Verhalten der Blutgruppen bei der Familie Minder spricht für eine solche Annahme (Erbanlage und Gruppe A weitervererbt von der Großmutter auf den Sohn und auf die Konkurrentochter und von dieser auf alle Blutererkel und -enkelinnen. Die Töchter des Blutersohnes dagegen gehören der Gruppe 0 an). Es wird nun Sache späterer Feststellungen sein, zu entscheiden, ob auch die Töchter mit der Gruppe 0 Konkurrentorinnen werden können oder nicht, oder ob dies nur bei ihren Basen mit der Blutgruppe A zutrifft.

Tabelle 7.
Stammbaum Loosli-Ryser, Eriswil
(Teilstück)



Erbanlage A zusammen mit der hämophilen Erbanlage weiter vererbt von der Großmutter auf den Blutersohn und auf die Konkurrentochter. Es bleibt abzuwarten, ob unter den Enkelinnen mit der Gruppe A sich Konkurrentoren vorfinden und ob die Enkelinnen mit der Gruppe 0 auch Konkurrentoren sein können.

9. Der Erbgang der Hämophilie.

Die Erbbiologie der Hämophilie ist in der Monographie SCHLÖSSMANNs so eingehend und in alles umfassender Art behandelt, daß hier nur einige wichtige Tatsachen besprochen werden sollen, nebst einigen Bestätigungen der allgemein anerkannten Regeln des hämophilen Erbganges.

Der Erbgang der Hämophilie ist, wie nunmehr übereinstimmend angenommen wird, recessiv geschlechtsgebunden. Die Erbregel ist die NASSESche: „Frauen übertragen von ihren Vätern her die Neigung auf ihre Kinder“, d. h. die hämophile Erbanlage kann vom Großvater über die Konkurrentochter auf den Enkel übertragen werden.

Indessen kommt auch die LOSSENSche Erbfolge vor, nach welcher die Erbanlage durch die Frauen weitergegeben werden kann, die nach LOSSEN die Blutungsneigung von mütterlicher Seite her übernommen haben. Die LOSSENSche strikte Annahme, daß nur durch die Frauen übertragen wird, und daß die Bluter selbst (durch die Tochter) die Blutungsanlage nicht vererben, ist durch SCHLÖSSMANN und TABITHA HOESSLY einwandfrei widerlegt worden. Unter 24 württembergischen Bluterstämmen fand sich die Übertragung durch den Mann (NASSESche Erbregel) in 7 Fällen vor, bei dem großen Tennaer Stamm nach TABITHA HOESSLY in 4 Fällen. Bei unseren Berner Bluterstämmen fand sich die Übertragung durch den Mann über die Tochter auf den Enkel bei

2 Stämmen vor. (Wyß-Leuenberger und Glarner-Näegeli)¹, und zwar beim ersten gleich auf 3 Konkorttöchter und durch diese auf 5 Bluterenkel und auf 2 hämophilatente Enkel. Bei den 8 übrigen Stämmen findet sich der Erbmodus nach LOSSEN. Wir sehen daraus, daß die LOSSENSCHE „gemilderte“ Erbregel (die Übertragung kann durch die weibliche Linie, nicht aber immer durch sie allein, geschehen) in der Mehrzahl der Familien der Bluterstämme von SCHLÖSSMANN und HOESSLY sowie der Berner Stämme vorkommt.

Eine direkte Übertragung vom Blutervater auf den Blutersohn kommt nicht vor, es ist bis jetzt kein einziger einwandfreier Fall dieser direkten Übertragung beschrieben worden.

BAUER hat die Theorie der sog. relativen Koppelung zwischen den Fruchtbarkeits- und Hämophiliefaktoren aufgestellt. Nach seiner „empirischen Fruchtbarkeitsregel“ weisen $\frac{2}{3}$ der Bluterfamilien mit $\frac{1}{3}$ der Gesamtkinderproduktion die durchschnittliche, $\frac{1}{3}$ der Bluterfamilien mit $\frac{2}{3}$ der Gesamtproduktion eine stark überschnittliche Kinderproduktion auf. T. HOESSLY konnte die BAUERSCHE Regel beim Tennaer Stammbaum bestätigen, in dem 19 Bluterfamilien (rund 58%) mit 5 und weniger Kindern (total 57 Kinder = 33,9% der Gesamtzahl) eine Durchschnittszahl von 3 Kindern pro Familie zeigen, während 14 Bluterfamilien (rund 42%) mit mehr als 5 Kindern (total 111 Kinder = 66% der Gesamtzahl) eine Durchschnittszahl von 7,9 Kinder pro Familie aufweisen.

Auch SCHLÖSSMANN konnte die BAUERSCHE Fruchtbarkeitsregel bei seinen Stammbäumen bestätigen, indem er nachwies, daß die Zahl der Kindergeburten das normale Verhältnis übersteigt, so daß die alte empirische Erfahrung vom erhöhten Kinderreichtum bei der Hämophilie auch bei seinen Stämmen zu Recht besteht. Nach SCHLÖSSMANN ist es indessen nicht notwendig, diese gesteigerte Fruchtbarkeit in biologischen Zusammenhang mit der Bluteranlage zu bringen. Er führt vielmehr die erhöhte Fruchtbarkeit der hämophilen Familien auf die große Frühsterblichkeit der Kinder zurück, indem gegenüber einem solchen katastrophalen Absterben ihrer Kinder bei den Eltern der Wunsch nach lebenden Kindern entsteht und damit zum Anreiz immer weiterer und neuer Kindererzeugung wird. Die großen Geburtenzahlen lassen sich daher in zwangloser Weise durch diese Überlegungen erklären, gewissermaßen durch eine gewollte Geburtenregelung.

Ich habe bei meinen Berner Stammbäumen diese Verhältnisse nachgeprüft und komme zu folgenden Zahlen:

	Durchschnitt pro Familie
13 Bluterfamilien (59,1%) mit über 5 Kindern,	zusammen 113 Kinder = 8,6 Kinder
9 Bluterfamilien (40,9%) mit 5 und weniger Kindern,	zusammen 32 Kinder = 3,5 Kinder

Das Verhältnis der kinderreichen Familien ist daher bei meinen Berner Bluterstämmen noch höher als BAUER, HOESSLY und SCHLÖSSMANN angeben.

Bei den Familien der Nichtbluter aus den gleichen Bluterstämmen erhielten wir diese Zahlen:

	im Durchschnitt
15 Nichtbluterfam. (34,2%) mit über 5 Kindern,	zus. 118 Kinder = 7,8 Kinder
29 Nichtbluterfam. (65,8%) mit 5 und weniger Kindern,	zus. 103 Kinder = 3,5 Kinder

Der Kinderreichtum der Bluterfamilien ist daher größer als bei den Nichtbluterfamilien.

¹ Dieser neue Stamm ist erst nach Abschluß dieser Arbeit bekanntgeworden.

Noch deutlicher läßt sich, in Übereinstimmung mit SCHLÖSSMANN, der Kinderreichtum veranschaulichen, wenn die Bluterfamilien und die nicht belasteten aus den gleichen Stämmen mit hohen Kinderzahlen einander gegenübergestellt werden: von

22 Bluterfamilien = 10 mit Kinderzahlen über 7 = 45%
 44 Nichtbluterfamilien = 8 mit Kinderzahlen über 7 = 18%

Es ist daher keine Frage, daß bei einer Anzahl von Bluterfamilien der Kinderreichtum stark ausgesprochen ist. Eine gewisse Abhängigkeit des Kinderreichtums im allgemeinen von der Landesgegend ist jedoch nicht zu leugnen, wenn man die Zahlen SCHLÖSSMANNs mit meinen eigenen vergleicht:

in Württemberg von 105 Nichtbluterfamilien 7 mit über 7 Kindern = 6,6%
 im Kanton Bern von 44 Nichtbluterfamilien 8 mit über 7 Kindern = 18%

Auch werden Unterschiede zwischen den einzelnen Bluterstämmen selbst zu finden sein. Es wäre interessant, diesen Eigentümlichkeiten nachzugehen, doch müßten die Erhebungen an einer sehr großen Zahl von Bluterstämmen durchgeführt werden, um einwandfreie Zahlen zu erhalten.

10. Kommt eine weibliche Hämophilie bei der hereditären Bluterkrankheit vor?

Eine kurze erbbiologische Darstellung der geschlechtsgebundenen recessiven Hämophilievererbung muß vorausgeschickt werden, um die theoretische Möglichkeit des Vorkommens einer weiblichen Hämophilie in Erwägung zu ziehen. Die experimentelle Vererbungslehre hat gezeigt, daß es eine Faktorenkoppelung gibt, d. h., daß die in einem Chromosom vorhandenen Erbfaktoren untereinander in Bindungen sich befinden, die verschieden starke Abstufungen in ihrem Bindungsgrad aufweisen können, stärkere und schwächere, während andere absolut miteinander verkoppelt sind, so daß diese Erbinheiten stets zusammen weitervererbt werden. Solche absolute Faktorenkoppelungen sind nach SCHLÖSSMANN u. a. auch gerade im Geschlechtschromosom und hier zusammen mit dem Geschlechtsfaktor nachgewiesen worden. Diese mit dem Geschlechtsfaktor absolut verkoppelten Erbeigenschaften, z. B. die hämophile Erbanlage, werden mit ihm zusammen weitervererbt, nehmen somit teil an der Vererbungsweise des Geschlechts = *geschlechtsgebundene Vererbung*.

Die Vererbungslehre nimmt weiter an, daß auch beim Menschen der Mann in bezug auf das Geschlecht heterozygot ist (XY), das Weib dagegen homozygot (XX). Bei der Reifung der Keimzellen wird durch die Reduktionsteilung von jedem Chromosomenpaar ein Paarling abgestoßen, die weibliche Zelle, die Eizelle, enthält nach der Reduktion ein X-Chromosom, die männliche dagegen zur Hälfte ein X-, zur Hälfte ein Y-Chromosom. Treffen bei der Befruchtung die verschiedenen Spermazellen mit der stets nur ein X-Chromosom enthaltenden Eizelle zusammen, entstehen zweierlei Zygoten: solche mit XX im Geschlechtschromosom (Weibchen) und solche mit XY (Männchen). Die männliche Spermazelle (X oder Y) bestimmt daher die Geschlechtsentwicklung der geschlechtlich unentschiedenen Eizelle (stets nur ein X).

Man nimmt nun bei der geschlechtsgebundenen Vererbung bei der Hämophilie an, daß das männliche Y-Chromosom als Vererbungsträger keine Rolle spielt, die in ihm enthaltenen Erbfaktoren gelangen nie zur Wirkung, und daß

die mit dem Geschlechtstfaktor gekoppelte hämophile Erbanlage sich immer nur mit dem X-Chromosom weitervererbt.

Man nimmt ferner an, daß, wenn bei der Befruchtung ein gesundes Chromosom (X) mit einem mit der hämophilen Erbanlage gekoppelten Chromosom (X^1) zusammentrifft, die im X^1 -Chromosom enthaltene hämophile Erbanlage durch die gesunde Anlage des X-Chromosoms überdeckt wird. Diesen Erbgang nennt man *recessiv*.

Die hämophile Erbanlage kommt infolgedessen später beim betreffenden weiblichen Individuum nicht als hämophile Konstitutionsanomalie zum Ausdruck. Nur die Männer werden bei Vererbung eines X^1 -Chromosoms hämophile Symptome aufweisen, weil ihr Y-Chromosom die hämophile Erbanlage nicht überdecken kann.

Man nimmt also an, daß die Überdeckung des X^1 -Chromosoms durch das X-Chromosom die hämophile Konstitution bei der Frau nicht zur Geltung kommen läßt, ihre Entstehung verhindert. Nun sollte theoretisch diese Überdeckung ausbleiben müssen, wenn 2 hämophilranke X^1X^1 -Chromosomen zusammentreffen, wie dies z. B. bei einer Ehe zwischen einem hämophilen Mann (X^1Y) und einer heterozygotischen Konduktorin (X^1X) der Fall sein kann. Hier müßten neben hämophilen und gesunden Söhnen sowie Konduktoren auch „Bluterinnen“ entstehen, da bei der X^1X^1 -Bindung (Homozygot) eine Überdeckung nicht in Frage kommt. Bei einer Ehe zwischen einem Hämophilen und einer solchen Bluterin müßten alle Kinder Bluter sein (X^1Y und X^1X^1).

Nach BAUER und WEHEFRITZ bezeichnet man in der Genetik solche Erbfaktoren, welche die Existenzfähigkeit gefährden können, zusammenfassend als „Letalfaktoren“, wozu sie auch den hämophilen Erbfaktor rechnen. Beim Konduktor wird nun dieser Letalfaktor durch die gesunde Anlage des X-Chromosoms überdeckt, so daß die hämophile Konstitution nicht zum Vorschein kommen kann und die Existenz des heterozygoten Konduktors nicht gefährdet ist. Anders jedoch bei einer homozygoten Kombination des Letalfaktors in doppelter Dosis (X^1X^1). Eine solche Eizelle ist nach BAUER und WEHEFRITZ aber nicht lebensfähig und geht schon in einem frühen Entwicklungsstadium zugrunde. Daraus würde sich die Tatsache erklären, daß bis jetzt kein einwandfreier Fall einer weiblichen Hämophilie bekannt ist. Nach SCHLÖSSMANN könnte nur bei einer solchen homozygoten Frau (X^1X^1) die hämophile Konstitution voll zur Geltung kommen.

Nach SCHLÖSSMANN und BERTHA ASCHNER sind bisher in Übereinstimmung mit BAUER tatsächlich keine homozygoten Bluterinnen in der Weltliteratur mit Sicherheit bekanntgeworden, so daß nach ASCHNER die Frage der homozygoten hämophilen Frau heute noch nicht entschieden werden kann. Aber ebensowenig erscheine es erwiesen, daß es keine weibliche Hämophilie geben kann und daß die K. H. BAUERSche Theorie vom Letalfaktor bis nun völlig unbewiesen ist.

Der Berner Stammbaum Loosli-Ryser, ausgezeichnet durch eine außerordentlich große Mortalität, weist aber einen Fall weiblicher Hämophilie auf. Nach exaktesten Erhebungen und „Kreuzverhören“ bin ich zum Schlusse gekommen, daß das Mädchen Klara Stucker als hämophil bezeichnet werden muß.

Sie starb im Alter von 3 Jahren nach einer geringfügigen Schnittverletzung eines Fingers, 3 Tage nach dem Trauma, an Verblutung. Die Angehörigen bestätigten mir übereinstimmend

die Vorgänge beim Tode, so daß an dieser Tatsache nicht gezweifelt werden kann, trotzdem ein Arzt nicht zugezogen wurde. Die Abstammung aus typischer Bluterfamilie mit zahlreichen Blutern spricht entschieden für die Diagnose der Hämophilie und gegen eine Form der hereditären Thrombopathie nach JÜRGENS, deren Erbgang hier nicht zutrifft. Für die Annahme eines thrombopenischen Zustandes bestehen hier keine Anhaltspunkte, da das Mädchen keine solchen Symptome aufzuweisen schien. Ein Onkel des Mädchens ist Bluter, zwei weitere sind an hämophilen Blutungen gestorben, ein Bruder der Konduktorgroßmutter war Bluter, 4 Schwestern der Großmutter sind Konduktorinnen, ein Vetter des Mädchens ist Bluter, sein Bruder starb an einer hämophilen Blutung, eine Schwester der Mutter ist Konduktor.

Es liegt noch ein zweiter Fall weiblicher Hämophilie von SCHULTZ vor, der auch einem typischen hämophilen Stammbaum angehört: die Schwester der Mutter war Konduktor mit 5 Blutersöhnen, davon 3 verstorben, ein Bruder der Mutter ist ebenfalls Bluter.

Die Tochter wies seit dem 7. Lebensjahr Zahnfleisch und Hautblutungen auf. Durch häufige Knie- und Ellenbogengelenkblutungen kam es zu ausgedehnten Bewegungseinschränkungen. Einmal heftige Nierenblutung. Menses o. B. 1916 Zahnextraktion mit nachfolgender 8 Tage lang andauernden Nachblutungen. Spitalaufnahme am 8. Tag. Status: anämisches Mädchen von kleinem Wuchs, Haut wachsartig, aus der Alveole des 1. unteren linken Molaren quillt hellrotes Blut im Strahl hervor. Am rechten Oberarm zahlreiche blutunterlaufene Stellen, linkes Knie unförmig geschwollen, Konturen verstrichen, deckende Haut verfärbt, Tanzen der Patella, Beugung bis 65°, Streckung um 10° behindert. Blutung steht am 3. Tag nach Tamponade.

1921 Ehe mit einem gesunden Mann. 1. 1. 22 Geburt in der Universitätsfrauenklinik. Forceps und Epiphysiotomie wegen schlechten kindlichen Herztönen. Keine Angaben über Geburtsblutungen. 2. 1. starkes Hämatom der Labien. 3. 1.: wegen Verschlechterung des Befindens und Verdacht auf innere Blutung Laparotomie. Befund: nihil, kein Blut im Abdomen, kein Hämatom der Ligamente. Uterus gut zurückgebildet. Exitus unter dem Zeichen von Kreislaufschwäche. Autopsie verweigert. Wahrscheinliche Todesursache nach SCHULTZ: an den Folgen hochgradiger Blutungen intra partum (schwere sekundäre Anämie). Hämoglobin 25%, Erythrocyten 1300000, F. J. 0,96, neutrophile L. 82, eosinophile 1, Lymphocyten 15, Mono 2. Keine Bestimmung der Gerinnungszeit, keine Thrombocytenzahl angegeben, indessen wären diese Werte intra oder post partum wahrscheinlich nicht von absoluter Entscheidung zur Beurteilung gewesen.

Nach meiner Auffassung besteht hier die Diagnose der Hämophilie zu Recht. Die Blutungen weisen hämophilen Charakter auf, und namentlich sprechen die Blutergelenke dafür, so daß auch in Anbetracht der Zugehörigkeit zu einem hämophilen Stammbaum mir diese Diagnose gesichert erscheint. Es fehlen allerdings die Bestimmung der Gerinnungszeit und der Blutungszeit, der Plättchenzahlen und die Prüfung des RUMPEL-LEEDESchen Phänomens, indessen spricht das Vorkommen von Blutergelenken für die Annahme einer Hämophilie, die Zugehörigkeit zu einem typischen Bluterstammbaum gegen die Annahme einer hereditären Thrombopathie.

Es handelt sich bei beiden Fällen weiblicher Hämophilie nicht um homozygote Bluterinnen (X^1X^1), sondern höchstwahrscheinlich um heterozygote (X^1X), bei welchen, wenn wir die Annahme der Hämophilie mit der erbbiologischen Erklärung in Einklang bringen wollen, angenommen werden kann, daß die kranke Anlage des X^1 -Chromosoms durch die gesunde des X -Chromosoms nicht überdeckt wurde. Das Fehlen der Recessivität würde hier das Überwiegen der Bluteranlage über die gesunde erklären. Auch SCHLÖSSMANN denkt bei der Besprechung der Blutungsneigung seiner Konduktoren an die Möglichkeit einer nicht ausreichenden Überdeckung des krankhaften Erbfaktors. Die mehr oder weniger ausgesprochenen, klinisch angedeuteten Anzeichen einer

Blutungsbereitschaft bei einer Anzahl der Konduktoren der Bluterstammbäume von SCHLÖSSMANN und von mir selbst läßt diese Erklärung wahrscheinlich erscheinen.

SCHLÖSSMANN hat bei seinen Bluterstammbäumen unter 34 Konduktoren 16 mit Blutungsneigungen nachgewiesen, wovon $\frac{1}{3}$ ausgesprochen geringfügig waren — gesteigerte Menstruations- und Entbindungsblutungen oder erhöhte Blutungsbereitschaft aus Nase und Zahnfleisch während der Entwicklungsjahre — daneben aber auch Übergänge zu recht erheblichen Blutungsäußerungen einzelner Konduktoren während des 2. und 3. Jahrzehnts.

Bei meinen 15 untersuchten Konduktoren wiesen 9 keine Blutungsbereitschaft auf, bei 6 fanden sich alle Übergänge einer leichten bis mäßig starken Blutungsneigung vor: leicht auftretende Hautsuffusionen bei stumpfen Traumen, stärkere bis sehr starke Nachblutungen bei Zahnextraktionen, starke menstruelle oder Geburtsblutungen, verlängerte Nachblutungen bei kleinen Hautverletzungen, häufiges starkes Nasenbluten. Trotz dieser Neigung verlief bei einem Falle eine Gallenblasenoperation normal (Lina Ulli). Diese Blutungsneigung hat einen ausgesprochenen familiären Charakter. Beim Stammbaum Loosli-Ryser mit schweren Bluterfällen wiesen alle 3 noch lebenden Konduktoren erhöhte Blutungsneigung auf, ein Mädchen starb 3jährig, nach einer geringfügigen Fingerverletzung an Verblutung, desgleichen beim Stamm Lienhard mit seinen schweren Bluterfällen und beim einzigen noch lebenden Konduktor des Stammes Tschanz-Jost, der 6 Brüder und 2 Söhne an Verblutung verloren hatte. Bei den anderen Bluterstammbäumen mit leichteren, aber auch bei solchen mit sehr schweren Fällen waren die Konduktoren blutgesund. Die Annahme JUSTS, „wo der familiäre Hämophilietypus der Männer durch ein leichteres Krankheitsbild gekennzeichnet ist, kann es, mindestens mit größerer Häufigkeit, zu klinischen Erscheinungen auch bei den Konduktoren kommen, wohingegen der familiäre Typus durch ein schwereres Krankheitsbild gekennzeichnet ist, kommt es nicht oder mindestens mit geringerer Häufigkeit zu klinischen Erscheinungen bei den Konduktoren“, besteht daher bei den Berner Bluterstämmen und beim Stamme Pool-Pool aus Graubünden nicht zu Recht.

Diese Befunde einer erhöhten Blutungsbereitschaft bei einer Anzahl von Konduktoren läßt sich mit der Annahme einer ungenügenden Überdeckung des hämophilen Erbfaktors durch die gesunde Anlage des X-Chromosoms in Einklang bringen. Daß die Überdeckung sich nicht immer geltend macht, läßt sich dadurch erklären, daß das hämophile Gen in einem Teil der Fälle von größerer quantitativer Durchschlagskraft ist. Eine andere Erklärung wäre die, daß die Überdeckung durch das gesunde X-Chromosom zu wenig ausgeprägt ist und dadurch das kranke Gen zur Geltung kommen kann. Das Vorkommen der zu Blutung neigenden Konduktoren in Stämmen mit sehr schweren Erkrankungen würde für die erste, in Stämmen mit leichten Bluterfällen dagegen für die zweite Annahme sprechen.

Offenbar können alle quantitativen Übergänge von der vollständig fehlenden Überdeckung (totale weibliche Hämophilie) bis zur kaum bemerkbaren vorkommen. *Beim nichtblutenden Konduktor ist die Überdeckung vollkommen.* Ähnliche Manifestationsschwankungen finden sich auch bei anderen Erbkrankheiten vor, namentlich bei der rot-grün-Blindheit, wo schließlich auch eine heterozygote Dichromatin, mit voller Ausbildung der Anlage, aufgefunden wurde.

Tabelle 8. Konduktoren und Blutungsbereitschaft der Berner Stammbäume und des graubündnerischen Pool-Pool.

Stammbäume	Gerinnungszeit	Konduktoren	Blutungsneigung
von Aesch-Schär sehr schwere Fälle (Brüder Herren!)	1 St. 25'	Elise v. Aesch-Schär, Großmutter, 80jährig (3 Blutersöhne †) Blut: nicht untersucht	unbekannt
		Martha Herren-v. Aesch (2 Blutersöhne schwer) Blut: Pl. no Thr. no	0
Loosli-Ryser mittelschwere Fälle und ganz schwere Fälle (von 14 Blutern einer Gene- ration 12 †)	30'	Elsbeth Minder, 75jährig Leicht Hautsuffusionen bei stumpfen Traumen, starke Blutungen beim Zahn- ziehen, sehr starke menstruelle Blutungen Blut: nicht untersucht	+
		Emma Jost Einmal tagelange Epistaxis, etwas mehr Hautsuffusionen als bei normalen Frauen Blut: Pl. no Thr. no	leicht +
	30'	Lisette Zaugg Viel Nasenbluten, blaue Flecken bei stumpfen Traumen. Bei Geburten starker Blutverlust. Einmal starke Nachblutung beim Zahnziehen, Be- wußtlosigkeit Blut: nicht untersucht	+
		Klara Stucker, 3jährig Nach Fingerblutung nach 3 Tagen verblutet	
Wyss-Moser mittelschwere Fälle	56'	Marie Moser Blut: Pl. no Thr. no	0
		Minna Lehmann Blut: nicht untersucht	0
Tschanz-Jost sehr schwere Fälle alle Bluter †	1 St. 09'	Lina Ulli-Jakob Post partum-Blutungen etwas stärker als gewöhnlich. Nachblutungen bei Zahnextraktionen. Menstruelle Blutun- gen ziemlich stark. Eine Operation verlief normal Blut: Pl. no Thr. no	leicht +
			Karoline Kohler-Siegrist, 70jährig Verstärkte Hautblutungen bei stumpfen Traumen. Verlängerte Nachblutungen bei kleinen Verletzungen, häufig starke Epistaxis Blut: Pl. no Thr. no
Lienhard 4 Bluter jung † schwere Fälle	53'	Bertha Lienhard (4 Blutersöhne †) Starkes Nachbluten beim Zahnziehen, Genitalblutungen no Blut: Pl. no Thr. no	ganz leicht +
Bessah-Raymond mittelstark	35—60'	Margrith Plancherel (1 Blutersohn †) Keine Blutungsneigung Blut: Pl. no Thr. no	0

Tabelle 8 (Fortsetzung).

Stammbäume	Gerinnungszeit	Konduktoren	Blutungsneigung
Karrer-Thut mittelstark		Lina Baumann	0
		Blut: nicht untersucht Rosa Frei-Baumann	0
Glarner Naegeli		Katharina Glarner	0
		Blut: nicht untersucht	
Pool-Pool Soglio mittelstark	50'	Maria Gini	0
		Keine Blutungsneigung Blut: Pl. no Thr. no	
	47'	Alma Neuhäusler	0
		Keine Blutungsneigung Blut: Pl. no Thr. no	

Nach ASCHNER wäre es geradezu auffällig, wenn das Hämophiliegen wirklich immer recessiv wäre, d. h. in heterozygotem Zustand gar keine Durchschlagskraft hätte. Die Durchschlagskraft eines pathologischen Gens stelle in der menschlichen Pathologie fast nie ein konstantes Characteristicum dar. Gene, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle dominant mendeln, können sich in manchen Fällen recessiv verhalten und umgekehrt.

Indessen scheinen meine Befunde der gerinnungsbiologischen Untersuchung mit diesen theoretischen Überlegungen nicht in Übereinstimmung zu stehen. Alle Konduktoren, ausnahmslos, ob mit Blutungsneigung oder ohne eine solche, weisen *normal sich verhaltende Plättchen und Thrombine auf*. Eine Erklärung dafür kann heute nicht gegeben werden. Es kann sein, daß die klinischen Manifestationen einer Blutungsneigung des Konduktors nicht zu allen Zeiten bestehen, daß der Genitalzyklus hier zu gewissen Zeiten eine Rolle spielt und daß während der klinischen Manifestation die Thrombocyten und damit auch das Thrombin sich dennoch pathologisch verhalten. Hormonale Einflüsse auf die Knochenmarksfunktion insbesondere der Megakaryocyten könnten hier in Frage kommen. (Das Anwachsen der Megakaryocyten bei Blutung, Appendicitis und Blutung, bei Pneumonie wie CUSTER und KRUMBHAAR bei 3 Autopsien von Hämophilen nachweisen konnten, läßt an die Möglichkeit einer solchen funktionellen Beeinflussung des Knochenmarkes durch verschiedenartige Ursachen denken.) Welche Hormone beim Genitalzyklus in Frage kommen, des Follikels, des Corpus luteum oder des Vorderlappens der Hypophyse entzieht sich heute unserer Kenntnis.

Wie dem auch sei, dürfte nach meiner Auffassung die Annahme am wahrscheinlichsten sein, daß das normale X-Chromosom in heterozygoter Lokalisation die erhöhte Durchschlagskraft des hämophilen Gens dennoch derart bremst, daß sie sich in ihren Folgen nur zeitweise geltend machen kann, vielleicht nur in einer gewissen Phase des Genitalzyklus und in der Regel auch dann nicht bis zur vollen Auswirkung kommen läßt.

Bei der latenten Hämophilie des Mannes sind diese Verhältnisse umgekehrt: Fehlen aller klinischen Blutungssymptome bei typischer relativer Minderwertigkeit der hämophilen Plättchen bei vollkommen normal sich verhaltendem Thrombin. Der Mann besitzt nur ein einziges Geschlechtschromosom und ist

infolgedessen entweder Träger des Hämophiliegens ($X^1Y = \text{Bluter}$) oder des normalen Allelomorphen ($XY = \text{gesund}$). Man müßte nun erwarten, daß, da das überdeckende normale X-Chromosom fehlt, die hämophile Anlage auch beim latenten Bluter manifest werden sollte. Daß dem nicht so ist, kann unserer Auffassung nach nur durch das quantitative Verhalten des Hämophiliegens erklärt werden: es ist zu wenig ausgeprägt, um die Bluteranlage auch klinisch zur Geltung kommen zu lassen, diese äußert sich nur im hämophilen Verhalten der Plättchen. Deren Schädigung ist aber nicht derart, daß sie eine normale Blutstillung zu verhindern vermag trotz der verlängerten Blutgerinnungszeit. Nun wissen wir, daß einer verlängerten Gerinnungszeit nicht immer ein Defekt der Blutstillung entspricht (S. 515).

Dieses merkwürdige Verhalten der Bluteranlage: mehr oder weniger klinisch ausgeprägte Blutungsneigung gewisser Konduktoren bei vollkommen normal sich verhaltenden Plättchen, klinisch vollkommen fehlende Blutungsneigung bei der männlichen latenten Hämophilie bei hämophil sich verhaltenden Plättchen, muß weiter verfolgt werden. Es liegen noch zu wenig Untersuchungen vor, die ein abschließendes Urteil gestatten würden. Es sollten in Zukunft alle Mitglieder der Bluterstambäume oder wenigstens der engeren hämophilen Familien zur Untersuchung insbesondere der Plättchen gelangen, die offenbar ein wertvolles Testobjekt für erbbiologische Probleme darstellen.

Bei unseren Konduktoren fand ich in Übereinstimmung mit SCHLÖSSMANN bei gewissen Fällen auch eine verlängerte Gerinnungszeit, jedoch ohne Zusammenhang mit der Blutungsneigung der betreffenden Frauen. Ich habe schon ausgeführt, daß wir über die Gerinnungszeit der Frauen mit ihren verschiedenen Zyklen noch nicht genügend orientiert sind, daß hier thyreoideische Verhältnisse eine Rolle spielen können und daß zweifellos auch Rassenunterschiede bestehen. Bis diese Verhältnisse nicht weiter aufgeklärt sind, wird es nicht möglich sein, bindende Schlüsse aus diesem Verhalten zu ziehen. Ich erinnere daran, daß ein Konduktor mit leichter Blutungsneigung eine normale Gerinnungszeit aufwies, während diese bei einem zweiten ohne Blutungsneigung stark verlängert war.

Sichere Anhaltspunkte zur Erkennung ob Konduktor oder Nichtkonduktor lassen sich bis jetzt nicht anführen. Die Beurteilung des Verhaltens trypanocider Kräfte des Konduktorblutes ist widersprechend, so daß dieses Phänomen zur Beurteilung nicht mit herangezogen werden sollte. Nach OPITZ und ZWEIG, LEICHTENTRITT und LEEDER fehlen die trypanociden Serumkörper im Serum der Konduktoren, nach WITTKOWER, WÖRNER und HARTMANN ist jedoch keine Abnahme nachzuweisen. TRAUM, SCHAAFF und LINDER überprüften diese Verhältnisse und konnten weder beim hämophilen noch beim Konduktorserum eine Abnahme der trypanociden Körper feststellen, so daß diese Prüfung bei der Bestimmung der Konduktoren abgelehnt werden muß.

Bei der Frage über das Vorkommen einer weiblichen Hämophilie empfiehlt es sich, bei der hereditären Hämophilie zu bleiben und nicht aus diesem Zusammenhang etwa sporadische sog. Bluterinnen zur Untersuchung herauszuziehen, die mit der Hämophilie gar nichts zu tun haben und bei welchen es sich um anders geartete Gerinnungsstörungen handelt, wie Thrombasthenie, Thrombopathie, Thrombopenie oder gar um die RENDU-OSLERSche Krankheit. So berichten letzthin HERTA BAUER und J. MELLER, die Frage der weiblichen

Hämophilie besprechend, über eine ganze Anzahl von „blutenden“ Frauen, mit für Hämophilie ganz atypischem Erbgang, und die sie offenbar trotzdem zur Hämophilie rechnen. Die sorgfältige Nachprüfung der Untersuchungsergebnisse, namentlich der Plättchenzahlen, ergibt aber mit aller Deutlichkeit, daß bei allen untersuchten „blutenden“ Individuen, Männern und Frauen, die Thrombocytenzahlen durchwegs erniedrigt sind, was gegen die Annahme einer Hämophilie spricht. Außerdem ist die Blutungszeit bald erhöht, bald normal, bald erniedrigt, während die Hämophilie keine verlängerte Blutungszeit aufweist. Aus diesen Gründen müssen die erwähnten Fälle BAUERS und MELLERS anderen hämorrhagischen Diathesen zugezählt werden. Mit der Hämophilie haben sie nichts zu tun. Bei derartigen Fragen sollten beim heutigen Stand der Kenntnis der Gerinnungsstörungen doch noch andere Untersuchungsmethoden herangezogen werden, wie die Untersuchung der Funktion der Plättchen, des Thrombins, der Retraktion des Koagulums usw., welche alle die Erkenntnis des hämophilen Verhaltens des Blutes mit Sicherheit erkennen lassen.

11. Die sporadische Hämophilie.

In klinischer und gerinnungsbiologischer Hinsicht unterscheidet sich der sporadisch Hämophile in nichts vom hereditären Bluter. Eine stärkere Ausbildung der klinischen Symptome konnte ich bei 2 Fällen nicht konstatieren, einer davon war scheinbar leichter erkrankt als viele hereditäre, ein dritter Fall dagegen schien eine stärkere Ausprägung der klinischen Symptome aufzuweisen, er mußte tatsächlich als ein schwerer Bluter bezeichnet werden, indessen wies einer unserer Berner Bluterstammbäume noch viel schwerere Fälle auf, nicht nur in klinischer, sondern auch in gerinnungsbiologischer Beziehung (Brüder Herren). Die sporadische Hämophilie unterscheidet sich demnach von der hereditären nur in erbbiologischer Beziehung.

Es wird nun meistens angenommen, daß beim sporadischen Bluter es sich um eine idiokinetische Erbänderung, um eine Mutation (SCHLÖSSMANN) handelt, die erstmals im betreffenden Stammbaum auftritt. SCHLÖSSMANN nimmt nun an, daß neben männlichen Einzelblutern auch weibliche Einzelkonduktoren durch Mutation entstehen können, ja daß diese Neuentstehung vielleicht sogar viel häufiger als die der blutenden Männer ist.

Diese Annahme des Vorkommens des Einzelkonduktors würde das gar nicht so seltene plötzliche Auftreten der Bluterkrankheit in einem Stammbaum bei Geschwistern erklären. Bei erstmaligem Vorkommen unter Vettern und Basen müßte angenommen werden, daß die Großmutter ein Einzelkonduktor sei, daß die Mutation erstmals bei ihr sich einstellte. Auch im neueren Schrifttum sind solche Fälle aufgezählt. (BOGGS bei 6 Brüdern erstmals aufgetretene hämophile Anlage.)

Für diese Annahme des erstmaligen Auftretens der hämophilen Erbanlage nicht beim Bluter selbst, sondern beim Konduktor, scheint bei meinen Fällen die besonders stark verzögerte Gerinnungszeit der Mütter meiner sporadischen Bluter zu sprechen, insofern sich dieser Befund nach meinen Einwänden über die Beurteilung der Gerinnungszeit der Frauen verwerten läßt. Noch eine andere Möglichkeit der Erklärung des erstmaligen Auftretens, auf die schon SCHLÖSSMANN hingewiesen hat, und die mir noch wahrscheinlicher erscheint, ist die

Annahme, daß die hämophile Erbanlage in einem Stammbaum latent weiter vererbt wird und, bei einem besonders dazu disponierten männlichen Mitglied oder bei besonders ausgesprochener quantitativer Virulenz des Hämophiliegens auch zum klinischen Ausbruch kommt. Das Vorkommen einer latenten Hämophilie bei zwei Männern mit ausgesprochenem gerinnungsbiologischem Befund (mit Ausnahme des sich normal verhaltenden Thrombins) und ohne klinische Manifestationen läßt diese Art der Vererbung sogar sehr wahrscheinlich erscheinen. Entschieden kann jedoch dieses Problem vorderhand nicht werden, dazu liegen noch zu wenig Untersuchungen vor.

Eine systematische gerinnungsbiologische Untersuchung aller Mitglieder eines „sporadischen“ Stammbaumes dürfte in dieser Beziehung zweifellos Aufklärung bringen.

12. Die Behandlung der Hämophilie.

Bei der Behandlung der Hämophilie sind zwei Indikationen zu berücksichtigen:

A. die causale. Das höchste Ziel, die Heilung der Krankheit, die Beseitigung der lebenslänglichen Persistenz der Konstitutionsanomalie wird sich kaum erreichen lassen. Die hämophile Krankheitsanlage, die sich ausnahmslos in geschlechtsgebundenem recessivem Erbgang weitervererbt, wird keiner ursächlichen Beeinflussung zugänglich sein, denn sie ist, wie sich SCHLÖSSMANN ausdrückt, im erblichen Wesensteil des Bluters verankert.

B. die symptomatische. Ihre wichtigsten Indikationen sind:

1. die Bekämpfung der hämophilen Blutungen,
2. die Herabsetzung der Blutungsbereitschaft, die Prophylaxe,
3. die Behandlung der Folgen der Blutungen (der Hämatome, der Blutergelenke usw.).

1. Bei der Bekämpfung der Blutungen sind zu unterscheiden:

- a) die lokale Blutstillung,
- b) die Fernblutstillung, die man auf zwei Wegen zu erreichen sucht:

durch Erhöhung der Blutstillungsbereitschaft des kreisenden Blutes, sei es direkt durch Zufuhr von blutstillungsfördernden Substanzen, sei es indirekt durch Anreizung des Organismus zu vermehrter Abgabe von Blutstillungsfaktoren an das Blut oder zur Umstimmung in solche im Blutplasma,

durch den Versuch einer ursächlichen Behandlung der Konstitutionsanomalie, zu welcher die Ovarialtherapie zu rechnen ist.

Durch alle diese Maßnahmen sucht man die Vorgänge der Blutstillung am Ort des Gefäßdefektes zu beeinflussen.

Bei der Beurteilung ihrer Wirkung empfiehlt es sich, sich darüber Rechenschaft zu geben, auf welche Phase des Blutstillungsvorganges die betreffende Maßnahme einwirken soll (primäre Blutplättchenpfropfbildung, Reaktion der Vorstufen zur Thrombinaktivierung, Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin, Retraktion und Serumauspressung, Fibrinolyse).

Es soll ferner bei der Beurteilung daran gedacht werden, daß bei der Hämophilie Perioden des Wenigerbefallenseins mit solchen einer Verschlimmerung der Blutungssymptome abwechseln können. Die Nichtbeachtung dieser Verhältnisse kann zu Trugschlüssen führen.

Außerdem ist dem Umstande Rechnung zu tragen, daß Blutungsbereitschaft und Verhalten der Gerinnungszeit nicht immer parallel gehen. Ein Bluter kann lange Zeit hindurch „gesund“ erscheinen, d. h. völlig blutungsfrei sein, bei typisch verzögerter Blutgerinnung. Ich erinnere an meine 2 Fälle von latenter Hämophilie, die eine ausgesprochene Verzögerung der Gerinnungszeit, eine funktionelle Minderwertigkeit der Plättchen bei normalem Verhalten des Thrombins aufweisen und trotzdem zeitlebens nie an Blutungssymptomen gelitten haben. Des fernern ist bekannt, daß eine Blutstillungsmaßnahme bei den Hämophilen die Blutungsbereitschaft herabsetzen kann ohne gleichzeitige Beeinflussung der Gerinnungszeit (v. DOMARUS, WALDORP und ALVAREZ, PFENNINGER, KLEMPERER, WÖRNER, HERZOG, TRAUM und MORAWITZ u. a.). Die Gerinnungszeit ist daher kein absolut sicheres Kriterium zur Beurteilung der Wirkung einer Blutstillungsmaßnahme bei der Hämophilie, noch andere Momente der Gerinnungsvorgänge müssen zur Beurteilung herangezogen werden, z. B. das Thrombin (bei meinen latent Hämophilen normal) u. a. m.

Auch wissen wir, daß eine hämophile Blutung einmal auch spontan zum Stillstand kommt, wenn der Blutverlust einen gewissen Grad erreicht hat (s. S. 492, SCHLÖSSMANN, PARREIDT u. a.).

Vorsichtige Kritik ist daher geboten bei der Beurteilung einer Blutstillungsmaßnahme bei der Hämophilie.

a) Die lokale Blutstillung.

Es genügt nicht, eine hämophile Blutung zum Stillstand gebracht zu haben, weitere Maßnahmen zur Verhinderung von Rezidivblutungen sind, wie aus unseren theoretischen Erwägungen hervorgeht (S. 463, 464, 492), notwendig. Dazu gehört die Nachbehandlung der Wunde.

Ein Tampon muß lange Zeit hindurch unter Druckverband unberührt gelassen werden. Erst am 4. oder 5. Tag darf an seine vorsichtige Lösung gedacht werden unter Aufweichung mit Wasserstoffsuperoxyd. Bleibt er trotzdem an einer Stelle adhären, so soll der losgelöste Teil abgeschnitten werden, unter Liegenlassen des noch angeklebten. Durch Tränkung mit tinct. Jodi sucht man infektiöse, thrombolytische Prozesse zu vermeiden. Die Wundheilung soll hier, wenn irgendwie möglich, unter dem Schorf vor sich gehen, damit leicht blutende Granulationen nicht bloßgelegt werden. Beachtet man namentlich bei größeren Wunden diese Regel nicht, dann blutet es immer wieder von neuem. So konnte ich einen Fall von Axthiebverletzung des Daumenballens durch diese Maßnahmen rezidivblutungsfrei zur Heilung bringen. Schwieriger sind Blutungen aus Zahnalveolen nachzubehandeln, die erfahrungsgemäß aus den bereits erwähnten Gründen große Neigung haben, immerwährend zu rezidivieren (mangelhafte Adhärenz des Thrombus, spontane thrombolytische Prozesse, oder durch Infektion und vielleicht durch Speichelwirkung begünstigt). Hier muß für eine zuverlässige Drucktamponade gesorgt werden, wie sie von SEIDEL (zit. SCHLÖSSMANN, der diesen Korkdruckverband in Wort und Bild beschreibt) angegeben wurde. (Ich konnte Nachblutungen verhindern durch Beißenlassen auf den Zahnalveoltampon bei fixiertem Unterkiefer nach Zahnextraktion). Die Technik der Blutstillung bei Zahnblutungen nach BARTSCH und WILLIGER wird ausführlich und sehr geschickt mit allen fachtechnischen Einzelheiten von BREUEL angegeben. Es empfiehlt sich sehr, sie im Original nachzulesen. Auch DALITSCH befaßt sich ausführlich damit. Zur lokalen Blutstillung wurde auch das Hochfrequenzverfahren empfohlen, die Verschörfung der blutenden Stelle. Die Blutung kann freilich momentan zum Stillstand gebracht werden, indessen ist anzunehmen, daß bei der Abstoßung des Schorfes sich Rezidivblutungen einstellen, wobei sich auch hier der sekundäre Gefäßfaktor geltend machen kann. Sehr überzeugend berichtet KORTZEBORN über eine üble Erfahrung mit dem Hochfrequenzstrom. Bei zwei parallel gesetzten Einschnitten am Oberschenkel, die er anlegte, um sich über den Grad der Blutungsbereitschaft nach Nateinabehandlung vor einem Gelenkeingriff zu orientieren, blutete die mit dem Messer gesetzte

Wunde in typischer Weise, die Blutung stand erst am folgenden Tag nach Umstechung und Vivokollinjektionen, während sie bei der mit dem Hochfrequenzstrom gesetzten Wunde rasch und bis zum 7. Tag stand, um nach dem Abstoßen der nekrotischen Partien wieder einzusetzen. Ihre Stillung bot nach KORTZEBORN die größten Schwierigkeiten.

Als physiologisch lokal wirkende Blutstillungsmittel wurden angewandt:

Blut, das die fehlenden Gerinnungsfaktoren wieder zuführen soll, defibriniertes Blut als Thrombinlieferant. Serum, namentlich im frischen Zustande, art-eigenes oder artfremdes, auf die blutende Stelle aufgetropft oder als serum-getränkter Tampon angewendet, wirkt blutstillend, nach SCHLÖSSMANN erfolgreich bei kleineren Wunden, jedoch nicht bei größeren. WEIL empfiehlt seine Anwendung außerordentlich, wobei auch älteres Serum wirksam sein soll (Antidiphtherieserum), indessen hat SCHLÖSSMANN nachgewiesen, daß ältere Sera mit der Zeit an Wirksamkeit einbüßen durch Umwandlung des Thrombins in das unwirksame gerinnungshemmende Metathrombin.

Ganz besonders gut bewährt hat sich bei mir das normale plättchenhaltende Blutplasma nach meiner Unterkühlungs-Zentrifugiermethode ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen gewonnen. Es hat sich gezeigt, daß eine Spur an gerinnungshemmenden Stoffen genügt, um die hämophilen Plättchen völlig unwirksam zu machen, so daß auch die kleinste Beimischung davon vermieden werden muß.

Die Wirkung dieses Blutplasmas erfüllt zwei Indikationen: Zufuhr von normal wirkenden Thrombocyten zur Bildung des primären Plättchenpfropfs und zugleich von Thrombozym aus den zerfallenden Plättchen und von plasmatischem Thrombogen, den beiden Vorstufen und zugleich auch von rasch entstehendem vollwirksamem Thrombin gewissermaßen in statu nascendi. Dadurch wird die dem Plättchenpfropf nachfolgende Umwandlung in den gefäßverschließenden Thrombus beschleunigt oder überhaupt ermöglicht, die Blutung steht. Diese Maßnahme hat sich bei mir bei einer hämophilen Blutung nach Zahnextraktion und bei der schweren Axthiebverletzung des Daumenballens vorzüglich bewährt. Die oben beschriebene angewandte Tamponsicherung ließ keine rezidiven Blutungen aufkommen. Beide Fälle waren zuvor erfolglos mit Blutstillungsmaßnahmen behandelt worden. Eine Bluttransfusion war nicht notwendig. Es sei an dieser Stelle bemerkt, daß ich noch nie eine Bluttransfusion bei einem Hämophilen ausführte, bei Verletzungsblutungen genügten stets die lokal angewandten Maßnahmen.

Die erfolgreiche Wirkung der Gewebspreßsäfte und der Organextrakte ist bekannt, besonders des Strumapreßsaftes nach SCHLÖSSMANN. Nach GLANZMANN hat sich bei hämophilen Zahnblutungen und Lippenverletzungen oft das Auflegen von Fleischstückchen gut bewährt (Thrombokinasewirkung).

Sogar Urin wurde angewandt. GRUNKE konnte zeigen, daß die Gerinnungszeit in vitro dadurch beschleunigt wird und daß menschlicher Urin besser wirksam ist als tierischer. Die gerinnungsfördernde Eigenschaft des Harnes kommt nach GRUNKE den Harnkolloiden zu. Der wirksame Stoff gehöre vielleicht zu der Gruppe der Thrombokinase bzw. der thromboplastischen Substanzen nach NOLF, er ist thermolabil und ist nicht zu den Lipoiden zu zählen, sondern eher zu den Proteinen.

Als gebrauchsfertige Blutstillungspräparate sind zu nennen das Clauden, das Koagulen, das Hämoplastin, das Fibrinogen-Merell, das Vivokoll, das Stryphonon, das Sangostopp (ein Pektinpräparat), das Histidin u. a. m. Der zur Verfügung stehende Raum gestattet nicht, näher darauf einzutreten. Einige dieser Präparate sind von SCHLÖSSMANN eingehend behandelt worden, worauf ich verweise.

In neuester Zeit hat man das Schlangengift zur lokalen Stillung hämophiler Blutungen, wie es scheint mit sehr gutem Erfolge, verwendet.

MARTIN (zit. MACFARLANE) wies 1893 nach, daß die Giftstoffe gewisser Schlangen eine intravasculäre Gerinnung bewirken, die nach LAUB (1903) auch Citratplasma zur Gerinnung bringen. FRAZER und MELLANBY (1905) befaßten sich auch damit, und HOLDEN konnte 1933 durch Adsorption mit Bariumcarbonat das Gerinnungsagens gewisser australischer Schlangen isolieren. MACFARLANE und BARNETT wandten zum erstenmal das Gift der indischen Vipera Russellii zur lokalen Stillung hämophiler Blutungen an in steriler 10000facher Lösung ohne irgendwelche toxische Nebenwirkung. Die Sterilisation wird durch Passage durch ein Berkefeldfilter Nr. 12 erzielt. In vitro ist die gerinnungsbeschleunigende Wirkung sehr stark. Ein Tropfen der 1⁰/₁₀₀igen Lösung zu 10 Tropfen hämophilem Blut, das in 35 Minuten gerinnt, bewirkt eine Gerinnungszeit von nur 17". Das Endkoagulum ist fest und elastisch, im Gegensatz zum weichen unbeeinflussten sich nur langsam bildenden Blutergerinnsel. Bei Anwendung einer Lösung von 1 : 10000 wird eine Gerinnungszeit von 60" erreicht. Eine Isolierung des wirksamen Prinzipes gelang nicht. Im Jahre 1934 wurden 2 Fälle von Blutungen nach Zahnextraktionen, ein Fall von Epistaxis und ein weiterer Fall von Blutung aus einer kleinen Wunde prompt durch Schlangengiftanwendung gestillt. BARNETT berichtet 1935 über einen Fall von Zungenbiß bei einem Bluter, bei dem die Anwendung eines mit Schlangengift getränkten Tampons zunächst nicht zum Ziel führte, zwei Bluttransfusionen waren notwendig, endlich stand die Blutung, nachdem man die Tamponade mit geeigneter Prothese fixiert hatte. MACFARLANE berichtet 1935 über 9 Fälle hämophiler Blutungen: bei 2 unkomplizierten Fällen (eine Zahnblutung, eine Ulceration der Gesichtshaut) war die Anwendung von Schlangengifttampons offenbar nicht genügend wirksam, zur endgültigen Blutstillung war eine Bluttransfusion notwendig. Von den restlichen 7 Fällen benötigte die definitive Blutstillung bei zwei komplizierten ebenfalls Bluttransfusionen, einerseits wegen mechanischen Schwierigkeiten (Zungenbiß), andererseits wegen starker Infektion (Zahnextraktionen bei Zahnabsceß). Bei den übrigen (Zahnextraktionen und äußere Wunden) war die lokale Blutstillung genügend. Offenbar ist die Wirkung des Giftes der Vipera Russellii nach diesen Berichten nicht absolut zuverlässig.

BAKER und GIBSON berichten über einen hämophilen Knaben, bei welchem eine Blutung nach Zahnextraktion eine Bluttransfusion notwendig machte, die jedoch nicht gelang und zu einer unstillbaren Blutung aus der Infusionswunde führte. Applikation des Giftes der Vipera Russellii stoppte die Blutung sofort. Später wurde nach einer erneuten Zahnextraktion die Blutung mit wiederholter Applikation von Schlangengift behandelt, sie stand endgültig nach 3 Tagen.

SOLÉ wandte zum erstenmal bei der Hämophilie Frauenmilch mit ausgezeichnetem Erfolg an. Er berichtet über 5 Fälle von hämophilen Blutungen nach Zahnextraktion, Wunden am Kopf und Blutungen nach einer ausgedehnten Nasenoperation, die bei Anwendung von mit Frauenmilch getränkten Tampons prompt standen.

Beim Wechsel der Tampons blutete es jeweils wieder leicht, jedoch standen die Nachblutungen prompt durch erneute Frauenmilchapplikation. Auch in vitro beschleunigt die Frauenmilch die Gerinnung sehr stark. Ich kann dies bestätigen, 10 Tropfen hämophiles Blut gerannen unbeeinflusst nach 3 St. 20', bei einem Tropfen Muttermilchzusatz betrug die Gerinnungszeit 16', bei zwei Tropfen 12'. Parallelversuche mit Milch einer thyreoidektomierten Ziege ergaben nur eine ganz unbedeutende Wirksamkeit: bei einem Tropfen Zusatz 2 St. 55', bei drei Tropfen 1 St. 55'. Noch größer war die Beschleunigung des normalen Blutes durch Muttermilch, 6' bei einer Gerinnungszeit von 37'. Auch TRAUNER bestätigt diese Befunde. Nach SOLÉ ist das Colostrum unwirksam. In den ersten Tagen nach dem Einschleien ist die Milch wirkungsarm. Erst vom 14.—30. Tage der Lactation erreicht die Milch ihre volle Wirksamkeit und behält sie die ganze Zeit der Stillung bei. Der Milch anderer Tierarten fehlt nach SOLÉ diese gerinnungsfördernde Eigenschaft, einzig die Schafmilch soll nach KRASZEWSKI und LINDENFELDT der Muttermilch am nächsten stehen.

Das blutstillungsfördernde Prinzip haftet nach SOLÉ an den suspendierten Fetteilchen und kann durch Zentrifugieren mit diesen aus der Milch abgeschieden werden. Es ist nicht in Alkohol, Aceton oder Äther löslich. Es kann ein Trockenpulver dargestellt werden, das

hauptsächlich dieses Prinzip enthält und längere Zeit wirksam bleibt. Es wird als wäßrige Suspension verwendungsbereit gemacht. Bei enteraler oder parenteraler (intramuskulär) Zufuhr ist es unwirksam. Erhitzung auf 100° C einige Zeit hindurch beeinflußt die Wirksamkeit nur wenig, im Gegensatz zu Thrombin, das bei 56° inaktiviert wird. Nach KRASZEWSKI und LINDENFELD dagegen soll es bei Erhitzung auf 100° unwirksam werden. Nach diesen Autoren ist seine gerinnungsbeschleunigende Wirkung derjenigen eines Cytosyms gleichzustellen, ähnlich der wirksamen Substanz der Plättchen und der Gewebe: Oxalat- und Citratplasma sowie Fibrinogenlösungen werden nicht zur Gerinnung gebracht, dagegen prompt recalcifizierte Plasmata und Heparinplasma. Durch Zusatz desinfizierender Mittel läßt sich nach SOLÉ das wirksame Prinzip haltbar machen, am besten mit Yatren in 0,5%iger Lösung.

Eine weitere Nachprüfung der Wirkung der Muttermilch ist zu empfehlen, man würde über ein verhältnismäßig leicht erreichbares Blutstillungsmittel bei unstillbaren hämophilen Blutungen verfügen.

Nach DIMMEL soll lokale Milchsäureanwendung in 2%iger Lösung bei hämophilen Blutungen sich gut bewähren (Zahnextraktion). Auch in vitro ist ihre Wirksamkeit nachweisbar.

FREY wandte bei Hämophilen mit Erfolg Padutin an.

b) Die Fernblutstillung.

1. Die *Bluttransfusion* in Mengen von 100—300 ccm Blut wird heute als die wirksamste Maßnahme zur Stillung der hämophilen Blutungen erachtet. Aus dem Schrifttum geht hervor, daß auch diejenigen, welche das eine oder das andere Mittel als ganz besonders wirksam preisen, in recht vielen Fällen gezwungen waren, im allerletzten Moment die Bluttransfusion anzuwenden, um den Patienten nicht verbluten zu lassen. Über die Vorstellungen ihrer Wirkungen berichtet SCHLÖSSMANN in seiner Monographie eingehend, so daß ich mich hier nur mit einigen wenigen Erörterungen begnügen will.

Mit dem zugeführten Blute werden normale Gerinnungsfaktoren in den Kreislauf des Hämophilen eingeführt und so die Vorgänge der mangelhaften Gerinnung korrigiert. Darin stimmen alle Vertreter der verschiedensten Theorien über das Wesen der Hämophilie überein. Nach meiner eingangs erörterten Auffassung des Funktionsdefektes der Thrombocyten und dessen Rückwirkung auf den Gerinnungsvorgang wird durch die Bluttransfusion die Bildung des primären Plättchenthrombus ermöglicht, der Zerfall der Plättchen und die Abgabe von Thrombozym gewährleistet und so eine normale, gefäßverschließende Thrombusbildung in die Wege geleitet. Durch die Bildung eines festen, elastischen Thrombus ist die Blutstillung ermöglicht, Rezidivblutungen treten weniger leicht auf. Von einer definitiven Blutstillung kann jedoch nicht in allen Fällen gesprochen werden. Offenbar beeinträchtigt dabei die Mischung von normalen und hämophilen Plättchen die Vorgänge einer normalen Blutgerinnung und die Bildung des Plättchenpfropfes. Das Auftreten von Rezidivblutungen nach Bluttransfusion, die eine Wiederholung dieser Maßnahme notwendig macht, wird im Schrifttum recht häufig erwähnt (GRUNKE, MACFARLANE u. a.). Nach WÖHLISCH, FEISSLY und SCHLÖSSMANN wird die Gerinnungszeit nach der Bluttransfusion verkürzt, indessen dauert diese Verkürzung nicht an, sondern sie verschwindet nach einiger Zeit (FEISSLY, MAIRANO und TENEFF u. a.). Trotzdem ist nach OPITZ die Blutungsneigung in der Folgezeit noch vielfach vermindert. OPITZ vertritt die Ansicht, daß die Zufuhr von Gerinnungsfaktoren den Effekt der Bluttransfusion nicht erschöpfend zu erklären vermag. Es spielt offenbar ein gefäßdichtender Einfluß dabei eine Rolle, der vielleicht durch eine kolloidale Zustandsänderung der Endothelien bedingt ist. Nach SCHLÖSSMANN denkt man auch an eine Freimachung von gerinnungsbeeinflussenden Faktoren aus den Organen und den Geweben des Bluters durch die Bluttransfusion als eine Art Reizvorgang, bedingt durch die parenterale Zufuhr von körperfremdem Eiweiß und körperfremden Blutzellen. Indessen macht SCHLÖSSMANN mit Recht darauf aufmerksam, daß die Bluttransfusion ja mit allen Kautelen unter strenger Berücksichtigung der Blutgruppenzugehörigkeit von Spender und

Empfänger ausgeführt wird, so daß man nicht absolut körperfremdes, sondern artgleiches Eiweiß infundiert. Daher wird man mit der Annahme einer proteinähnlichen Wirkung der Bluttransfusion zurückhaltend sein müssen. Nach FEISSLY eignet sich das Citratblut ebenso gut wie die direkte Bluttransfusion.

2. FEISSLY, PAYNE und STEEN haben den Vorschlag gemacht, *Oxalat- bzw. Citratplasma* zu infundieren anstatt Vollblut, FRANK und HARTMANN „Plasma phosphaté“. Letztere erreichten bei sechs Blutern dadurch restlose Blutstillung nebst Gerinnungszeitverkürzung. Nach FEISSLY beruht die Wirkung auf der Zufuhr von wirksamem Proserozym, nach HARTMANN und FRANK von anderen aktivierenden Substanzen. Nach meiner Auffassung dürfte jedoch ein frei von gerinnungshemmenden Substanzen gewonnenes Plasma (nach der Zentrifugier Unterkühlungsmethode) noch intensiver wirken wegen der fehlenden Beimischung von gerinnungshemmenden Substanzen, die nach meiner Erfahrung auch in minimalsten Mengen die hämophilen Plättchen völlig unwirksam machen.

Nach meiner Auffassung ist *das normale Plasma* dem Vollblute bei der Transfusion auch dadurch überlegen, daß es von allen cellulären Gerinnungsbällsten befreit ist, insbesondere von den Erythrocyten, welche durch ihre Masse die Retraktion des Gerinnsels am Orte der Gefäßverletzung behindern und somit den restlosen Verschluß beeinträchtigen. Man kann sich diese Verhältnisse vorstellen, wenn man die Koagulumbildung und die nachherige Retraktion *in vitro* beobachtet. Bei erhöhter Erythrocytensenkung sitzt in jedem Falle am Schlusse der Gerinnung dem roten ein weißes Gerinnsel gewissermaßen als Kappe auf, das sich ungleich stärker retrahiert, als das darunterliegende rote. Zentrifugiert man bei der Ausführung der Thrombometrie das Blut bis zur Trennung in die Plasma- und Erythrocytenschicht, macht man die Erfahrung, daß das weiße Gerinnsel fest, elastisch und leicht dehnbar ist und sich zur Bestimmung der Zerreißbarkeit und der Dehnbarkeit einwandfrei verwenden läßt, während bei fehlerhafter Beimischung von Erythrocyten das Gerinnsel morsch, unelastisch, sehr leicht zerreißbar ist und sich zur Ausführung der Thrombometrie nicht verwenden läßt. Die Zufuhr der Spender-Erythrocyten vermehrt diesen Gerinnungsbällst noch mehr als dies beim reinen hämophilen Blut der Fall ist, während das normale Blutplasma ohne Erythrocytenbeimischung das hämophile Blut in bezug auf die Dichtigkeit des cellulären Inhalts verdünnt und dadurch die Festigkeit eines Thrombus nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern noch erhöht zu einer zuverlässigeren Blutstillung.

3. *Die Serumbehandlung* wurde von WEIL inauguriert, der gute Erfolge davon sah, sowohl in therapeutischer als auch in prophylaktischer Hinsicht. Er empfiehlt 15 ccm intravenös oder 30 ccm subcutan zu injizieren, sowohl Menschen- als Tiereserum ist wirksam.

Das Serum darf nach WEIL nicht über 1—2 Monate alt sein, dazu darf auch Antidiphtheriepferdeserum, das leicht erhältlich ist, verwendet werden. Die Wirkung der Serumeinspritzung dauert bis zu einem Monat an. Zur prophylaktischen Behandlung der Hämophilie injiziert WEIL monatlich 10—20 ccm Serum, besorgniserregende Anaphylaxieerscheinungen konnte er dabei nicht beobachten. Sie sind nach WEIL durch Calciuminjektionen im Zeitraum von 8 Tagen nach der Seruminjektion zu vermeiden. Diese Serumtherapie, die namentlich von französischen Ärzten sehr empfohlen wird, ist sehr umstritten. In neuester Zeit bezeichnen sie ACHARD, BARIÉTY und CACHERA als völlig wirkungslos. Im gleichen Falle versagte jedoch auch eine Bluttransfusion. CHRISTIE konstatierte bei Serumanwendung eine leichte vorübergehende Besserung, bei Anwendung von Schaf- oder Pferdeserum dagegen keine endgültige. Nach GRUNKE hatte frisches Serum einen ausgesprochen gerinnungsfördernden Einfluß. SCHLÖSSMANN sah keine Erfolge von dieser Therapie, auch von der prophylaktischen Anwendung nicht und verwirft sie deshalb. Nach WEIL beruht das wirksame Prinzip in der Zufuhr von Thrombin, während von anderer Seite betont wird, daß die Wirkung durch die Zufuhr von körperfremdem Eiweiß zu erklären sei (NOLF). Frisches Serum ist thrombinhaltig, altes abgelagertes dagegen nicht mehr, infolge der Umwandlung des Thrombins in die unwirksame Stufe, in das Metathrombin. Dadurch werden sich die sehr abweichenden Meinungen über die Serumwirkung erklären lassen.

4. *Behandlung mit AT 10.* Das AT 10 ist praktisch ein Vitamin D-freies Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, welches als wirksames Prinzip den Calcinosefaktor enthält. Seine pharmakologische Wirkung ist ähnlich wie die des Nebenschilddrüsenhormons. Während jedoch das Nebenschilddrüsenhormon den Kalkspiegel sehr rasch erhöht und ebenso rasch wieder absinken läßt, steigt der Kalkspiegel nach der Verabfolgung von AT 10 sehr langsam, im allgemeinen nach 24—48 Stunden und hält infolge der Speicherung über viele Tage der Behandlung an. Es wird hauptsächlich zur Behandlung der postoperativen Tetanie angewandt. Dosierung nach PFENNINGER bei einem Falle von Hämophilie: in der ersten Woche jeden 2. Tag 3 ccm oral, hernach 10 ccm in Mengen von 2 ccm während 2 Wochen, Steigerung auf 2mal wöchentlich 5 ccm, insgesamt 47 ccm. Dann wegen hohem Calciumspiegel Aussetzen der Behandlung während 6 Wochen, dann nur 2 ccm wöchentlich. Bei hohem Calciumspiegel wieder Aussetzen der Therapie. Nach dieser Dosierung behandelte PFENNINGER einen Fall von Hämophilie.

HOLTZ verwendete das AT 10 mehrmals zur Stillung schwerer Blutungen. GISSEL berichtet über die Behandlung von 4 Blutern mit AT 10. Bei 2 Fällen ohne Blutungen wurde die Blutungszeit verkürzt, bei einer unstillbaren Blutung nach Incision einer Hohlhandphlegmone ließ die Blutung am 2. Tage nach, am 4. trat völlige Blutstillung ein. Gerinnungszeit vor der Behandlung: 20', am 4. Tag 10', am 7. Tag 2½'. Blutungszeit 24 Stunden (Hämophilie?), am 7. Tage 4'. Blutungsbereitschaft hernach für die Dauer mehrerer Wochen behoben. Dann Wiederauftreten der Blutungsneigung, nach Verabreichung von AT 10 Verschwinden der Blutungsneigung im Verlaufe der nächsten Monate, Blutungszeit und Gerinnungszeit normal, kleine Verletzungen bluten wie beim Normalen. Ein Fall von hämophiler Hämaturie wurde prompt geheilt. Am 5. Tag kein Blut mehr im Urin. Gerinnungszeit und Blutungszeit gehen auf die Norm zurück. Trotz diesen günstigen Fällen warnt GISSEL vor einer Verallgemeinerung dieser Erfahrungen.

PFENNINGER behandelte zwei Hämophile mit AT 10 mit gutem Erfolg. Die Blutungen wurden seltener und weniger abundant. Nach der Unterbrechung der Behandlung traten die Blutungen wieder auf.

RIEDER berichtet über die Behandlung von zwei Hämophilen, beim ersten Fall ohne Erfolg (Blutung im Handgelenk), beim zweiten stand eine schwere Nachblutung nach Schieloperation nach einer 7tägigen Behandlung mit AT 10 (täglich 5 ccm). Die Gerinnungszeit sank von 52' auf 3—4'. Der Calciumspiegel stieg. Bei der Dosierung ist Vorsicht am Platze, da die einzelnen Kranken verschieden auf AT 10 reagieren. Um Kumulations- und Vergiftungserscheinungen zu vermeiden, schlägt RIEDER vor, am Anfang mit der Dosierung sehr vorsichtig zu sein, am zweckmäßigsten ist es, sich mit kleinen Dosen zunächst „einzuschleichen“. Unter wiederholter Bestimmung des Kalkspiegels im Blut ist es dann einfach, die richtige Dosierung einzustellen. Diese Kalkbestimmung ist während der ganzen Behandlung systematisch durchzuführen (Normalwerte des Kalkspiegels 9,5—11,0 mg-%). Laut brieflicher Mitteilung sind nach HOLTZ weder AT 10 noch Vitamin C zuverlässige Mittel gegen Blutungsbereitschaft. In schweren Fällen können beide versagen, während in anderen Fällen sich die günstige Wirkung nicht sicher beurteilen läßt, da die Hämophilie wie jede Blutung einen launischen Charakter zeigt, so daß man nie weiß, ob nicht spontan eine Besserung oder eine Stillung der Blutung eingetreten sein würde. Möglicherweise wirkt die Umstimmung, die der Körper durch große AT 10-Gaben erfährt, begünstigend auf die Besserungstendenz einer Hämophilie oder auf die Sistierungsneigung einer Blutung.

Nach meiner Auffassung läßt sich die Wirkung des AT 10 bei der Bluterkrankheit nicht befriedigend erklären. Eine Erhöhung des Kalkspiegels dürfte ohne Einfluß auf die Gerinnung sein, da, wie wir wissen, der Kalkgehalt des hämophilen Blutes normal ist, so daß keine Indikation zu seiner Vermehrung besteht. Möglicherweise machen sich hier „Umstimmungsprozesse“ geltend, welche auf die Gerinnungsfähigkeit rückwirken, indessen tasten wir hier vollkommen im Dunkeln. Da die AT 10-Behandlung unter Umständen nicht ungefährlich ist, wird sie nur in Spitälern und Kliniken angewendet werden dürfen, unter genauer fortwährender Kontrolle des Calciumspiegels.

5. *Behandlung mit Vitamin C.* Nach BÖGER und SCHRÖDER stillt das Vitamin C Capillarblutungen in kurzer Zeit. Ihre günstigen Erfolge bei hämorrhagischen Diathesen sollen darauf hinweisen, daß diese Krankheiten als C-Hypovitaminosen aufzufassen sind. Die Wirkung der C-Vitaminzufuhr führen BÖGER und SCHRÖDER auf eine gefäßdichtende Komponente zurück, auf eine Reizung des Knochenmarkes zu gesteigerter Thrombocytopoese, auf eine Vermehrung des Serumalbumines und auf einen gerinnungsfördernden Effekt.

BÖGER und SCHRÖDER fanden nach Zufuhr von Ascorbinsäure bei Normalen und bei Fällen mit hämorrhagischen Syndromen eine Erhöhung des Gesamteiweißspiegels des Serums, hauptsächlich bedingt durch eine Zunahme der Eiweißfraktion und durch eine Vermehrung des Fibrinogehaltes des Blutes, zugleich wird die Plättchenzahl vermehrt. SEYDERHELM fand bei Vitamin C-Darreichung als Cebion Merck eine hochgradige Reticulocytenvermehrung und zwar bereits nach peroralen Gaben von 1—2 Tabletten, ausnahmslos nach 4. SEYDERHELM faßt indessen diese Reticulocytenvermehrung nicht als Überproduktion auf, sondern lediglich als eine gesteigerte Emission von ausfuhrbereiten Reticulocyten aus dem Knochenmark.

Auch RISAK bestätigte die hämostyptische Wirkung des Vitamin C bei hämorrhagischen Diathesen, wobei die Blutungen, wie auch STEPP und GYÖRGY mitgeteilt haben, schon vor dem Anstieg der Plättchenzahl sistieren, was auch BÖGER und SCHRÖDER angeben, und ebenso sistieren sie vor dem maximalen Albuminanstieg. Bei einem Bluter bewirkte die Vitamin C-Zufuhr eine erhebliche Verkürzung der Gerinnungszeit. RISAK führt die Wirkung des Vitamins C sowohl auf eine Beeinflussung des Knochenmarkes als auch auf eine Gefäßwirkung zurück, die sich gleichzeitig mit Pyramidon potenzieren läßt. Dosierung nach BÖGER und SCHRÖDER: 100—150 mg pro die, längere Zeit hindurch fortgesetzt, was ohne Störung ertragen wird. Bei einem Fall von Hämophilie sistierten die schweren Darmblutungen nach 150 mg pro die intravenös. Bei einem weiteren schweren Bluter mit Darmblutungen, der zuerst mit einer Bluttransfusion behandelt wurde, bewirkte das Vitamin C zum mindesten eine Stabilisierung der blutstillenden Wirkung, wobei die Gerinnungszeit von 6 Stunden auf 20' herabgesetzt wurde.

Als günstige Dosierung eines Vitamin C-Präparates, des Redoxons (Hoffmann-La Roche) wird angegeben: täglich 0,1 ccm intravenös, dazu 2 Tabletten zu 0,05 g täglich, 2 Wochen lang fortgesetzt. KREITMEYER hat nachgewiesen, daß die Ascorbinsäure selbst in sehr hohen Dosen oral und intravenös toxikologisch so gut wie indifferent ist, so daß man im Notfall von sehr hohen Dosen Gebrauch machen kann, doch wird man bei Dauerzufuhr von Vitamin C eine gewisse Vorsicht walten lassen müssen, da TÖRÖK und NEUFELD nachgewiesen haben, daß zu große Dosen zu einer Verminderung des katalytischen Vermögens des Blutes führen.

Andere Autoren konnten indessen nicht alle Befunde von BÖGER und SCHRÖDER bestätigen. ARMENTANO, BENSATH, HÄMORY und KORANYI fanden, daß die Eiweißfraktion selbst nach langandauernder Verabreichung von Ascorbinsäure keine gesetzmäßigen Veränderungen zeigte, COTTI und LARIZZA fanden bei den hämorrhagischen Diathesen mit verzögerter Gerinnungszeit nach Ascorbinsäurezufuhr ständig eine Verkürzung derselben. Weder der Gesamteiweißspiegel des Serums, noch seine Fraktionen ließen dabei regelmäßige Änderungen erkennen. Nach COTTI und LARIZZA ist daher die gerinnungsfördernde Wirkung des C-Vitamins weder auf eine Änderung des Eiweißquotienten noch auf eine Vermehrung der Albumine zurückzuführen. Das Fibrinogen dagegen weist Neigung zum Anstieg auf. Das Thrombin zeigt keine der Gerinnungszeit entsprechende Vermehrung, das Prothrombin und die Thrombokinase nehmen nicht in jedem Falle zu, wo die Gerinnungszeit abnimmt.

Die gerinnungsfördernde Wirkung der Frauenmilch bei der Bluterkrankheit führt DREYFUSS auf ihren Reichtum an Vitamin C (GUGGISBERG) zurück. DREYFUSS glaubt, daß die Tatsache, daß die Hämophilie nach den bisherigen Kenntnissen im warmen Klima nicht vorzukommen scheint, auf den dort herrschenden Vitamin C-Reichtum zurückzuführen sei. So schickte der bekannte französische Hämatologe HAYEM seine Bluter mit Erfolg ins tropische Klima. DREYFUSS stellt die Hypothese auf, daß eine Störung des Ascorbinstoffwechsels für die Entstehung der Hämophilie in Betracht kommt, die bei der Frau durch C-Vitaminreserven ausgeglichen zu sein scheint.

Es liegen noch zu wenig Angaben im Schrifttum über das Wesen der Wirkung des Vitamins C bei der Hämophilie vor, als daß ein abschließendes Urteil über diese Behandlungsart möglich wäre. Weitere Erfahrungen sind abzuwarten, bis jetzt sind die Erfahrungen der Autoren nicht übereinstimmend.

6. *Die Behandlung durch Nateina.* Diese Behandlung wird von SCHLÖSSMANN eingehend gewürdigt, so daß ich mich mit der Wiedergabe der seither im Schrifttum erschienenen Angaben begnügen will.

Nach MORAWITZ sind die Ergebnisse, die er damit erzielte, nicht gerade besonders überzeugend. Er hält auf Grund der bisher von anderer Seite beschriebenen Erfolge die Frage nach Wirksamkeit und Wirkungsart dieses Mittels noch nicht für gelöst. Die Nateina soll aus einem Gemisch von A-B-C-D-Vitamin, Calciumphosphat und Milchzucker bestehen, der Wirkungsmechanismus ist nach SCHRÖDER noch ganz unverständlich, die Gerinnungszeit kann trotz langandauernder Zufuhr noch wochenlang verlängert bleiben.

Auch nach KLEMPERER und v. DOMARUS wird die Gerinnungszeit durch Nateinazufuhr nicht besonders verkürzt. Im Gegensatz hierzu melden Gerinnungszeitverkürzungen JAKOB, SEYFART, DRIELS, BJORN-HANSEN. Gute Erfahrungen mit Nateinazufuhr geben an: KLEMPERER, SCHRADER, TARTTER, MARCANTONI, BJORN-HANSEN, DRIELS, JAKOB. Ungünstige Erfolge hatten WÖRNER, KLINKE, OLSHAUSEN und KORTZEBORN und SCHITTENHELM, der während der Nateinabehandlung eine schwere Blutung auftreten sah (laut brieflicher Mitteilung). Nach KORTZEBORN berechtigen die bisherigen Erfahrungen mit der Nateinabehandlung nicht, die chirurgische Indikationsstellung bei der Hämophilie zu ändern.

Bei den Blutern aus dem Berner Stammbaume Loosli-Ryser, die sehr lange Zeit hindurch Nateina einnahmen, konnte nach übereinstimmenden Angaben keine Beeinflussung der Blutungstendenz festgestellt werden, so daß die Patienten diese Behandlung endgültig abbrachen.

Nach den im Schrifttum niedergelegten Angaben scheint die Wirkung der Nateina problematisch zu sein. Es ist nun nach so langer Zeit eine weitere Klärung dieser Frage nicht erfolgt. Auch dürften die große Masse des Mittels, die eingenommen werden muß und die damit verbundenen hohen Kosten, wie mir scheinen will, gegen eine ausgiebige Anwendung des Mittels sprechen. Die Wirkungsweise ist zudem noch völlig unklar.

7. *Behandlung mit Natr. Citrat.* KREINER und SCHÜRER empfehlen Natr. Citratinjektionen in isotonischer Lösung, indessen wenden beide Autoren noch gleichzeitig Bluttransfusionen an, deren Wirkung durch die vorausgegangene Natr. Citratinjektion gesteigert werden soll.

8. *Behandlung mit Congorot.* WALDORP und ALVAREZ berichten über gute Erfahrungen mit Congorotinjektionen bei 2 Fällen von Hämophilie während den Blutungen, dagegen konnten sie keinen Einfluß auf die Gerinnungszeit konstatieren.

COENEN empfiehlt das Kongorot als 2%ige Lösung zu 0,5 ccm intravenös. Das Kongorot wurde 1930 von WEDEKIND in die Therapie bei Hämoptoe eingeführt. Der gute Erfolg beruhe auf einer Neubildung von Fibrinogen, was von BELONOSCHKIN und WÖHLISCH auf Grund eingehender Untersuchungen bestritten wird.

Eine nie versagende stypische Wirkung durch längerdauernde Verkürzung der Gerinnungszeit erhielt GLANZMANN durch intramuskuläre Injektion von Euphyllin nach NONNENBRUCH und SZYSKA, und zwar einer Ampulle zu 2 ccm mit 0,48 g Euphyllin. Leider sind nach GLANZMANN diese Injektionen sehr schmerzhaft, sie können jedoch durch Zusetzung von 0,2 ccm 1/1000ige Perkainlösung fast schmerzfrei gestaltet werden.

9. *Röntgenbestrahlung der Milz.* Diese Frage ist von SCHLÖSSMANN eingehend behandelt. Die Wirkung erklärt er, neben der Annahme einer Umstimmung des Gewebes, die sich nach STEPHAN in einer Reaktionsänderung des reticuloendothelialen Zellapparates äußern soll, auch durch eine Beeinflussung durch die Produkte des Zellerfalles.

COSTA STARICCO berichtet über sehr günstige Resultate der Bestrahlungen der Milz und der Leber bei einem hämophilen Knaben, bei dem noch dazu „Autohämotherapie“ angewendet wurde, doch trat nach der Bestrahlung eine Blutung auf, die durch eine Bluttransfusion gestillt wurde (!). Die Beurteilung der Wirkung der Bestrahlung scheint dadurch etwas problematisch zu sein. TICHY, NIGST, SZENES, WÖHLISCH, SCHULHOF, FULLE, BIANCHINI, WOLF, MAYER, u. a. machen indessen geltend, daß auch die Bestrahlung anderer Körpergegenden und Organe die gleichen Resultate ergebe, insbesondere der linken Lendengegend von splenektomierten Individuen, so daß es schwer sein wird, eine plausible Erklärung für die Wirkung dieser Bestrahlungen zu finden.

10. *Behandlung mit Ovarialpräparaten.* GRANT und HEYTER (zit. SCHLÖSSMANN) führten diese Therapie ein. Die Überlegung, daß die Frau als Konduktor die hämophile Erbanlage weiter überträgt, ohne selbst zu erkranken, ließ daran denken, daß im weiblichen Organismus ein Faktor sein müsse, der die hämophile Blutungsbereitschaft unterdrückt. GRANT nimmt an, daß dieser Faktor von den weiblichen Geschlechtsdrüsen ausgehe und daß daher die Zufuhr von Extrakten der Ovarien beim Mann günstig wirken müsse. Er selbst berichtet über einen günstigen Fall, während nach HEYTER die Wirkung unsicher war. SCHLÖSSMANN konnte keine Wirkung bei Einnahme von Ovarialtabletten nachweisen. Er lehnt die Begründung ab, daß die Unterdrückung der Blutungserscheinungen beim Weib durch die weibliche Geschlechtstätigkeit bzw. durch die weiblichen Geschlechtshormone bedingt sei und daß es vice versa gelingen müsse, beim Manne die Krankheit zu mildern, wenn man ihm den weiblichen Unterdrückungsfaktor zuführe. Diese Hypothese widerspreche jeder erbbiologischen Auffassung.

In den letzten Jahren ist die Ovarialtherapie sehr viel angewendet worden, die Resultate sind in vielen Fällen widersprechend. Aus dem Schrifttum geht nicht mit Deutlichkeit hervor, welches Hormon blutungsbereitschaftsherabsetzende Wirkung haben soll, das Follikelhormon, das den Oestrus herbeiführt oder das Hormon des Corpus luteum, das die Uterusmucosa zur Aufnahme des befruchteten Eies vorbereitet, indem es die Reifung weiterer Follikel und somit das Eintreten des Oestrus unterdrückt.

Es liegen verschiedene Untersuchungen vor über den Gehalt an Follikulin, dem östralen Hormon im Blute und im Urin von Hämophilen, die Resultate sind nach den Angaben der Autoren widersprechend.

BIRCH fand die östrogene Substanz bei Ratten, die mit Urin von normalen Menschen injiziert wurden, vor, dagegen nicht bei Injektion mit Urin von Hämophilen und Konduktoren. Nach FRANKE und LITZNER fehlt das weibliche Ovarialhormon stets im Urin von Blutern und Konduktoren. BROWN und ALBRIGHT konnten dies nicht bestätigen. Sie fanden im Gegenteil im Urin von Hämophilen einen größeren Gehalt an östrogenen Substanzen als bei normalen Männern, was von CHEW, STETSON und SMITH bestätigt wird. Die Frage, ob der Hämophile Follikelhormon im Blut und im Urin enthält, kann bisher nicht mit Sicherheit beantwortet werden und im Zusammenhang damit auch nicht, ob nach der Ansicht der Anhänger der Ovarialtherapie das Fehlen des Follikulins beim Bluter in Zusammenhang mit dessen Blutungsbereitschaft zu bringen ist oder nicht. Über das Hormon des Corpus luteum liegen meines Wissens bisher keine Untersuchungen vor.

Günstige Resultate von der Ovarialtherapie wollen nach STETSON beobachtet haben: GRANT, WRIGHT, HYNEK, GONZALES, ALVAREZ, SAMSON-HIMMELSTJERNA, BIRCH, FOORD, DYSARD, KIMM und VAN ALLEN und WHITE und ferner RAVINA, der wiederholte Injektionen befürwortet, da bei einer einmaligen Injektion der Effekt unvollständig ist, was von KIMM und VAN ALLEN bestätigt wird. v. HABERER berichtet über drei günstige Fälle, möchte jedoch keine zu weitgehenden Schlüsse daraus ziehen. Günstige Erfolge melden ferner noch FRANKE und LITZNER, SOLTOFF-JENSEN. Über Mißerfolge berichten STETSON, FORKNER, CHEW und RICH, CHEW, STETSON und SCHMID bei zwei Hämophilen, die mit Follikel- und Corpus luteum-Hormon und ferner mit Vorderlappenextrakt der Hypophyse behandelt

wurden. Theelinpräparate wandten an: BREHM und LEOPOLD, NOVAK, BRAUN und FULLER, und TUREEN. Mit der Ovarialtherapie haben sich ferner weiter befaßt SCHIAVO, BERTARELLI, LUNDBERG, CATALANOTTI und KEY.

v. SAMSON-HIMMELSTJERNA befürwortet die Behandlung mit Ovarialtransplantation. Zur Vermeidung der bei der Operation auftretenden Blutungen empfiehlt er eine prophylaktische Therapie mit Ovarialsubstanzen. Nach SAMSON haben CARROL LAFLEUR BIRCH bei 2 Blutern mit Erfolg solche Transplantation neu ausgeführt. NIEHANS berichtet über günstige Erfolge. ENDERLEN wendet sich mit vollem Recht gegen die Ovarialtransplantation bei Blutern, da bekanntlich transplantierte Ovarien, wenn sie überhaupt einheilen, rasch resorbiert werden, so daß diese Behandlung abzulehnen ist.

Die Ovarialtherapie bei der Hämophilie ist nach Durchsicht des Schrifttums noch unsicher und zu wenig begründet, indessen ist eine weitere Verfolgung der Methode angesichts der gemeldeten günstigen Erfolge angezeigt, doch müßten in Zukunft die zwei antagonistisch wirkenden Hormone des Follikels und des Corpus luteum schärfer auseinandergehalten werden bei der therapeutischen Anwendung. Auch dürfte das Hormon des Vorderlappens der Hypophyse (Prolan) als dasjenige Hormon, das die Funktion der Ovarien anregt, mit zur Prüfung herangezogen werden.

13. Postoperative Komplikationen bei Blutern und ihre Verhütung.

Der Chirurg ist zuweilen genötigt, eine dringende Operation bei einem Bluter auszuführen wegen lebensbedrohenden Leiden (Hernia incarcerata, Appendicitis acuta, Ileus, Folgen einer inneren Verletzung, Phlegmonen, Abscesse usw.) oder er erfährt erst nach der Operation, daß der Operierte an Hämophilie leidet. Entweder wurde ihm dies verschwiegen oder der Patient wußte selbst nicht, daß er ein sporadischer Bluter ist. Solche Fälle sind im Schrifttum bekannt.

Ich führte selbst eine Appendektomie bei einem Bluter aus und auch RUPPANNER war im gleichen Falle bei einem Bluter aus dem Stamme Pool-Pool. Beide Bluter wurden damals mit Koagulen vorbehandelt (intramuskuläre Injektion) und mein eigener Fall wurde damit noch einige Tage lang nachbehandelt. Die Operation war bei meinem Falle nicht ganz leicht, indessen konnte ich primär schließen nach sorgfältiger Blutstillung, jede noch so kleine unscheinbarste blutende Stelle wurde exakt mit feiner Seide ligiert. Eine Nachblutung stellte sich nicht ein, die Heilung erfolgte ohne Komplikationen. PRIMA führte eine Appendektomie aus bei einem Hämophilen: akute gangränöse Appendicitis mit drohender Perforation. Vor dem Eingriff Bluttransfusion, Injektion von Calcium-Sandoz. Der retrocöcal gelegene Processus konnte nur mit Schwierigkeiten ausgelöst werden unter tunlichster Vermeidung von Gewebsrissen. Ligatur aller Gewebsdefekte mit Catgut sowie aller Blutpunkte, besonders in der Muskulatur. Nach der Operation fortwährende Calciumzufuhr per os. Nach 40 Stunden langsam sich einstellende Gewebsblutung, 8 Tage lang andauernd. Bluttransfusion verweigert, die Blutung hörte dann plötzlich spontan auf.

PAZ operierte eine Appendicitis aus Furcht vor Nachblutungen nicht sofort, sondern wartete zunächst ab, 5 Tage lang. Alsdann wegen Zunahme der Symptome Appendektomie, proc. retrocöcal gelegen, Operationsdauer 120'. Keine auffälligen Blutungen während des Eingriffes. Am 2. Tag Nachblutung, Bluttransfusion. Seither mehrere schwere Komplikationen: Ileus paralyticus, Blutbrechen, subphrenischer Absceß, der operiert wurde mit nachfolgender Tamponade nach MIKULICZ, Haematoma parieto-colico, Hämothorax usw. Therapie: Koagulen, Thromboplastin, Bluttransfusion, Resultate unsicher. Am besten wirkte nach PAZ seine „limonada sulfurica“ zur Zeit der schweren Blutungen. Heilung schließlich nach 2 Monaten.

Bei Ausbruch einer Appendicitis acuta ist auch beim Bluter nach meiner Ansicht die Frühoperation indiziert, um neben der gewöhnlichen Indikation

möglichst einfache Operationsverhältnisse anzutreffen, die eine restlose mechanische Blutstillung durch Ligaturen und einen primären Verschluß der Wunde gestatten. Selbstverständlich muß der Patient vorbehandelt werden, sei es durch eine Bluttransfusion unmittelbar vor dem Eingriff oder, wie ich vorgeschlagen habe, durch Infusion von Blutplasma. Bei meinem Falle hatte die präventive Koagulininjektion genügt, neben der Koagulennachbehandlung. Die Nachbehandlung zur Herabsetzung der Blutungsbereitschaft ist absolut notwendig, da die Blutungen sich in der Regel nicht während der Operation, sondern erst nach derselben geltend machen, der sekundäre Gefäßfaktor oder die vorzeitige Thrombolyse führen zur Nachblutung. Während der Operation soll die Wunde fortgesetzt mit einem guten blutstillenden Mittel gespült werden. Bei mir hat sich das Koagulen in Verbindung mit einem Thrombinpräparat gut bewährt, besonders bei der Stillung parenchymatöser Blutungen. Viel gefährlicher sind fortgeschrittene Appendicitiden mit phlegmonösen Entzündungen der Umgebung und mit Abscessen, weil die Wunde nicht primär geschlossen werden kann, sondern drainiert werden muß. Hier fehlt die Adaptation der Wundfläche mit der komprimierenden Wirkung auf die Thromben, die Thromben ragen hier frei in das Wundbett hinein und sind daher vulnerabler, die Thrombolyse tritt viel leichter auf, sei es spontan oder infolge der Infektion, die Nachblutungen stellen sich infolgedessen leichter ein. Eine sorgfältige präoperative und postoperative Behandlung ist bei diesen Fällen dringend zu fordern.

HAYS berichtet über eine Nachblutung nach Tonsillektomie, die mit Bluttransfusion vollkommen gestillt wurde. BALLOK amputierte einen Arm wegen Gangrän bei schwerer Verletzung nach vorbeugender Behandlung mit täglichen subcutanen Injektionen von Ovarialpräparaten. Bei sehr exakter Blutstillung verlief die Operation normal. Am Ende blutete es leicht aus einigen kleinen Gefäßen, die Anwendung von 3% Acid. tannicum stillte die Blutung. Dann stellte sich eine Nachblutung ein, 2 Wochen dauernd, Heilung. TROUTT inzidierte eine Zungenrundphlegmone dreifach. 48 Stunden lang andauernde Nachblutung. Stillung durch Bluttransfusion.

JUNG und WILD erlebten eine postoperative Nachblutung nach einer Strumektomie bei einem sporadischen Bluter. Revision des Wundbettes, Stielligaturen, Ligatur der Art. thyreoidea dextra, Wiederauftreten einer unstillbaren Nachblutung, Stillung durch Bluttransfusion. HINMAN führte eine Prostataektomie aus nach Vorbehandlung mit Bluttransfusion, mehrere Tage lang keine Nachblutungen. Prostataektomie durch Fulguration.

WOSSESENSKY verlor einen Fall nach Magenresektion an schwerer Nachblutung. Schon während der Operation blutete es aus allen Schnittwunden, aus jedem Nadelstich unstillbar.

SCHNEIDER berichtet über Staroperationen bei einem Hämophilen aus typischem Bluterstammbaum. Die erste wurde ohne Kenntnis des Leidens ausgeführt. Während des Eingriffes keine nennenswerte Blutung. Erwachen mit äußerst heftigen Schmerzen bis zum Hinterkopf ausstrahlend. Lider kissenförmig vorgewölbt, Blut zwischen der Lidspalte, Wunde aufgesprengt durch geronnenes Blut. Stillung durch Vernähen der Lidspalte. Heilung nach 5 Monaten. Zurückgeblieben sind Schmerzen auf Druck, Ciliarinjektion, Visus kaum vorhanden. Später wurde eine Staroperation des anderen Auges ausgeführt nach Vorbehandlung mit Clauden: 2 Tage vor dem Eingriff 5 ccm intragluteal, am Morgen vor der Operation 10 ccm. Operationsverlauf sehr günstig. Keine Nachblutungen.

LETULLE RAYMOND schlägt die präoperative Behandlung bei Blutern vor mit frischem Serum, Nachbehandlung mit Bluttransfusion, Verband der Wunde mit serumgetränkten Tampons. Hernach peroral Calciumzufuhr.

FRIEDRICH referiert über mehrere an Blutern ausgeführte Operationen: Milzriß bei einem Kind, Splenektomie, komplikationslose Heilung. Es ist hier nicht ausgeschlossen, daß die Splenektomie kurativ gewirkt hat. Es wäre dies der erste derartige Fall bei einem Bluter.

Bei einer Probeexcision am geschwellten Knie eines sporadischen Bluters Nachsickern von Blut aus den Stichkanälen bis zur schweren Ausblutung. Stillung durch Bluttransfusion.

<i>Bluterfamilien</i>	<i>Wohnort</i>	<i>Bluter</i>	<i>Konduktoren</i>
5. <i>Loosli-Ryser</i>	Eriswil		
a) Ruch-Loosli	Eriswil		
α) Hans Ruch-Adam	Eriswil	Hans Ruch	+
β) Zaugg-Ruch	Wyssachen	Fritz. †	Frau Lisette Zaugg (Mutter)
b) Sommer-Loosli	Eriswil	† † †	+
c) Nyffeler-Loosli	Eriswil	† † † †	+
d) Minder-Loosli	Eriswil	Fritz Minder	Frau Elisabeth Minder (Großmutter)
α) Jost-Minder	Mägenwil (Aargau)	Max Jost	Frau Emma Jost
e) Tanner-Loosli	Eriswil	†	Frau Elisabeth Tanner, in 2. Ehe Minder (sub. 5 d)
6. <i>Tschanz-Jost</i>	Rapperswil (Kt. Bern)		
a) Ulli-Jakob	Rapperswil (Kt. Bern)	† †	Frau Lina Ulli (Mutter)
7. <i>Lienhard-Kohler</i>	Herzogenbuchsee	† † † †	Frau Berta Lienhard (Mutter)
	Wynau		Frau Karoline Kohler-Siegrist (Großmutter)
Aus dem Kanton Aargau.			
8. <i>Thut</i>	Rothrist		
a) Zulliger-Karrer	Huttwil	Fritz Zulliger	+
b) Frei-Baumann	Aarau	Willi Frei	Frau Rosa Frei (Mutter)
	Starrkirch		Frau Lina Baumann-Thut (Großmutter)
9. <i>Woodtli-Stamm</i>	Ittigen	Ernst Woodtli	+
Sporadische Hämophile.			
10. <i>Steiner-Flückiger</i>	Herzogenbuchsee	Hans Steiner (unehelich)	Frau Klara Flückiger (Mutter)
11. <i>Schwalm-Giauque</i>	Bümpliz	Fredy Schwalm	Frau Helene Schwalm (Mutter)
Nach Abschluß der Arbeit bekannt geworden.			
12. <i>Glarner-Naegeli</i>	Unterbach	Hans Glarner	Frau Kathrina Glarner (Mutter)

Herniotomie bei einem hereditären Bluter, nach Nateinavorbereitung, keine Nachblutung (im Gegensatz zu KORTZEBORN!).

Bluter mit Ulcus duodeni: Präoperative große Bluttransfusion, Resektion des Ulcus, keine abnorme Blutung, zunächst normaler postoperativer Verlauf. Am 5. Tag Aufbrechen der Wunde, Duodenalfistel, schwerste Blutung aus der Fistel, Abgang großer Blutmassen aus dem Darm, Bluttransfusion erfolglos. Plötzlich spontane Blutstillung.

Nach FRIEDRICH ist es fraglich, ob die durch die Behandlung erzielte Verkürzung der Gerinnungszeit die Verblutungsgefahr wirklich herabsetzt, denn es ist zu berücksichtigen, daß die Verblutungsgefahr sich erst nachträglich, postoperativ, geltend macht.

Zur Erfassung von Blutern mit großem Blutungsrisiko ist das funktionelle Verhalten der Blutplättchen zu prüfen. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß der Grad der funktionellen Minderwertigkeit der Plättchen in vielen Fällen mit dem klinischen Verhalten parallel geht (vgl. Gebrüder Herren). Bei nicht dringlichen Operationen bei Blutern wird man daher den Grad der Blutungsbereitschaft überprüfen müssen, die Bestimmung der Gerinnungszeit allein ist ungenügend, es müssen auch die anderen Faktoren eingehend überprüft werden.

Größere Operationen (Magenresektion, Strumektomie, Trepanationen usw.), die nicht absolut notwendig oder dringlich sind, wird man bei Blutern unterbleiben lassen. Das Risiko des Verlaufs der Krankheit und dasjenige der Nachblutungsgefahr müssen dabei sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Dringende Eingriffe bei drohender Lebensgefahr sind dagegen nach gehöriger Vorbehandlung auszuführen, bei sorgfältiger Nachbehandlung, um Rezidivblutungen zu vermeiden.

14. Geographische Verbreitung der Hämophilie.

Nach SCHLÖSSMANN und nach vorliegenden Berichten ist die Bluterkrankheit in allen Ländern anzutreffen, wo die weiße Rasse vorkommt. Dadurch dürfte ihre allgemeine Ausbreitung gekennzeichnet sein. In Europa ist sie in allen

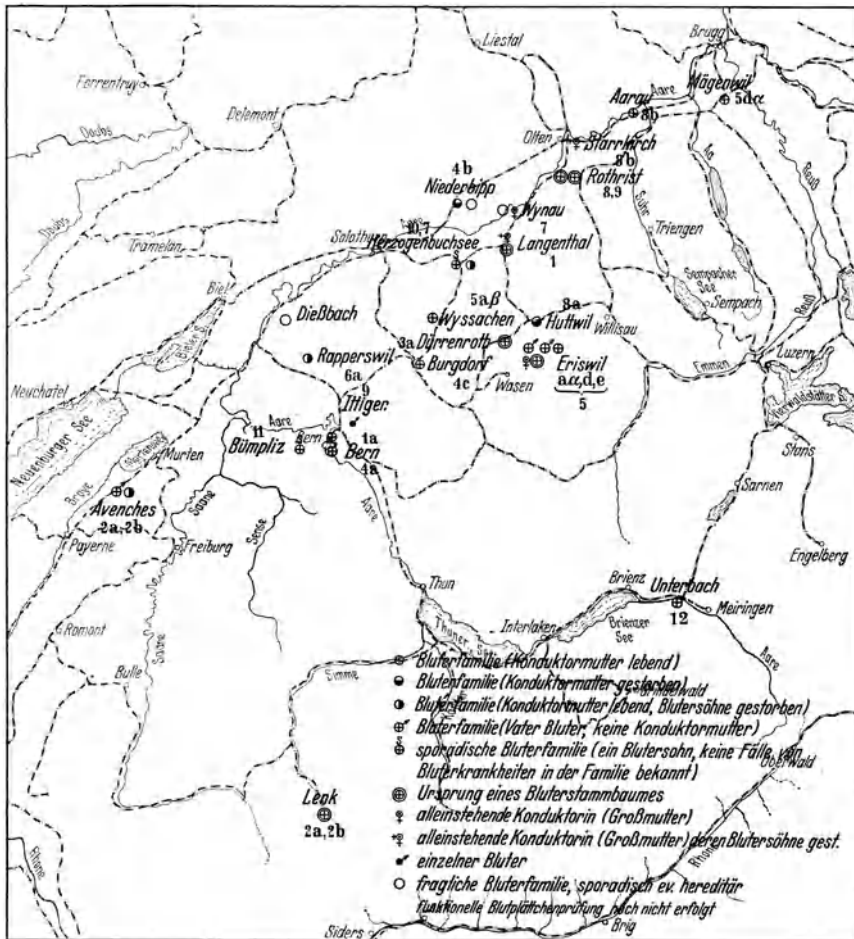


Abb. 6.

Bluterfamilien im Kanton Bern. 1936.

- | | | |
|-------------------------------|----------------------------|--|
| 1. von Aesch-Schür | Langenthal | Frau Elise v. Aesch-Schür (Großmutter) |
| a) Herren-von Aesch | Bern | |
| 2. A. Bessah-Marianne Reymond | Villette-Donadier | |
| a) Lüdy-Bessah | Avenches (Lenk, Bürgerort) | |
| b) Plancherel-Lüdy | Avenches | |
| 3. A. Bessah-Raymond | Villette-Donadier | |
| (keine Ehe) | | |
| a) Maibach-Raymond | Dürrenroth | |
| Marie (uneheliche Tochter | (Bürgerort) | |
| der Obigen) | | |
| 4. Wyss-Leuenberger | Burgdorf | |
| a) Moser-Wyss | Bern | |
| b) Lehmann-Wyss H. | Niederbipp | |
| c) Lehmann-Wyss F. | Burgdorf | |
| 5. Loosli-Ryser | Eriswil | |
| a) Ruch-Loosli | Eriswil | |
| α) Hans Ruch-Adam | Eriswil | |
| β) Zaugg-Ruch | Wyssachen | |
| b) Sommer-Loosli | Eriswil | |
| c) Nyffeler-Loosli | Eriswil | |

d) Minder-Loosli	Eriswil	
a) Jost-Minder	Mägenwil	
e) Tanner-Loosli	Eriswil	Frau Elisabeth Tanner (Großmutter) in 2. Ehe Minder sub. 5 d
6. <i>Tschanz-Jost</i>	Rapperswil (Kt. Bern)	
a) Ulli-Jakob	Rapperswil (Kt. Bern)	
7. <i>Lienhard-Kohler</i>	Herzogenbuchsee	
	Wynau	Frau Karoline Kohler-Siegrist (Großmutter)
	Aus dem Kanton Aargau.	
8. <i>Thut</i>	Rothrist	
a) Zulliger-Karrer	Huttwil	
b) Frei-Baumann	Aarau	
	Starrkirch	Frau Lina Baumann-Thut (Großmutter)
9. <i>Woodtli-Stamm</i>	(Rothrist)	
	Ittigen	Ernst Woodtli
	Sporadische Hämophile.	
10. <i>Steiner-Flückiger</i>	Herzogenbuchsee	
11. <i>Schwalzm-Giauque</i>	Bümpliz	
	Nach Abschluß der Arbeit bekannt geworden.	
12. <i>Glarner-Naeqeli</i>	Unterbach b. Meiringen	

Staaten bestätigt worden, ebenfalls in Amerika, besonders in Nordamerika. Von Südamerika liegen nur wenige Berichte vor, für Argentinien von PAZ, GOÑALONS, BARLARO, wenn auch nicht einwandfrei, für Uruguay von FORESTI, für Süd-Afrika eine private Mitteilung (aus einer Familie mit Blutergerlenken) und für Australien von GRAHAM und HOPE (zit. SCHLÖSSMANN). Über ihr Vorkommen in Japan liegen nunmehr eingehende Berichte von FUJII vor. Nach ihm berichtet AMAGASA aus der Klinik KATSUNUMAS über 3 große Familien, die mit der Familie Mampel zu vergleichen sind, ferner FUKUCHI, KOMIYA und YAMAKAWA. Weitere Berichte liegen vor von MATSUOKA, SUGITA, MATSUO und KURUSU. Über experimentelle Untersuchungen an Blutern berichten ferner KURIYAMA, AKAI, MORITA, AMAKO u. a. TONINAGA, YAMADA berichten über geschlechtsgebundene recessive Vererbung bei 2 Fällen.

Nach FUJII sind bis jetzt in Japan 61 Fälle von Hämophilie bekannt geworden, bei etwa der Hälfte davon ist der hämophile Erbgang erwiesen, bei einem Drittel fehlt er, bei den übrigen nicht mit Sicherheit festzustellen. Davon sind offenbar eine Anzahl sporadische. Nach FUJII soll BAKU über einen Fall von Bluterkrankheit in Korea berichtet haben. Hämophilie bei einem Chinesen führen KIM und VAN ALLEN an, doch sind mir weitere Einzelheiten nicht bekannt, namentlich nicht, ob Reinrassigkeit vorliegt. SHIK berichtet über das Vorkommen einer VOLKMANNschen Kontraktur bei einem 4jährigen Chinesenknaben aus Bluterfamilie.

Fälle von Hämophilie bei der schwarzen Rasse sind bisher nicht beschrieben worden. Bei einigen Familien aus Nordamerika, die als Bluter beschrieben wurden, handelte es sich um Mischlinge, bei welchen die Krankheit durch den weißen Ehepartner eingeführt wurde. Prof. SCHWEITZER aus Lambarene teilt mir mit, daß er in Französisch-Äquatorialafrika bis jetzt keinen Bluter angetroffen habe.

In der Schweiz ist die Hämophilie in verschiedenen Kantonen anzutreffen, in Graubünden der bekannte große Stammbaum von Tenna, ferner der von mir beschriebene Stamm Pool-Pool, im Kanton Zürich der Bluterstamm von Wald, im Waadtland sind mir verschiedene Stammbäume bekannt, im Aargau ist mir eine Familie zur Kenntnis gekommen. Die Bluterstämme von Bern haben LANG und ich zusammengestellt, es kommen 8 Bluterstämme vor mit 16 Familien,

dazu eine Familie und ein Bluter aus dem Kanton Aargau und 3 sporadische Bluter.

Ich habe sowohl die noch lebenden Bluter und deren Konduktoren als auch die Bluterfamilien in 2 Karten eingezeichnet, die ich hier wiedergebe. Die Bluter kommen hauptsächlich, mit einer einzigen Ausnahme, im Berner Mittelland vor (Abb. 5), man könnte sagen auf einer breiten Übergangszone zwischen der Welschschweiz und der Nord- und Ostschweiz. Durch diese Karten¹ (S. 526 und S. 528) sind nicht nur die noch lebenden Bluter und die Bluterfamilien leicht auffindbar, sondern auch alle Familien eines Bluterstammes, bei denen die Möglichkeit einer latenten Weitervererbung besteht. Es dürfte diese Möglichkeit von etwelcher Wichtigkeit auch in sozialer Beziehung sein, bei der Eheberatung, in gerichtlicher und gerichtsmedizinischer Hinsicht, bei Versicherungsfragen, bei Kranken- und Unfallversicherungen und bei der militärischen Rekrutierung.

Die Bluterkarten ermöglichen eine fortwährende Kontrolle aller Bluterfamilien eines Landes und es drängt sich der Gedanke einer Zentralisierung der Behandlung, der Prophylaxe und vor allem der Eheberatung auf. Bei Bluterstämmen, wo die Blutergelenke zum Familienmerkmal gehören, wie dies gerade bei den Berner Bluterstämmen der Fall ist, wäre es von außerordentlicher Wichtigkeit, wenn es gelänge, die Familien über den Verlauf und die Prognose der Blutergelenke aufzuklären und zu veranlassen, die an den Gelenken Erkrankten gleich zu Beginn ihres Leidens in sachgemäße ärztliche Behandlung zu geben. Sehr viel Gutes könnte dadurch gestiftet und manche Verkrüppelung vermieden werden.

Nach meiner Ansicht dürfte in Ländern, wo die Bluterkrankheit heimisch ist, dieser Dienst organisiert und eine Zentralstelle für Prophylaxe, Behandlung und Beratung, insbesondere Eheberatung der Bluterfamilien geschaffen werden. Viel Elend und Unheil könnte dadurch vermieden werden. Wer Gelegenheit hatte, Einblicke in die Verhältnisse der Bluterfamilien zu tun, die manchmal sehr traurige sind, wird mir beipflichten können.

¹ In einer demnächst erscheinenden Zusammenstellung werden alle Berner hämophilen Stammbäume in allen Einzelheiten aufgeführt werden in Ergänzung der Bluterkarten.

X. Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken¹.

Von

PIERO BENEDETTI-Bologna.

Mit 31 Abbildungen.

Inhalt.

	Seite
Literatur	532
Einleitung	537
I. Die morphologische Auswertung des Herzens mittels der Messungen	539
1. Die absolute Herzgröße	540
a) Die linearen Maße der Herzfigur bei dorso-ventralem Strahlengang	541
b) Die Flächenmaße der Herzfigur bei dorso-ventralem Strahlengang	545
c) Andere Maße und Indices der Herzgröße bei dorso-ventralem Strahlengang	546
d) Die Linienmaße der Herzfigur beim frontalen Strahlengang	547
e) Die Herzvolumenbestimmung	548
f) Die Auswertung der rohen Zahlenwerte	554
g) Eigene Methode	558
h) Die Mittelnormalwerte und die stetige Abweichung der orthodiographischen Herzmaße	561
i) Auswertungsbeispiele der absoluten Herzgröße	562
2. Die relative Herzgröße	564
a) Die Korrelationen zwischen Herz- und Körpermaßen	565
b) Die klinische Auswertung der relativen Herzgröße	572
c) Eigene Methode	577
3. Die Herzform	580
4. Die Herzlage	585
II. Die morphologische Auswertung des Herzens mittels der Inspektion	586
a) Auswertungsschema der Inspektionsmerkmale des Herzens	587
b) Verzeichnis der wichtigsten Inspektionsmerkmale des Herzens	588
III. Einige Anweisungen über die Ergebnisse der morphologischen Auswertung des Herzens	594
1. Die individuelle Variabilität des Herzens bei Gesunden und ihre Hauptgesetze	594
2. Die individuelle Variabilität des Herzens bei Kardiopatienten und ihre Auswertung mittels der stetigen Abweichung	599
3. Die typischen Bilder der pathologischen Herzdeformation	603
a) Die gesamte Herzgröße in verschiedenen Herzkrankheiten	603
b) Das morphologische Bild des Herzens bei den wichtigsten Kardiopathien.	605
Mitralstenose S. 605. — Mitralinsuffizienz S. 607. — Kombiniertes Mitralfehler S. 608. — Aortenklappeninsuffizienz S. 609. — Kombiniertes Mitral- und Aortenfehler S. 610. — Arteriosklerotische Kardiopathie S. 611. Hypertonikerherzen S. 611. — Basedowherzen S. 612. — Das Riesenherz S. 614. — Das morphologische Bild des Herzens bei der absoluten Arrhythmie S. 617.	
Schlußbetrachtungen	618

¹ Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Universität zu Bologna (Direktor: Prof. Dr. G. VIOLA).

Literatur.

- ALESSANDRINI, P.: Contributo allo studio delle misurazioni radioscopiche del cuore. *Polinclinico, sez. prat.* **26**, 545 (1919).
- ARKUSSKY, J.: Zur röntgenologischen Charakteristik der Funktionsfähigkeit des Herzens. *Fortschr. Röntgenstr.* **41**, 714 (1929).
- ASSMANN, H.: Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 5. Aufl. Leipzig: F. C. W. Vogel 1934.
- ATTINGER, E.: Die Interpretation des hinteren Herzrandes in frontaler und schräger Durchleuchtung. *Fortschr. Röntgenstr.* **31**, 62 (1923—1924).
- BACCICHETTI, A.: Le dimensioni medie del cuore del neonato. *Clin. pediatr.* **6**, 341 (1924).
— Considerazioni sulle dimensioni cardiache dei neonati in rapporto ai dati antropometrici. *Clin. pediatr.* **7**, 65 (1925).
- BAINTON, J. H.: The transverse Diameter of the Heart. *Amer. Heart J.* **7**, 331 (1932).
— The Silhouette of the Heart and the Aortic Arch: Orthodiagraphic Measurement. *Amer. Heart J.* **8**, 616 (1933).
- BAMBERG, K. u. H. PUTZIG: Die Herzgröße im Säuglingsalter auf Grund von Röntgenaufnahmen. *Z. Kinderheilk.* **20**, 195 (1919).
- BARDEEN, C. R.: Determination of the Size of the Heart by means of the X-Ray. *Amer. J. Anat.* **23**, 423 (1918).
— Estimation of Cardiac Volume by Roentgenology. *Amer. J. Roentgenol.* **9**, 823 (1922).
- BAUER, J. u. F. HELM: Über Röntgenbefunde bei Kropfherzen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **109**, 73 (1913).
- BAZZOCCHI, G.: Dati per lo studio dell'anatomia quantitativa. Dalla nascita alla piccola pubertà. Nota 2: Cuore. *Arch. ital. Anat.* **34**, 265 (1935).
- BEDFORD, D. E. and H. A. TREADGOLD: The Size of the Healthy Heart and its Measurement. *Lancet* **1931 II**, 836.
- BENEDETTI, P.: Über die Konstitutionstypenbestimmung mittels anthropometrischer Indices. *Z. Konstit.lehre* **17**, 180 (1932).
— Le misure dell'ortocardiogramma in posizione dorso-ventrale. *Endocrinologia* **9**, 357 (1934).
— La grandezza, la forma e l'inclinazione del cuore in rapporto alla costituzione individuale. *Endocrinologia* **9**, 607 (1934).
— Metodo per la valutazione individuale del cuore. *Endocrinologia* **10**, 238 (1935).
— L'évaluation métrique individuelle du cœur (méthode tridimensionnelle). *Arch. Mal. Cœur* **1935**, 283.
— e V. BOLLINI: L'ortocardiogramma in proiezione laterale e la determinazione del valore cardiaco. *Endocrinologia* **9**, 535 (1934).
— Valutazione metrica e ispettiva del cuore nei cardiopazienti. Studio clinico-radiologico. Bologna: L. Cappelli 1936.
- BERNUTH, F. v.: Radiologische Untersuchungen über die Herzgröße im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **39**, 69 (1931).
- BINHOLD, H.: Das Herzvolumen in der Schwangerschaft. *Arch. Gynäk.* **154**, 251 (1933).
- BOLDRINI, M.: La fertilità dei biotipi. Milano: Società Ed. Vita e Pensiero 1931.
- BOLLINI, V.: La determinazione radiologica delle dimensioni del cuore in 300 maschi ventenni. *Radiol. med.* **20**, 1021 (1933).
— Confronti cardio-volumetrici sul vivente col metodo della radioplastica e colla formula ortodiografica di SALOTTI. *Riv. Radiol. e Fis. med.* **7**, 109 (1933).
— Note di cardiolumetria sperimentale. Nota prima: Le dimensioni ortocardiografiche in rapporto all'orientamento del cuore. *Riv. Radiol. e Fis. med.* **2**, 193 (1935).
— Note di cardiolumetria sperimentale. Nota seconda: La formula di calcolo del valore cardiaco. *Riv. Radiol. e Fis. med.* **2**, 358 (1935).
- BORDET, E.: Méthodes d'examen du cœur. Méthodes radiologiques. *Nouveau Traité de Médecine*, Tome 10, p. 163. Paris: Masson 1933.
- BRAMWELL, C.: Radiological Diagnosis of Cardiac Enlargement. *Brit. med. J.* **1933**, 597.
- BRAY, E.: Indici di variabilità e di correlazione di alcuni visceri umani in rapporto a misure corporee esterne. *Atti Soc. Sci. Med. e Nat. Cagliari* **1933**, 7.
- BREITMANN, M.: Eine einfache Formel zur Bestimmung des Transversaldurchmessers des Herzens nach Körpergröße, Körpergewicht und Brustumfang. *Z. Kreislaufforsch.* **23**, 367 (1931).

- BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt, Bd. 1, S. 153. Berlin: Julius Springer 1932.
- BRUGSCH, TH.: Allgemeine Prognostik, S. 124. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.
- Konstitutionslehre. Z. ärztl. Fortbildg 1933, 633.
- CASSINIS, U.: Modificazioni della grandezza del cuore dopo la corsa in militari in allenamento. Giorn. Med. mil. 1932, 361.
- CASTALDI, L.: Accrescimento corporeo e costituzione. Firenze: Nicolai 1928.
- CHAUMET, G.: Traité de Radiodiagnostic, Tome 2. Paris: Vigot Frères 1933.
- CLAURI, R.: Cardiopometria, cardiovolumetria e cardiostatica. Policlinico, sez. med. 6, 237 (1899).
- CIGNOLINI, P.: Lo studio radiologico della volumetria cardiaca. Proposta di un nuovo metodo e suo controllo anatomico. Cuore 12, 405 (1928).
- Tabelle delle dimensioni normali radiologiche del fascio cardio-vascolare e dei polmoni nei maschi fra i 6 e i 17 anni. Atti Ufficiali 2. Congr. Med. O.N.B. Roma 1931.
- Cuore e costituzione (Metodo di classificazione costituzionale del fascio cardio-vascolare). Radiol. med. 20, 138 (1933).
- CLAYTON, T. A. and W. H. MERRIL: Orthodiagraphy in the Study of the Heart and Great Vessels. Amer. J. med. Sci. 138, 549 (1919).
- COHN, A. E.: An Investigation of the Size of the Heart in Soldiers by the Teleroentgen Method. Arch. int. Med. 25, 409 (1920).
- DALLA VOLTA, A.: Le correlazioni fra volume del sangue, volume del cuore e tipi costituzionali. Bull. Sci. med. 104, 65 (1932).
- DANZER, C. S.: The Cardio-Thoracic Ratio; an Index of Cardiac Enlargement. Amer. J. Med. Sci. 157, 513 (1919).
- DEDIC, ST.: Das mitralstenotische und das mitralkonfigurierte Herz im Profil. Fortschr. Röntgenstr. 38, 68 (1928).
- DEUTSCH, F.: Das Sportherzproblem. Wien. klin. Wschr. 1933, 849.
- DIETLEN, H.: Über die Größe und Lage des normalen Herzens und ihre Abhängigkeit von physiologischen Bedingungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 88, 55 (1906).
- Herz und Gefäße im Röntgenbild. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1923.
- DILLON, J. G. u. J. B. GUREWITSCH: Herzmessungen in dorso-ventralen und schrägen Durchmesser und ihre klinische Bedeutung. Fortschr. Röntgenstr. 51, 180 (1935).
- EBERTZ u. STÜRTZ: Über abnorme Gestaltung des linken mittleren Herzschatenbogens bei Herzgesunden. Dtsch. Arch. klin. Med. 107, 1 (1912).
- EYSTER, J. A. E.: Determination of Cardiac Hypertrophy by Roentgen-Ray Methods. Arch. int. Med. 41, 667 (1928).
- FRAY, W. W.: Mensuration of the Heart and Chest in the left postero-anterior oblique Position. A Comparative Study. Relation of the Transverse Diameter of the Heart to the Thorax. Amer. J. Roentgenol. 27, 177 (1932).
- Determination of Type of Cardiac Enlargement (right or left). Amer. J. Roentgenol. 27, 363 (1932).
- Comparison of the Transverse Diameter of the Heart and the Cardiothoracic Indices of the Chest, obtained from the Postero-Anterior and Left Anterior Oblique Chest Film. Amer. J. Roentgenol. 27, 728 (1932).
- FUGMANN, W.: Zur Beurteilung der Größe des menschlichen Herzens. Z. Konstit.lehre 13, 554 (1928).
- FUSARI e BRUNI: Anatomia topografica (in corso di pubblicazione).
- GABRIELLI, S.: Lo sviluppo cardiaco in rapporto allo sviluppo somatico nei bambini e negli adolescenti. Riv. Sci. applic. Educaz. fis. e giov. 1931, 26.
- GÄBERT, D. E.: Der hintere Herzrand im Röntgenbild in normalen und kranken Fällen und Veränderungen des Tracheobronchialbaumes durch Erweiterung des linken Vorhofs. Fortschr. Röntgenstr. 32, 387 (1924).
- GEIGEL, R.: Der reduzierte Herzquotient. Münch. med. Wschr. 1920 I, 343.
- Die klinische Bedeutung der Herzgröße und des Blutdruckes. Erg. inn. Med. 20, 1 (1921).
- GIACOMINI, C.: Topografia del cuore. Torino: U.T.E.T. 1886.
- GIANNELLI, V.: Ricerche radiologiche sul volume del cuore e sull'indice cardiaco individuale nei bambini dai 6 a i 13 anni. Diario radiol. 1931, 161.

- GIORDANO, G.: Nuovi contributi critici e sperimentali allo studio clinico del volume del cuore. Riv. Radiol. e Fis. med. **2**, 26 (1930).
- GOTTHARDT, P. P.: Herz und Sport. Münch. med. Wschr. **1929 II**, 1117.
- GREENWOOD, M. and J. W. BROWN: A Study of the Weight Variability and Correlation of the Human Viscera. Biometrika (Lond.) **9**, 473 (1913).
- GROEDEL, F. M.: Vereinfachte Ausmessung des Herz-Orthodiagramms nach THEO GRÖDEL. Münch. med. Wschr. **1918 I**, 397.
- Lehrbuch und Atlas der Röntgendiagnostik, 5. Aufl., Lief. 4. München: J. F. Lehmann 1936.
- HAMMER, G.: Die röntgenologischen Methoden der HerzgröÙbestimmung. Fortschr. Röntgenstr. **25**, 510 (1918).
- Die Herzfläche als Maßstab für die Herzgrößenbestimmung. Fortschr. Röntgenstr. **38**, 1000 (1928).
- HAUDEK, M.: Eine Revision der Methodik der röntgenologischen Herzgrößenbeurteilung. Jkurse ärztl. Fortbildg, Aug. **1918**.
- HECHT, A. F.: Die Verwendung der orthodiographischen Herzflächenmessung für die Beurteilung der Herzgröße im Kindesalter. Mit Beiträgen zur Konstitution kreislaufkranker Kinder. Jb. Kinderheilk. **133**, 28 (1931).
- HERXHEIMER, H.: Zur Größe, Form und Leistungsfähigkeit des Herzens bei Sportsleuten. Z. klin. Med. **96**, 218 (1923).
- Untersuchungen über die Änderung der Herzgröße unter dem Einfluß bestimmter Sportarten. Z. klin. Med. **111**, 336 (1929).
- HIRSCH, I. S.: The heart in Relation to Habitus and a new Method of Estimating Morphological Changes. Arch. of Radiol. **26**, 10 (1921).
- HODGES, P. C. and J. A. E. EYSTER: Estimation of Cardiac Area in Man. Amer. J. Roentgenol. **12**, 252 (1924).
- — Estimation of Transverse Cardiac Diameter in Man. Arch. int. Med. **37**, 707 (1926).
- A. WRIGHT and G. WAYNE: Estimation of Cardiac Area in Children. J. amer. med. Assoc. **101**, 914 (1933).
- JAUBERT de A. BEAUJEU: Etude de radiologie cardiaque objective. Les mensurations de face et de profil. Applications. Arch. Electr. méd., Jan. **1935**.
- KAHLSTORF, A.: Über eine orthodiographische Herzvolumenbestimmung. Fortschr. Röntgenstr. **45**, 123 (1932).
- Über Korrelation der lineären HerzmaÙe und des Herzvolumens. Klin. Wschr. **1933 I**, 262.
- KERLEY, P.: Radiology in heart disease. Brit. med. J. **1933**, 2, 594.
- KIRCH, E.: Pathogenese und Folgen der Dilatation und der Hypertrophie des Herzens. Klin. Wschr. **1930 I**, 769, 817.
- Der Entwicklungsablauf der rechtseitigen tonogenen Herzdilatation bei Mensch und Versuchstier und seine physiologische Erklärung. Virchows Arch. **291**, 682 (1933).
- KIRSCH, O.: Grundlagen der orthodiographischen Herzgrößen- und Thoraxbreitenbeurteilung im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1929.
- Wachstum und Verhältnis der Herz-Lungengröße zu Körperlänge. Klin. Wschr. **1930 I**, 881.
- Orthodiographische Herzgrößenbeurteilung im Kindesalter. Klin. Wschr. **1930 II**, 1574.
- Welche Art der Relativität ist der Beurteilung der relativen Herzgröße zugrunde zu legen? Jb. Kinderheilk. **137**, 185 (1932).
- KLASON, T.: On Horizontal Orthoprojection of the Heart. Acta radiol. (Stockh.) **9**, 57 (1930).
- KLEEMANN, M.: Über den Wert der Zahlen in der Orthodiagraphie. Dtsch. med. Wschr. **1919 I**, 621.
- KRAUSE, W.: Zit. nach H. VIERORDT.
- KREUZFUCHS, S.: Ein neues Verfahren der Herzmessung. Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1030.
- KUDISCH, B. M.: Über die funktionell-dynamische Methodik der Kardioröntgenologie. Fortschr. Röntgenstr. **46**, 529 (1932).
- u. E. A. KAMENSKY: Röntgenologische Analyse der Herzklappenfehler. Fortschr. Röntgenstr. **51**, 480 (1925).
- LAUBRY, CH., P. COTTENOT, D. LOUTIER et R. HEIM DE BALZAC: Etude anatomo-radiologique du cœur et des gros vaisseaux par opacification. J. Radiol. et Electrol. **19**, 193, 209, 700 (1935); **20**, 65 (1936).

- LAURELL, H.: Röntgenologische Herzstudien. Uppsala, Läk.för. Förh. **34**, 495 (1928).
- LEHMKÜHL, H.: Beitrag zur Röntgenologie des kindlichen Herzens. Fortschr. Röntgenstr. **38**, 696 (1928).
- LEVENE, G. and W. D. REID: The differential Diagnosis of Organic Heart Disease by the Roentgen Ray. Amer. J. Roentgenol. **28**, 466 (1932).
- — A Chart for the differential Diagnosis of Cardiac Enlargement by means of the Roentgen Ray. Amer. Heart. J. **7**, 380 (1932).
- LEVY-DORN u. S. MOELLER: Einfache Maßstäbe für die normale Herzgröße im Röntgenbilde. Z. klin. Med. **72**, 563 (1911).
- LOEFFLER, W.: Über Pseudokonfigurationen des Herzens. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 1083.
- LORENZ, H. E.: Röntgenologische Herzgrößenbestimmung. Fortschr. Röntgenstr. **29**, 35 (1922).
- MAESTRINI, D.: Il cuore del tubercoloso. Roma: L. Pozzi 1930.
- MAINOLDI, P.: Sulla determinazione della regione apicale del cuore con l'ortodiagrafia. Riv. Radiol. e Fis. med. **2** (Suppl. 1), 67 (1930).
- MANÀRA, M.: Il rapporto fra il diametro trasverso cardiaco e il diametro trasverso toracico nelle varie costituzioni morfologiche. Riforma med. **1926**, 821.
- MARTINET, A.: Morphologie corporelle et morphologie cardio-aortique. Presse méd. **1920**, 302.
- MESSEDAGLIA, L.: Misure esterne del corpo umano, sviluppo viscerale e quadri morbosi. Contributo anatomico allo studio dell'individualità. Lavori Ist. Clin. med. Padova **2**, 45 (1905).
- MEYER-BORSTEL, H.: Über Form- und Größenveränderungen des Herzens bei Struma. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 695 (1930).
- MISSKE, B. u. G. SCHOENE: Das Herz im Röntgengebilde bei Schilddrüsenüberfunktion. Fortschr. Röntgenstr. **50**, 121 (1934).
- MORITZ, F.: Über Veränderung in der Form, Größe und Lage des Herzens beim Übergang aus horizontaler in vertikale Körperstellung. Zugleich ein zweiter Beitrag zur Methodik der Orthodiagraphie, insbesondere zu der Frage, wie die Orthodiagramme auszumessen und welche Körperstellung für die Orthodiagraphie des Herzens zu wählen sei. Dtsch. Arch. klin. Med. **82**, 1 (1905).
- Normalisierung von Zahlenreihen, die sich auf quantitative biologische Bestimmungen oder auf Quotienten aus denselben beziehen. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1923.
- Über die Norm der Größe und Form des Herzens beim Mann. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 431 (1931).
- Über die Norm der Größe und Form des Herzens bei der Frau. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 462 (1932).
- Nachtrag zu der Arbeit: Über die Norm der Größe und Form des Herzens beim Mann und bei der Frau. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 330 (1933).
- Größe und Form des Herzens bei Meistern im Sport. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 455 (1934).
- NAVARRO CANOVAS, B.: Determinación del volumen relativo del corazón mediante el metodo radiológico. Rev. españ. Med. **2**, 600 (1919).
- NUZUM, F. R. and A. H. ELLIOT: Transverse Diameter of the Heart in Patients with Hypertension. Arch. int. Med. **55**, 293 (1935).
- O'KANE, G. H., F. D. ANDREW and S. L. WARREN: A Standardisation Röntgenologic Study of the Heart and Great Vessels in the left oblique View. Amer. J. Roentgenol. **23**, 373 (1930).
- OLIVIERI, A.: Le dimensioni radiologiche del fascio cardiovascolare nelle età fra i 3 e i 17 anni. Radiol. med. **22**, 608 (1935).
- ORLANDINI, L.: La grandezza del cuore nei vecchi. Studio ortodiagrafico. Riv. Radiol. e Fis. med. **7**, 427 (1933).
- OTTEN, M.: Die Bedeutung der Orthodiagraphie für die Erkennung der beginnenden Herz-erweiterung. Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 770 (1912).
- PALMIERI, G. G.: Confronti radioplastici e ortodiagrafici. Giorn. Clin. Med. **2**, 17 (1921).
- Bemerkungen zu den Artikeln der Herren H. H. BERG und R. SCHATZKI. Fortschr. Röntgenstr. **39**, 3 (1929).
- Über meine Methode der plastischen Darstellung des Herzens am Lebenden („Radio-plastik“). Acta radiol. (Stockh.) **10**, 127 (1930).
- PENDE, N.: Trattato sintetico di Patologia e Clinica Medica. Messina: Principato 1930.

- PERONA, P.: Osservazioni radiologiche sulla morfologia del cuore femminile. Gazz. Osp. **1923**, 421.
- PERRIN, P. et J. MATHEVET: Les dimensions du cœur chez l'enfant. Arch. Mal. Cœur **1931**, 105.
- PERUSSIA, F.: La radiologia dell'apparato circolatorio. Trattato di diagnostica radiologica, Vol. 2. Ferrara 1918.
- Metodi e valore clinico della ortodiagrafia. Policlinico, sez. prat. **26**, 577 (1919).
- PEZZI, C.: Radiologia clinica del cuore e dei grossi vasi. Milano: Cooper. Farmaceutica 1928.
- POSTIGLIONE, A.: Radiologia del cuore in condizioni normali e patologiche. Napoli: Jovene 1915.
- RAUTMANN, A. u. F. HEISS: Zur Kenntnis der korrelativen Variabilität der orthodiagraphischen Herzgröße. Z. Konstit.lehre **13**, 567 (1928).
- REVIGLIO, G. M.: La valutazione dell'immagine cardiaca ortoröntgenografica. Riv. Radiol. e Fis. med. **1**, 584 (1929).
- ROCCAVILLA, A.: Radiogonometria del centro circolatorio: tecnica sistematica, fisiologia e clinica. Radiol. med. **11**, 729 (1924).
- La radiogonometria del centro circolatorio: note di patologia. Radiol. med. **12**, 301 (1925).
- ROESLER, H.: The Relation of the Shape of the Heart to the Shape of the Chest. Amer. J. Roentgenol. **32**, 464 (1934).
- u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932.
- ROHRER, F.: Volumenbestimmung von Körperhöhlen und Organen auf orthodiagraphischem Wege. Fortschr. Röntgenstr. **24**, 285 (1916—1917).
- RONA, M. and W. G. HERRMAN: A new Adaptation for Cardiac Measurement of the Frontal Silhouette. Radiology **22**, 721 (1934).
- ROSSI, A.: Le dimensioni medie del cuore. Giorn. Clin. med. **3**, 401 (1922).
- Morfologia clinica e fisiopatologia del cuore. Roma: L. Pozzi 1925.
- e P. PERONA: La morfologia del cuore considerata in rapporto all'evoluzione organica. Arch. Pat. e Clin. med. **3**, 445 (1924).
- e G. ZANON: Cuore e masse splancniche assolute. Giorn. Clin. med. **3**, 129 (1922).
- — Cuore e masse splancniche relative. Giorn. Clin. med. **3**, 212 (1922).
- — Rapporti di volume tra cuore destro e sinistro in relazione ai tipi splancnici. Giorn. Clin. med. **3**, 321 (1922).
- ROUTIER, D. et R. HEIM DE BALZAC: Nature, place et interprétation de la séméiologie radiologique en cardiologie. Presse méd. **1934**, 1642.
- RUMMO, G.: Sulla cardiopometria. Riforma med. **14**, 533 (1898).
- SABENA, V.: La grandezza, la situazione e la forma del cuore nella donna sana in età di 19—25 anni determinate secondo il metodo tridimensionale. Endocrinologia **11**, 1 (1936).
- Il cuore della donna sana in rapporto alla costituzione individuale. Endocrinologia **11**, 457 (1936).
- SALOTTI, A.: Il volume del cuore ai raggi X. Atti Soc. med.-chir. Padova, 29. März **1927**.
- Su di un indice cardiaco individuale. Clin. med. **1927**, 1213.
- La formula cardio-vascolare individuale. Ann. Med. nav. e colon. **34**, 45 (1928).
- SCHIASSI, F.: La pubertà nel sesso maschile della popolazione emiliana. Endocrinologia **8**, 315 (1933).
- La crescita dagli 11 ai 17 anni e i valori medi da servire alla valutazione della costituzione individuale in tale età secondo il metodo VIOLA. Relazione 41. Congr. Soc. ital. Med. Int. Bologna, 23.—26. Okt. 1935.
- SICILIANO, L.: La misurazione radioscopica del cuore. Ortodiagrafia del cuore. Malattie del cuore e dei vasi, Vol. 2, p. 341. 1918.
- SKAVLEM, J. H.: Estimation of Cardiac Volume in the Living Animal by means of the Teleröntgenogramm. Amer. J. Physiol. **61**, 501 (1922).
- SMITH, B.: Teleröntgen Measurements of the Hearts of Normal Soldiers. Arch. int. Med. **25**, 522 (1920).
- STOERK, O.: Zur Topographie des Mediastinum bei normaler und bei pathologischer Herzform. Z. klin. Med. **69**, 32 (1910).
- TEUBERN, K. v.: Orthodiographische Messungen des Herzens und des Aortenbogens bei Herzgesunden. Fortschr. Röntgenstr. **24**, 549 (1917).

- TREADGOLD, H. A. and H. L. BURTON: The Relationship of Heart Size and Body Build to Cardiovascular Efficiency. *Lancet* **1932 I**, 272.
- UHLENBRUCK, P.: Die Herzkrankheit im Röntgenbild und Elektrokardiogramm. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
- VAQUEZ, H. et E. BORDET: Radiologie du cœur et des vaisseaux de la base, IV. Ed. Paris: Baillière 1928.
- VIERORDT, H.: Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen, 3. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1906.
- VIOLA, G.: La costituzione individuale. Dottrina, metodo, tipi morfologici, Vol. 2. Bologna: Cappelli 1932.
- Semeiotica della costituzione. Dottrina e metodologia costituzionale, morfologica e funzionale in G. VIOLA, Trattato di Semeiotica, Vol. 2. Milano: C. Vallardi 1933.
- La valutazione della costituzione individuale. Relazione 41. Congr. Soc. ital. Med. Int. Bologna, 23.—26. Okt. 1935.
- L'uomo medio nei suoi rapporti con la fisiopatologia. Atti Soc. ital. Progr. Sci. 24. Riun. 4, 164 (1936).
- WEISS, K.: Über Methodik und Ergebnisse der röntgenologischen Herzgrößenbestimmung. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1113.
- WOOD, F. G.: Cardiac Mensuration. *Lancet* **1935 I**, 1210.
- ZONDEK, H.: Eine Methode zur Messung der Herzgröße im Röntgenbild. *Med. Klin.* **1918 I**, 289.

Einleitung.

Die große Bedeutung der morphologischen Untersuchung des Herzens, wie sie mit den Röntgenstrahlen am Lebenden geübt wird, ist heute allgemein anerkannt, so daß dieses Verfahren heutzutage allgemeine Anwendung gefunden hat und niemand könnte es entbehren, genau so wie man auf die Palpation und Auskultation des Herzens nicht verzichten kann. In der Tat wäre eine eingehende klinische Untersuchung des Herzgefäßapparates ohne Zuhilfenahme der kardioröntgenologischen Prüfung nicht denkbar, ebenso wäre auch eine Untersuchung des Atmungsapparates mangelhaft, wenn sie ohne Röntgendurchleuchtung und -aufnahme des Thorax ausgeführt wäre. Allerdings glauben wir, daß wir bei dem gegenwärtigen Stand der Technik bei weitem noch nicht imstande sind, von der Kardioröntgenologie alles für die Klinik zu erhalten, was sie zu geben in der Lage ist.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode sind von denjenigen, die bei der Untersuchung des Leichenherzens gewonnen werden, wesentlich verschieden, weil erstere nicht nur anatomischer, sondern auch funktioneller Art sind. Gerade in diesem Sinne muß der Ausdruck „klinische Morphologie des Herzens“ aufgefaßt werden. Die physikalischen und topographischen Bedingungen des Herzens sind in dieser Hinsicht bedeutend günstiger, als bei jedem anderen inneren Organ unseres Körpers, weil das Herz, infolge seiner Undurchgängigkeit für Röntgenstrahlen, seiner Lage zwischen äußerst durchsichtigen Organen, wie die Lungen, außerdem wegen seiner meistens skelettrischen Umgebung, die am Röntgenschild sehr deutlich zu erkennen ist (Brustbein, Wirbelsäule) mehr als jedes andere Organ für die eingehende morphologische quantitative Untersuchung am Lebenden bei verschiedenen Projektionen geeignet ist. Wir sind imstande, nicht nur die allgemeine Konfiguration der Herzsilhouette und ihre ausgesprochenen Anomalien und Abweichungen pathologischer Art, sondern auch eine große Anzahl ihrer feinen morphologischen Eigenschaften bei Gesunden auszuwerten und alle die Eigentümlichkeiten festzustellen, die es erlauben,

unter physiologischen und noch mehr unter pathologischen Verhältnissen, das Herz eines Individuums von solchem eines anderen zu unterscheiden. Die große Bedeutung des Herzens als Kreislaufzentrum, vom dynamisch-funktionellen Gesichtspunkte aus, läßt das Interesse dieser Untersuchung begreiflich erscheinen, und zwar nicht nur vom Standpunkt der klinischen Medizin im engeren Sinne, d. h. bei den Kranken, sondern auch im Sinne der physiologischen Auswertung bei Gesunden, mit anderen Worten, vom konstitutionellen Standpunkt (VIOLA), der heutzutage auf dem Gebiete der Vorbeugungs- und Sozialmedizin, sowie der Auswahl von Sport-, Militärleuten und Berufskandidaten immer zahlreichere und breitere praktische Anwendungen findet. Tatsächlich bietet die Herzauswertung bei klinisch Gesunden ein grundlegendes Mittel zur Beurteilung des Leistungsfähigkeitsgrades einzelner Individuen, speziell wenn die morphologische Untersuchung mit der direkten Auswertung einiger Funktionen kombiniert wird.

Es ist aber klar, daß eine solche Untersuchung, die auf quantitativer und individueller Basis gegründet ist, größte Genauigkeit, Einheitlichkeit und womögliche technische Verfeinerung voraussetzt. Es liegt mir fern, hier die physikalischen Grundlagen und die allgemeine Technik der HerZRöntgenologie, die, wie bekannt, die einfache Radioskopie, die Teleröntgenographie, die Orthodiagraphie und die Röntgenkymographie umfaßt, zu besprechen; auch nicht die mit diesen Verfahren zu erzielenden allgemeinen Resultate möchte ich erwähnen. Ich verweise diesbezüglich auf die üblichen Monographien und Lehrbücher und beschränke mich darauf, im folgenden nur einige Fingerzeige wo nötig zu geben.

Mein Zweck ist es dagegen, von den schon erworbenen allgemeinen Kenntnissen ausgehend, mich in der vorliegenden Arbeit ausschließlich mit der Betrachtung der Probleme der klinischen, d. h. eng individuellen Anwendung der obenerwähnten Untersuchungsverfahren zu beschäftigen, wobei ich die Röntgenkymographie, die sich noch im Entwicklungsstadium befindet, unterlassen werde.

Folglich ist es klar, daß bei der Auswertung des Herzens eines Individuums, in bezug auf seine Unterschiede vom Herzen eines anderen Individuums, bzw. vom mittelnormalen Herzen ist nicht nur eine genaue, feine und einheitliche Technik erforderlich, sondern auch eine Methodik, die den Richtlinien der *individuellen Variationsforschung* vollkommen gewachsen ist. Diese ist auf strengster wissenschaftlicher Grundlage seit mehreren Jahren in Italien von meinem verehrten Lehrer Prof. GIACINTO VIOLA und etwas später auch in Deutschland, hauptsächlich von MORITZ und RAUTMANN, in die klinische Forschung eingeführt worden. Diesem Gedankengang folgend, werde ich alle morphologischen Merkmale des Herzens, die mit den Röntgenstrahlen wahrgenommen werden, vom klinischen und kritischen Gesichtspunkte einzelweise betrachten.

Man kann hier zwei große Kategorien aufstellen: die erste betrifft die Merkmale, die sich in genauen Zahlen ausdrücken lassen und die in ihrer Gesamtheit die eigentliche *Röntgenkardiometrie* bilden; der zweiten gehören alle die Merkmale an, die nur durch Intuition, mittels direkter Herzuntersuchung auf dem Röntgenschirm, auf Orthodiagrammen oder Teleradiogrammen quantitativ auszuwerten sind.

I. Die morphologische Auswertung des Herzens mittels der Messungen.

Schon an den Anfängen der Herzröntgenologie sind verschiedene Versuche, hauptsächlich von MORITZ, dem Gründer der klinischen Orthodiagraphie, und von VAQUEZ und BORDET zur kardiometrischen Bestimmung am Lebenden gemacht worden, und die breite Anwendung von einigen Herzmaßen, die seit vielen Jahren allgemein eingeführt sind, hat diesen Forschern Dank schuld. Leider ist noch bei verschiedenen Messungsverfahren, die die obengenannten und anderen Autoren vorgeschlagen haben, keine Einheitlichkeit erreicht worden, so daß die nach mehr als 30 Jahren eingehender Untersuchungen erhaltenen Resultate keinesfalls untereinander verglichen werden können, und ein Gesamturteil über die Methode noch unmöglich ist. Doch muß man zugeben, daß die Röntgenkardiometrie in der allgemeinen Praxis nicht großen Erfolg verzeichnet hat, und daß öfters im Schrifttum manche Stimmen laut werden, die die Nützlichkeit der Herzmaße bezweifeln, als ob dieses Verfahren weniger vorteilhaft, als es früher schien, wäre und den allgemeinen Erwartungen nicht entspräche. Tatsächlich finden wir in den Handbüchern und Monographien genaue Mittelwerte von einigen metrischen Herzmerkmalen, die auf den Teleradiogrammen und Orthodiagrammen an sitzenden, liegenden und stehenden Patienten erhoben werden, doch in bezug auf die Anwendbarkeit dieses Verfahrens geben die Forscher oft so manchem Vorbehalt Raum, wonach die Zahlen eine täuschende Genauigkeit besäßen und für die individuelle morphologische Auswertung des Herzens wenig geeignet wären.

Wir werden später die Ursachen der geringen Glaubwürdigkeit, der sich die Herzmaße erfreuen, erfahren, doch kann man sich schon jetzt nicht des Gedankens erwehren, daß einige Einwände allgemeiner Art gegen die röntgenkardiometrische Methode als solche gerichtet sind. Hauptsächlich wurde die anatomische Irrealität dieser Maße in Betracht gezogen, wonach der Umriß eines orthodiagraphischen Herzbildes nicht genau dem Umriss eines Organdurchschnittes nach einer bestimmten Ebene entspricht, sondern der Projektion auf dieselbe Ebene von Punkten des Herzumrisses, die in verschiedenen Ebenen gelegen sind, so daß von demselben verschiedenartig im Raum liegenden Herzen Orthodiagramme verschiedener Größe erhalten werden können (PALMIERI).

Neuerdings wurden diese Einwände von ROUTIER und HEIM DE BALSAC aus der Schule von LAUBRY wieder geltend gemacht, denn diese Autoren behaupten, daß im großen und ganzen den Herzmaßen eine vorübergehende Bedeutung zukommt und sie glauben, daß die einfache inspektive Untersuchung jedem Messungsverfahren vorzuziehen sei. In der Tat muß man zugeben, daß die bei der radiologischen Untersuchung gewonnenen Herzmaße nur indirekte Maße sind. Denn es ist klar, daß wir am Lebenden nie direkt das Herz ebenso werden messen können, wie es hingegen bei den äußerlich zugänglichen Körperteilen der Fall ist.

Natürlich sind wir gezwungen, uns lediglich auf die Messungen der Herzröntgenbilder bei bestimmten Projektionen zu beschränken. Demzufolge sind alle unsere Maße unvermeidlich den Mängeln der Orthodiagraphie, bzw. der Teleradiographie ausgesetzt, die um so größer sind, je unvollkommener und approximativer die röntgenologische Technik angewandt wird. Es ist überflüssig, bei dieser Frage zu verweilen, vielmehr ist es naheliegend, klarzulegen,

daß die Röntgenkardiometrie gar nicht den Anspruch hat, andere Untersuchungsverfahren zu ersetzen, am wenigsten die direkte, morphologische und topographische Inspektion des Herzens bei verschiedenen Projektionen; sie will nur einige neue Angaben, die den großen Vorteil haben, zahlenmäßig und folglich streng objektiv zu sein, denjenigen Angaben beizufügen, die auf anderem Wege erhaltbar und die leider im wesentlichen subjektiv sind.

Es versteht sich aber, daß der praktische Wert der Herzmaße je nach diesen zwei Bedingungen mehr oder weniger groß sein wird, und zwar: 1. je nach der eigentlichen Bedeutung eines jeden Maßes, und 2. je nach dem Präzisionsgrad, mit dem sie bei einzelnen Individuen festgestellt werden kann. Mit diesen Darlegungen ist die Stelle, welche die Röntgenkardiometrie, trotz ihrer unvermeidlichen Mängel, unter allen anderen klinischen Herzuntersuchungsmethoden einnimmt, genau bestimmt.

Was vom praktischen Standpunkte aus besonders wichtig erscheint, ist die Notwendigkeit, die Maße so voll als möglich auszunutzen, ohne jedoch von ihnen das Unmögliche zu verlangen. Es ist nicht genug, auf der Herzsilhouette bei einer bestimmten Projektion eine dichte Linienkreuzung aufzuzeichnen und die Linien zu messen, um sich dann blindlings den daraus folgenden Zahlen anzuvertrauen. Man muß darauf achten, daß die scheinbare Genauigkeit der Zahlen uns nicht auf die falsche Fährte leiten soll. Folglich ist es unhaltbar *a priori* oder sogar nach einer etwaigen Kontrollprüfung an der Leiche anzunehmen, daß es am Lebenden möglich sei, genau die Dimensionen einer jeden Herzhöhle in jedem Individuum zu bestimmen, wie es z. B. LEVENE und REID versucht haben; andererseits ist es unmöglich, mit einem einfachen geometrischen Verfahren in allen Fällen den Sitz der Projektion der Mitral- und Tricuspidalostien auf dem Teleradiogramm, wie es RONA und HERRMAN wollen, genau zu erkennen; oder, wie es FRAY macht, einen Punkt festzustellen, der dem Ventrikelseptum stets entsprechen sollte. Am wenigsten kann man *a priori* die Berechnung nach komplizierten Zahlenindices, die voneinander bedeutungsverschiedene Maße enthalten, akzeptieren, weil sie derartige heterogene und hybride Resultate ergeben, daß sie für eine klare und genaue Deutung bei einzelnen Individuen nie in Betracht kommen werden, wie z. B. bei den von CHAUMET neuerdings vorgeschlagenen Indices der Fall ist. Man wird hingegen den Genauigkeitsgrad und die allgemeine morphologische Bedeutung eines jeden Maßes zu bestimmen suchen. In der Absicht, diese kritische Untersuchung zu unternehmen, halten wir es für zweckmäßig, verschiedene Maße getrennt voneinander zu betrachten, und zwar je nachdem, ob sie bei jedem Individuum: 1. die absolute Herzgröße; 2. seine relative Größe; 3. seine Form und 4. seine Lage ermitteln sollen.

1. Die absolute Herzgröße.

Das Problem von größter Bedeutung besteht in der sorgfältigen Auswahl der Maße, die die absolute Herzgröße beim Lebenden am besten bestimmen können. Zwischen der großen Menge der Maßlinien, die wir über dem Orthodiagramm bzw. die Fernaufnahme des Herzens ziehen können, muß man den Vorzug denjenigen geben, die durch ihren morphologischen Wert und durch ihre Genauigkeit am zweckmäßigsten sind. Wir wollen die Eigentümlichkeiten jeder dieser Messungen besprechen.

a) Die linearen Maße der Herzfigur beim dorso-ventralen Strahlengang.

Zwischen den Maßlinien des Orthodiagramms des Herzens bei der dorso-ventralen (d.-v.) Strahlenrichtung sind einige für die ganze Herzsilhouette, die anderen nur für ihre einzelnen Teile bestimmt. Bei den ersteren sind die am meisten gebrauchten folgende: der Transversaldurchmesser, der Längsdurchmesser und der Breitendurchmesser, die zuerst von F. MORITZ angezeigt wurden.

Der Transversaldurchmesser (Tr) ist die Summe der senkrechten Abstände zwischen der Medianlinie und dem äußersten Punkte des rechten (Medianabstand rechts, Mr), bzw. dem äußersten Punkte des linken Herzrandes (Medianabstand links, Ml). Also $Tr = Mr + Ml$ (Abb. 1). Dieser Durchmesser wird bei allen möglichen Untersuchungen als Index der totalen Herzgröße bisher viel benutzt. Aber es ist klar, daß er nicht

brauchbar ist, erstens, weil er die Größe der Herzfigur nur in einer Richtung darstellen kann, zweitens, weil er wegen seiner horizontalen Richtung nicht nur von der Größe des Herzens, sondern auch von dem Neigungsgrad der Herzfigur abhängig ist. Unsere Untersuchungen bei 300 jungen gesunden Menschen zwischen 19 und 25 Jahren ergaben, daß der Korrelationskoeffizient von BRAVAIS zwischen dem Neigungswinkel α (Abb. 4) und dem transversalen Durchmesser $r = 0,53$ beträgt. Diese Zahl bedeutet, daß der Transversaldurchmesser in seinen individuellen Variationen bei Gesunden stark von der Lage des Herzens beeinflusst wird. Infolgedessen ändert er von einem zum anderen Individuum nicht nur im Verhältnis zur Herzgröße, sondern auch im Verhältnis zum gesamten individuellen Körperbau, zu der Lage des Zwerchfells, zu der Form des Thorax usw.

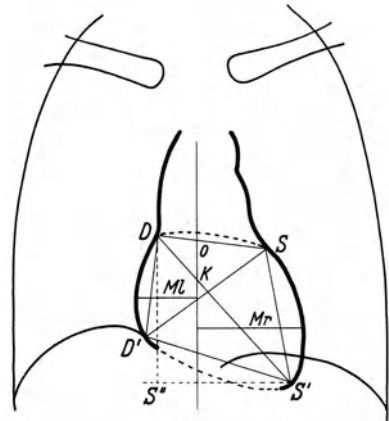


Abb. 1.

Der Längsdurchmesser stellt den Abstand vom D-Punkt bis zum S'-Punkt des Orthodiagramms dar, d. h. vom Punkte, der der oberen Grenze des rechten (r.) Vorhofes am r. Herzrand entspricht (oder dem Winkel zwischen dem Rande der Aorta ascendens und dem r. Vorhofrande) bis zur Herzspitze (Abb. 1). Dieser Durchmesser ist bei Gesunden in seinen individuellen Variationen vom Neigungswinkel α vollständig unabhängig ($r = 0,00$), deswegen ist er ein besonders günstiges Maß für das Orthodiagramm des Herzens beim d.-v. Strahlengang.

Der Breitendurchmesser (Br) stellt die Summe der Abstände vom Längsdurchmesser bis zum D'-Punkt (unterer Querdurchmesser a), bzw. vom Längsdurchmesser bis zum S-Punkt (oberer Querdurchmesser b) dar, so daß $Br = a + b$ (Abb. 4). Auch dieses Maß ist vom Neigungswinkel α fast unabhängig ($r = 0,21$) und hat den Vorteil, eine senkrechte Richtung zum Längsdurchmesser zu haben.

Zwei andere Maße der Herzfigur, die viel weniger gebraucht und weniger wichtig sind, sind die sog. kleine Achse von RUMMO oder Basaldurchmesser

Zwei andere Maße der Herzfigur, die viel weniger gebraucht und weniger wichtig sind, sind die sog. kleine Achse von RUMMO oder Basaldurchmesser

(ZWALUWENBERG und WARREN), welche der Distanz $D'S$ entspricht, und die sog. Herzhöhe von KIRSCH, die gebildet wird vom vertikalen Abstand zwischen dem D -Punkt und der durch den S' -Punkt gezogenen Horizontale (Abb. 1, Abstand DS''). Der Basaldurchmesser müßte die Herzsilhouette in zwei Flächen aufteilen. Der Teil oberhalb der Linie $D'S$ würde den Vorhöfen entsprechen, der untere den Ventrikeln. Es ist zu bemerken, daß dieser Durchmesser als Index der Herzgröße den Fehler hat, nicht senkrecht zum Längsdurchmesser zu sein. Was die Herzhöhe als solche anbelangt, ist zu bemerken, daß sie als Index der absoluten Herzgröße vollständig wertlos ist und daß sie vom Neigungswinkel α stark beeinflußt wird ($r = 0,79$). KIRSCH hat sie zur Flächenberechnung der Herzfigur angewandt.

Nach dem oben Gesagten ist es ersichtlich, daß unter allen zur Bestimmung der totalen Größe der Herzfigur in der Frontalebene genannten Maßen nur der Längs- und Breitendurchmesser zu verwenden sind.

Die Maße, die für die einzelnen Höhlen des Herzorthodiagramms, bzw. der Herzfernaufnahme vorgeschlagen wurden, lassen sich von der bekannten peruktorischen Methode der Herztriangulation einiger italienischer Kliniker des vorigen Jahrhunderts ableiten (BACCELLI, DE GIOVANNI) und besonders von der RUMMOSCHEN kardiopometrischen Methode, welche POSTIGLIONE (1915) und SICILIANO (1918) auf das Orthodiagramm übertragen haben. Nach dieser Methode werden die vier Hauptpunkte D , D' , S und S' auf dem Herzumriß festgestellt und nachher werden die große Achse (Abstand DS'), die kleine Achse (Abstand $D'S$) und auch die sog. Bogensehnen aufgezeichnet und gemessen. Letztere entsprechen den vier Bögen der Herzfigur, und zwar der linke (l.) Bogen (SS') dem l. Ventrikel, der rechte (DD') dem r. Vorhof, der untere ($D'S'$) dem r. Ventrikel und der obere Bogen (DS) der Breite des Herzstiels ungefähr entspricht. Die Herzfigur wird durch die Achsen und Bogensehnen in vier Dreiecke aufgeteilt, von welchen der obere dem Anfang des Herzstiels, der untere dem r. Ventrikel, der rechte dem r. Vorhof, der linke dem l. Ventrikel entsprechen sollten (Abb. 1).

Von diesem Verfahren stammt eine Reihe besonders von VAQUEZ und BORDET und LIAN ausgearbeiteten linearen Maßen ab, jedes von denen betrifft eine bestimmte Herzhöhle. Diese partiellen Linienmaße sind:

1. für den r. Vorhof die r. Bogensehne (DD');
2. für die r. Kammer die untere Bogensehne ($D'S'$), d. h. der r. ventrikuläre Durchmesser;
3. für beide r. Herzhöhlen zusammen, der von CHAUMET vorgeschlagene Index, gewonnen durch die Summe der Transversal- und des r. Ventrikeldurchmessers;
4. für den l. Vorhof der l. aurikuläre Durchmesser, d. h. die Distanz zwischen der Mittellinie (Punkt O) und Punkt S , welcher letztere im Falle der Vorwölbung des l. mittleren Bogens vom äußersten Punkt dieses Bogens ersetzt wird (VAQUEZ und BORDET);
5. für den l. Ventrikel: a) die obengenannte l. Bogensehne (SS'), b) die Sehne von dem Teil desselben Bogens über dem Zwerchfell gelegen (LIAN), c) die Bogenhöhle der l. Kammer, welche die senkrechte vom äußersten Punkt des l. unteren Herzbogens bis zur Bogensehne ist.

Außer diesen Maßen, die als Indices der absoluten Größe der einzelnen Herzhöhlen sein müßten, sind auch andere als Quotiente ausgedrückte Maße vorgeschlagen worden, um die relative Größe der Herzhöhlen anzugeben:

1. der sog. Vorhof-Kammerquotient (ZWALUWENBERG und WARREN, LEVENE und REID), der durch die Teilung $DK : KS'$ bestimmt wird (Abb. 1);
2. der sog. proportionelle Index (ALESSANDRINI), welcher dem Quotient zwischen Tr und L entspricht ($Tr : L$);
3. der sog. Kammerquotient (LIAN, ROSSI und PERONA), welcher durch Teilung der $r.$ Bogensehne durch die $l.$ Bogensehne bestimmt wird ($D'S' : SS'$).

Alle diese Maße und Quotienten, trotzdem sie viel gebraucht werden (VAQUEZ und BORDET, LIAN, MAESTRINI, CIGNOLINI, PEZZI, LEVENE und REID, ROSSI und PERONA, REVIGLIO, CHAUMET u. a.) sind bis heute ungenügend studiert worden und müssen ernsten Einwendungen ausgesetzt sein, erstens, durch ihre Ungenauigkeit vom Gesichtspunkt der orthodiagraphischen Technik, zweitens, durch die Unsicherheit ihrer morphologischen Bedeutung. So ist für den sog. $l.$ Vorhofdurchmesser (OS), der nicht die Größe des $l.$ Vorhofs darstellen kann, weil diese Herzhöhle rückwärts gelagert ist und nur bei pathologischer Erweiterung in manchen Fällen bei d.-v. Strahlengang im Orthodiagramm sichtbar wird. Außerdem liegt dieser Durchmesser zwischen zwei Punkten, von welchen der eine (Punkt O) willkürlich auf der Medianlinie festgestellt ist und keine sichere Beziehung zur Projektion des Vorhofsseptums hat, der andere (Punkt S , bzw. der äußerste Punkt des $l.$ mittleren Bogens) nicht auf den Umriß des $l.$ Vorhofs, sondern auf den der Arteria pulmonalis am meisten fällt. Andererseits ist auch die Bogensehne des $r.$ Vorhofs (DD') nicht einwandfrei: in der Tat, von ihren Endpunkten ist der eine (D -Punkt) meist gut fixierbar, dagegen hat der andere (D' -Punkt) nur geringen Wert, weil er auf den Vereinigungspunkt des Herzrandes mit dem $r.$ Zwerchfell fällt und keine topographische konstante Beziehung zur Projektion der $r.$ Vorhof-Ventrikelgrenze hat.

Es ist selbstverständlich, daß diese Einwendungen auch den Wert des Kammerquotienten von LIAN ($D'S' : SS'$) stark herabsetzen müssen. Dasselbe geschieht mit dem sog. proportionellen Index ($Tr : L$), weil er sich auf der willkürlichen Voraussetzung gründet, daß Tr ein Maß für die $r.$ Kammer und L ein Maß für die $l.$ sei. Im Gegenteil, beide sind dem Einfluß der volumetrischen Variationen des $r.$ Vorhofs und Ventrikels, des $l.$ Ventrikels und in manchen Fällen auch des $l.$ Vorhofs ausgesetzt. Außerdem, wie ich schon angedeutet habe, ist Tr ein völlig unbrauchbares Maß.

Nicht weniger unzutreffend ist die Wahl des Atrioventrikularquotienten ($DK : KS'$), weil er sich auf der ganz willkürlichen Annahme gründet, daß der Punkt K auf die Vorhof-Kammergrenze fällt.

Zum Schluß möchte ich hervorheben, daß alle diese partiellen Maße des Herzens abzulehnen sind, weil sie uns keine genügende Sicherheit geben wegen ihrer äußerst zweifelhaften morphologischen Bedeutung und wegen der Ungenauigkeit ihrer Anhaltspunkte. Nur zwei dieser Maße halten der Kritik stand, und zwar die Bogensehne und die Bogenhöhe des $l.$ Ventrikels.

Die $l.$ Bogensehne (Abstand SS') ist in der Tat oben ziemlich gut abgrenzbar, wenn man am Leuchtschirm die kräftigen Pulsationen des Herzrandes in dem Teil, der den $l.$ Ventrikelbogen bildet, beachtet. Der Ventrikelbogen zeigt bei jeder Systole eine deutliche Zusammenziehung, während der darüberstehende

Bogen (l. Mittelbogen) eine expansive Pulsation gleichzeitig aufweist, die von der A. pulmonalis herrührt (Austreibungsperiode der Herzsystole). Punkt S entspricht nun dem Ruhepunkt zwischen den beiden Bogen, der sozusagen den Stützpunkt der Schaukelbewegung bildet. Viel weniger leicht ist hingegen die Bestimmung von Punkt S', der dem Röntgenbild der Herzspitze entsprechen müßte und besondere technische Maßnahmen verlangt.

Nach BORDET wird Punkt S' rein geometrisch festgestellt: nach Aufzeichnung des Orthogramms zieht man parallel zum Basaldurchmesser (Abstand D'S) die Tangens zum unteren l. Umriß der Herzfigur; man lokalisiert den Punkt S' im Tangenspunkt.

PEZZI hingegen, nachdem er den Sitz der Incisura cordis im 2. schrägen Durchmesser mit einer Rumpfrotation um 70° und bei starker Einatmung bestimmt hat, transportiert den entsprechenden Punkt, der den Ansatz des Ventrikelseptums darstellen sollte, aufs Orthodiagramm bei d.-v. Strahlengang.

Man muß bemerken, daß das erste von diesen beiden Verfahren schon wegen seiner geometrischen Natur nicht verlässlich ist, und daß das zweite den Fehlern ausgesetzt ist, die davon herrühren, daß der Patient im tiefen Inspirium gehalten wird. Hieraus ergeben sich tatsächlich bemerkenswerte Änderungen des Herzschattens und außerdem besteht unter diesen Bedingungen, wegen verstärkter Aufhellung des Lungenfeldes, die große Schwierigkeit, die Intraventrikularfurche und auch die Herzkonturen genau zu erkennen.

Nach unserer Ansicht ist das von PALMIERI und MAINOLDI vorgeschlagene Verfahren bedeutend besser, wenngleich es ebenfalls nicht fehlerfrei ist. Man zeichnet zuerst auf den Leuchtschirm den linken Umriß des Herzorthodiagramms in d.-v. Richtung auf, indem man nach unten den Umriß soweit wie möglich folgt, auch in seinem subdiaphragmatischen Teil. Danach stellt man den Patienten in den 1. schrägen Durchmesser bei einer Rumpfrotation von 50°, immer bei flacher Atmung, so daß sich der untere und hintere Teil des Herzmrisses vom Wirbelkörperbild entfernt und sich deutlich in dem Teil des Lungenfeldes abhebt, der zwischen den beiden Zwerchfellkuppen liegt. Bei solcher Strahlenrichtung wird der hintere Umriß des Herzschattens nach unten hin sicher durch das l. Ventrikel geliefert, so daß man zur Lokalisation von S', auf dem orthodiagraphischen Umriß, der schon vorher auf den Leuchtschirm in d.-v. Richtung gezeichnet worden war, den Punkt bestimmt, der dem untersten Teil des Herzrandes entspricht. Er versteht sich, daß dies alles in den Fällen nicht nötig ist, wo der subdiaphragmatische Teil des Herzschattens am Röntgensschirm schon bei d.-v. Strahlengang direkt sichtbar ist.

Es ist wichtig zu bemerken, daß man je nach dem gebrauchten Verfahren ganz verschiedene Resultate erhält. Nach VAQUEZ und BORDET beträgt in der Tat die l. Bogensehne normalerweise 6,7—8,5 cm; nach PEZZI 6—8,5 cm; nach SICILIANO ist ihr Mittelwert 8,5 cm; nach POSTIGLIONE variiert sie bei Gesunden zwischen 8,4 und 10,4 cm; nach CIGNOLINI in 16jährigen zwischen 8,2 und 9 cm; nach PERIN und METHEVEY in Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 40—45 kg und Körperlänge 145—152 cm, zwischen 6 und 9,1 cm. Von einem Verfasser zum anderen liegen also beträchtliche Unterschiede vor.

Nach unseren Untersuchungen an 300 Jugendlichen männlichen Geschlechts, im Alter von 19—25 Jahren bzw. an 150 Jugendlichen weiblichen Geschlechts gleichen Alters, ist der Mittelnormalwert für die l. Bogensehne 9,3 bzw. 8,5 cm mit einer Variationsbreite zwischen 6,6 und 12,5 cm bei Männern, zwischen 6,0 und 10,5 bei Frauen. Auf Grund unserer Ergebnisse sind daher die Mittelwerte von VAQUEZ und BORDET viel zu klein. Andererseits muß man bemerken, daß unter allen orthodiagraphischen Herzmessungen gerade die l. Bogensehne sich am besten zum Vergleich mit dem entsprechenden Maß an der Leiche eignet, und daß eben unsere Mittelwerte sich am meisten denjenigen, die am Sektionstisch festgestellt wurden, nähern. Schon aus älteren Untersuchungen von KRAUSE (1879, von VIERORDT zitiert) ging hervor, daß an Leichenherzen die Höhe des l. Ventrikels meistens 9,5 cm beträgt. Dasselbe geht aus den jüngsten Untersuchungen DE CASTROS hervor, die mit größter Genauigkeit nach den Richtlinien von VIOLA vorgenommen wurden. DE CASTRO hat in der Tat die l. Bogensehne des Herzens an 24 Leichen männlichen Geschlechts, im Alter von 18—52 Jahren, die eines plötzlichen Todes ohne Anzeichen von pathologischen Herzveränderungen starben, gemessen, und fand Zahlen, die von 7,7 bis 11,2 cm gingen, mit einem Mittelwert von 9,6 cm, der also dem von uns am Lebenden gefundenen fast vollkommen entspricht.

Dieser Befund zusammen mit denjenigen von PALMIERI an radioplastischen Herzmodellen und denjenigen von MAINOLDI beweist also die Gültigkeit des von uns zur Bestimmung der l. Bogensehne befolgten Verfahrens. Die l. Bogensehne stellt daher wirklich einen ziemlich guten Index der Längsentwicklung des l. Ventrikels bei d.-v. Strahlengang dar.

Die Bogenhöhe des gleichen Ventrikels mißt ihrerseits den Vorwölbungsgrad des l. unteren Herzbogens, so daß eine Zunahme von Bogensehne und Bogenhöhe eine Zunahme des l. Ventrikels beweist. Diese Maße sind daher unter allen partiellen Linienmessungen des Orthokardiogramms in d.-v. Richtung die einzigen, deren Beibehaltung verlohnt.

Aus ihnen kann man einen erfahrungsgemäß sehr günstigen Quotienten berechnen, d. h. denjenigen, den man durch die Teilung der Bogenhöhe durch die Bogensehne erhält ($Bh : Bs$); er wurde von BENEDETTI und BOLLINI vorgeschlagen und angewandt. Er bestimmt selbstverständlich den Vorwölbungsgrad des unteren l. Herzbogens im Verhältnis zu seiner Länge bei d.-v. Strahlengang.

Ein neues Messungsverfahren des Herzschattens bei derselben Projektion ist kürzlich von RONA und HERRMAN in der Absicht vorgeschlagen worden, Angaben über die Größe beider Ventrikel und des r. Vorhofs zu erhalten. Nachdem RONA und HERRMAN an Herzteleradiogrammen die vier Punkte D, D', S, S' festgesetzt haben (Abb. 2), bestimmen sie innerhalb der Herzfigur die Projektionsstellen der Mitral- und Tricuspidalostien. Diese Punkte liegen auf der sog. kleinen Achse (Basaldurchmesser) D'S: die Lage des Tricuspidalostiums würde dem Treffpunkt dieses Durchmessers mit der Medianlinie entsprechen (Punkt T), während die Lage des Mitralostiums (Punkt M) sich am Treffpunkt der Geraden OS' mit dem Durchmesser D'S befände.

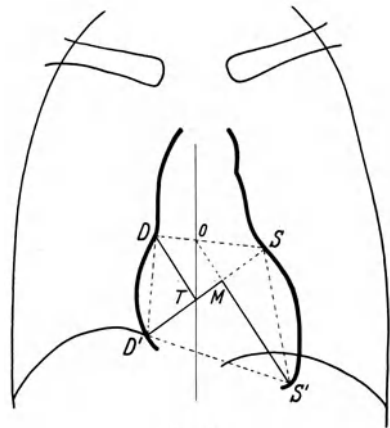


Abb. 2.

Wenn man die Lage der Punkte M und T bestimmt hat, erhält man folgende Messungen: 1. den Abstand MD', der die Einflußbahn der r. Kammer; 2. den Abstand TD, der den r. Vorhof mißt; 3. den Abstand OS, welcher der Ausflußbahn der r. Kammer und 4. den Abstand MS', der der l. Kammer entspricht. Aus der Summe dieser vier Linienmessungen erhält man einen Wert, der mit der planimetrisch bestimmten Herzfläche eine hohe Korrelation aufweist. RONA und HERRMAN haben an Hand von 126 gesunden Individuen die Mittelnormalwerte der vier Maße berechnet und teilten das Material in 10 Klassen entsprechend der progressiven Zunahme der Herzfläche ein.

Wir haben keine Erfahrung mit dieser Methode, die eine größere Beachtung verdienen würde. Trotzdem, angesichts der großen individuellen Variabilität der Form und der Lage des Herzens nicht nur bei Herzkranken, sondern auch bei Gesunden, muß man in bezug auf die Zuverlässigkeit der Punkte T und M größtem Vorbehalt Raum lassen.

b) Flächenmessungen der Herzfigur bei dorso-ventralem Strahlengang.

Nach MORITZ wird mittels eines Planimeters die gesamte Herzfläche gemessen. Vorher ist es notwendig, die Herzfigur oben und unten zu ergänzen, indem man die Punkte D und S oben, D' und S' unten mit zwei nach außen leicht konvexen Linien vereinigt (Abb. 1, gestrichenen Linien des Herzrandes). Ein Nachteil dieser Flächenmessung ist das Fehlen irgendeines Anhaltspunktes,

um diese beiden Verbindungslinien zu ziehen, die daher willkürlich vom Untersuchenden aufgezeichnet werden.

Obgleich die Fehler dieses Maßes nicht sehr ausgesprochen sind, ziehen einige Verfasser der direkten, planimetrischen Messung der Herzsilhouette die Berechnung des Produkts zweier Durchmesser vor, und zwar nach MORITZ das Produkt vom Längsdurchmesser mit dem Breitendurchmesser ($L \times Br =$ Herzrechteck von MORITZ), nach KIRSCH hingegen das Produkt vom Transversaldurchmesser mit der Höhe des Herzens ($Tr \times Hh =$ Herzrechteck von KIRSCH). ZWALUWENBERG und WARREN betrachten die Herzfigur wie eine Ellipse, deren Fläche sie auf Grund der Formel $(L \times Br) \times (\pi : 4)$ berechnen; ihre Resultate sind denjenigen von MORITZ gleich, da $\pi/4$ eine Konstante ist.

Unter diesen Messungs- bzw. Berechnungsmethoden des Flächeninhalts der Herzsilhouette ist natürlich die direkte, planimetrische Bestimmung vorzuziehen, da sie trotz der vorher genannten unvermeidlichen Fehler das wirkliche Maß der Fläche in den einzelnen Individuen darstellt, während die Berechnungsmethoden nach MORITZ, KIRSCH, ZWALUWENBERG und WARREN von der willkürlichen Voraussetzung ausgehen, daß die Herzsilhouette eine regelmäßige geometrische Form besitze (Rechteck, Ellipse).

Eine anderes Flächenmaß ist das Kammerdreieck (LIAN, REVIGLIO), das nur die Fläche beider Ventrikel bestimmen müßte und dem zwischen den Abständen $D'S$, $D'S'$, SS' begriffenen Dreieck entspricht. Nach dem, was über die Unsicherheit von Punkt D' gesagt worden ist, ist klar, daß diese Messung wenig verläßlich scheint.

c) Andere Maße und Indices der Herzgröße bei dorso-ventralem Strahlengang.

Als andere Maße wären zu nennen: erstens der sog. Tiefenindex des l. Ventrikels von VAQUEZ und BORDET, der kein verläßliches Maß darstellt, da er nicht nur von der reellen Größe des l. Ventrikels abhängt, sondern auch von der Lage des Herzens und der Zwerchfellkuppen; zweitens der sog. Verschwindungswinkel der Herzspitze von denselben Verfassern, dem der gleiche Einwand zukommt, und schließlich die Indices von CHAUMET. Außer dem schon erwähnten Index der r. Herzhöhlen ($D'S' + Tr$) schlägt CHAUMET auch einen Index der l. Kammer vor, den man durch die Summierung folgender Elemente erhält: die Hälfte der in Millimetern ausgedrückten Bogenhöhe des l. Ventrikels, den gleichfalls in Millimetern ausgedrückten Tiefenindex und den in Graden ausgedrückten Winkel $SD'S'$. Alsdann teilt man den Index des l. Ventrikels durch denjenigen der r. Höhlen und erhält auf diese Weise den Herzquotienten von CHAUMET.

Dieser Zahlenwert ist also außerordentlich kompliziert und sicherlich fehlerhafter als jeder andere. Abgesehen von der rechnerischen Inkongruenz der verschiedenen Elemente — einige sind in Zentimeter, andere in Millimeter und noch andere in Winkelgraden ausgedrückt — liegt auf der Hand, daß die komplizierte Aufstellung all dieser Faktoren jede Möglichkeit benimmt, die konkrete Bedeutung des Endresultates zu erkennen.

Ein jedes von diesen Elementen wird von seinem absoluten Wert aus betrachtet ohne Berücksichtigung der enormen Unterschiede, die diesbezüglich unter ihnen bestehen, und ohne Rücksicht auf ihre eigene individuelle Variabilität und daher auf den verschiedenen Einfluß, den sie auf das Endresultat ausüben. Außerdem vergißt man beim Zusammenstellen aller dieser Faktoren, daß einige von ihnen nicht nur von der reellen Größe, sondern

auch von der Lage des Herzens und von der allgemeinen Thorax- und Rumpfmorphologie abhängen. Besonders einer von denen, der Winkel SDS' ist gar nicht ein Größenmaß des Herzens, sondern nur ein morphologischer Index des Orthodiagramms, welcher in mathematischem Verhältnis mit dem Quotienten zwischen unterer Bogensehne und l. Bogensehne variiert.

CHAUMETS Herzquotient (der nach dem Verfasser einen Mittelwert von 2,5 bei Gesunden beträgt) ist also ein hybrides Gemisch von Maßen verschiedener Art. Er kann daher bei weitem nicht eine genaue morphologische Bedeutung in jedem einzelnen Fall haben.

d) Die Linienmaße der Herzfigur bei frontalem Strahlengang.

Die morphologische Untersuchung der Herzfigur bei frontalem Strahlengang — von rechts nach links — deren Wichtigkeit schon vor langer Zeit erkannt wurde (ASSMANN, VIOLA, PENDE u. a.), ist viel weniger fortgeschritten als diejenige bei d.-v. Strahlenrichtung. Es wären die Untersuchungen von ATTINGER, GÄBERT, DEDIC, ROESLER, LAURELL u. a. zu nennen, die wir später gelegentlich der inspektiven Auswertung des Herzens erwähnen werden. Ich beschränke mich hier nur auf die Angabe der Maße des Orthodiagramms in solcher Projektion, insofern sie imstande sind, die Herzgröße in sterno-vertebraler Richtung darzustellen. MORITZ (1905) steht das Verdienst zu, als erster die Herzdicke orthodiagraphisch bestimmt zu haben, d. h. den sog. Tiefendurchmesser oder sagittalen Herzdurchmesser. Dieses Maß ist hauptsächlich deswegen von grundlegender Bedeutung, weil auch unter physiologischen Bedingungen große Unterschiede in der Tiefenausdehnung des Herzschattens von einem Individuum zum anderen gleicher Rasse, gleichen Geschlechts, Alters, Körperlänge, Gewichts usw. bestehen, und weil uns die Untersuchung in d.-v. Strahlenrichtung über diese individuellen Unterschiede nichts aussagen kann (BENEDETTI).

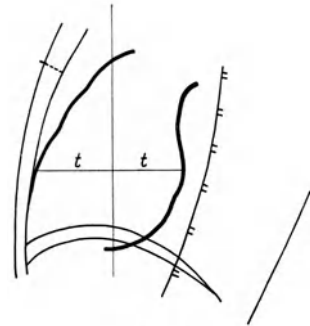


Abb. 3.

Nur EYSTER (1928) versuchte mit seinen sorgfältigen statistischen Forschungen zu beweisen, daß die Herzmessungen in frontaler Richtung praktisch nicht wichtig sind. EYSTERs Untersuchungen sind jedoch vom klinischen Standpunkt aus absolut unhaltbar, denn an Hand seiner aus den Korrelationskoeffizienten stammenden Formeln, beschränkt er sich darauf, allgemein zu bestimmen, ob ein Herz als normalgroß oder als pathologisch vergrößert anzusehen ist.

Zu diesem Zweck bestimmte EYSTER den größten horizontalen Tiefendurchmesser (t) der Herzfigur (Abb. 3); gleiches wurde von KAHLSTORF (1932) bei seinen Untersuchungen an der Volumenbestimmung des Herzens unternommen. Dieser Durchmesser hat jedoch als Herzgrößenindex den Mangel, in seinen individuellen Variationen vom Neigungswinkel des Orthodiagramms (Winkel β , Abb. 5) abzuhängen. In der Tat ist der von uns an 150 Gesunden zwischen 19—25 Jahren berechnete Korrelationskoeffizient zwischen dem größten Horizontaltiefendurchmesser des Herzens und dem Winkel β gleich $r = 0,34$ (BENEDETTI und BOLLINI). Wie der Transversaldurchmesser der Herzfigur in d.-v. Richtung (Tr), so hängt auch der Tiefendurchmesser t zum Teil von den individuellen Variationen der Herzlage ab.

Ein anderes Herzlinienmaß bei gleicher Projektion wurde von ROESLER in seinen eingehenden Untersuchungen angewandt, von denen später die Rede sein wird. Der Verfasser zeichnet auf dem Orthodiagramm durch die äußersten Punkte der ventralen bzw. dorsalen Herzkontur die zwei Tangenten auf und mißt den Abstand zwischen diesen beiden Punkten.

Ein drittes Maß ist schließlich der sog. absolute Tiefendurchmesser (T), der von ASSMANN angegeben und von uns nach einer leichten Modifikation angewandt wurde. Um diesen Durchmesser zu bestimmen, zeichnet man zuerst auf das Orthodiagramm die Diagonale auf (d , Abb. 5), die den entsprechenden Punkt an der Bifurkationsstelle der Luftröhre (am Röntgenshirm gut sichtbar) mit der Spitze des Winkels zwischen Brustbein und l. Zwerchfell vereint, und die ungefähr die Achse der Herzfigur darstellt. Alsdann läßt man auf die Diagonale d die Senkrechten f und g fallen, welche den Abstand zwischen der Diagonale selber und dem äußersten Punkt der ventralen (Abstand f) bzw. dorsalen Herzkontur (Abstand g) messen. Die Summe $f + g$ ergibt den absoluten Tiefendurchmesser des Herzens ($T = f + g$). Wie wir gezeigt haben, hat dieses Maß den Vorteil, von den individuellen Variationen der Achsenneigung der Herzfigur (Winkel β) unabhängig zu sein: der diesbezügliche Korrelationskoeffizient ist gleich $r = 0,019$ (BENEDETTI und BOLLINI). Der absolute Tiefendurchmesser (T) ist also der größte Durchmesser der Herzfigur bei frontalem Strahlengang und stellt das geeignetste Maß zur Bestimmung der Herzgröße bei dieser Projektion dar.

Noch andere Linienmaße wurden zur Bestimmung der Herzgröße vorgeschlagen. LAUBRY, MALLET und HIRSCHBERG haben sie in 12 Fällen beim zweiten schrägen Durchmesser mit einer Rotation von 85° gemessen. CIGNOLINI bedient sich bei der Bestimmung des Herzvolumens derselben Projektion. KLASON erhielt mittels einer Vereinfachung der radioplastischen Methode von PALMIERI bei 150 Individuen (100 Männer, 50 Frauen) eine horizontale Herzprojektion, deren Fläche und sterno-vertebralen Durchmesser er bestimmte. FRAY untersuchte die Herzdicke im zweiten schrägen Durchmesser, indem er die von O'KANE, ANDREW und WARREN vorher vorgeschlagene Technik modifiziert hat. Er betrachtete den horizontalen Durchmesser des Herzschatens in Beziehung zum entsprechenden Thoraxdurchmesser und zum transversalen Herzdurchmesser in d.-v. Richtung; das letzte Verhältnis sollte von Bedeutung sein, um selbst minimale Vergrößerungen der Kammer aufzudecken (FRAY, DILLON und GUREWITSCH). In dieser Projektion gelänge es nach FRAY auf Grund von skeletrischen Anhaltspunkten des Thorax auch die Projektionsstelle des Ventrikelseptums zu bestimmen und folglich auch die Dicke jedes von den beiden Ventrikeln zu messen. JAUBERT DE BEAUJEU hat eine auf rein geometrischer Grundlage ausgebaute Modifizierung dieses Verfahrens vorgeschlagen, die aber, wie auch übrigens die FRAYSche Methode, nicht einwandfrei ist, da es sich um Vorgehen handelt, die durchaus indirekt sind und folglich die individuellen Varianten des Ventrikelseptumsitzes nicht erkennen lassen.

e) Die Herzvolumenbestimmung.

Die Herzvolumenbestimmung am Lebenden ist das wichtigste Problem der klinischen Röntgenkardiometrie.

Die vom theoretischen Gesichtspunkt aus genaueste Methode gründet sich auf der plastischen Darstellung des Herzens mittels Durchleuchtung in ver-

schiedenen Projektionsrichtungen und auf direkter Volumenbestimmung durch Wasserverdrängung der so erhaltenen Tonmodelle (s. besonders PALMIERI, GIORDANO, BOLLINI). Diese Methode (Radioplastik von PALMIERI) hat jedoch den Nachteil, eine beträchtliche Zeit für ihre Bewerkstelligung und eine etwas komplizierte technische Manipulation zu beanspruchen; sie wird daher nicht leicht in den gewöhnlichen Gebrauch für systematische Untersuchungen an einer großen Anzahl Individuen kommen.

Einen ganz anderen Weg schlugen jene Autoren ein, die das Herzvolumen aus einigen orthodiagraphischen bzw. teleröntgenographischen Herzmaßen zu bestimmen trachteten. Ein sehr einfaches Verfahren ist dasjenige von BRUGSCH. Er wendet die Auffassung von NICOLAI und ZUNTZ an und geht von der Voraussetzung aus, daß das menschliche Herz eine sphärische Form habe, deren Volumen man an Hand des Radius berechnet. BRUGSCH nimmt als Radius dieser Sphäre den halben Transversaldurchmesser des Orthodiagramms bzw. der Fernaufnahme des Herzens bei d.-v. Strahlenrichtung und wendet folgende Formel an, $V = \left(\frac{\text{Tr}}{2}\right)^3 \times \frac{4}{3} \pi$ wo $V =$ Herzvolumen, $\text{Tr} =$ Transversaldurchmesser.

Andere Berechnungsmethoden gehen von der Herzfläche des Orthodiagramms bei derselben Projektion aus und betrachten sie als einen Kreis, so daß man an Hand seines Radius das Volumen der entsprechenden Sphäre bestimmt. Dies ist das Verfahren von GEIGEL, welcher die Formel $V = \frac{4 \times \text{Fl}^{3/2}}{3 \sqrt{\pi}}$ vorschlug, in der Fl die Herzfläche ist. Ähnliche sind die Formeln von BARDEEN fürs menschliche Herz und von SKAVLEM fürs Hundeherz: $V = 0,53 \times \text{Fl}^{3/2}$ (BARDEEN), $V = 0,44 \times \text{Fl}^{3/2}$ (SKAVLEM). Bei BARDEENs Formel wurde der Koeffizient vom Verfasser durch Messungen am Herzen von Leichen bestimmt, also unter ganz anderen Bedingungen als am Lebenden. EYSTER und MEEK wandten sie bei Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens mittels Röntgenaufnahmen an.

Besser begründet im geometrischen Sinne ist die von SALOTTI ausgebaute Methode. Nach ihm stellt das Herz ein Ellipsoid dar, welches in vier Teilen eingeteilt ist von den Ebenen, die senkrecht zur orthodiagraphischen Fläche durch den Längsdurchmesser (L) und durch die beiden Segmente (a und b) des Breitendurchmessers (Br) ziehen (Abb. 4).

Die Summe der Volumina der vier Teile ergibt das Volumen des Ellipsoid nach der Formel

$$V = \frac{a + b}{2} \times \frac{\pi}{3} \times (bc + ca + ad + bd)$$

(SALOTTI), wo $a + b = \text{Br}$, $c + d = L$ ist. Aus dieser Formel geht hervor:

$$V = \frac{\text{Br}}{2} \times \frac{\pi}{3} \times (\text{Br} \times L)$$

und damit $V = 0,5256 (\text{Br})^2 \times L$ (BOLLINI).

Alle bisher angegebenen Verfahren gründen sich nur auf das Orthodiagramm in d.-v. Richtung und sind daher ein- oder zweidimensionaler Art, da sie zur Bestimmung des Herzvolumens mittels einer einzigen Messung (BRUGSCHsches Verfahren) oder zwei Messungen (SALOTTI's Verfahren), die an jedem Individuum effektiv vorgenommen werden, gelangen. Sie berücksichtigen in anderen Worten

nur die orthodiographische Herzgröße in der Frontalebene, indem sie von der willkürlichen Voraussetzung ausgehen, daß das Herz auch in der Sagittalebene (sterno-vertebralen) dieselbe lineare Größe aufweise. Diese Annahme aber ist ganz irrtümlich; es ist auch unhaltbar, daß zwischen den Herzmassen in frontaler und denjenigen in sagittaler Ebene eine gesetzmäßige Beziehung bestehe. Dies war schon vor längerer Zeit von verschiedenen Verfassern (MORITZ 1905, später ACHELIS, ZEHBE, PALMIERI usw.) erkannt worden und kürzlich besonders von ROESLER (1934), der richtig bemerkt, daß eine Herzvolumenbestimmung, die sich auf der durch eine einzige Projektion erhaltenen Figur stützt, vollkommen falsch ist. Zu demselben Schluß gelangen auch KAHLSTORF und BINHOLD, der neuerdings KAHLSTORFs Methode für die Herzvolumenbestimmung bei schwangeren Frauen anwandte.

Tatsache ist, daß die Notwendigkeit besteht, das Herz in allen seinen drei Dimensionen zu messen. Der Beweis dafür ergibt sich durch die Betrachtung, daß eine enge Korrelation zwischen den verschiedenen Herzdurchmessern in ihren individuellen Variationen bei Gesunden gar nicht wahrgenommen wird. Im Gegenteil sind die Koeffizienten, die man erhält, weit entfernt vom Maximalwert ($r = 1$) und bezeugen, wie sich daraus eine große Variationsbreite der Verhältnisse zwischen den verschiedenen Messungen ergibt. Wir berechneten diese Korrelationskoeffizienten (nach BRAVAIS-PEARSON) und erhielten folgende Werte:

1. bei 300 Gesunden im Alter von 15—25 Jahren ist der Korrelationskoeffizient zwischen Längsdurchmesser (L) und Breitendurchmesser (Br): $r = + 0,402$;
2. bei 150 Gesunden gleichen Alters ist der Korrelationskoeffizient zwischen Längsdurchmesser (L) und absolutem Tiefendurchmesser des Herzens (T) $r = 0,275$;
3. derselbe Koeffizient am gleichen Material zwischen Breitendurchmesser (Br) und absolutem Tiefendurchmesser (T) ist: $r = 0,203$;
4. derselbe Koeffizient am gleichen Material zwischen Herzfläche bei d.-v. Strahlengang und absolutem Tiefendurchmesser (T) ist endlich $r = 0,248$.

Diese Werte von r zeigen, daß es sich zwischen den drei linearen Herzdimensionen um sehr kleine Korrelationen handelt, so daß es keinesfalls annehmbar ist, daß bei der Berechnung des Herzvolumens auch eine einzige Dimension vernachlässigt werden kann.

Wenn man von diesem Grundsatz ausgeht, so muß man die Neuerung von denjenigen Autoren, die als erste für die Herzvolumenbestimmung den Tiefendurchmesser eingeführt haben, als einen reellen Fortschritt ansehen. Dies ist das Hauptverdienst der von ROHRER seit 1916 vorgeschlagenen Formel. Nach der Formel dieses Verfassers ist $V = 0,63 \times Fl \times l_{\max}$, wo Fl die in Quadratcentimeter ausgedrückte Oberfläche des Herzorthodiagramms in d.-v. Richtung darstellt, l_{\max} den maximalen Horizontaldurchmesser des Herzorthodiagramms in frontaler Richtung, den wir mit t (Abb. 3) bezeichneten, und schließlich 0,63 eine vom Verfasser berechnete Konstante. ROHRER wandte seine Formel bei 17 zum Teil gesunden, zum Teil herzkranken Individuen an.

Aus der Voraussetzung, daß das Herz eine ellipsoidale Form besitzt, berechnete später (1925) CIGNOLINI das Herzvolumen auf Grund des Transversal- und Längsdurchmessers bei d.-v. Strahlengang und noch eines dritten Durch-

messers (Tiefendurchmesser), den Verfasser in zweiter schräger Projektion bestimmt. Die Formel von CIGNOLINI ist:

$$V = 4,18 \times \frac{\text{Tr}}{2} \times \frac{\text{L}}{2} \times \frac{\text{DP}}{2},$$

wo Tr und L die beiden Herzdurchmesser bei d.-v. Strahlengang und DP der Tiefendurchmesser bei schräger Projektion ist. Eine zweite, von ihm erdachte Formel lautet:

$$V = 1,33 \times \text{Fl} \times \frac{\text{DP}}{2},$$

wo Fl die Fläche des Orthodiagramms in d.-v. Richtung ist.

Einen weiteren Schritt unternahm KAHLSTORF (1932), welcher unabhängig von ROHRER zu einer ähnlichen Formel gelangte. Er geht von dem Prinzip aus, daß das Herz eine Zwischenform zwischen Ellipsoid und Paraboloid habe und berechnet das Herzvolumen nach der Formel:

$$V = \text{Fl} \times t \times 0,63,$$

wo 0,63 eine Konstante, Fl die Orthodiagrammfläche in d.-v. Richtung und t der Horizontaldurchmesser des Herzens in frontaler Richtung ist (Abb. 3).

Vom rein theoretischen Standpunkt aus muß anläßlich dieser Verfahren bemerkt werden, daß die Formeln von CIGNOLINI und KAHLSTORF effektiv höher zu schätzen sind als alle anderen (SALOTTI, BARDEEN, GEIGEL, BRUGSCH), weil sie eine Grundlage wirklich dreidimensionaler Art haben; in anderen Worten gründen sie sich auf drei Messungen, die effektiv bei jedem Individuum vorgenommen werden. SALOTTI nimmt hingegen an, daß der Tiefendurchmesser immer dem Breitendurchmesser gleich sei, im Gegensatz zu dem, was in Wirklichkeit zutrifft. BRUGSCH geht noch weiter, indem er alle Herzdurchmesser als einander gleich ansieht (Prinzip des sphärischen Herzens). Stets theoretisch betrachtet, müssen auch CIGNOLINI'S Formeln manchem Einwand ausgesetzt werden: der eine besteht darin, daß Verfasser in seine erste Formel den Transversaldurchmesser des Orthodiagramms in d.-v. Richtung (Tr) eingeschlossen hat, der, wie wir bewiesen haben, unzuverlässig ist; der andere besteht darin, daß der Tiefendurchmesser in einer Projektion genommen wird, die nicht senkrecht zur d.-v. ist.

Diese beiden Mängel werden bei der Formel von ROHRER-KAHLSTORF vermieden, sie ist daher unter allen bisher genannten die zuverlässigste. Doch auch gegen sie machen sich gewisse Bedenken geltend, wiewohl sie nicht so schwerwiegend wie die vorherigen sind. Die Einwendungen gegen das ROHRER-KAHLSTORFSche Verfahren sind folgende: erstens, der Einschluß, in der Formel, der Orthodiagrammfläche des Herzens in d.-v. Richtung, was, wie gesagt, nicht ganz stichhaltig ist, da die Herzkonturen oben und unten willkürlich vom Untersucher aufgezeichnet werden; zweitens die Anwendung des maximalen Horizontal-tiefendurchmessers (t), welcher, wie gesagt, den Mangel aufweist, in seinen individuellen Variationen den Variationen der Herzlage untergeordnet zu sein.

Dies sind also die Einwendungen, die gegen die erwähnten kardiovolumetrischen Formeln *a priori* zu erheben wären, und die zur Schlußfolgerung führen, daß die ROHRER-KAHLSTORFSche Formel höher als alle anderen bewertet werden muß, während die Formel von BRUGSCH und GEIGEL zweifellos am wenigsten gelten. Betrachten wir nun im folgenden, was sich aus den experimentellen Prüfungen dieser Verfahren ergibt.

Es ist klar, daß die Nachprüfungen der verschiedenen Formeln an den Leichenherzen große Schwierigkeiten bieten. Man kann nicht eine zuverlässige Kontrolle erhalten, falls man zuerst die Herzmessungen *in vivo* macht und dann sie am anatomischen Präparat nachprüft. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß das Herz mit dem Tode starken Änderungen in bezug auf Volumen, Form und Lage ausgesetzt ist. Man könnte eher die unsezierte Leiche der orthodiagraphischen Untersuchung des Herzens unterwerfen und dann direkt nach seiner Abtragung das Herzvolumen bestimmen. Aber in diesem Fall bestehen außer den technischen Schwierigkeiten der Manipulation an der unsezierten Leiche und der Unmöglichkeit nach dem Tode bei Stillstand des Herzens genau die Hauptpunkte der orthodiagraphischen Kontur am Röntgensschirm zu erkennen, auch die Schwierigkeit, die Resultate der Untersuchung *in situ* mit denjenigen des herausgenommenen Herzens genau zu vergleichen, da bei der Herzabtragung, trotz aller Vorsichtsmaßregeln, die Form, die Lage und auch das Volumen des Organs bedeutende Änderungen erfahren.

Ein anderer Weg, der von den vorhergenannten Untersuchern befolgt wurde, besteht darin, das Herz aus der Leiche zu nehmen und an ihm alle Untersuchungen auszuführen, wie KAHLSTORF an 12 Fällen vornahm; aber auch in diesem Fall ist man trotz der zweckmäßigen Behandlung (Unterbindung von Gefäßen, Fixierung, Einspritzung von Paraffin, Gips oder anderen Materials in seine Höhlen) noch weiter von den Untersuchungsbedingungen *in vivo* entfernt. Vielleicht nur mittels des vorhergehenden Gefrierens der ganzen Leiche könnte man nach BOLLINI die Untersuchung genügend streng durchführen, aber in diesem Fall werden die Sektion und die nachfolgenden Manipulationen besonders schwierig.

Das zuverlässigste Verfahren zur Kontrolle der kardiovolumetrischen Formeln ist dasjenige, welches die kardioplastischen Modelle von PALMIERI benutzt, um sich möglichst den gleichen Bedingungen wie im Leben anzupassen. Untersuchungen dieser Art wurden meines Erachtens nur in unserer Schule von einigen Mitarbeitern PALMIERIS (GIORDANO, BOLLINI) unternommen.

An Hand von 14 kardioplastischen Modellen von Gesunden und Herzkranken bestimmte GIORDANO (1930) das Volumen eines jeden Modells durch Wasserverdrängung und hat sie danach der Telediagraphie unterworfen; auf diese Weise war er imstande, die Formeln von BRUGSCH, GEIGEL, SALOTTI und CIGNOLINI zu kontrollieren. Nach Ermittlung der Differenzen zwischen dem mit Formeln berechneten Volumen und dem durch Wasserverdrängung bestimmten erhielt Verfasser folgende Resultate:

a) nach der BRUGSCHSchen Formel ist das Herzvolumen in 13 Fällen größer (von +4,14% bis +35%), in einem einzigen Fall kleiner (-38%), mit einer durchschnittlichen Abweichung von +14,58%;

b) nach der GEIGELSchen Formel sind die Abweichungen im Durchschnitt +16,75%, und zwar von -0,7% bis +55%;

c) nach der ersten CIGNOLINISchen Formel sind die Abweichungen durchschnittlich +46%, und zwar von +30% bis +71%;

d) nach der zweiten CIGNOLINISchen Formel sind die Abweichungen durchschnittlich +17,8%, und zwar von +7,6% bis +43%;

e) nach SALOTTIS Formel sind die Abweichungen durchschnittlich +2,49%, und zwar ist das berechnete Herzvolumen in 7 Fällen vermindert (von -0,62% bis -14,2%) und in anderen 7 vermehrt (von +0,13% bis +26,6%).

Die Schlußfolgerungen aus dieser ersten Untersuchung bestätigen also unsere theoretischen Erwägungen: die Verfahren von BRUGSCH und GEIGEL bieten in der Tat große Abweichungen vom reellen Volumen, während dasjenige von SALOTTI sich dagegen ihm am meisten nähert. Mit CIGNOLINI'S Formel erreicht man stark überschießende Werte, die größtenteils davon abhängen, daß der Herztiefendurchmesser in einer schrägen Projektion statt in einer frontalen gemessen wird. Hier liegt der Fehler des Verfahrens von CIGNOLINI, dem jedoch das Verdienst zusteht, unabhängig von ROHRER das Prinzip der Notwendigkeit, direkt den Tiefendurchmesser des Herzens zu messen, erkannt zu haben.

Andere Kontrollprüfungen des SALOTTISCHEN Verfahrens wurden von meinem Mitarbeiter BOLLINI vorgenommen, welcher nach der Aufnahme des Orthodiagramms in d.-v. Richtung bei 10 Gesunden im Alter von 20 Jahren (Soldaten) an denselben Individuen kardioplastische Modelle nach PALMIERI herstellte. Die nach SALOTTI an Hand von Orthodiagrammen berechneten Volumina wurden mit den reellen Volumina der Tonmodelle verglichen.

Diese Untersuchungen unterscheiden sich also von denjenigen von GIORDANO, da letzterer nur an Modellen arbeitete, während BOLLINI die Orthodiagramme direkt an Patienten bestimmte. Er fand, daß die nach SALOTTIS Formeln erhaltenen Werte in 4 Fällen kleiner (von $-0,6\%$ zu $-12,2\%$), in 6 größer sind (von $+2,8\%$ zu $+20,9\%$).

In späteren Arbeiten an 30 kardioplastischen Modellen — 10 davon gehören Herzkranken — gebrauchte BOLLINI ein dem von GIORDANO ähnliches Verfahren, nur brachte er wichtige technische Neuerungen zwecks größter Präzision an. Er verglich die Formeln von SALOTTI und ROHRER-KAHLSTORF und kam zu folgenden Ergebnissen.

a) bei 20 kardioplastischen Modellen gesunder Individuen ergibt das SALOTTISCHE Verfahren fast immer positive Abweichungen, und zwar von $+3\%$ bis $+39\%$; nur in 4 Fällen sind die berechneten Volumina kleiner (von -3% bis -7%);

a') beim gleichen Materiale ergibt das Verfahren von ROHRER-KAHLSTORF fast immer positive Abweichungen (von $+2\%$ bis $+16\%$); in 2 Fällen ist die Differenz Null; in einem Fall ist sie -1% ;

b) bei 10 Modellen an Herzkranken ergibt das SALOTTISCHE Verfahren in 8 Fällen überschüssende Abweichungen (von $+2\%$ bis $+53\%$); in 2 Fällen mangelnde Werte (-8%);

b') beim gleichen Material ergibt das Verfahren von ROHRER-KAHLSTORF immer positive Abweichungen (von $+4\%$ bis $+42\%$).

Aus allen diesen Angaben und aus einer von BOLLINI erhobenen, mehr umständlichen Analyse, geht hervor, daß im allgemeinen das ROHRER-KAHLSTORFSCHE Verfahren weniger vom reellen Volumen entfernte Resultate ergibt, als das SALOTTISCHE, so daß auch in diesem Fall die theoretischen Voraussetzungen bestätigt werden.

Noch eine weitere Untersuchung wurde bezüglich des nach SALOTTI ermittelten Herzvolumens vorgenommen. Die Analyse der Formel dieses Autors beweist, daß nach ihm der Herztiefendurchmesser dem Breitendurchmesser gleich sein müßte; tatsächlich ist in seiner Formel dieser Durchmesser ins Quadrat erhoben. Dadurch dachte man, daß die Zahl des Breitendurchmessers einen zu großen Einfluß auf das Endresultat der Berechnung habe und daß hierin der Hauptfehler des SALOTTISCHEN Verfahrens liege. Um diesen Fehler in seiner Gesamtheit zu ermessen, rechnete man an Hand der kardiometrischen Angaben von 300 gesunden Männern zwischen 19 und 25 Jahren (BENEDETTI), von 67 gesunden

Jugendlichen (SCHIASI) und 85 alten Leuten (ORLANDINI) den Korrelationskoeffizient zwischen dem nach SALOTTI bestimmten Herzvolumen und dem Breitendurchmesser aus und gelangte zu folgenden Resultaten:

1. $r = + 0,950 \pm 0,003$ (BENEDETTI),
2. $r = + 0,93$ (SCHIASI),
3. $r = + 0,88$ (ORLANDINI).

Diese äußerst hohen Werte von r , die dem Maximalwert sehr nahe stehen ($r = 1$) beweisen überzeugend, wie die individuellen Variationen des Herzvolumens nach SALOTTI mit den Variationen des Breitendurchmessers einen fast vollkommenen Parallelismus bei gesunden Individuen jeglichen Alters aufweisen, so daß praktisch diese einzige Linienmessung sehr gut den nach SALOTTI berechneten kubischen Wert ersetzen kann.

Die Durchsicht der bisher betrachteten kardio-volumetrischen klinischen Methoden führt also zu folgenden Schlüssen:

1. daß die Rechnungsverfahren nach BRUGSCH, GEIGEL und CIGNOLINI weit von der Wirklichkeit stehende Resultate ergeben;
2. daß man mit dem Verfahren nach SALOTTI weniger Fehler erhält; es kann aber sehr gut, wenigstens bei Gesunden, durch die einfache Ausmessung des Breitendurchmessers der Herzfigur in d.-v. Richtung ersetzt werden;
3. daß man mit der ROHRER-KAHLSTORFSchen Formel Resultate erhält, die im Vergleich zu anderen oben erwähnten Formeln der Wirklichkeit am meisten entsprechen.

f) Die Auswertung der rohen Zahlenwerte.

Vom klinischen Standpunkt aus ist die einfache Erhebung der absoluten Herzmaße (Linien-, Flächen- und Volumenmaße), wenn sie auch mit größter Genauigkeit vorgenommen wird, noch nicht ausreichend. Es genügt uns in der Tat nicht, zu wissen, ob der Längsdurchmesser oder das Herzvolumen eines Individuums, z. B. 15 cm bzw. 700 ccm ist, sondern wir müssen auch erfahren, erstens, ob die gewonnenen Zahlen größer oder kleiner als die Norm sind, zweitens, ob die entsprechenden Abweichungen von der Norm unbedeutend oder ausgesprochen, sehr ausgesprochen oder gar außergewöhnlich sind. D. h., es kommt darauf an, die an Gesunden und Kranken gefundenen rohen Zahlen auszuwerten.

Es ist dies ein Problem allgemeiner Art, welches sowohl für die Herzmessungen als für jegliches andere zahlenmäßige am Lebenden oder an der Leiche gewonnene Merkmal, wie auch im allgemeinen für alle quantitativen biologischen Angaben, die man mit irgendeiner Untersuchungsmethode feststellen kann, gilt. Wir beschränken uns hier auf die Betrachtung der Auswertung der Herzmessungen, aber nur nachdem wir bemerkt haben, daß gewöhnlich alle in der Klinik gewonnenen Befunde mittels eines intuitiven Verfahrens bewertet werden, d. h. mittels einer Beurteilung, die vom Untersucher auf Grund seiner Erfahrung und der aus den Lehrbüchern gewonnenen Kenntnisse formuliert wird. Aber es ist klar, daß den metrischen Angaben von größerer Präzision gegenüber, wie wir sie uns für die Herzgröße zu erhalten bemühen, das übliche, ausschließlich intuitive und daher größtenteils subjektive Auswertungsverfahren durchaus nicht genügt.

Man benötigt eine rein objektive, d. h. auf Zahlen gebaute Auswertung aus folgenden Gründen: erstens, um die in demselben Individuum von Zeit zu

Zeit ausgeführten Untersuchungen miteinander vergleichen zu können; zweitens, um die an ganzen Individuengruppen gewonnenen Resultate statistisch auszuwerten; drittens, um die Resultate verschiedener Forscher, die dieselbe Methode benutzen, genau miteinander zu vergleichen.

Bleiben wir im Bereiche der Röntgenkardiometrie, so müssen wir als erstes das Problem der Mittelwerte oder besser der mittleren Normalzahl von jedem Maß betrachten, weil wir uns bei Beurteilung der individuellen Abweichungen jeden Merkmals auf die entsprechenden Mittelwerte beziehen müssen. In den Lehrbüchern findet man gewöhnlich die Normalwerte für Erwachsene von MORITZ und DIETLEN, von VAQUEZ und BORDET oder CLAYTON und MERRIL angeführt und für die Kinder jene von BACCICHETTI, ROSSI und PERONA, VEITH, v. BERNUTH, KIRSCH u. a. Es würde zu weit führen, hier einzeln alle Tabellen von Mittelwerten der orthodiagraphischen Herzmessungen bei Erwachsenen und bei Kindern zu prüfen. Es genügt der Hinweis, daß sie alle zusammen betrachtet aus folgenden Gründen meistens nicht ausreichend sind. Es sei tatsächlich vorher bemerkt, daß man gewöhnlich zur Bestimmung der mittleren Normalzahlen, den arithmetischen Mittelwert der Zahlen, welche an einer gewissen Anzahl Gesunder oder wenigstens Herzgesunder erhalten werden, gebraucht. Dieses Verfahren ist aber nicht zuverlässig, besonders wenn die Gruppe nicht genügend homogen und zahlreich ist. Wie VIOLA bewiesen hat, ist es in der Praxis vorzuziehen, sich für jedes Maß stets auf den in der statistischen Verteilungstafel am häufigsten vorkommenden Wert, den man „dichtester Wert“ oder „Mode“ nennt, zu beziehen. Ist die Gruppe genügend homogen und zahlreich, so stimmt dieser Wert meistens genau mit dem arithmetischen Mittel überein.

Außerdem darf nicht vergessen werden, daß die sog. Mittelwerte vieler Verfasser herzgesunden Individuen angehören, die sich aber im Krankenhaus aufhalten und daher gar nicht die gesunde Bevölkerung in ihrer genuinen Zusammensetzung darstellen. Oft ist noch auch die Anzahl untersuchter Individuen zu gering, während zur Bestimmung eindeutiger Resultate nach VIOLA wenigstens 200—300 Individuen notwendig sind. Nicht selten wird die untersuchte Individuenzahl von den Autoren nicht einmal erwähnt, so daß wir nicht imstande sind, zu wissen, wie groß die Zuverlässigkeit der von ihnen angegebenen Mittelwerte ist. Manchmal werden weder Geschlecht noch Alter angezeigt.

Hat man andererseits die Mittelwerte der verschiedenen Maße erhalten, so muß man noch zwecks Bewertung der individuellen Abweichungen die Grenzen feststellen, innerhalb derer dieselben Maße von einem Individuum zum anderen schwanken. Es ist bekannt, daß auch bei gesunden Individuen gleicher Rasse, gleichen Geschlechts, Alters, Körpergröße, -gewichts, äußerer Lebensbedingungen usw. die Herzgröße innerhalb gewisser Grenzen von einem Individuum zum andern variiert. Daher findet man in der Literatur neben den Mittelwerten die sog. äußeren Werte der normalen individuellen Variationen der Herzmaße, aber oft wird nicht einmal bekannt gegeben, wie diese Grenzwerte erhalten worden sind. Ein überzeugendes Beispiel für die großen Auseinandersetzungen unter den von den verschiedenen Autoren angegebenen Zahlen geben wir schon anläßlich der I. Bogensehne an.

Zusammenfassend muß man anerkennen, daß auf diesem Untersuchungsgebiete die größte Verwirrung herrscht, die den wissenschaftlichen Forschungen und den klinischen Anwendungen zum großen Schaden gereicht. Daher ersahen

wir die Notwendigkeit, ganz aufs Neueste die Mittelwerte der verschiedenen Herzmaße zu bestimmen (s. Tabelle 2).

Ich beschränke mich hier auf kurze Auslegung unseres Auswertungsverfahrens der Herzmessungen, was eigentlich nichts anderes ist, als eine Applikation der allgemeinen Methode, die mein verehrter Lehrer, Prof. VIOLA, erdachte.

Ich möchte vorausschicken, daß, soweit es mir zugänglich ist, nur ein einziger Forscher außer VIOLA, und zwar MORITZ, mehrere Jahre später eine objektive, zahlenmäßige Auswertungsmethode auszuarbeiten versucht hat. MORITZ, dem die Methode von VIOLA unbekannt war, empfahl 1928 sein als „Normalisierung von Zahlenreihen“ bezeichnetes Verfahren, welches dem ersten Teil der VIOLA-schen Methode (Prozentauswertung) ähnlich ist.

Nach VIOLA muß man also bei der Bestimmung der individuellen Abweichungen jedes metrischen Merkmals vor allem über seinen normalen Mittelwert verfügen, nachdem man ihn bei einer Gruppe gesunder, ziemlich zahlreicher und homogener Individuen, was Rasse, Geburtsort, Geschlecht, Alter usw. anbetrifft, erhalten hat. Der normale Mittelwert (abgekürzt Mw) entspricht, wie gesagt, dem dichtesten Wert jedes Maßes im Bereiche der Gruppe. Außerdem bestimmt man an derselben Gruppe die sog. quadratische mittlere Abweichung oder stetige Abweichung (σ).

Wenn man den Mittelwert jeden Merkmals besitzt, z. B. des Längsdurchmessers der Herzfigur, berechnet man leicht, ob die Zahl x , die diesem Durchmesser in einem gegebenen Individuum entspricht, dem Mittelwert gleich kommt, oder ob sie größer oder kleiner ist. Man erhält dies durch Berechnung $Mw - x = A$, wo A die individuelle absolute Abweichung ist, die einem Null gleichen oder von einer positiven oder negativen Zahl ausgedrückt sein kann. Von A aus berechnet man leicht die Prozentabweichung auf Grund der Formel $(A : Mw) \times 100 = n_s$, wo n_s die Prozentabweichung von A seinem Mittelnormalwert gegenüber darstellt. Es versteht sich, daß $n_s = 0$, wenn $x = Mw$ ist; n_s wird durch eine positive Zahl ausgedrückt sein, wenn $x > Mw$; durch eine negative, wenn $x < Mw$. Dieses ist die Grundlage von VIOLAS Bewertungsmethode mittels der Hundertstelgrade, die man mit s bezeichnet und bei allen Liniemaßen anwendet. Man gebraucht sie auch bei den Quadrat- und Kubikmessungen, indem man A und Mw durch die entsprechenden Quadrat- oder Kubikwurzeln ersetzt¹. Man kann alle obengenannten Rechnungen durch Gebrauch spezieller Gradtabellen, die nach VIOLAS Schema aufgesetzt worden sind, vermeiden.

Mit der Prozentauswertung individueller Abweichungen verwirklicht sich nur der erste Teil unserer Aufgabe. Wenn wir in der Tat zwei oder mehr metrische Merkmale eines oder mehrerer Individuen haben — es ist dabei gleich, welches ihre Maßeinheit ist (Zentimeter, Millimeter, Quadratzentimeter, Kubikzentimeter) — können wir direkt die entsprechenden Prozentabweichungen untereinander vergleichen und zwischen den einzelnen Maßen jeweiliges Zahlenverhältnis bestimmen.

Aber noch wissen wir mit dieser ersten Auswertung nicht, ob irgendeine individuelle Abweichung von einem gegebenen Merkmal als mäßig, ausgesprochen oder stark ausgesprochen anzusehen ist. Diese Frage wurde jedoch von VIOLA mit der Auswertung auf Grund der stetigen Abweichung (sog. *sigmatische Auswertung*) gelöst.

Es ist bekannt, daß alle biologischen Merkmale, die sich in ihren individuellen Variationen nach dem GAUSS-QUÉTELETSchen Gesetz der Varianteverteilung (sog. Fehlergesetz) verhalten, der normalen Häufigkeitskurve von

¹ Zur Erleichterung der Berechnung quadratischer und kubischer Maße sind die Tabellen von BARLOW (Verlag Spon, London), sowie andere ähnliche von Wert.

GAUSS gehorchen, so daß die möglichen individuellen Variationen jedes Merkmals innerhalb mathematisch vorge-setzter Grenzen einbegriffen sind. In anderen Worten, wenn wir bei einer genügend zahlreichen, gesunden Individuengruppe gleicher Rasse, Geschlechts und Alters die Körperlänge oder ein anderes Merkmal betrachten, und wenn wir den Mittelwert (Mw) und die stetige Abweichung (σ) dieses Merkmals berechnen, so finden wir, daß nach der Wahrscheinlichkeitsberechnung die Körperlänge fast aller Individuen (theoretisch 99,7%) zwischen einem Minimal- und einem Maximalwert, die resp. $M - 3\sigma$ und $M + 3\sigma$ entsprechen, einbegriffen ist; d. h. daß fast alle untersuchten Individuen im Spielraum $M \pm 3\sigma$ enthalten sind. Es ergibt sich auch, daß 95,5% von ihnen sich im Spielraum $M \pm 2\sigma$ und 68,3% in demjenigen von $M \pm \sigma$ befinden. Dasselbe trifft für alle anderen Merkmale zu, die dem gleichen Gesetz folgen, und im besonderen, wie wir bewiesen haben, für die Herzmaße bei Gesunden. An Hand dieser vollkommenen Regelmäßigkeit symmetrischer Verteilung können wir, wenn wir die stetige Abweichung jedes Herzmaßes kennen, betrachten:

- a) als *mäßige* alle absoluten individuellen Abweichungen über oder unter dem Mittelwert, die unter σ liegen;
- b) als *ausgesprochene* alle positiven oder negativen individuellen Abweichungen zwischen σ und 2σ ;
- c) als *stark ausgesprochene* alle positiven oder negativen individuellen Abweichungen zwischen 2σ und 3σ ;
- d) als *außergewöhnliche* alle positiven oder negativen individuellen Abweichungen über 3σ .

Man erhält daher das folgende Auswertungsschema, das auf Grund der stetigen Abweichung ausgebaut ist (Tabelle 1).

Tabelle 1. Allgemeines Auswertungsschema der individuellen Abweichungen mittels der stetigen Abweichung.

Individuelle Abweichungen	Positive Abweichungen (über der Norm) und ihre Prozent-Häufigkeit nach der Normalkurve	Negative Abweichungen (unter der Norm) und ihre Prozent-Häufigkeit nach der Normalkurve
mäßige	von 0 bis $+0,99\sigma$ (Klasse +1) [34,14 %]	von 0 bis $-0,99\sigma$ (Klasse -1) [34,14 %]
ausgesprochene	von $+\sigma$ bis $+1,99\sigma$ (Klasse +2) [13,59 %]	von $-\sigma$ bis $-1,99\sigma$ (Klasse -2) [13,59 %]
stark ausgesprochene	von $+2\sigma$ bis $+2,99\sigma$ (Klasse +3) [2,15 %]	von -2σ bis $-2,99\sigma$ (Klasse -3) [2,15 %]
außergewöhnliche	von $+3\sigma$ bis ∞ (Klasse <i>ultra</i>) [0,12 %]	von -3σ bis ∞ (Klasse <i>ultra</i>) [0,12 %]

Dieses allgemeine Schema enthält also drei große positive Klassen (+1, +2, +3) und drei negative (-1, -2, -3), welche sich symmetrisch über und unter dem Nullpunkt ausdehnen, der dem dichtesten Wert entspricht (Normalpunkt oder Zentralwert). Jede Klasse ist nach Belieben in mehrere Unterklassen auf Grund der Brüche von σ einteilbar. Die Abweichungen, welche die Grenze von $+3\sigma$ bzw. -3σ erreichen oder überschreiten, sind in die beiden extremen Klassen oder *Ultraklassen* hineinzurechnen, die sich unbegrenzt ausdehnen. Die Zahlen in geraden Klammern auf Tabelle 1 stellen die nach der Normalkurve berechneten prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen Klassen dar, d. h. die in jeder Klasse enthaltene Individuenzahl.

Da die stetige Abweichung (σ) der Herzmessungen von uns an Gesunden berechnet wurde (Tabelle 2), versteht sich von selbst, daß die obengenannte Auswertungsskala (Tabelle 1) sich nur auf die individuellen Variationen bei Gesunden bezieht. Was die individuellen Abweichungen unter pathologischen Bedingungen anbetrifft, werden wir sie später beim Bekanntgeben unserer Ergebnisse erwähnen; vorläufig genügt es zu sagen, daß die obengenannte Auswertung auf Grund der stetigen Abweichung bei irgendwelchem zahlenmäßig ausgedrückten individuellen Merkmal, was auch die Maßeinheit sei, anwendbar ist, vorausgesetzt, daß es sich um Merkmale handle, die sich in ihren Variationen bei Gesunden gemäß dem GAUSS-QUÉTELETSCHEN Fehlergesetz verhalten. Die von VIOLA vorgeschlagene allgemeine Formel zur Bestimmung der individuellen Abweichung auf Grund des σ -Wertes ist: $A : \sigma = n_\sigma$, wo A die absolute individuelle Abweichung darstellt, σ die stetige Abweichung und n_σ die individuelle sigmatische Abweichung. Auch für diese Auswertung kann man mittels spezieller, nach VIOLA zusammengestellter Tabellen, die obigen Berechnungen vermeiden.

Die Vorteile dieser Auswertung sind einleuchtend: man erhält durch sie für alle möglichen quantitativen Varianten der menschlichen Merkmale — vorausgesetzt, sie erfüllen obengenannte Bedingungen — anstatt des üblichen intuitiven klinischen Urteils, ein streng objektives Urteil statistisch-mathematischer Art. Die Grundlage davon ist eine einzige für alle Merkmale, sie besteht eben darin, jede individuelle Variante nach ihrer Häufigkeit, d. h. an Hand der Wahrscheinlichkeitsberechnung, auszuwerten. Ein praktisches Beispiel für die Anwendung sowohl der prozentuellen als auch der sigmatischen Auswertung soll bald gegeben werden.

g) Eigene Methode.

Bei unseren Untersuchungen (BENEDETTI und BOLLINI) über die Bestimmung der absoluten Herzgröße am Lebenden gingen wir vom grundlegenden Prinzip aus, ein System von Messungen auszuarbeiten, wo das Herz nach den drei senkrechten Richtungen des Raumes gemessen werden kann. Dieses dreidimensionelle Grundprinzip wurde zuerst von VIOLA auf dem Gebiete der äußeren Anthropometrie angewandt.

Die Methode, zu der wir nach langen vorbereitenden Untersuchungen und nach einer kritischen Durchsicht der Literatur gelangten, erfordert für jedes zu untersuchende Individuum zwei Orthodiagramme des Thorax und des Herzens, ein in d.-v., das andere in frontaler Richtung, von rechts nach links. Wir haben die Orthodiagramme den Fernaufnahmen vorgezogen, weil die Orthodiagraphie ein genaueres Feststellen der vier Hauptpunkte der Herzsilhouette und hauptsächlich der Punkte S und S' ermöglicht und weil sie es erlaubt, das Herz immer in derselben Tätigkeitsphase zu ergreifen.

Die von uns befolgte orthodiographische Technik ist die übliche, aber angesichts des besonderen Zweckes unserer Untersuchung muß sie mit größter Genauigkeit und Gleichmäßigkeit für alle zu untersuchenden Fälle gehandhabt werden. Es sei nur erwähnt, daß sich der Patient im vollkommenen Ruhezustand befinden muß, vorzugsweise soll er nüchtern sein. Während der Durchleuchtung muß er in aufrechter Stellung sein und sich unbeweglich verhalten, was man durch besondere Fixationsapparate, die am Orthoskop angebracht sind, erreicht. Die richtige Stellung des Patienten und seine Unbeweglichkeit müssen in der Tat mit Sorgfalt gesichert werden; während der Untersuchung ist eine wiederholte Kontrolle dieser Bedingungen nötig. Man beginnt mit einer allgemeinen Röntgendurchleuchtung von Thorax und Herz in verschiedenen Durchmessern; nachdem der Patient die gewünschte Stellung eingenommen hat, zeichnet man direkt das Orthogramm bei d.-v. Strahlengang auf dem feststehenden Leuchtschirm auf, während der Patient sich in ruhiger Atmung und das Herz in diastolischer Phase befindet. Man erhält so das Diagramm von

Thorax und Herz in der Frontalebene und setzt die vier Hauptpunkte des Herzumrisses fest: S, S', D, D' (Abb. 4).

Man geht dann sofort zur Aufzeichnung des Orthodiagramms bei sterno-vertebralem Strahlengang über. Der Patient hat dabei die Arme erhoben; sie sind über dem Kopf festgehalten; die linke seitliche Rumpffläche liegt dem Röntgensschirm gut an. Hat man sich überzeugt, daß der Patient genau im Profil steht, d. h. mit einer Drehung von 90° in bezug auf die frühere Projektion, nimmt man das Orthodiagramm auf und erhält ein Bild, das dem hier schematisch dargestellten ähnlich ist (Abb. 3 und 5).

Unter normalen Bedingungen wird bei Gesunden der Umriß des Herzgefäßschattens vorn und oben durch die Aorta ascendens (oberer ventraler Herzbogen) gebildet, mehr nach unten durch das Profil der A. pulmonalis (mittlerer ventraler Bogen) und noch mehr nach unten durch das Infundibulum und das r. Ventrikel (unterer ventraler Bogen). Von dem Herzen zeichnet man die ventralen und dorsalen Ränder des Sternumschattens auf,

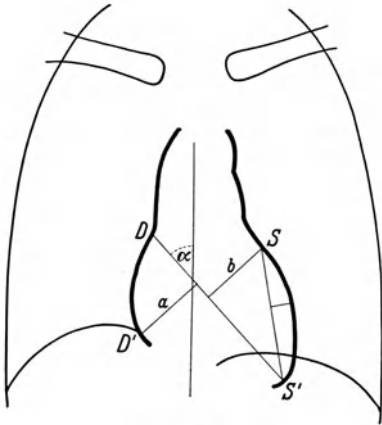


Abb. 4.

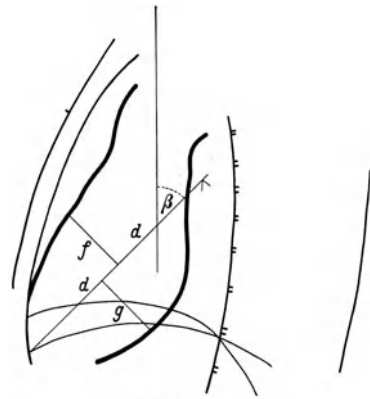


Abb. 5.

der vom Herz durch den hellen dreieckigen retrosternalen Raum getrennt ist. Letzterer verjüngt sich nach unten immer mehr, bis der Herz- und der sternale Schatten zusammenstoßen. Hinter dem Herzen, d. h. rechts vom Untersuchenden, zum Wirbelsäulenschatten und dem hellen retrokardialen Raum hin, wird der Herzumriß durch den l. Vorhof (oberer dorsaler Bogen) nach oben gebildet, und für ein kurzes Stück durch den l. Ventrikel nach unten (unterer dorsaler Bogen). Von diesem Bogen trennt sich nach unten das Bild der unteren Hohlvene und des entsprechenden Teiles des Perikardiums in Form eines dreieckigen Schattens, der nach hinten einen geradlinigen Rand aufweist. Außer dem Umriß der Herz- und Thoraxbilder ist es auch nötig, das Wirbelkörper- und das dorsale Rumpfpfprofil auf dem Leuchtschirm zu zeichnen. Nach unten wird der Herzumriß noch vom l. Ventrikel gebildet, der mit dem Diaphragma in Beziehung steht (diaphragmatischer Teil des Herzrandes). Auch die Zwerchfellkuppen müssen aufgezeichnet werden, besonders die linke, bis sie mit dem Innenrand des Brustbeins unter der Bildung eines Winkels (sterno-diaphragmatischer Winkel) in Berührung kommt. Als Anhaltspunkte des Orthodiagramms sind außer der Spitze dieses Winkels, der Sitz des LOUIS-Winkels auf dem Sternumbild, wie auch die Stelle, die der Teilung der Luftröhre entspricht, festzusetzen.

Hat man die beiden Orthodiagramme erhalten, so überträgt man sie auf Papier und beginnt die Messungen. Von uns wurden vor allem die drei Linienhauptmaße angewandt, das sind:

1. Längsdurchmesser L;
2. Breitendurchmesser Br, beide im Orthodiagramm bei d.-v. Strahlengang (Abb. 4);
3. der absolute Tiefendurchmesser T auf dem Orthodiagramm bei frontalem Strahlengang (Abb. 5).

Diese drei Hauptmaße bilden nach unserer Methode ein geschlossenes System. Sie werden je nach den drei Raumrichtungen als Indices der absoluten Herzgröße genommen. Sie erfüllen ihren Zweck besser als alle anderen Maße, denn, wie wir schon bewiesen haben, sind sie bei Gesunden unabhängig oder fast unabhängig von der Neigung des entsprechenden Orthodiagramms. Diese drei Maße bilden das Minimum des durchaus Notwendigen zur Bewertung der Herzgröße und, wie wir sehen werden, sind sie alle in unserer Formel für die Volumenbestimmung des Herzens eingeschlossen. Neben diesen drei Hauptmaßen nehmen wir noch folgende Messungen vor:

1. die planimetrisch gemessene Herzfläche bei d.-v. Strahlengang (Fl);
2. die Bogensehne (Bs) und
3. die Bogenhöhe (Bh) des l. Ventrikels in gleicher Richtung;
4. den Neigungswinkel α (Abb. 4) und
5. den Neigungswinkel β (Abb. 5). Diese beiden Winkel dienen, wie wir sehen werden, zur Bestimmung der Herzlage.

Die Messung der Bogensehne (Bs) und der Bogenhöhe (Bh) des l. Ventrikels dienen, wie gesagt, zur Beurteilung der Größe des l. Ventrikels auf Grund des Quotienten Bh : Bs.

Was die Fläche anbelangt, muß man im Auge behalten, daß sie als Index der Gesamtherzgröße ein sehr unvollständiges Maß darstellt, da sie die Herzgröße in sterno-vertebraler Richtung ganz vernachlässigt. Trotzdem haben wir sie in unsere Methode eingeführt, weil sie zuweilen nützlich sein kann, erstens, wenn man mehrere Orthodiagramme und bei demselben Individuum untereinander vergleichen will; zweitens, bei der Berechnung des Verhältnisses zwischen Herz- und Thoraxfläche. Soweit ich glaube, wurde dieses Verhältnis von mir zum erstenmal nachgeforscht und soll insofern Interesse bieten, als es die Möglichkeit gibt, die Herzfläche in bezug auf die Thoraxfläche zu beurteilen, d. h. nach demselben Kriterium, das gewöhnlich am Krankenbett bei der Beurteilung der perkutorisch festgestellten Herzdämpfung angewandt wird.

Multipliziert man unsere Linienhauptmaße L, Br, T untereinander, so ergibt sich ein Wert, den wir als dreidimensionalen Herzwert oder einfacher als Herzwert (Hw) bezeichneten. Die von BENEDETTI und BOLLINI ausgearbeitete Formel lautet:

$$\text{Hw} = (L \times \text{Br} \times T) \times 0,45,$$

wo 0,45 eine Konstante darstellt, die empirisch aus der Analyse einer Gruppe kardioplastischer Modelle erhalten wurde (BOLLINI). In der obengenannten Formel sind L, Br und T in Zentimetern, der Hw in Kubikzentimetern, ausgedrückt.

Unser Herzwert ist also ein synthetischer Index, der den Hauptlinienmessungen streng proportionell ist; diese sind ihrerseits die Indices der orthodiagraphischen Herzgröße nach den drei Raumrichtungen. Wir wollen nicht behaupten, daß der Herzwert genau das reelle Herzvolumen wiedergibt, denn das reelle Volumen am Lebenden wird man nie mit einem geometrischen Verfahren feststellen können. Dem Herzen entspricht in der Tat keine gut definierte geometrische Form; seine Form wechselt von einem Individuum zum andern, auch abgesehen von pathologischen Abweichungen; ebenso seine Lage und seine Größe. Trotz allem entzieht sich unser Herzwert allen Einwendungen, die wir

anlässlich der auf vorhergehenden Seiten betrachteten kardiovolumetrischen Methoden erhoben haben. Beurteilen wir daher unsere Methode a priori, so muß sie höher als alle vorgenannten eingeschätzt werden.

Wollen wir nun sehen, wie sich unser Herzwert bei experimenteller Prüfung verhält. Auch diese wurde von BOLLINI nach dem Untersuchungsplan, der schon vorher angezeigt wurde, gemacht. Wir beschränken uns hier darauf, die Resultate der mit unserer Formel erhaltenen volumetrischen Bestimmung des Herzens bei 30 kardioplastischen Modellen von BOLLINI im Vergleich mit denjenigen nach der Formel von ROHRER-KAHLSTORF, die sich unserer Formel am meisten nähert, anzuführen.

A. An den von 20 gesunden Individuen erhaltenen Herzmodellen schwanken die Abweichungen zwischen dem nach ROHRER-KAHLSTORFSchen Formel ausgerechneten und dem reellen Volumen, wie gesagt, bei 17 Fällen zwischen +2% und +16%, während bei 2 Fällen ist die Abweichung gleich Null, bei einem Fall -1%.

A'. Am gleichen Material sind mit der Formel von BENEDETTI und BOLLINI die Abweichungen in 10 Fällen positiv und schwanken zwischen +1% und +8%; in 10 Fällen waren sie negativ und waren zwischen -1% und -8% enthalten.

Aus diesem ersten Vergleich geht hervor, daß die Formel von BENEDETTI und BOLLINI bei gesunden Herzen mit gleicher Häufigkeit bald positive, bald negative Abweichungen ergibt, welche nie $\pm 8\%$ überschreiten; in 12 Fällen sind sie im Spielraum $\pm 5\%$ enthalten. Die Formel von ROHRER-KAHLSTORF hingegen gibt fast immer positive Abweichungen, die 16% erreichen können; nur in 7 Fällen liegen sie unter 5%.

B. An den Herzmodellen, die 10 Herzkranken gehören, erhält man mit der ROHRER-KAHLSTORFSchen Formel stets positive Abweichungen, sie gehen von +4% bis +42% (in 2 Fällen sind sie niedriger als 5%, in 7 Fällen höher als 15%).

B'. Am gleichen Material erhält man mit der Formel von BENEDETTI und BOLLINI bei 2 Fällen Abweichungen, die gleich Null sind; bei 4 Fällen Abweichungen von +6% bis +15%; in 4 Fällen -4% bis -10% (in 3 Fällen waren sie unter 5%, in keinem Fall über 15%).

Da sich auch dieser Vergleich zugunsten der Formel von BENEDETTI und BOLLINI löst, können wir schließen, daß die experimentelle Prüfung unsere theoretischen Anschauungen vollauf bestätigt. Mit unserer Formel lassen sich also Resultate ermitteln, die dem reellen Herzvolumen bedeutend näher stehen, als jene, die mit anderen bis jetzt bekannten kardiometrischen Formeln gewonnen werden.

h) Die Mittelnormalwerte und die stetige Abweichung (σ) der orthodiagraphischen Herzmaße.

An Hand von 600 gesunden Individuen (300 Männer, 300 Frauen) im Alter von 19—25 Jahren bestimmten wir die orthodiagraphischen Herzmaße nach unserer Methode und aus der statistischen Ausarbeitung der individuellen Maße berechneten wir nach VIOLAS Methodik für jedes Maß den arithmetischen Mittelwert und seinen mittleren Fehler, den dichtesten Wert, die stetige Abweichung, den Variationskoeffizienten, den Asymmetriekoeffizienten und die extremen Werte der Zahlenreihe.

Da es bei der praktischen Anwendung unserer Methode genügt, den dichtesten Wert (oder Mittelnormalwert) und die stetige Abweichung zu kennen, geben wir hier nur diese zwei Werte (Tabelle 2) für alle unsere Herzmaße sowohl beim männlichen (BENEDETTI und BOLLINI) als beim weiblichen Geschlecht (SABENA) an. Was die anderen vorher erwähnten statistischen Angaben betrifft, verweise ich auf unsere früheren Veröffentlichungen.

Tabelle 2. Mittelnormalwerte (M_d) und stetige Abweichung (σ) der orthodiagraphischen Herzmaße nach BENEDETTI und BOLLINI.

Herzmaße und kardiosomatische Verhältnisse	Männer		Frauen	
	M_d	σ	M_d	σ
1. Längsdurchmesser (L) cm	13,6	0,88	12,3	0,87
2. Breitendurchmesser (Br) cm	10,0	0,63	9,2	0,62
3. Absol. Tiefendurchmesser (T) cm	9,3	0,72	8,3	0,63
4. Dreidimens. Herzwert (Hw) ccm	569,2	85,40	422,6	64,10
5. Winkel α Grad	47° 30'	5° 30'	50° 00'	4° 30'
6. Winkel β Grad	44° 30'	7° 00'	47° 00'	5° 30'
7. Linke Bogensehne (Bs) cm	9,3	1,0	8,5	0,8
8. Linke Bogenhöhe (Bh) cm	1,7	0,3	1,4	0,3
9. Quotient Bh : Bs	0,18	0,03	0,17	0,03
10. Herzfläche (Fl) qcm	101,3	11,9	80,00	9,0
1. Herzwert-Thoraxwert n_g	0	5,5	0	6,0
2. Herzwert-Bauchwert n_g	0	5,1	0	5,6
3. Herzwert-Rumpfwert n_g	0	4,7	0	5,6
4. Herzwert-somatischer Wert n_g	0	4,9	0	5,3
5. Herzfläche-Thoraxfläche n_g	0	7,0	0	6,9

Die Werte von Tabelle 2 sind durchaus zuverlässig, da weitere Untersuchungen unserer Klinik (GUARDABASSI) an anderen Gruppen von gesunden Individuen gleichen Alters (200 Männer, 150 Frauen) fast identische Resultate ergaben. Auf Grund dieser Mittelwerte können wir also zur Auswertung der individuellen Abweichungen nach der schon angegebenen Methode schreiten, wie wir es bald an Hand eines praktischen Beispiels sehen werden.

Einige erklärende Worte noch zur Tatsache, daß wir bei der Bestimmung der Mittelnormalwerte das Alter von 19—25 Jahren wählten. Da wir am Anfang unserer Forschungen innerhalb gewisser Altersgrenzen uns halten sollten, haben wir dieses Alter vorgezogen, weil in dieser Lebensperiode das Kreislaufsystem das Optimum seiner Leistungsfähigkeit erreicht. Es wäre natürlich wünschenswert, auch über die Normalmittelwerte des vorgerückteren Lebensalters zu verfügen, aber in deren Erwartung zeigt unsere Erfahrung, daß sich die mittleren Werte der Tabelle 2 — welche die metrischen Merkmale des mittelnormalen Herzens von Männern bzw. Frauen zwischen 19—25 Jahren darstellen — für klinische Zwecke mit zufriedenstellenden Resultaten auf jedes Alter des Erwachsenen angewandt werden können. Diese Anwendung entspricht dem Begriff und der Lehre des mittelnormalen Menschen von VIOLA; ich verweise hierfür auf seine Originalschriften und besonders auf seine letztere Veröffentlichung (1935).

Was das jugendliche Alter anbetrifft, besitzen wir schon die von F. SCHIASSI veröffentlichten Mittelwerte beim weiblichen Geschlecht, im Alter von 11 bis 17 Jahren: es handelt sich im ganzen um eine Gruppe von 300 gesunden Individuen, die, vom konstitutionellen Standpunkt aus, vollkommen untersucht und deren Herzen nach unserer Methode geprüft wurde.

i) Auswertungsbeispiele der individuellen Herzgröße.

Betrachten wir die beiden erwachsenen Patienten X und Y männlichen Geschlechts mit folgenden orthodiagraphischen Herzmessungen:

	Patient X	Patient Y
a) <i>Hauptlinienmaße:</i>		
1. Längsdurchmesser (L) cm	15,2	13,4
2. Breitendurchmesser (Br) cm	10,1	10,3
3. Absol. Tiefendurchmesser (T) cm	10,1	8,4
b) <i>Dreidimensionaler Herzwert (Hw) ccm</i>	697,7	521,7
c) <i>Andere Maße:</i>		
1. Herzfläche (HF1) qcm	125,5	105,0
2. Bogensehne des l. Ventrikels (Bs) cm	10,9	8,6
3. Bogenhöhe des l. Ventrikels (Bd) cm	2,9	1,6
4. Quotient (Bh : Bs)	0,26	0,19

Es ist klar, daß die absoluten Zahlenwerte an und für sich nicht imstande sind, uns etwas zu sagen, außer dem Fall, in dem wir uns auf den einfachen direkten Vergleich zwischen den beiden Patienten beschränken.

Um diese rohen Zahlen auszuwerten, fangen wir mit der Prozentauswertung auf Grund der mittleren Normalwerte von Tabelle 2 an; nur die Bogenhöhe und der Quo-

tient $Bh : Bs$ verlangen keine Prozentauswertung. Die rohe Zahl des Herzlängsdurchmessers L beträgt beim Patienten X 15,2 cm, beim Patienten Y 13,4 cm; der mittlere Normalwert dieses Durchmessers beträgt 13,6 cm (Tabelle 2). Aus diesen Zahlen erhält man die absolute individuelle Abweichung i ; so hat man beim Patienten X $i = 15,2 - 13,6 = 1,6$ cm und beim Patienten Y $i = 13,4 - 13,6 = -0,2$. Also übertrifft L beim Patienten X die Norm von 1,6 cm, beim Patienten Y liegt L hingegen 0,2 cm unter der Norm.

Wendet man nun die Formel bei der Berechnung der Prozentabweichung an (s. S. 556), so wird man für den Patienten X $n_s = (1,6 : 13,6) \times 100 = 12_s$ finden, für den Patienten Y: $n_s = (-0,2 : 13,6) \times 100 = -1,5_s$.

Man sieht also, daß der Herzlängsdurchmesser beim Patienten X um 12_s über der Norm steht, d. h. um +12%; beim Patienten Y um 1,5_s unter der Norm, d. h. um -1,5%. Wiederholt man für alle anderen Maße dieselbe Rechnung auf Grund der Mittelwerte von Tabelle 2, so erhält man:

	Patient X	Patient Y
a) <i>Linienhauptmessungen:</i>		
1. Längsdurchmesser (L)	+12 _s	-1,5 _s
2. Breitendurchmesser (Br)	+1 _s	+3 _s
3. Absol. Tiefendurchmesser (T)	+9 _s	-10 _s
b) <i>Dreidimensionaler Herzwert (Hw)</i>	+7 _s	-3 _s
c) <i>Andere Maße:</i>		
1. Herzfläche (HF1)	+11 _s	+2 _s
2. Linke Bogensehne (Bs)	+17 _s	-7 _s

Aus dieser ersten Auswertung geht hervor, daß alle Maße des Patienten X größer als die Norm sind, aber in verschiedener Abstufung untereinander. Betrachten wir die drei Linienhauptmessungen, so findet man, daß L und T eine viel höhere Abweichung als Br haben; außerdem auch die Herzfläche und die l. Bogensehne sind bedeutend vergrößert.

Beim Patienten Y sind hingegen die Herzmaße größtenteils unter dem Normalwert, besonders der Durchmesser T (-10_s) und die l. Bogensehne (-7_s). Dieses Herz ist also etwas kleiner als die Norm, besonders ist es in sterno-vertebraler Richtung abgeflacht, während die l. Kammer eine geringe Längsentwicklung aufweist.

Obengenannte Prozentwerte sind alle miteinander vergleichbar, so daß man zwischen ihnen ein jegliches Zahlenverhältnis aufstellen darf; dabei aber sind wir noch nicht imstande, die Größe der individuellen Abweichungen, die die Werte darstellen, zu ermessen. Zu diesem Zweck ist die Auswertung mittelst der stetigen Abweichung nötig. Betrachten wir nun den Herzlängsdurchmesser, so findet man im Fall des Patienten X eine absolute individuelle Abweichung $i = +1,6$; im Fall vom Patienten Y $i = -0,2$, während die stetige Abweichung von L (Tabelle 2) $\sigma = 0,88$ cm beträgt. Wendet man die allgemeine Formel an (s. S. 558), erhält man beim Patienten X $+1,6 : 0,88 = +1,8 \sigma$, beim Patienten Y $-0,2 : 0,88 = -0,2 \sigma$. Wiederholt man dieselbe Rechnung für alle anderen Maße an Hand der Zahlen von Tabelle 2, so ergibt sich:

	Patient X	Patient Y
a) Linienhauptmaße:		
1. Längsdurchmesser (L)	+1,8 σ	-0,2 σ
2. Breitendurchmesser (Br) . . .	+0,1 σ	+0,5 σ
3. Absol. Tiefendurchmesser (T). .	+1,1 σ	-1,2 σ
b) Dreidimensionaler Herzwert . .	+1,5 σ	-0,5 σ
c) Andere Maße:		
1. Herzfläche (HF)	+2 σ	+0,3 σ
2. Linke Bogensehne (Bs)	+1,3 σ	-1 σ
3. Quotient Bh: Bs	+2,7 σ	+0,3 σ

Diese Werte drücken die individuellen Abweichungen der Maße der Patienten X und Y auf Grund der stetigen Abweichung jeden Maßes aus und erlauben daher die Auswertung der Maße auf Grund der schon wiedergegebenen sigmatischen Skala (Tabelle 1). Aus dieser Auswertung folgert man, daß beim Patienten X die positive Abweichung der Gesamtherzgröße (Hw) als schwer anzusehen ist (Klasse +2, s. Tabelle 1) und daß sich diese Abweichung

fast nur in Richtung von L und T erweist, weil Br fast normal ist; daß beim gleichen Patienten die Gesamtherzfläche eine sehr schwere positive Abweichung aufweist (Klasse +3); daß die l. Bogensehne eine schwere positive Abweichung aufweist (Klasse +2) und schließlich, daß die Vorwölbung des Randes des l. Ventrikels eine sehr schwere positive Abweichung (Klasse +3) hat. Im Fall des Patienten Y hingegen sind die sigmatische Abweichungen meistens im negativen Sinne gerichtet; sie sind aber alle leichten Grades (Klasse -1, bzw. Klasse +1), ausgenommen die von T und Bs, die schwer sind (Klasse -2).

Diese wenigen Angaben sind ausreichend, um zu beweisen, wie die Herzmaße mit unserer Methode gründlich analysiert werden können und wie unsere Auswertung bei der Untersuchung jedes einzelnen Kranken in der Klinik nützlich sein kann.

2. Die relative Herzgröße.

Die Herzgröße wurde in Beziehung zu bestimmten Körpermaßen oft studiert und sie bietet in der Tat ein großes Interesse: a) vom allgemeinen Standpunkt aus, da sich aus diesen Untersuchungen eine zunehmende Kenntnis der Organisation des menschlichen Körpers und seiner unzähligen individuellen Varianten ergibt, b) vom praktischen Standpunkt aus, da klar ist, welche große Bedeutung die Beurteilung der Herzgröße jeden Individuums in Beziehung zu seinen allgemeinen Körpermaßen in der Klinik hat, um zu bestimmen, ob das Herz mit der Massentwicklung des ganzen Körpers proportioniert ist oder ob es zu klein oder zu groß ist.

Man muß vorausschicken, daß sich in der Literatur Ausdrücke befinden, die für die zwischen zwei anthropometrischen Merkmalen existierende Relation nicht stichhaltig sind. Man sagt z. B., daß das Körpergewicht oder die Körperlänge einen entscheidenden Einfluß auf die Herzgröße ausüben, oder daß das Körpergewicht der bestimmende Faktor des Herzvolumens ist, als ob eine Beziehung ursächlicher Art zwischen den beiden Merkmalen bestünde. Es ist nötig, klarzulegen, daß das allgemeine Problem der Korrelation zwischen der Größe eines Organs und der Gesamtkörpergröße oder zwischen den Größen von zwei Organen oder überhaupt zwischen zwei metrischen Merkmalen des Organismus nicht auf diese Weise aufgefaßt werden darf. Wenn wir bei einer bestimmten gesunden Bevölkerungsgruppe das Verhalten von zwei metrischen Merkmalen betrachten, die zwischen sich eine direkte Korrelation aufweisen, so kann man nicht annehmen, daß ein Merkmal vom anderen abhängig sei, sondern daß es sich um Merkmale handelt, welche in ihren individuellen Variationen einen gewissen Parallelismus aufweisen, denn eine Ganzheit von inneren und äußeren Faktoren hat ihren Einfluß auf den Gesamtorganismus geltend gemacht. Man soll jedoch nicht erwarten, daß zwischen dem Gesamtorganismus

und irgendeinem seiner Teile, oder zwischen seinen verschiedenen Teilen, eine vollständige oder fast vollständige Korrelation bestände. Wäre es so, würde man leicht, wenn ein bestimmtes Merkmal bekannt ist, z. B. das Körpergewicht, mittels einfacher Berechnung das Gewicht oder das Volumen des Herzens oder eines anderen Organs vorausbestimmen können, wenigstens bei Gesunden. Das ist aber nicht der Fall. Denn abgesehen von den symmetrischen Teilen des Körpers, sind die zwischen den verschiedenen metrischen Merkmalen des Organismus bestehenden Korrelationen nie sehr eng, sondern, wie wir sehen werden, eher breit; daher erlauben sie, daß in den Beziehungen zwischen den verschiedenen Merkmalen des Organismus von einem Individuum zum anderen Variationen eines gewissen Umfangs entstehen. In anderen Worten unterscheiden sich die Individuen untereinander nicht nur durch ihre absoluten Dimensionen, sondern auch durch ihre Körperproportionen, und zwar verhält sich die Sache so, weil bei den einzelnen Individuen die Korrelationsgesetze nur zum Teil beobachtet werden. Es handelt sich um Variationen, die physiologisch gewisse Grenzen nicht überschreiten, die jedoch einen gewissen Umfang erreichen, wie wir es bezüglich des Herzens bei seinem Verhältnis zum Körpergewicht, zur Körperlänge, zum Thoraxvolumen, usw. zu beweisen haben werden.

Von unserem Standpunkt aus umfaßt das Problem der relativen Herzgröße zwei Teile, die man voneinander unterscheiden muß: erstens, das analytische Studium der Korrelationen zwischen Herzmaßen und allgemeinen Körpermaßen auf statistisch-mathematischer Grundlage; zweitens, die Auswahl der Methode, die für die klinische Auswertung der relativen Herzgröße am besten geeignet ist.

a) Die Korrelationen zwischen den Herz- und Körpermaßen.

Bei den vielfachen bisher ausgeführten Untersuchungen an Gesunden sind hauptsächlich die Korrelationen zwischen den Maßen des Orthodiagramms des Herzens bei d.-v. Strahlengang und einigen Körpermaßen beobachtet worden, und zwar hauptsächlich das Körpergewicht, die Körperlänge, der Brustumfang und der transversale Durchmesser des Thorax. Meistens wurde die Bestimmung der Korrelationen derart vorgenommen, daß eine bestimmte Gruppe von Individuen in eine bestimmte Klassenanzahl je nach Körperlänge, Körpergewicht usw. geteilt wurde und nun für jede Klasse der arithmetische Mittelwert der Herzmaße berechnet wurde. Die Größe der Korrelation zwischen den Herzmaßen einerseits und der Körperlänge, dem Gewicht usw. andererseits, wird auf diese Weise nach Augenschein beurteilt, je nach der mehr oder minder großen Gesetzmäßigkeit der Mittelwerte der Herzmaße in ihrer progressiven Erhöhung, die sich parallel mit der Zunahme von Körperlänge, Gewicht usw. entwickelt.

Besagtes Verfahren ist sehr grob, unvollständig und ungenügend approximativ. Vor allem erlaubt es keine globale, numerische Schätzung der zwischen den verschiedenen Maßen bestehenden Korrelation und gestattet daher nicht den genauen Vergleich der verschiedenen Herzmaße unter diesem Gesichtspunkt. Außerdem ist das sehr approximative Urteil, das daraus hervorgeht, nicht frei von groben Fehlern, denn die Klassen enthalten eine verschiedene Anzahl von Individuen, weswegen sie miteinander nicht streng vergleichbar sind; ihre Breite wird vom Untersucher *ad libitum* gesetzt, statt man sie, wie es rationell wäre,

auf der eigenen Variationsbreite jeglichen Merkmals gründen soll. Andererseits hängt die Beweiskräftigkeit des arithmetischen Mittels von der Anzahl der untersuchten Individuen ab. Dasselbe Mittel ist überdies stark dem Einflusse der extremen Werte ausgesetzt.

Trotz der Mängel dieses Verfahrens konnte MORITZ schon zur Zeit seiner ersten Untersuchungen auf diesem Wege den Beweis erbringen, daß bei Erwachsenen der Längsdurchmesser und die Fläche des Herzens mit der Körperlängenzunahme progressiv zunehmen. Aber später fand DIETLEN, daß die Zunahme der Mittelwerte der Herzmaße regelmäßiger vor sich ging, wenn man statt sich auf die Körperlänge zu gründen, das Körpergewicht berücksichtigte. Im allgemeinen bestätigen spätere Forscher diese Angabe, aber trotzdem behauptet MORITZ auch in seinen letzten Veröffentlichungen noch immer, zusammen mit einigen anderen Autoren (HAMMER, VON BERNUTH), daß die meisten Herzmaße bei d.-v. Strahlenrichtung mit der Körperlänge eine engere Korrelation aufweisen, als mit dem Körpergewicht.

Eine Erklärung zu dieser Auseinandersetzung zwischen MORITZ, HAMMER, v. BERNUTH einerseits und den meisten Forschern andererseits ist bisher noch nicht gegeben worden. Tatsächlich hat K. WEISS in seiner vor einigen Jahren erschienenen Veröffentlichung der Meinung Ausdruck gegeben, daß die Ansichten der erfahrensten Untersucher über die Korrelationen zwischen Herz- und Körpermaßen zueinander in auffallendem Widerspruch stehen. Nichtsdestoweniger, bei näherer Betrachtung des von MORITZ, HAMMER und v. BERNUTH befolgten Verfahrens zur Bestimmung der Korrelationsgröße, ist die Meinungsverschiedenheit klar bewiesen.

In der Tat, um das Verhältnis von zwei Maßen, z. B. von Herzfläche und Körperlänge bzw. Herzfläche und Körpergewicht bei einer Individuengruppe zu bestimmen, berechnen obengenannte Autoren bei jedem Individuum die entsprechenden Quotienten (Herzfläche : Körpergröße, Herzfläche : Körpergewicht usw.), indem sie von den absoluten Zahlen ausgehen. Sie berechnen dann den arithmetischen Mittelwert jedes Quotienten bei der untersuchten Gruppe und setzen diesen Mittelwert gleich 100. Danach werden alle individuellen Werte des Quotienten auf 100 gebracht. Es ist klar, daß wenn zwischen den beiden Maßen, die jeden Quotienten bilden, ein vollkommener Parallelismus bestünde, alle Individuen einen Quotienten = 100 haben würden. Dies ist nicht der Fall; man wird finden, daß, wenn die meisten Individuen einen Quotienten zwischen 95 und 105 haben, es auch andere gibt, deren Quotient zwischen 90 und 110 oder zwischen 85 und 115 usw. schwankt. Die Resultate werden auf einem Diagramm so dargestellt, daß auch auf der Achse der Abszissen progressiv die Quotientenwerte vom Minimum zum Maximum angegeben werden, z. B. ... 70, 75, 80, ... 100, ... 120, 125, und auf der Achse der Ordinaten die Prozentzahl der Fälle. MORITZ vergleicht nun die für die verschiedenen Quotienten erhaltenen Kurven untereinander und beurteilt die Größe der Korrelation zwischen den beiden Maßen, die jeden Quotienten bilden, je nachdem, ob die Kurven mehr oder weniger flach sind, d. h. je nachdem, ob die Streuung der Kurve mehr oder weniger breit ist. Im Falle, wenn die auf dem Quotienten Herzfläche : Körperlänge gebaute Kurve einen sehr hohen zentralen Gipfel aufweist, mit steilem Abfall beiderseits der zentralen Ordinate und geringer Ausdehnung auf der Achse der Abszisse und wenn die auf dem Quotienten Herzfläche : Körpergewicht gebaute Kurve viel abgeflachter, niedriger und breiter ist, schließt MORITZ, daß die Herzfläche in engerer Korrelation zur Körperlänge steht als zum Körpergewicht. Diese Schlußfolgerung könnte aber nur dann aufrecht erhalten werden, wenn die Maße, die die beiden Quotienten bilden, ungefähr die gleiche Variationsbreite hätten; handelte es sich aber um Maße, die diesbezüglich voneinander verschieden sind, so ist sie nicht richtig.

Dies findet gerade bei Körperlänge und Gewicht statt, denn, wie bekannt, hat die Körperlänge einen Variationskoeffizienten, der fast dreimal kleiner ist als derjenige des

Körpergewichts¹. In anderen Worten hat MORITZ nicht bedacht, daß die Variationsbreite der verschiedenen Maße einen entscheidenden Einfluß auf die Resultate seiner Berechnung hat und auf diese Weise zu fehlerhaften Resultaten führen kann, wie es sich eben bei seinen Untersuchungen ergab. Tatsächlich werden wir gleich beweisen, daß die meisten Herzmaße eine größere Korrelation mit dem Gewicht als mit der Körperlänge aufweisen. So haben wir die Erklärung gegeben, warum die Schlußfolgerungen von MORITZ, HAMMAR und V. BERNUTH mit denen der meisten Autoren nicht im Einklang stehen.

Entscheidende Resultate auf diesem Untersuchungsgebiet erhält man nur durch Gebrauch einer korrekten Methode der statistischen Bestimmung der Korrelationen, wie diejenige ist, die sich auf Tafeln mit doppeltem Eingang und auf Berechnung des BRAVAIS-PEARSONSchen Koeffizienten oder auf anderen ähnlichen gründet. Bisher gibt es wenige Autoren, die diese Methode bevorzugt haben.

Zuerst wären die Resultate einiger anatomischer Untersuchungen zu erwähnen, die sich gerade auf den Korrelationskoeffizienten zwischen Herzgewicht und Körpergewicht bzw. anderen Körpermaßen gründen. Dieser Koeffizient hat ein Variationsfeld, das zwischen -1 und $+1$ gelegen ist, so daß die positiven Werte eine direkte Korrelation zwischen den zwei untersuchten Merkmalen anzeigen, und zwar um so intensiver, je mehr der Koeffizient sich $+1$ nähert, während umgekehrt die negativen Werte eine inverse Korrelation aufweisen. Wir verzeichnen diese Angaben auf folgender Tabelle (Tabelle 3).

Tabelle 3. Korrelationskoeffizienten zwischen Herzgewicht und verschiedenen Körpermaßen.

Untersucher	Individuenzahl	Metrische Merkmale	Korrelationskoeffizient
		Herzgewicht	
GREENWOOD u. BROWN	79	÷ Körpergewicht	+ 0,65
BOLDRINI	34	÷ Brustumfang	+ 0,61
„	34	÷ Thoraxwert (nach VIOLA)	+ 0,52
„	34	÷ Körperlänge	0,00
CASTALDI-BRAY	104	÷ Körperlänge	+ 0,363
„	104	÷ Sternumhöhe	+ 0,233
„	104	÷ Transv. Thoraxdurchmesser (nach VIOLA)	+ 0,310
„	104	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser (nach VIOLA)	+ 0,450
„	104	÷ Thoraxwert (nach VIOLA)	+ 0,381

Diese Koeffizienten, die von Gruppen Kreislaufgesunder herrühren, beweisen, daß bei allen untersuchten Maßpaaren eine positive Korrelation besteht, angenommen zwischen Herzgewicht und Körperlänge nach BOLDRINI. Besonders hoch sind die Korrelationen des Herzgewichts mit dem Körpergewicht (+ 0,65), mit dem Brustumfang (+ 0,61) und mit dem Thoraxwert (+ 0,51).

Auf folgender Tabelle (Tabelle 4) verzeichnen wir nun die am Lebenden erhaltenen Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Herzmaßen und den verschiedenen Körpermaßen, indem wir die Befunde unserer Klinik (SCHIASI, ORLANDINI,

¹ Um einige Beispiele zu nennen, führe ich die Angaben von RAUTMANN an, welcher den Variationskoeffizienten (v) der Körperlänge und des Gewichts bei deutschen Soldaten bestimmte und für die Körperlänge $v = 3,4$, für das Gewicht $v = 9,8$ fand; bei einer Gruppe Freiburger Studenten für die Körperlänge $v = 3,6$, für das Gewicht $v = 9,9$. Ferner meine eigenen Resultate an 300 Soldaten und Studenten (Alter 19—25 Jahre), wo die Körperlänge $v = 4,2$, für das Gewicht $v = 13,05$ gleich ist.

Tabelle 4. Korrelationskoeffizienten (r) zwischen den orthodiographischen Linien- und Flächenmaßen des Herzens und verschiedenen Körpermaßen.

Untersucher	Individuenzahl	Metrische Merkmale	r	Untersucher	Individuenzahl	Metrische Merkmale	r
HODGES u. EYSTER (1)	70	<i>Herzfläche (Fl)</i>	0,453	BENEDETTI	300	<i>Herzlangsdurchmesser (L)</i>	0,113
BENEDETTI	70	÷ Körpergewicht	0,534	"	300	÷ Sternumhöhe	0,246
"	300	÷ Körperlänge	0,480	SCHLASSI (1)	61	÷ Rumpfhöhe	0,62
"	300	÷ Körpergewicht	0,313	"	61	÷ Körpergewicht	0,57
"	300	÷ Körperlänge	0,332	"	61	÷ Transv. Thoraxdurchmesser	0,59
"	300	÷ Brustumfang	0,258	"	61	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser	0,29
"	300	÷ Thoraxwert	0,373	"	61	÷ Rumpfwert	0,82
"	300	÷ Rumpfwert	0,421	"	61	÷ Gliederwert	0,73
"	300	÷ Transv. Thoraxdurchmesser	0,444	SCHLASSI (2)	67	÷ Körpergewicht	0,43
"	300	÷ Transv. Hypochondr.-Durchm.	0,138	"	67	÷ Körperlänge	0,35
"	300	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser	0,121	"	67	÷ Transv. Thoraxdurchmesser	0,75
"	300	÷ Sternumhöhe	0,305	"	67	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser	0,29
"	300	÷ Rumpfhöhe	0,314	"	67	÷ Rumpfwert	0,59
"	300	÷ Thoraxfläche		"	67	÷ Gliederwert	0,38
HODGES u. EYSTER (2)	80	<i>Herztransversaldurchmesser (Tr)</i>	0,574	ORLANDINI	85	÷ Körperlänge	0,21
BENEDETTI	80	÷ Körpergewicht	0,214				
"	300	÷ Körperlänge	0,487	BENEDETTI	300	<i>Herzbreitendurchmesser (Br)</i>	0,311
"	300	÷ Körpergewicht	0,121	"	300	÷ Körpergewicht	0,434
"	300	÷ Körperlänge	0,419	"	300	÷ Körperlänge	0,220
"	300	÷ Brustumfang	0,233	"	300	÷ Brustumfang	0,312
"	300	÷ Thoraxwert	0,343	"	300	÷ Thoraxwert	0,342
"	300	÷ Rumpfwert	0,435	"	300	÷ Rumpfwert	0,320
"	300	÷ Transv. Thoraxdurchmesser	0,590	"	300	÷ Transv. Thoraxdurchmesser	0,271
"	300	÷ Transv. Hypochondr.-Durchm.	0,209	"	300	÷ Sagit. Hypochondr.-Durchm.	0,129
"	300	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser	-0,029	"	300	÷ Sagit. Thoraxdurchmesser	0,267
"	300	÷ Sternumhöhe	0,051	"	300	÷ Sternumhöhe	0,375
"	300	÷ Rumpfhöhe	0,49	"	300	÷ Rumpfhöhe	0,69
RAUTMANN	1800	÷ Körpergewicht	0,16	SCHLASSI (1)	61	÷ Körpergewicht	0,61
"	1800	÷ Körperlänge	0,28	"	61	÷ Körperlänge	
"	1800	÷ Brustumfang		"			

SCHIASSI (1)	61	· Körpergewicht	0,60	· Transv. Thoraxdurchmesser	0,49
”	61	· Körperlänge	0,13	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,20
”	61	· Transv. Thoraxdurchmesser	0,63	· Rumpfwert	0,55
”	61	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,24	· Gliederwert	0,63
”	61	· Rumpfwert	0,60	· Körpergewicht	0,44
”	67	· Gliederwert	0,40	· Körperlänge	0,44
SCHIASSI (2)	67	· Körpergewicht	0,48	· Transv. Thoraxdurchmesser	0,36
”	67	· Körperlänge	0,43	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,25
”	67	· Transv. Thoraxdurchmesser	0,46	· Rumpfwert	0,48
”	67	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,37	· Gliederwert	0,30
”	67	· Rumpfwert	0,57		
		<i>Herzlängsdurchmesser (L)</i>			
BENEDETTI	300	· Körpergewicht	0,385	<i>Herzhöhe (Hh)</i>	0,283
”	300	· Körperlänge	0,287	· Rumpfhöhe	
”	300	· Brustumfang	0,328	<i>Absol. Herztiefendurchmesser (T)</i>	
”	300	· Thoraxwert	0,231	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,447
”	300	· Rumpfwert	0,301	· Sagit. Hypochondr.-Durchm.	0,401
”	300	· Transv. Thoraxdurchmesser	0,408	<i>Max. horiz. Herztiefendurchmesser (t)</i>	
”	300	· Transv. Hypochondr.-Durchm.	0,453	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,494
”	300	· Sagit. Thoraxdurchmesser	0,136	· Sagit. Hypochondr.-Durchm.	0,504

BENEDETTI, BENEDETTI und BOLLINI) und diejenigen aus der Literatur (HODGES, EYSTER, RAUTMANN) zusammenfassen.

Auf der Tabelle ist außer dem Namen des Verfassers auch die Anzahl untersuchter Fälle angegeben. Es sei bemerkt, daß die Körpermaße der unserer Schule zugehörigen Gruppen sämtlich nach VIOLAS Methode erhoben wurden; daß das Material von BENEDETTI und BENEDETTI und BOLLINI nur gesunde Männer zwischen 19 und 25 Jahren betrifft, das von HODGES und EYSTER erwachsene Individuen zwischen 19 und 57 (erste Gruppe) und zwischen 19 und 27 (zweite Gruppe); dasjenige von RAUTMANN junge Studenten. Das Material von SCHIASSI betrifft ferner junge Leute von 14 Jahren (erste Gruppe) und von 10 Jahren (zweite Gruppe), Mädchen von 13 Jahren (dritte Gruppe) und von 17 Jahren (vierte Gruppe). Schließlich sei noch dasjenige von ORLANDINI (über 60 Jahre alte Männer) erwähnt.

Wenn wir zuerst die Tabelle 4 betrachten, welche nur die orthodiographischen Flächenmaße und die linearen Maße des Herzens betrifft, bemerken wir, daß die Werte des Koeffizienten r fast alle positiv sind und fast immer je nach den untersuchten Maßpaaren zwischen 0,1 und 0,6 variieren. Es handelt sich also insgesamt um nicht sehr enge Korrelationen, obgleich es sich um Gruppen von Gesunden, ziemlich homogenen Individuen handelt, die überdies meistens

ziemlich zahlreich sind. Im großen und ganzen stimmen die Werte für ein bestimmtes Maßpaar von einer Gruppe zur anderen ziemlich überein. Einige Divergenzen, die selbst zwischen verschiedenen Gruppen desselben Forschers auftreten, rühren wahrscheinlich von der ziemlich begrenzten Anzahl der in diesen Gruppen eingeschlossenen Fälle her und von der Tatsache, daß einige dieser Gruppen (SCHLIASSI) von im Wachstum begriffenen Individuen gebildet sind.

Andererseits sind die Gruppen verschiedener Autoren nicht streng untereinander vergleichbar, weil diese Gruppen in bezug auf das Alter und die Zahl der in ihnen enthaltenen Individuen untereinander verschieden sind. Bemerkenswert ist nur der Befund der fast immer höheren Werte von r bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. Man erhält denselben Befund auch für andere anthropometrische und physiometrische Merkmale, was SCHLIASSI besonders hervorgehoben hat.

Wir betrachten nun die Korrelationen der verschiedenen Herzmaße (Tabelle 4), indem wir uns nur auf die eigenen Befunde (BENEDETTI, BENEDETTI und BOLLINI) stützen, sie sind untereinander genau vergleichbar, da sie immer aus demselben Material stammen. Außerdem sind unsere zwei Gruppen (BENEDETTI, BENEDETTI und BOLLINI) ziemlich zahlreich und in bezug aufs Alter, wie auch auf andere Bedingungen, genügend homogen.

Wenn wir bei der Herzfläche anfangen, finden wir, daß sie ihre höchsten Korrelationen mit dem Körpergewicht ($r = 0,480$) und mit dem transversalen Durchmesser des Thorax und des Hypochondriums ($r = 0,421$ bzw. $0,444$) aufweist. Kleiner ist aber ihre Korrelation mit der Körperlänge und mit dem Thoraxperimeter ($r = 0,313$ bzw. $0,332$); sehr klein mit dem sagittalen Thoraxdurchmesser ($r = 0,138$) und mit der Sternumhöhe ($r = 0,121$).

Es ist bemerkenswert, daß im Gegensatz zu den anderen Angaben nach HODGES und EYSTER die Herzfläche eine höhere Korrelation mit der Körperlänge als mit dem Gewicht aufweist ($r = 0,534$ bzw. $0,453$); vielleicht hängt dies davon ab, daß bei den amerikanischen Autoren die Individuengruppe wenigstens in bezug aufs Alter überaus heterogen war.

Betrachten wir den transversalen Herzdurchmesser, so finden wir die höchsten Korrelationen mit dem Körpergewicht ($r = 0,487$), mit dem transversalen Thoraxdurchmesser ($r = 0,435$) und hauptsächlich mit dem transversalen Hypochondriumdurchmesser ($r = 0,590$), hingegen sehr gering oder sogar unbedeutend mit der Körperlänge ($r = 0,12$), wie auch mit der Sternum- und Rumpfhöhe und dem sagittalen Thoraxdurchmesser. Der Herzlängsdurchmesser weist auch seine höchsten Korrelationen mit dem Körpergewicht auf ($r = 0,385$) und mit den transversalen Durchmessern des Thorax und des Hypochondriums ($r = 0,408$ bzw. $0,453$); niedriger ist seine Korrelation mit der Körperlänge ($r = 0,287$) und am niedrigsten mit der Sternumhöhe ($r = 0,113$) und mit dem sagittalen Thoraxdurchmesser ($r = 0,136$). Der Breitendurchmesser des Herzens hat seinerseits die höchste Korrelation mit der Körperlänge ($r = 0,432$) und mit der Rumpfhöhe ($r = 0,375$). Beachtenswert ist auch die Korrelation mit der Sternumhöhe ($r = 0,267$), denn in diesem Fall ist sie höher als diejenige, die man für alle anderen Herzmaße beobachtet. Ziemlich hoch sind die Korrelationen der Herztiefendurchmesser mit den sagittalen Rumpfdurchmessern ($r =$ von $0,401$ bis $0,504$).

Faßt man alle diese Angaben zusammen, so gelangt man zu einigen Schlußfolgerungen allgemeiner Art. Wenn man die erhaltenen r -Werte für die verschiedenen Paare linearer Maße berücksichtigt, wo jedes Paar aus einem Herzmaß und einem Körpermaß besteht, findet man, daß die höchsten Korrelationskoeffizienten erreicht werden, wenn man die transversalen Maße des Herzens den transversalen Maßen des Rumpfes gegenüberstellt bzw. die sagittalen Maße des Herzens den sagittalen Maßen des Rumpfes. Die Korrelation ist hingegen am niedrigsten oder gleich Null, wenn man die transversalen Herzmaße den sagittalen Rumpfmaßen gegenüberstellt. Außerdem findet man, daß

die Korrelation am höchsten ist, wenn das lineare Maß des Herzens und dasjenige des Rumpfes, sowohl beide im sagittalen oder im transversalen Sinne gerichtet, horizontal gelegen sind. Sie ist jedoch niedriger, wenn das Herzmaß schräg gerichtet ist. Man bemerkt noch, daß die Korrelation zwischen einem linearen Maß des Herzens und einem linearen Maß des Rumpfes, falls beide horizontal und beide sagittal (oder transversal) gerichtet sind, meist höher ist, wenn beide Maße in der gleichen Höhe genommen werden. Andererseits ist die Korrelation zwischen den vertikalen Maßen viel weniger ausgesprochen, und sie ist am geringsten zwischen der Herzfläche bei d.-v. Strahlengang und der Rumpfdicke.

Dieses Verhalten der Korrelationen zwischen Herzmaßen und Rumpfmaßen läßt sich in seiner Gesamtheit in ein allgemeines Gesetz der Körperorganisation einfügen, das von VIOLA auf Grund klinischer Angaben aufgestellt und von unseren Untersuchungen bestätigt wurde. Das Gesetz kann folgendermaßen ausgedrückt werden: im Organismus besteht die größte Korrelation zwischen dem Äußeren und Inneren im Bereiche der horizontal gerichteten Schnittflächen des Rumpfes (*Gesetz der metamerischen Korrelation*), und zwar wenn man viscerale lineare Maße den gleichgerichteten linearen Körpermaßen (je beide sagittal oder je beide transversal) gegenüberstellt.

Dasselbe Gesetz gibt auch Aufklärung über einen anderen wichtigen Befund. Wenn wir die Korrelationskoeffizienten zwischen jeden von beiden Herzschrägdurchmessern (L und Br) und den verschiedenen Körpermaßen betrachten, ergeben sich für L ziemlich hohe Korrelationen mit den horizontalen Maßen des Körpers, bedeutend geringere hingegen mit den vertikalen Maßen, und für Br ein umgekehrtes Verhältnis (Tabelle 4). Berücksichtigt man die Topographie des Herzens im Fetalleben und beim Neugeborenen, so findet man, daß dies Verhalten der Herzdurchmesser des Erwachsenen der primitiven Lage des Herzens entspricht, denn im Fötus und im Neugeborenen liegt das Herz fast horizontal und erst nach der Entwicklung und Wachstumszeit wird seine Neigung ausgesprochener (BACCICHETTI, ROSSI und PERONA). Man muß daher zur Schlußfolgerung gelangen, daß von den beiden schrägen Durchmessern, L und Br, trotz ihrer gegensätzlichen Bezeichnungen ursprünglich

Tabelle 5. Korrelationskoeffizienten (r) zwischen dem dreidimensionalen Herzwert (BENEDETTI und BOLLINI) und einigen allgemeinen Körpermaßen.

Untersucher	Individuenzahl	Metrische Merkmale	r
		<i>Herzwert (Hw)</i>	
BENEDETTI u.	150	÷ Körpergewicht	0,571
BOLLINI	150	÷ Körperlänge	0,386
dieselben	150	÷ Brustumfang	0,302
„	150	÷ Brustwert	0,391
„	150	÷ Bauchwert	0,437
„	150	÷ Rumpfwert	0,580
„	150	÷ somatischer Wert	0,434
SCHIASSI (3)	45	÷ Körpergewicht	0,38
„	45	÷ Körperlänge	0,35
„	45	÷ Brustumfang	0,53
„	45	÷ Thoraxwert	0,38
„	45	÷ Bauchwert	0,43
„	45	÷ Rumpfwert	0,47
SCHIASSI (4)	47	÷ Körpergewicht	0,57
„	47	÷ Körperlänge	0,26
„	47	÷ Brustumfang	0,21
„	47	÷ Thoraxwert	0,36
„	47	÷ Bauchwert	0,23
„	47	÷ Rumpfwert	0,28

der erste (L) als ein transversales Herzmaß und zweite der (Br) als ein vertikales anzusehen ist.

Wenn wir nun die Tabelle 5 anschauen, welche die Korrelationskoeffizienten unseres dreidimensionalen Herzwertes enthält, so finden wir, daß beim Erwachsenen seine Korrelationen mit den äußeren Maßen des Körpers etwas höher als diejenige der schon erwähnten linearen und Flächenmaße sind, und daß die größten Koeffizienten des Herzwertes sich in bezug auf den Rumpfwert (Bestimmung nach VIOLA) und auf das Körpergewicht ($r = 0,580$ bzw. $0,751$) herausstellen, während der Koeffizient zwischen Herzwert und Körperlänge sich hingegen bedeutend niedriger verhält ($r = 0,386$).

b) Die klinische Auswertung der relativen Herzgröße.

Diesbezüglich sind zwei voneinander getrennte Probleme zu berücksichtigen: das erste umfaßt die Grundsätze, die vom klinischen Standpunkt aus bei Auswahl der best angebrachten Maße zur Beurteilung der relativen Herzgröße ausschlaggebend sein müssen, das zweite betrifft die Auswahl des besten Berechnungs- und Bewertungsverfahrens. Bis jetzt wurde jener Weg geschlagen, nach welchem die gesamte Herzgröße auf Grund bestimmter Vergleichstabellen beurteilt wurde. Letztere bestehen aus einigen Klassen, die nach Körpergewicht, bzw. Körperlänge und Brustumfang, wie auch nach zwei oder allen diesen Maßen und manchmal auch nach dem Alter eingeteilt sind. Diese Tabellen zeigen für jede Klasse die normalen Werte (Mittelwert, Minimum, Maximum) der Herzmaße an (GROEDEL, SCHIEFFER, VEITH, v. OTTEN, v. TEUBNER, HAUDEK, CLAYTON und MERRIL, VAQUEZ und BORDET, DIETLEN, FRANCKE, BARDEEN, DEUTSCH und KAUP, COHN, SMITH, BEDFORD und TREADGOLD, TREADGOLD und BURTON, PEZZI, CASSINIS, PERIN und METHEVET u. a.).

Bei ihrem praktischen Gebrauch bestimmt man, ob die Herzmaße jedes Patienten innerhalb bzw. außerhalb der Grenzen der entsprechenden Klasse liegen. So beurteilt man sehr approximativ die Abweichung der Herzmaße von der Norm bei jedem Individuum. Eine Tabelle dieser Art wurde kürzlich von WOOD veröffentlicht. Als Maßstab betrachtet Verfasser den auf Teleradiogramm mittels des Produktes Transversaldurchmesser \times Thoraxhöhe berechneten Wert der Thoraxfläche. WOOD unterscheidet 24 Klassen, welche alle Werte der Thoraxfläche von 150 qcm bis 725 qcm enthalten, und für jede Klasse zeigt er die Mittelwerte einiger linearer Maße des Herzens an zwei Tabellen an, von denen die eine für Messungen im Liegen, die andere im Stehen dienen soll.

Es sei erwähnt, daß WOOD zur Bemessung der Herzteleaufnahme die Bestimmung der Punkte S und S' vernachlässigt und sich auf Festlegen der Punkte D und D' beschränkt (Abb. 1). Von diesen zwei Punkten aus zieht er zwei horizontale Linien, deren obere von D ausgeht und bei A den l. Umriss des Herzschatens trifft; die untere geht von D' aus und schneidet denselben Umriss bei V . Er vereint geradlinig D mit V und mißt, neben dem Transversaldurchmesser (Tr), die Abstände DA , DV , $D'V$, DD' , auf Grund welcher er die Herzgröße im Vergleich zur teleradiographischen Gesamtthoraxfläche mittels obengenannter Tabellen beurteilt, ohne jedoch seinen Maßen eine andere als nur rein geometrische Bedeutung zuzuschreiben.

Ein anderes Verfahren zur Bewertung der relativen Herzgröße gründet sich auf dem Gebrauch bestimmter Quotienten, unter denen der bekannteste ist der sog. GRÖDELS Herz-Lungenquotient, welcher aus dem Verhältnis Lungentransversal-

durchmesser : Herztransversaldurchmesser besteht, der durch Fernaufnahmen bzw. Orthodiagramm bestimmt wird.

Dieses Verhältnis wurde zum erstenmal von KREUZFUCHS (1912) untersucht. Er teilte den Breitendurchmesser des Teleröntgenogramms des Thorax in 12 Teile ein und stellte fest, daß meistens bei Gesunden die l. Herzthoraxkonturdistanz, die r. Herzthoraxkonturdistanz und der Herztransversaldurchmesser sich untereinander verhalten wie 2,8 : 4,2 : 5. Nur in der Folgezeit hat GRÖDEL den Herz-Lungenquotient in der obenerwähnten Form erdacht und hat dabei gefunden, daß sein Durchschnittswert bei Erwachsenen in aufrechter Stellung zwischen 1,92 und 1,95 liegt, während HAMMER eine Variationsbreite von 1,6—2,3 bei Gesunden feststellen konnte. Dieser Quotient ist von mehreren anderen Autoren bei Erwachsenen untersucht worden (FRANCKE, NAVARRO CANOVAS, HAUDEK, DANZER, PERUSSIA, HERXHEIMER, MANARA, EYSTER, BAINTON, NUZUM und ELLIOT u. a.), von anderen bei Kindern (BAMBERG und PUTZIG, v. BERNUTH, O. KIRSCH, BROCK u. a.). Nach PERUSSIA beträgt der Mittelwert 2,0 bei Gesunden, mit Variationen von 1,7—2,2; nach BOLLINI ist auf 300 gesunden Individuen zwischen 19—25 Jahren der Mittelwert 2,16, während die Variationsbreite sehr hoch ist (von 1,65—2,78); nach KIRSCH soll er bei Kindern in 97% aller Fälle zwischen 1,8 und 2,3 liegen.

BAMBERG und PUTZIG würden die Heranziehung des arithmetischen Mittels zwischen Tr, L und Br befürworten, statt sich mit dem alleinigen Transversalherzdurchmesser zu begnügen. Nach ZONDEK müßte man auch einen vertikalen Thoraxdurchmesser berücksichtigen.

Andere vorgeschlagene, aber weniger gebrauchte Quotienten sind diejenigen zwischen Herzvolumen und Körpergewicht, wo das Herzvolumen nach den Formeln von GEIGEL, BARDEEN, SALOTTI, KAHLSTORF oder mittels Röntgenplastik nach PALMIERI bestimmt wird. Nach GEIGEL berechnet man den sog. reduzierten Herzquotienten nach der Formel $Fl^{3/2} : Kg$, wo Fl den Flächenwert des Herzens in d.-v. Richtung und Kg das Körpergewicht darstellt; bei Gesunden soll man Variationen von 14 zu 22 haben (GEIGEL). Nach SALOTTI zeigt der Quotient Herzvolumen : Körpergewicht in Gesunden meistens Schwankungen zwischen 6 und 10; nach BOLLINI aber sind bei gesunden Jugendlichen von 19 bis 25 Jahren die extremen Werte dieses Quotienten 6,69 und 17,85. Nach KAHLSTORF zeigt der Quotient Herzvolumen : Körpergewicht ein Herz normaler Größe an, wenn er beim Mann zwischen 8 und 11, bei der Frau zwischen 7 und 11 liegt. Ein anderer Quotient ist derjenige, der von HECHT für Kinder bearbeitet wurde, auf Grund von Herzfläche und Körpergewicht nach der Formel: $(Fl \times 100) : Kg^{3/2}$, wo Fl in Quadratcentimeter ausgedrückt ist und Kg in Kilogramm. An 143 gesunden Kindern von 6—14 Jahren beträgt das arithmetische Mittel dieses Indexes 750, mit einer stetigen Abweichung von $\sigma = 98$. Dieser Quotient wurde von HECHT auch an Herzkranken studiert.

Die Herzgröße wurde auch in Beziehung zu bestimmten zusammengesetzten Körpermaßen untersucht. Nach BRUGSCH berechnet man den Index zwischen dem nach seiner Formel bestimmten virtuellen Herzvolumen und dem virtuellen Rumpfvolumen, den man auf Grund der Rumpfhöhe und dem Brustumfang erhält. Die Herzen mittlerer Größe haben einen Index von 1 : 30 bis 1 : 50, die großen Herzen von 1 : 10 bis 1 : 30, die kleinen von 1 : 50 bis 1 : 90 (BRUGSCH). Nach HAMMER wäre neben den Verhältnissen der linearen Maße (L, Br) und der

Herzfläche mit der Körperlänge (von MORITZ angeraten) auch das Verhältnis zwischen Herzfläche und dem Produkt Körperlänge \times Brustumfang oder Körperlänge \times transversaler Thoraxdurchmesser (röntgenologisch gestellt) vorzuziehen. Dieselben Verhältnisse wurden auch von v. BERNUTH für Kinder studiert, während CIGNOLINI und OLIVIERI bei ihren zahlreichen kardiometrischen Untersuchungen in allen Altersstufen zwischen 3—17 Jahren den Quotienten $(TT \times Kl) : Fl$ verwerteten, wo TT den transversalen Thoraxdurchmesser angibt, Kl die Körperlänge und Fl die Herzfläche. KIRSCH, ebenfalls bei Kindern, zieht hingegen den Quotienten zwischen Herzrechteck (Herzhöhe \times Transversaldurchmesser) und der Quadratkörperlänge.

Andere wichtige Untersuchungen wurden von ROSSI, ROSSI und ZANON, ROSSI und PERONA an erwachsenen Männern vorgenommen, von PERONA an erwachsenen Frauen, von BACCICHETTI an Säuglingen, von ROSSI und PERONA an Kindern zwischen 5 und 10 Jahren. Diese Verfasser betrachteten die Fläche und die anderen orthodiagraphischen Maße in d.-v. Richtung nicht nur im Verhältnis zum Gewicht, zur Körperlänge und zum Brustumfang, sondern auch zu den dreidimensionalen Werten der anthropometrischen Methode von VIOLA (Rumpfwert, Thoraxwert).

Die Beziehung zwischen linearen Herzmaßen und linearen Thoraxmaßen wurde auch in anderen Strahlenrichtungen außer der d.-v. geprüft. FRAY bestimmt den horizontalen Transversaldurchmesser des Herzschattens bei 2. schrägem Strahlengang (Drehung um 45°) nach dem von O'KANE, ANDREW und WARREN (1930) vorgeschlagenen Verfahren und betrachtet ihn im Verhältnis zu dem entsprechenden, auf gleichem Telediagramm gemessenen transversalen Thoraxdurchmesser. Verfasser berechnet den Quotienten zwischen diesen beiden Maßen (Herzdurchmesser : Thoraxdurchmesser) an 42 Individuen zwischen 8 und 68 Jahren und auch an Herzkranken und findet die normalen Werte zwischen 1,8 und 2,3 bei einem Mittelwert von 2,02 (1,9 nach DILLON und GUREWITSCH). ROESLER seinerseits nahm eingehende Untersuchungen der Herzdicke in frontaler Richtung an 150 gesunden Individuen verschiedenen Alters vor und studierte sie sowohl in bezug auf die Herzsilhouette bei d.-v. Projektion, als auch in bezug auf die Thoraxdurchmesser in diesen beiden Strahlenrichtungen.

Ein drittes Verfahren zur Bewertung der relativen Herzgröße gründet sich auf Berechnung der Korrelations- und Regressionskoeffizienten zwischen Herz- und Körpermaßen, die derart statistisch ausgearbeitet werden, daß man besondere Tabellen und Formeln aufsetzen kann, nach welchen mit einer bestimmten Fehlerwahrscheinlichkeit die normale Herzgröße eines Individuums von gewisser Körperlänge, Gewicht, Alter usw. sich feststellen läßt. Eine derartige Tabelle wurde von FUGMANN (1928) veröffentlicht, er betrachtet einerseits an Hand des RAUTMANNschen Materials den Transversalherzdurchmesser bei d.-v. Strahlengang und andererseits gleichzeitig das Körpergewicht, die Körperlänge und den Brustumfang. RAUTMANN und HEISS (1928) studierten außerdem die korrelative Variabilität beider Summanden des Transversalherzdurchmessers, des r. und l. Mittellinienabstandes, in Beziehung zu den drei genannten Körpermaßen. An Hand von RAUTMANNs Tabelle arbeitete BREITMANN (1931) eine einfache Formel aus, um den Transversaldurchmesser (Tr) des normalen Herzens irgendeines Individuums zu berechnen, dessen Körperlänge, Gewicht und Brustumfang bekannt sind. Die Formel ist: $Tr = \frac{1}{120} Kl$

+ $\frac{1}{90}$ Kg + $\frac{1}{30}$ B + 8,3, wo Kl = Körperlänge, Kg = Gewicht, B = Brustumfang. Andere ähnliche Formeln sind von P. C. HODGES und EYSTER (1924), P. C. HODGES, F. G. HODGES und EYSTER mit ähnlichem Verfahren sowohl für die Bestimmung der Herzfläche in d.-v. Richtung auf Grund von Alter, Körperlänge und Gewicht für Erwachsene, Kinder, Jugendliche als auch für diejenige des Transversaldurchmessers des Herzens ausgearbeitet worden. Die Formeln lauten:

1. Fl = $(A \cdot 0,0204) + (Kl \cdot 0,8668) + (Kg \cdot 0,337) - 63,8049$,
2. Tr = $(A \cdot 0,1094) - (Kl \cdot 0,1941) + (Kg \cdot 0,8179) + 95,8625$,

wo das Alter (A) in Jahren angegeben ist, die Körperlängen (Kl) in Zentimetern und das Körpergewicht (Kg) in Kilogrammen.

Nachdem wir die wichtigsten Angaben aus der Literatur erwähnt haben, betrachten wir nun kurz das erste der zwei Probleme, von dem am Anfang dieses Abschnittes die Rede war, d. h. dasjenige, welches die Grundsätze betrifft, die bei der Auswahl der zweckmäßigsten Körpermaße für die Bewertung der relativen Herzgröße vom klinischen Standpunkt aus zu befolgen sind. Bisher zogen die meisten Autoren dasjenige Körpermaß als Maßstab vor, das bei Gesunden die engste Korrelation mit den Herzmaßen aufweist. Es muß sofort gesagt werden, daß dieses Kriterium nicht annehmbar ist. Man könnte Verdacht schöpfen, daß es von der Hoffnung abgeleitet wäre, ein Körpermaß zu entdecken, das der absoluten Herzgröße derart eng proportioniert sein soll, daß wir jedesmal imstande wären, auf eine pathologische Herzvergrößerung zu schließen, sobald in irgendeinem Individuum die relative Herzgröße die Norm überschreitet. Diese Hoffnung ist aber durchaus utopistisch, denn, wie wir gesehen haben, weisen zwar alle Herzmaße bei Gesunden einen gewissen Korrelationsgrad mit den meisten Körpermaßen auf, doch sind diese Korrelationen verhältnismäßig niedrig. Es wäre allerdings sehr erstaunlich, wenn es nicht so wäre, denn wir wissen genau, daß die Individuen untereinander sich nicht nur durch ihre Dimensionen, sondern auch durch ihre Körperproportionen unterscheiden, so daß wir, immer unter physiologischen Bedingungen, nicht umhin können, neben Individuen mit einem zur Körpermasse normal proportionierten Herzen, andere Individuen zu finden, wo das Herz relativ groß oder relativ klein ist.

Der Zweck der Röntgenkardiometrie besteht nicht in der Entscheidung, ob ein Herz krank oder gesund ist; er ist vielmehr begrenzt. Zuerst muß festgestellt werden — sei es beim Gesunden oder beim Kranken — ob es mit gewissen Maßen des Körpers richtig proportioniert oder zu groß oder zu klein ist; an zweiter Stelle muß mit größter Genauigkeit die Auswertung jeder individuellen Abweichung von der Norm folgen. Behalten wir dieses Ziel im Auge, so interessiert uns die Größe des Korrelationskoeffizienten zwischen Herz- und Körpermaßen nur wenig. Um so weniger darf man auch ein bestimmtes Körpermaß als Maßstab bevorzugen, nur weil es bei Gesunden eine etwas engere Korrelation mit einem bestimmten Herzmaß hat als ein anderes. Stattdessen müssen wir in der Klinik jene Maße anwenden, die wegen ihrer klinisch-morphologischen Bedeutung dem Zweck besser entsprechen. Dies ist das grundsätzliche Kriterium, das vorherrschen soll und nicht dasjenige der Intensität der mehr oder weniger

ausgesprochenen statistischen Korrelation. Die statistische Analyse kann in unserem Untersuchungsgebiet gute Resultate liefern, aber immer unter der Bedingung, daß jeder mathematischen Berechnung eine genaue und überzeugende klinisch-biologische Aufstellung der zu lösenden Probleme vorausgeschickt werde. Die statistische Forschung an und für sich ist nicht ausreichend, uns zur Entdeckung neuer Tatsachen und Gesetze zu führen, wenn dieselben nicht schon früher am Licht der klinischen Erfahrung vorgeahnt oder wenigstens vorausgesetzt worden sind.

Wir werden uns daher hauptsächlich auf den klinisch-morphologischen Wert stützen müssen, den einerseits die Herzmaße, andererseits die Körpermaße besitzen. Was das Herz anbetrifft, besteht kein Zweifel, daß nach allem dem, was wir auf den vorhergehenden Seiten bewiesen haben, wir einen dreidimensionalen Index verwenden müssen und niemals einen einzigen oder mehrere Durchmesser in einer einzigen Strahlenrichtung. Alle auf solche Weise bisher angestellten Untersuchungen für die Herzgröße und noch mehr diejenigen, die sich auf den alleinigen Transversaldurchmesser bei d.-v. Strahlengang gründen, müssen als ungenügend erachtet werden, auch bei äußerst sorgfältiger Ausführung.

Was nun die Körpermaße anbetrifft, sind, wie wir sahen, die bisher von den Verfassern meist angewandten: die Körperlänge, der Transversalthoraxdurchmesser, der Brustumfang und das Körpergewicht. Erwägen wir kurz, ob diese Maße oder wenigstens einige von ihnen als Maßstab zur Beurteilung der Gesamtgröße brauchbar sind.

Die Körperlänge ist als Index der Gesamtkörpermaße ganz unzweckmäßig, weil sie den Entwicklungsgrad des Körpers nur in einer Richtung hin (Längsrichtung) veranschaulicht und die anderen ganz vernachlässigt. Außerdem ist sie als Längsmaß des Körpers unvollständig, weil sie von der Länge der oberen Gliedmaßen absieht und sich andererseits mit zunehmendem Alter bedeutend verändert, hauptsächlich durch senile Verkürzung der Rumpfhöhe. Auch der Brustumfang ist ein ungenügendes Maß: erstens, weil er Variationen aufweist, die mit der Entwicklung der Weichteile, der Gestalt des Schulterblattes usw. zusammenhängen; zweitens, weil er durchaus kein guter Index der Körperentwicklung in transversaler Richtung ist; er verhält sich in der Tat bei gleichbleibender horizontaler Schnittfläche des Rumpfes umgekehrt proportionell zum sagittalen Thoraxdurchmesser, d. h. zu demjenigen Maß, das unter den äußeren Rumpfmaßen das wichtigste hinsichtlich der Entwicklung der darin enthaltenen Eingeweide ist. Ebenfalls fehlerhaft ist der Transversalthoraxdurchmesser, sowohl wenn er bei d.-v. Strahlengang, als bei sterno-vertebraler oder in schräger Richtung bestimmt wird, denn er bezieht sich immer auf die Entwicklung des Thorax in einer einzigen Richtung hin und vernachlässigt ganz die anderen.

Was endlich das Körpergewicht anbetrifft, ist es unbedingt für unseren Zweck der Körperlänge und den anderen vorhergenannten Maßen vorzuziehen, weil es ein Index der globalen Körpergröße und als solches in gewisser Hinsicht dreidimensionell ist. Aber als Maßstab besitzt auch das Körpergewicht große Nachteile, weil es wichtige zufällige Schwankungen bei Gesunden bietet, aber noch mehr bei den Kranken, wo es in kürzester Zeit infolge von Ödembildung, Ascites, Hydrothorax usw. stark zunehmen oder zufolge der Abmagerung bzw. Kachexie abnehmen kann.

Alle diese Maße: Körperlänge, Gewicht, Brustumfang und Transversalthoraxdurchmesser sind daher als Maßstab für die Bewertung der relativen Herzgröße nicht verwendbar.

Es gibt dann noch die zusammengesetzten Maße, wie das virtuelle Rumpfvolumen (BRUGSCH), das Produkt Körperlänge \times Transversalthoraxdurchmesser (MORITZ, HAMMER, v. BERNUTH, CIGNOLINI), die Körperlänge im Quadrat (KIRSCH) und die Thoraxfläche auf Fernaufnahme berechnet (WOOD) oder planimetrisch am Orthodiagramm gemessen (BENEDETTI). Auch diese Maße sind manchen Einwendungen ausgestellt. Die beiden letzten können in gewissen Fällen nützlich sein, wie wir bald sehen werden, aber alle anderen sind nicht verwendbar, weil ihre morphologische Bedeutung durchaus nicht klar definiert ist, und weil sie sich auf Maße gründen (Körperlänge, Thoraxperimeter, Transversalthoraxdurchmesser), die, wie wir gesehen haben, für unseren Zweck mit Fehlern behaftet sind. Nur das Körpergewicht erfüllt die Hauptforderung eines Globalmaßes der Gesamtkörperentwicklung, aber als Kriterium zur Bewertung der Herzgröße ist es wegen seiner individuellen Schwankungen bei Gesunden und noch mehr bei Kranken unbrauchbar.

Aus diesen Gründen hielten wir die Anlehnung aller genannten Maße für richtig und ziehen ihnen die äußeren dreidimensionalen Werte der VIOLASchen Methode vor, die übrigens auch schon vor uns (ROSSI, PERONA, BACCICHETTI), wenngleich in anderer Form, Verwendung fanden.

Was nun die beste Methode zur Auswertung der relativen Herzgröße betrifft, ist klar, daß sie im Aufsetzen von einer Reihe von Quotienten oder numerischen Verhältnissen zwischen Herzmaßen und Körpermaßen für jedes Individuum besteht, vorausgesetzt, daß diese Verhältnisse folgende Grundbedingungen erfüllen:

1. das Prinzip der mathematischen Kongruenz zwischen den beiden Gliedern des Verhältnisses muß eingehalten werden;
2. die klinisch-morphologische Bedeutung eines jeden Verhältnisses muß streng definiert werden;
3. es muß ein genaues Verfahren zur Bewertung der individuellen Abweichungen jedes Verhältnisses verwendet werden, ausgehend von seinem Mittelnormalwert und unter Berücksichtigung seiner Variationsbreite bei der gesunden Bevölkerung.

Bei Durchsicht der Literatur aber erkennt man, daß diese drei Grundbedingungen nie ganz beachtet worden sind.

c) Eigene Methode.

Bei unseren Untersuchungen zur Bewertung der relativen Größe haben wir die kubischen Werte der VIOLASchen Methode gebraucht, um sie unserem Wert gegenüberzustellen. Diese kubischen Werte (Rumpfwert, Bauch- und Thoraxwert) sollen nicht das reelle Volumen des Rumpfes, des Abdomens und des Thorax ausdrücken, sondern synthetische dreidimensionale Indices, welche für jedes Individuum sehr gut den Entwicklungsgrad des Skeletgerüsts von Rumpf bzw. Abdomen und Thorax darstellen.

Genannte Werte, die in Litern ausgedrückt sind, werden auf Grund der linearen Grundmaße der äußeren anthropometrischen Methode von VIOLA berechnet:

- a) Der Thoraxwert ergibt sich aus dem Produkt: Sternumhöhe \times Transversaldurchmesser des Thorax \times Sagittaldurchmesser des Thorax;
- b) der Oberbauchwert aus dem Produkt: xypho-epigastrischer Abstand \times Transversaldurchmesser des Hypochondrium \times Sagittaldurchmesser des Hypochondrium;
- c) der Unterbauchwert aus dem Produkt: pubo-epigastrischer Abstand \times Transversalbeckendurchmesser \times Sagittaldurchmesser des Hypochondrium;
- d) der Bauchwert aus der Summe $b + c$;
- e) der Rumpfwert aus der Summe $a + d$.

Diese Angaben genügen, uns über die genaue funktionelle Bedeutung dieser Werte, die auf Grund sehr exakter, nach der Technik von VIOLA an Skelettpunkten aufgenommener linearer Maße, bestimmt werden, Aufschluß zu geben. Wir beurteilen daher in jedem Individuum die relative Herzgröße durch Berechnung folgender kardiosomatischer Verhältnisse:

1. zwischen Herzwert und Thoraxwert,
2. zwischen Herzwert und Bauchwert,
3. zwischen Herzwert und Rumpfwert, außerdem
4. zwischen Herzwert und somatischem Wert. Während uns die drei ersten Verhältnisse anzeigen, ob in jedem Individuum die Gesamtherzgröße normal proportioniert ist oder in Beziehung zur dreidimensionalen Thorax-, Abdomen-, Rumpffgröße zu klein oder zu groß ist, gestattet uns das letzte Verhältnis, die Herzgröße mit der Gesamtskeletgröße zu vergleichen, die durch den sog. somatischen Wert ausgedrückt wird¹.

Die Vorteile unserer vier kardiosomatischen Verhältnisse im Vergleich zu der bisher von den Verfassern angewandten, liegen klar auf der Hand; wir vergleichen in der Tat die gesamte dreidimensionale Herzgröße mit der gesamten dreidimensionalen Rumpffgröße bzw. mit der der Hauptteile des Rumpfes (Thorax, Abdomen) und schließlich mit der Gesamtkörpergröße (somatischer Wert).

Was die Berechnung der kardio-somatischen Verhältnisse anbetrifft, so befolgten wir auch in dieser Hinsicht VIOLA's Methode, nach welcher man im allgemeinen das Verhältnis zwischen den beiden metrischen Merkmalen A und B, nicht ausgehend von den absoluten Zahlen a und b, wie meistens bisher üblich war, sondern ausgehend von den entsprechenden Prozentabweichungen, und durch Substraktion des zweiten Gliedes vom ersten. Man wird daher zuerst mit der relativen allgemeinen Formel (s. S. 556) die Prozentabweichung von A und B bestimmen, die a_s und b_s sein werden, alsdann wird man $a_s - b_s$ subtrahieren müssen.

In unserem Falle berechnet man vor allem nach der allgemeinen Formel (s. S. 556) bei jedem Individuum einerseits die Prozentabweichung des Herzwertes, andererseits die Werte des Thorax, des Abdomen, des Rumpfes wie auch den somatischen Wert. Alsdann subtrahiert man algebraisch für jedes Merkmalpaar das zweite Glied vom ersten. Man

¹ Der somatische Wert (Sw) wird nach VIOLA auf Grund der Formel $Sw = \frac{Gw + Rw}{2}$

berechnet, wo Gw den Gliederwert darstellt, den man durch Addition der Länge der oberer Gliedmaßen und derjenigen der unteren Gliedmaßen erhält, während Rw der Rumpfwert ist. Von beiden Werten betrachtet man nicht die absoluten Zahlen, aber die entsprechender Prozentabweichungen, so daß, wenn in einem bestimmten Individuum Gw und Rw normal sind (Prozentabweichung = 0), auch Sw normal, d. h. durch Null ausgedrückt sein wird (Normosomie); wenn jedoch der Durchschnitt beider Werte größer ist als die Norm, wird er durch eine positive Zahl ausgedrückt werden (Megalosomie); wenn er kleiner ist, von einer negativen Zahl (Mikrosomie). Für nähere Angaben s. die von VIOLA zitierten Werke

erhält so die Differenz zwischen der Prozentabweichung des Herzwertes und der des Thorax- bzw. Abdomen-, Rumpf- und des somatischen Wertes. Sind die Prozentabweichungen der beiden Glieder jedes Verhältnisses untereinander gleich und haben sie dasselbe Zeichen (+ oder -), so wird die Differenz durch Null ausgedrückt sein (normal proportioniertes Herz); ist hingegen die Prozentabweichung des Herzwertes größer als die Prozentabweichung des Thorax- bzw. Abdomen-, Rumpf- und des somatischen Wertes, so wird die Differenz durch eine positive Zahl ausgedrückt (relativ großes Herz); ist sie kleiner, so wird sie durch eine negative Zahl ausgedrückt (relativ kleines Herz). So erkennt man durch einfache mentale Berechnung auf den ersten Blick die Abweichung jedes Verhältnisses von der Norm bei jedem zu untersuchenden Individuum.

Bevor ich ein Beispiel dieser Auswertung gebe, möchte ich hinzufügen, daß man auch für die kardiosomatischen Verhältnisse die Auswertung auf Grund der stetigen Abweichung vornimmt, so gelingt es, immer nach dem Schema von Tabelle 1 zu bestimmen, ob das eventuelle Mißverhältnis bei einem gegebenen Individuum zwischen Herz- und Thoraxwert, Herz- und Abdomenwert usw. mäßig, ausgesprochen, stark ausgesprochen oder außergewöhnlich ist. Auf die gleiche Weise, wie man die vier oben erwähnte Verhältnisse auf dreidimensionaler Basis berechnet, kann man auch das Verhältnis zwischen der orthodiographischen Fläche von Herz und derjenigen des Thorax feststellen: auch in diesem Fall berechnet man in jedem Individuum die Prozentabweichung dieser beiden Maße und subtrahiert algebraisch die zweite von der ersten.

Es versteht sich, daß dieses Verhältnis viel weniger wichtig ist, als die vier anderen, da es vollständig den Tiefendurchmesser des Herzens und des Thorax vernachlässigt. Trotzdem kann dieses fünfte Verhältnis in gewissen Fällen nützlich sein: hauptsächlich, wenn man nicht über

	Patient X	Patient Y
Herzwert ccm	697,7 + 7 _s	521,7 - 3 _s
Thoraxwert . . . Liter	8,2 + 1,5 _s	9,0 + 5 _s
Abdomenwert . . Liter	21,5 + 8 _s	16,6 - 1 _s
Rumpfwert . . . Liter	29,7 + 6 _s	15,6 + 1 _s
Somatischer Wert	- + 3 _s	- + 3 _s
Herzfläche . . . qcm	125,5 + 11 _s	105,0 + 2 _s
Thoraxfläche . . qcm	391,0 - 6 _s	517,5 + 8 _s

das Orthodiagramm in sagittaler Richtung verfügt oder wenn der Patient der äußeren anthropometrischen Untersuchung nicht unterworfen wurde. Dann werden wir uns damit begnügen müssen, die relative Größe der Herzfläche auf Grund des einfachen Herz- und Thoraxorthodiagramms bei d.-v. Strahlengangrichtung zu beurteilen¹.

Wir geben nun ein praktisches Beispiel der Auswertung der relativen Herzgröße. Betrachten wir die beiden Patienten X und Y, die hinsichtlich der absoluten Herzgröße schon betrachtet wurden.

Wir führen in obestehender Zusammenstellung die absoluten Zahlen der beiden Individuen und die entsprechenden Prozentabweichungen (n_s) an.

Berechnen wir nun das Verhältnis zwischen Herzwert und Thoraxwert im Patienten X. Da der Herzwert + 7_s und der Thoraxwert - 1,5_s ist, hat man: 7_s - 1,5_s = 5,5_s. Letzterer

¹ Wie die Herzfläche, bestimmt man auch direkt in Quadratcentimetern mittels des Planimeters die orthodiographische Thoraxfläche, deren Mittelwerte wir bereits angegeben haben (Tabelle 2). Um willkürliche Zeichnungsänderungen zu vermeiden, verbindet man zu diesem Zweck mit einer Geraden die beiden Diagrammpunkte, die dem höchsten rechten und linken Teil des Umrisses der beiden Lungenfelder entsprechen und verbindet auch untereinander mit einer Geraden die zwei höchsten Punkte der Diaphragmakuppen; man geht dann zur planimetrischen Messung über.

Wert zeigt also, daß das Herz des Patienten X im Verhältnis zum Thorax groß ist und daß das Mißverhältnis gleich $+5,5_s$ ist. Wiederholt man dieselbe Berechnung für alle anderen Verhältnisse von X und Y und bestimmt man auch auf Grund der stetigen Abweichung (Tabelle 2) die entsprechenden Werte, so erhält man folgendes:

Kardio-somatische Verhältnisse	Patient X	Patient Y
1. Herzwert: Thoraxwert . . .	$+ 5,5_s (+1 \sigma)$	$-8_s (-1,5)$
2. Herzwert: Abdomenwert . . .	$- 1_s (-0,2 \sigma)$	$-2_s (-0,4 \sigma)$
3. Herzwert: Rumpfwert . . .	$+ 1_s (+0,2 \sigma)$	$-4_s (-0,8 \sigma)$
4. Herzwert: Somatischer Wert	$+ 4_s (+0,8 \sigma)$	$-6_s (-1,2 \sigma)$
5. Herzfläche: Thoraxfläche . . .	$+ 17_s (+2,4 \sigma)$	$-6_s (-0,8 \sigma)$

Aus diesen Angaben ergibt sich bei Berücksichtigung des Bewertungsschemas von Tabelle 1, daß das Herz des Patienten X in bezug auf den Thorax eine ausgesprochene positive Abweichung zeigt (Klasse +2) und auch, wenngleich in geringerem Ausmaß, in bezug auf den

Rumpf und auf den somatischen Wert (Klasse +1); in bezug auf das Abdomen ist die Herzgröße etwas mangelnd (Klasse -1). Wenn man hingegen nur das Orthodiagramm bei d.-v. Strahlengang betrachtet, erscheint das Herzflächenübermaß in bezug auf die Thoraxfläche stark ausgesprochen (Klasse +3).

Im Patienten Y hingegen ist das Herz gegenüber allen allgemeinen Körpermaßen von mangelnder Größe, obgleich es sich meistens um mäßige Abweichungen handelt (Klasse -1); nur im Falle des Verhältnisses zwischen Herz- und Thoraxwert, wie auch zwischen Herz- und somatischem Wert ist die Abweichung ausgesprochener (Klasse -2).

Diese Beispiele genügen zum Beweis, wie nach unserer Methode eine sehr detaillierte Analyse der relativen Herzgröße bei jedem Individuum möglich ist. Es versteht sich, daß man außer den angegebenen Verhältnissen jegliches andere Verhältnis zwischen Herzwert und anderen somatischen dreidimensionalen Maßen nach gleichem Verfahren aufstellen kann; ebenso zwischen jedem der drei Linienhauptmessungen des Herzens und jeder der drei Linienhauptmessungen des Thorax und des Oberbauchs. Auf diese Weise wird man gründlich die Herzdurchmesser in bezug auf die entsprechenden äußeren Rumpfmessungen analysieren können und man wird sich von den eventuellen Mißverhältnissen ein Bild machen können, indem man ihren Grad bei jedem einzelnen Individuum zahlenmäßig auswertet.

3. Die Herzform.

Das Herz bietet nicht nur eine ausgedehnte individuelle Variabilität seiner Dimensionen, sondern auch seiner Form, ganz unabhängig von jedem pathologischen Zustand. Schon seit langer Zeit unterscheidet man zwei Haupttypen von Herzsilhouetten am Röntgensschirm bei d.-v. Strahlenrichtung, einen schlanken und einen gedrungenen. Diese Typen sind gewöhnlich in den Lehrbüchern angegeben. Es sei jedoch bemerkt, daß man in diesen dazu neigt, die Form der Herzfigur von seiner Lage in den Beschreibungen nicht streng zu trennen. Wir wollen uns nur mit der Herzform bei Gesunden beschäftigen und zwar seine individuellen Varianten auswerten.

Es versteht sich, daß eine große Anzahl von am Röntgensschirm wahrnehmbaren Besonderheiten des Herzens nicht in Zahlen ausdrückbar sind und daher jeder zahlenmäßigen Bestimmung entgehen; aber hier werden wir die allgemeine Herzform betrachten, insofern man sie an und für sich mit einigen Zahlenverhältnissen darstellen kann.

BROCQ und MOUCHET unterschieden mit ihren Messungen an Leichen von 100 herzgesunden Individuen im Alter von 25 bis 40 Jahren, 4 Herztypen;

einen sehr schlanken Typus in 25% der untersuchten Fälle, einen mittelschlanken Typus in 47%, einen gedrungeneren in 10% und endlich einen kugeligen Typus in 17%.

Um die Form der Herzfigur klinisch auszudrücken, schlug MORITZ als Index der „Herzschlankheit“ den Quotienten zwischen Längs- und Breitendurchmesser vor ($L : Br$). Auch CIGNOLINI in seinen Untersuchungen an 220 Individuen männlichen Geschlechts im Alter von 6—20 Jahren verwendete dasselbe Verhältnis, aber mit Versetzung der Glieder ($Br : L$). KIRSCH betrachtete den Quotienten zwischen Höhe und transversalem Durchmesser des Herzens bei d.-v. Strahlengang.

Obgleich diese Untersuchungen wichtig sind, sind sie nicht erschöpfend, weil sie sich nur auf das Orthodiagramm bei d.-v. Strahlengang gründen. Es ist tatsächlich klar, daß die Bestimmung der Herzform nicht vollständig sein kann, wenn man auch nicht den Tiefendurchmesser berücksichtigt. Schon bei einfacher Ansicht der Orthokardiogramme in frontaler Richtung bemerkt man, daß, wie es Fälle von mehr oder weniger eingedrücktem, mehr oder weniger kugeligem Thorax in sterno-vertebraler Richtung gibt, so kann auch das Herz mehr oder weniger kugelig sein. Diesbezüglich sollen ROESLERS³ vorher zitierte Untersuchungen erwähnt werden.

Unsere Forschungen auf diesem Gebiet sind auf Grund von den allgemeinen Prinzipien der konstitutionellen Morphologie nach VIOLA ausgeführt worden. Wir sind von unseren drei Hauptlinienmessungen des Herzens ausgegangen und haben für jedes Individuum folgendes berechnet:

1. das Verhältnis zwischen Längs- (L) und Breitendurchmesser (Br);
2. das Verhältnis zwischen Tiefen- (T) und Breitendurchmesser (Br).

Die Berechnung dieser Verhältnisse erfolgte nach dem allgemeinen Verfahren, das wir schon bezüglich der kardio-somatischen Verhältnisse erwähnt haben. Zu diesem Zweck geht man nicht von den absoluten Zahlen jedes Maßpaares aus, sondern von ihren Prozentabweichungen (N_s), die man algebraisch voneinander subtrahieren muß.

Haben wir ein Paar von Merkmalen A und B , dessen entsprechende Prozentabweichungen a_s und b_s sind, so wird nach VIOLAs allgemeiner Methode das Verhältnis $A : B$ durch die Differenz $a_s - b_s$ gegeben. Ist die Differenz gleich Null ($a_s = b_s$), wird das Verhältnis als normal betrachtet; es zeigt in der Tat, daß die Prozentabweichung von A gleich der Prozentabweichung von B ist; man wird in diesem Fall sagen, daß zwischen den beiden Maßen ein der Norm entsprechendes Verhältnis besteht (Relation normotypischer Art). In der Praxis hält man jedoch die Werte von $a_s - b_s$, die unter 3_s liegen, als vernachlässigbar, so daß die Differenzen, die in dem Spielraum $\pm 2,9_s$ enthalten sind (Normalkreis nach VIOLA) alle als Ausdruck von Normotypie gelten, d. h. als ob sie gleich Null wären. Ist hingegen $a_s \geq b_s$ und beträgt die Differenz wenigstens 3_s , so bedeutet es, daß zwischen den beiden Gliedern des Verhältnisses eine Proportion brachytypischer bzw. longitypischer Art besteht. Nach VIOLA muß das Verhältnis derart formuliert werden, so daß bei $a_s > b_s$ eine Relation brachytypischer Art, bei $a_s < b_s$ eine Relation longitypischer Art besteht.

Im Falle des Herzens zeigt uns das erste Verhältnis $L_s - Br_s$, ob in bezug auf die Norm L zu Br richtig proportioniert ist ($L_s = Br_s$, d. h. ein Verhältnis normotypischer Art) oder ob es größer ist ($L_s > Br_s$, d. h. ein Verhältnis brachytypischer Art), oder schließlich ob es kleiner ist ($L_s < Br_s$, d. h. ein Verhältnis longitypischer Art). Das gleiche gilt für unser zweites Verhältnis $T_s - Br_s$.

Um die Bedeutung dieser Verhältnisse gut zu verstehen, muß man eingedenk sein, daß im allgemeinen die Ausdrücke von Brachy- bzw. Longitypie auf die

Art der Raumverteilung der individuellen Körpermaße in ihrer Gesamtheit hindeuten, d. h. auf die Körperproportionen: man spricht von Proportionen brachytypischer Art, wenn die Körperbreitendimensionen (oder diejenigen irgendeines Teiles) die longitudinalen Dimensionen bezüglich der Norm überwiegen und wenn die sagittalen die transversalen in bezug auf die Norm überschreiten; im umgekehrten Fall spricht man von Longitypie. Der Brachytypus von VIOLA entspricht daher ungefähr demjenigen, der auch als pyknischer oder brachymorphischer Typus (*Habitus apoplecticus* der alten Medizin) bezeichnet ist, der Longitypus von VIOLA bzw. dem asthenischen oder leptosomischen Typus (*Habitus phthisicus* der alten Medizin). Man soll aber klarstellen, daß während die meisten Autoren in der Konstitutionstypenbestimmung nur sich auf der

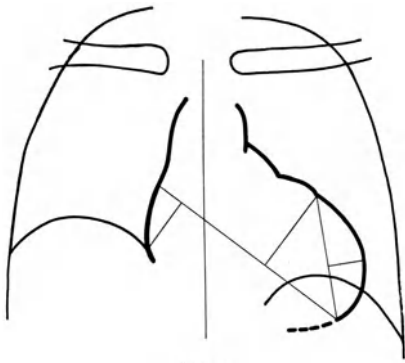


Abb. 6.



Abb. 7.

Abb. 6 und 7. Brachytypisches Herz.

einfachen Inspektion begründen, gebraucht VIOLA seit mehr als 30 Jahren neben der Inspektion auch ein System von anthropometrischen Indices, die man mathematisch berechnet und die eine deutliche und genaue klinisch-morphologische Bedeutung besitzen. In unserem Fall, immer vorausgesetzt, es handle sich um herzgesunde Individuen, sprechen wir von brachytypischem Herz, wenn die Prozentabweichungen der Durchmesser T und L größer sind als diejenige von Br ($T_s > Br_s$ und $L_s > Br_s$); im umgekehrten Fall sprechen wir von longitypischem Herz ($T_s < Br_s$ und $L_s < Br_s$), wo T die Herzlinienmessung in sagittaler, L in transversaler und Br in Längsrichtung ist.

Hierbei müssen wir bedenken, daß die üblichen Bezeichnungen der beiden orthodiagraphischen Durchmesser L und Br ganz uneigentlich sind, da L, trotz seiner Benennung, in Wirklichkeit einen Index der Herzentwicklung in transversaler Richtung darstellt und Br einen der Längsentwicklung. Dieses geht, wie wir schon gesagt haben, deutlich aus der Analyse der Korrelationen von den beiden Durchmessern mit den äußeren vertikalen bzw. horizontalen Maßen des Körpers hervor und ist in vollkommener Übereinstimmung mit dem, was in der Morphologie des Herzens während der ontogenetischen Entwicklung und des Wachstums geschieht.

Vom morphologischen Standpunkt aus ist nach unserer Klassifikation also das brachytypische Herz durch das Überwiegen von L und T auf Br in bezug auf die Norm charakterisiert (Abb. 6—7): es ist ein Herz, das sich wegen seiner Proportionen an das Kinderherz nähert (morphologischer Hypoevolutismus).

Das longitypische Herz hingegen ist durch die umgekehrten Proportionen charakterisiert, d. h. durch Überwiegen in bezug auf die Norm von Br auf L und T und deshalb stellt es einen Zustand von ontogenetischem Hyperevolutismus dar (Abb. 8—9).

Wenn wir unsere zwei Verhältnisse als Indices morphologischer Klassifikation des Herzens betrachten, ist es klar, daß man in den einzelnen Individuen drei verschiedene Kombinationen haben kann, je nach dem, ob:

- a) beide Verhältnisse normo-, brachy- oder longitypischer Art sind;
- b) eines der beiden Verhältnisse brachy-, das andere longitypischer Art ist;

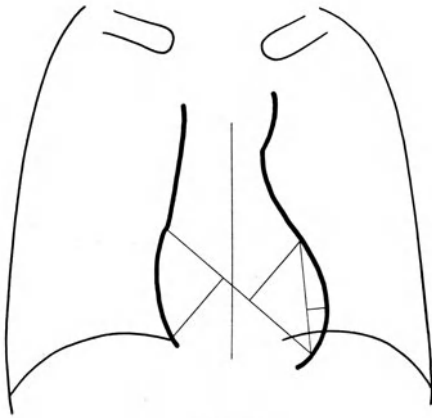


Abb. 8.



Abb. 9.

Abb. 8 und 9. Longitypisches Herz.

c) eines der beiden Verhältnisse brachy- oder longitypisch, das andere normotypisch ist.

Im ersten Fall (a) sind unsere beiden morphologischen Herzindices in gleicher Richtung gerichtet und zeigen alle beide eine in gleicher Richtung verlaufende Abweichung von der Norm. Das Herz dieser Individuen ist also sicher als rein normo- bzw. brachy- oder longitypisch zu klassifizieren. Im zweiten Fall (b) wird das Herz morphologisch als mixotypisch bestimmbar sein. Schließlich im dritten Fall (c) wird man ein partiell brachytypisches bzw. longitypisches Herz haben.

In nebenstehender Tabelle gebe ich die Prozenzhäufigkeit der morphologischen Herztypen wieder, die von BENEDETTI an 150 gesunden Individuen männlichen Geschlechts im Alter von 19—25 Jahren und von SABENA an 150 gesunden Frauen gleichen Alters erhalten wurden. Die Prozenzhäufigkeiten sind, wie vorstehende Zahlen beweisen, fast gleich für beide Geschlechter.

	Männer	Frauen
Normo- und mixotypisches Herz	22%	24%
Rein brachytypisches Herz . .	16%	20,6%
Partiell brachytypisches Herz .	25,3%	23,8%
Rein longitypisches Herz . . .	18,7%	20%
Partiell longitypisches Herz . .	18%	12%

Diese verschiedenen morphologischen Typen des Herzens müssen als ein Produkt des allgemeinen Gesetzes der bipolaren Deformation des menschlichen Körpers (VIOLA) angesehen werden. Auf Grund dieses Gesetzes bei jeder betrachteten Bevölkerungsgruppe, vorausgesetzt, es handle sich um gesunde, genügend

homogene und zahlreiche Individuen, findet man immer neben Herzen mit normotypischer Konfiguration eine gewisse Anzahl von Herzen brachytypischer bzw. longitypischer Art. Außerdem kann man immer, wie wir sehen werden, zwischen ihnen verschiedene Grade von Brachytypie bzw. Longitypie unterscheiden und man bemerkt auch, daß die Häufigkeit der Fälle mit Zunahme der morphologischen Abweichung abnimmt. In der Tat verteilen sich die untersuchten Herzen hinsichtlich ihrer Proportionen, d. h. was die Form anbetrifft, nach dem Gesetz von QUÉTELET-GAUSS. Im Mittelabschnitt der Verteilungskurve finden wir die normo- und die mixotypischen Herzen, auf der einen Seite die brachytypischen, auf der anderen die longitypischen, die symmetrisch nach zunehmender Deformation geordnet sind, so daß man an dem einen Extrem der Kurve die am stärksten ausgesprochenen longitypischen Herzen vorfindet, während am entgegengesetzten die am stärksten ausgesprochenen brachytypischen liegen.

Vom klinischen Standpunkt aus ist die morphologische Klassifikation gesunder Herzen, wie wir sie angegeben haben, noch nicht ausreichend: denn wir müssen auch die Intensität der brachytypischen bzw. longitypischen Abweichung des Herzens genau feststellen und zwar müssen wir bestimmen, ob jede individuelle morphologische Deformation leicht, ausgesprochen, stark ausgesprochen oder gar außergewöhnlich ist. Nach unserer Methode erreicht man dieses Ziel, indem man die sog. spezifische individuelle Abweichung des Herzens bestimmt, die von dem Mittelwert beider Verhältnisse gegeben ist. So erhält man das objektive Maß der morphologisch-konstitutionellen Deformation des

Spezifische Herzformabweichung:
 mäßig bis 7_s
 ausgesprochen von $7,1_s$ bis $14,0_s$
 stark ausgesprochen von $14,1_s$ bis $21,0_s$
 außergewöhnlich über $21,1_s$ hinaus

Herzens bei jedem gesunden Individuum. Auch in diesem Falle ist die sigmatische Auswertung anwendbar und da nämlich die spezifische individuelle Abweichung des Herzens nach unseren Untersuchungen eine

stetige Abweichung von $\sigma = 7_s$ aufweist, kann man vorstehendes Auswertungsschema gebrauchen, das auf gleicher Grundlage wie Tabelle I errichtet ist.

Wir geben hier ein praktisches Beispiel zahlenmäßiger Bewertung der Herzform. Nehmen wir die schon vorher betrachteten Patienten X und Y. Um ihre Herzform zu

bewerten, muß man von den Prozentabweichungen der drei Durchmesser (L, Br und T) ausgehen, und zwar von den nebenstehenden Zahlen.

An Hand dieser Zahlen berechnet man die zwei Verhältnisse:

$$L_s - Br_s \text{ und } T_s - Br_s.$$

Im Fall des Patienten X hat man:

$$L_s - Br_s = (+12) - (+1) = +11_s \text{ und } T_s - Br_s = (+9) - (+1) = +8_s; \text{ im Fall des Patienten Y, } L_s - Br_s = (-1,5) - (+3) = -4,5_s \text{ und } T_s - Br_s = (-10) - (+3) = -13_s.$$

Die Werte beider Verhältnisse als Differenz zwischen Prozentabweichungen sind also folgendermaßen ausgedrückt:

	Patient X	Patient Y
L — Br	+ 11 _s	— 4,5 _s
T — Br	+ 7 _s	— 13,0 _s

Beide Verhältnisse sind also positiv im Patienten X und negativ im Patienten Y. Sie beweisen dadurch, daß im Fall vom Patienten X die Durchmesser L und T in bezug auf die Norm größer sind als Br, während im Fall von Patienten Y ein umgekehrtes Verhalten auftritt. Also ist

das Herz von Patienten X brachytypischer und das Herz von Patienten Y longitypischer Proportionen.

Es interessiert uns noch die Intensität der brachytypischen bzw. longitypischen Abweichung unserer beiden Patienten zu kennen. Man bezeichnet dafür die individuelle spezifische Abweichung des Herzens (Asp), die im Fall von Patienten X durch $Asp = + 9_s$ und im Fall von Patienten Y durch $Asp = - 8,75_s$ gegeben ist. Unsere beiden Patienten weisen daher eine morphologische Abweichung des Herzens auf, die nach dem oben angeführten Schema „ausgesprochen“ zu beurteilen ist. Sie ist aber in entgegengesetztem Sinne gerichtet, und zwar in brachytypischer Richtung bei Patienten X, in longitypischer bei Patienten Y.

4. Die Herzlage.

Die Lage des Herzens im Thorax, d. h. sein Neigungsgrad, soll unabhängig von Herzgröße und -form beurteilt werden, was bis jetzt nicht immer der Fall war. In der Tat spricht man von einem steilen und schlanken, sowie einem plumpen und gestreckten Herz, ohne zwischen Lage und Form einen deutlichen Unterschied zu machen. Was die zahlenmäßige Bestimmung der Herzlage anbetrifft, ist schon seit längerer Zeit die Messung des von MORITZ vorgeschlagenen Herzneigungswinkels angewandt worden. Es handelt sich um den Winkel, der vom Längsdurchmesser des Orthodiagramms und der Mittellinie gebildet wird (Winkel α , Abb. 4).

Nur ROCCAVILLA hat außer diesem Winkel auch viele andere bei verschiedenen Projektionen in Betracht gezogen und hat ein System von zahlreichen Winkelmaßen ausgearbeitet, und zwar:

- a) die äußeren Winkel, die die allgemeine Herzneigung und die der großen Gefäße messen, sowie auch die Neigung der Achsen und Ebenen von jedem ihren Bestandteil;
- b) die inneren Winkel, d. h. jene, die von verschiedenen Herz- und Aortateilen gebildet werden (kardio-kardiale und aorta-aortale Winkel);
- c) die kardio-aortalen Winkel, die einerseits vom Herzbild bzw. seiner einzelnen Teile, andererseits von einzelnen Gefäßen des Herzstieles gebildet werden.

In seinen eingehenden Untersuchungen bei Gesunden hat Verfasser vor allem die typische (mittelnormale) kardio-goniometrische Formel für die Erwachsenen bestimmt, bei der er ihre Variationen unter physiologischen Bedingungen ermittelte, und zwar in bezug auf den Konstitutionstypus, die Körperstellung, die Atmungstätigkeit, das Alter, das Geschlecht und auch in bezug auf die physische Anstrengung, die Magenfülle, die Schwangerschaft usw. Außerdem hat er auch die Veränderungen der Formel unter pathologischen Bedingungen nachgeforscht.

Unsererseits haben wir uns bis jetzt darauf beschränkt, die Lage des Herzens in seiner Gesamtheit mittels der schon besprochenen Winkel α und β zu betrachten. Obwohl diese beiden Winkel untereinander nicht vollkommen homolog sind, stellen sie ungefähr die Achsenneigung des Herzbildes in den zwei senkrechten von uns angewandten Projektionen dar. Trotzdem die morphologische Genauigkeit des Winkels β manchem Vorbehalt ausgesetzt ist, so hat die Erfahrung uns gelehrt, daß diese Winkel für die zahlenmäßige Auswertung der Herzlage ziemlich geeignet sind. Sie sind bei Gesunden nicht nur von den drei linearen Hauptmessungen, wie schon gesagt, unabhängig, sondern auch vom dreidimensionalen Herzwert. Tatsächlich ist der Korrelationskoeffizient zwischen unserem Herzwert und dem Winkel α bei 150 Gesunden jugendlichen Alters $r = 0,101 \pm 0,055$ und zwischen dem Herzwert und dem Winkel β , $r = 0,077 \pm 0,056$ (BENEDETTI). Diese Winkel sind auch von unseren beiden Zahlenverhältnissen, auf deren Grund wir die Herzform beurteilen, unabhängig. Der Korrelationskoeffizient zwischen α und dem Verhältnis L-Br ist in der Tat $r = - 0,116 \pm 0,038$ und

zwischen β und dem Verhältnis T-Br $r = 0,121 \pm 0,054$ (BENEDETTI). Diese Angaben sind für die morphologische Bedeutung von α und β wichtig.

Die mittleren Normalwerte und die stetige Abweichung von α und β sind in der Tabelle 2 wiedergegeben. Es läßt sich somit in jedem Erwachsenen die Herzlage leicht auswerten, indem man die individuelle Abweichung von α und β auf Grund der stetigen Abweichung berechnet. Die Berechnung der Prozentabweichung ist in diesem Fall nicht notwendig.

Was die Klassifizierung der einzelnen Fälle anbetrifft, betrachten wir die Werte von α und β , die im Normalkreis VIOLAS inbegriffen sind, als normal, d. h. die Werte von α zwischen 46° und 49° für das männliche bzw. zwischen $48^\circ 30'$ und $51^\circ 30'$ für das weibliche Geschlecht, und die Werte von β zwischen 43° und 46° bzw. $45^\circ 30'$ und $48^\circ 30'$. Alle individuellen Abweichungen von α und β , die innerhalb dieser Spielräume nicht enthalten sind, sind über bzw. unter der Norm zu betrachten. Somit kann man bei einem bestimmten Individuum folgende Kombinationen von α - und β -Werten erhalten:

- a) sowohl α als β sind normal (Herz regelmäßig geneigt);
- b) sowohl α als β überschreiten den Normalkreis (horizontale Herzlage oder Streckherz) bzw. unter demselben sind (vertikale Herzlage oder Steilherz);
- c) α und β sind ungleichwertig, weil das eine unter der Norm, das andere über, oder weil das eine unter (oder über) der Norm, das andere normal ist.

	Männer	Frauen
Vertikales Herz . . .	18,0%	19,3%
Intermediäres Herz . .	58,5%	62,7%
Horizontales Herz . .	23,3%	18,0%

Bezeichnen wir nun als *intermediär* die Herzlage bei allen Fällen, die den obigen Einteilungen *a* und *c* angehören, und als *Vertikal-* bzw. *Horizontallage* die der Herzen, welche in der Einteilung *b* sich befinden, ergibt sich mit dieser

Klassifizierung bei 150 gesunden 19—25 Jahre alten Männern (BENEDETTI) bzw. bei 150 gesunden altersgleichen Frauen (SABENA) die obige prozentuale Verteilungstafel.

II. Die morphologische Auswertung des Herzens mittels der Inspektion.

Die metrische Auswertung des Herzens umfaßt nur eine kleine Zahl von Merkmalen, gewählt unter denen, die vom klinisch-morphologischen und Genauigkeitsstandpunkte die größte Zuverlässigkeit darbieten. Infolgedessen entgeht eine große Anzahl von Merkmalen, die wir sonst gewöhnlich bei verschiedenen Projektionen auf dem Röntgenshirm mit einem Blick wahrnehmen, unseren Messungen vollständig; diese Merkmale aber, ihrer Wichtigkeit wegen, dürfen nicht vernachlässigt werden. In der alltäglichen Praxis werden sie mittels einfacher Inspektion auf Grund der persönlichen Erfahrung des Untersuchers gewertet, und deswegen sind die gewonnenen Resultate allen den Fehlern ausgesetzt, die aus einem rein intuitiven Verfahren herkommen. Trotzdem können wir auf diesen Teil unserer Untersuchung keinesfalls verzichten, und daher muß die kardiometrische Forschung in jedem Falle durch die Inspektionsforschung ergänzt werden. Letztere muß ihrerseits so weit als möglich objektiv gemacht werden, und unser Hauptzweck ist es eben, diese Objektivität am besten zu erreichen.

Es würde uns zu weit führen, wenn wir hier alles das zusammenfassen möchten, was auf dem Gebiete der inspektiven Herzforschung mittels der Röntgenstrahlen bisher geleistet wurde: wir verweisen deshalb auf die Lehrbücher der klinischen Röntgendiagnostik und speziell der Herzröntgenologie. Erwähnen möchten wir nur, daß, soweit wir feststellen konnten, ist ein rationeller Versuch, dieses reiche Gebiet sozusagen organisch zu disziplinieren, nie gemacht worden. Nicht einmal die Hauptrichtlinien in der Inspektionsauswertung des Herzens werden in der Literatur genau angegeben. Diese Aufgabe ist bis heute allzu sehr der Willkür des Beobachters überlassen worden, so daß eine strenge Auswertung der Untersuchungsergebnisse auf statistischer Basis bei gesamten Individuengruppen unmöglich ist. Folglich können die Ergebnisse verschiedener Autoren nicht genug untereinander verglichen und geprüft werden.

Nur sollen die neuesten Arbeiten von KUDISCH, die sehr wertvoll, wenn auch einseitig sind, erwähnt werden. Die funktionell-dynamische Methodik dieses Forschers besteht hauptsächlich in der Aufstellung einiger Kriterien, die den Zweck haben, die drei Typen der Herzkammvergrößerung zu unterscheiden: 1. Erweiterung der Ausflußbahn; 2. Erweiterung der Aus- und Einflußbahn beim Vorherrschen der ersteren; 3. Erweiterung der Aus- und Einflußbahn beim Vorherrschen der letzteren. Verfasser fügt noch ein wertvolles Schema der Klassifizierung von Herzpulsationen am Röntgenschirm hinzu.

Damit die Inspektionsforschung des Herzens erfolgreiche Ergebnisse und systematische Anwendung an Patientengruppen (Herzgesunde und -Kranke) zeitigen soll, muß sie unseres Erachtens folgenden zwei Hauptbedingungen gerecht werden:

a) es muß ein einziges für alle inspektiven Merkmale quantitatives Auswertungsschema ausgearbeitet werden, das womöglich dem von uns schon angeführten Auswertungsschema für die metrischen Merkmale entsprechen soll;

b) es muß ein Verzeichnis von jenen besonders wichtigen Merkmalen aufgestellt werden, die ausnahmslos nach einer vorher bestimmten Reihe in allen zu untersuchenden Personen auszuwerten sind.

a) Auswertungsschema der inspektiven morphologischen Merkmale des Herzens.

Wir haben in die Herzröntgenologie das von VIOLA erdachte Schema zum Zweck der Auswertung der äußeren morphologischen Merkmale des Körpers eingeführt. Dieses Schema hat schon auf dem Gebiete der konstitutionellen, Sport- und Militärmedizin wesentliche Resultate erreicht.

Für jedes Merkmal, das im untenstehenden Verzeichnis angeführt ist, muß eine Skala mentaler Auswertung, die fünf große Klassen umfaßt, geschaffen werden, wobei jede Klasse einem gewissen Intensitätsgrad eines jeden zu untersuchenden Merkmals entspricht. Die Skala umfaßt zwei positive und zwei negative Klassen, außerdem eine zentrale Klasse, die durch Null ausgedrückt ist und der alle die Fälle zugerechnet werden müssen, in denen, nach dem Urteil des Untersuchers, das betreffende Merkmal einen fast der Norm entsprechenden Intensitätsgrad erreicht hat, d. h. einen solchen, welcher mit größter Häufigkeit in der gesunden Bevölkerung beobachtet wird (sog. dichtester Wert). Den beiden Klassen, die an die zentrale Klasse grenzen und die mit den Zeichen

+ und — versehen sind (paranormale Klassen, obere bzw. untere, oder Klasse +1 bzw. —1) gehören alle die Fälle, die eine Intensität des betreffenden Merkmales etwas höher bzw. niedriger als die Norm aufweisen. Den beiden von der zentralen entfernteren Klassen, die durch ++ bzw. — (Klassen +2 bzw. —2) gekennzeichnet sind, gehören schließlich die Fälle von größerer Normüberschreitung bzw. -unterschreitung, d. h. jene, die durch die Intensität des betreffenden Merkmales stärker von der Norm abweichen, bis sie die höchsten bzw. die niedrigsten Werte erreichen, die noch im Bereiche der Gesunden zu begegnen sind. Somit ergibt unsere Skala folgendes Bild:

Klasse —2: ausgesprochene negative Abweichungen (— —).

Klasse —1: mäßige oder paranormale negative Abweichungen (—).

Klasse 0: normale oder fast normale Werte (0).

Klasse +1: mäßige oder paranormale positive Abweichungen (+).

Klasse +2: ausgesprochene positive Abweichungen (+ +).

Es versteht sich von selbst, daß dieser Skala, die derjenigen auf der Tabelle I ähnlich geschaffen ist, individuelle quantitative Abweichungen eines jeden Merkmales zugrunde liegen, die in der gesunden Bevölkerung angetroffen werden. Die beiden Extreme der Skala bleiben natürlich offen, so daß man andere Klassen (+++ bzw. — — — usw.) hinzufügen kann, um die noch größeren individuellen Abweichungen, wie sie sich z. B. in krankhaften Zuständen kundgeben können, umzufassen.

Will man eine gewisse Reihe von Fällen durch diese Skala untersuchen, so bezeichnet man für jedes Merkmal und jede Klasse die betreffende Personenzahl und man errechnet die entsprechende prozentuale Häufigkeit. So erhält man ein genaues Bild der Verteilung von untersuchten Personen und man ist in der Lage, die entsprechenden Diagramme jedes Merkmals auszubauen.

Unsere Forschungen, denen über 1200 mit diesem Verfahren systematisch untersuchte gesunde Personen zugrunde liegen, haben gezeigt, daß die Verteilung der Fälle so gut wie fast der normalen symmetrischen Verteilungskurve von GAUSS nahesteht: und zwar, daß die größte Zahl der Fälle für jedes untersuchte Merkmal der Zentralklasse zukommt; daß die beiden paranormalen Klassen eine kleinere Anzahl von Fällen enthalten und untereinander fast gleich sind; daß ferner, in den extremen Klassen (+2 und —2) die Häufigkeiten noch kleiner werden und daß man nur ausnahmsweise unter den Gesunden Fälle sieht, die die Grenzen dieser Extremklassen überschreiten. Untersucht man dagegen Gruppen von Herzkranken, so erhält man begreiflicherweise mehr oder weniger veränderte und asymmetrische Verteilungen in verschiedener Weise, je nach der Art und der Schwere der Krankheit der untersuchten Patienten.

b) Verzeichnis der wichtigsten morphologischen Inspektionsmerkmale des Herzens.

Es ist wichtig vorauszusetzen, daß die inspektive Auswertung gleichen Schritt mit der metrischen halten muß und daß die unten erwähnten Merkmale nicht im absoluten Sinne, sondern immer in bezug auf die Gesamtgröße des entsprechenden Orthodiagramms zu deuten sind. In jedem einzelnen Merkmal soll die obenerwähnte Skala angewandt werden. Diese Merkmale sind folgende:

A. Auf dem Herzbild bei d.-v. Strahlengang:

1. Die Längsentwicklung des r. unteren Bogens;
2. der Vorwölbungsgrad dieses Bogens;
3. die der r. Herzkammer fast entsprechende Flächenweite;
4. die Längsentwicklung des l. mittleren Bogens, die nach seiner Gesamtheit, eventuell nach den beiden ihn oft bildenden Teilen zu beurteilen ist;
5. die Gestaltung desselben mittleren Bogens (mehr oder weniger eingezogen, flach oder vorgewölbt);
6. die Form der Herzspitzengegend (mehr oder weniger spitzbogig, kugelig oder mittelmäßig);
7. die Situation des Punktes S' im Verhältnis zur l. Zwerchfellkuppe und
8. im Verhältnis zur lateralen Thoraxwand;
9. die Längsentwicklung des l. unteren Bogens;
10. der Konvexitätsgrad desselben Bogens (beide letzteren Inspektionsmerkmale müssen mit den Befunden der metrischen Auswertung der l. Bogensehne und des Quotienten $Bh : Bs$ verglichen werden).

B. Auf dem Herzbild bei frontalem Strahlengang:

11. Der Annäherungsgrad des Ventralrandes der Herzfigur zum inneren Sternalrand;
12. die Längsentwicklung des oberen Dorsalbogens;
13. der Konvexitätsgrad desselben Bogens;
14. die Längsentwicklung des unteren Dorsalbogens und des diaphragmatischen Teils des Herzumrisses;
15. der Konvexitätsgrad des unteren Dorsalbogens und des diaphragmatischen Teils.

Dieselbe Skala soll auch zur Auswertung der Pulsationen von den sämtlichen Herzrandteilen in verschiedenen Projektionen herangezogen werden; außerdem soll die Ausbreitung der Pulsationen in bezug auf Länge und Weite und ihre Geschwindigkeit ermittelt werden. Wir haben das Schema von KUDISCH, welcher die folgenden Pulsationstypen unterscheidet, angewandt: a) weite und rasche Pulsationen, b) weite und langsame, c) kleine und rasche, d) kleine und langsame.

Diesem Verzeichnis der Hauptmerkmale des Herzens kann der Untersucher jedes andere in einzelnen Fällen erforderliche Merkmal beifügen, und er wird selbstverständlich auch alle anderen Befunde, die sich gewöhnlich auf das Röntgenbild des Thorax bei den zwei Haupt- und den Zwischenprojektionen beziehen, berücksichtigen müssen.

Ich halte es für überflüssig, die Bedeutung der morphologischen Merkmale, die im obenerwähnten Verzeichnis aufgezählt sind, im Vergleich zu den metrischen Merkmalen zu schildern. Sowohl die ersten wie auch die letzten sind unentbehrlich und ergänzen sich einander. Tatsächlich geben uns die Linienmaße, die Herzfläche und der Herzwert über die Gesamtgröße des Organs Aufschluß, während die kardiosomatischen Verhältnisse seine relative Größe ergeben, die beiden Verhältnisse L-Br und T-Br seine Form im allgemeinen und die Winkel α und β seine Neigung. Doch besagen uns alle diese metrischen Merkmale darüber gar nichts, ob eine eventuelle Herzvergrößerung auf die Erweiterung dieser oder jener Herzhöhle zurückzuführen sei.

Es ist genug, einen Blick auf das schematische Bild der Herzfigur in den zwei orthogonalen Projektionen zu machen, um sich zu überzeugen, daß die Zunahme von L, bzw. von Br, sowohl durch die Vergrößerung des r. Vorhofes, wie auch der r. oder der l. Herzkammer entstehen kann und daß die Zunahme von T ebenso auf die Vergrößerung der r. oder der l. Herzkammer, schließlich des l. Vorhofes zurückzuführen ist. Wohl wurden, wie wir schon gesehen haben, von manchen Autoren einige Maße zur numerischen Größenbezeichnung verschiedener Herzteile vorgeschlagen, doch sind alle diese Maße, wie schon gezeigt, nicht stichhaltig, da ihre Anhaltspunkte unsicher sind und keiner anatomisch festgesetzten Stelle des Herzbildumrisses genau entsprechen. Folglich haben wir beschlossen, von allen diesen Maßen Abstand zu nehmen. Nur die Sehne und die Bogenhöhe der l. Herzkammer stellen ziemlich genaue Maße dar; hauptsächlich erweist sich, unserer Erfahrung nach, die Bestimmung des Quotienten $Bh : Bs$ als nützlich, da er den Konvexitätsgrad des unteren l. Bogens ausdrückt und somit zahlenmäßig, also in objektiver Form, das intuitive Urteil über die Bogengestaltung dieses Herzprofileiles, das jeder von uns bei der Abschätzung „nach Augenmaß“ in seinem Sinne formuliert, mit großem Vorteil ersetzen kann. Für die Beurteilung aller anderen Herzkavitäten, sowie der l. Herzkammer in der Sagittalebene, können wir nun die von manchen Autoren vorgeschlagenen Maße nicht annehmen, folglich ist es unerlässlich, die inspektive Forschung heranzuziehen und die Abweichungen, die den Vergrößerungen der *einzelnen Herzhöhlen* in verschiedenen Teilen des Herzschatteumrisses bei d.-v. bzw. frontalem Strahlengang vorkommen, intuitiv zu bewerten.

Die inspektive Auswertung zieht ihrerseits von der metrischen großen Nutzen, denn es ist klar, daß, um einer bestimmten Abweichung im Herzbildumrisse bei einem Individuum die richtige Bedeutung zu verleihen, ist es sehr wichtig, die Totalgröße des Herzens dieses Individuums zu kennen.

Was die Deutung der einzelnen inspektiven Merkmale unseres Verzeichnisses anbetrifft, so verweisen wir noch einmal auf die Lehrbücher der Herzröntgenologie. Hier wollen wir nur kurz die zwei Segmente des Herzumrisses erwähnen, die etwas schwieriger zu deuten sind und zum Teil Gegenstand von Erörterungen verschiedener Autoren bilden. Es sind der l. mittlere Bogen und der untere Dorsalbogen.

Der l. mittlere Bogen zerfällt, laut mancher Autoren (ASSMANN, UHLENBRUCK) in zwei deutliche Teile (2. und 3. l. Bogen), wobei unter physiologischen Bedingungen der obere Teil von der A. pulmonalis, die auf dem Röntgenshirm durch ihre expansive systolische Pulsationen (Austreibungsperiode der Herzsystole) erkennbar ist, gebildet ist, während der untere, der bedeutend kleiner, praktisch meistens unbeweglich und öfters auf dem Röntgenshirm undeutlich erscheint, durch das l. Herzohr, das in dieser Stelle randbildend wird, gebildet ist. Aber schon bei Gesunden ist der l. mittlere Bogen der Teil des Herzumrisses, der in seiner Länge und Gestalt die größte individuelle Variabilität aufweist. In einigen Fällen ist dieser Segment relativ kurz und außen konkav, in anderen relativ lang, in seinem oberen Teil mäßig konvex, im unteren mäßig konkav; in anderen wieder ist er sehr lang und konvex, so daß er das Bild des Mitralstenoseherzens vortäuschen kann. Nach MEYER-BORSTEL, MISSKE und

SCHÖNE und nach unseren Erfahrungen kommt letztes Bild in Fällen von Hyperthyreoidismus, wie auch bei Gesunden und eventuell auch bei Sportlern vor (KRAUS, EBERT und STÜRZ, RÖSLER, BENEDETTI und BOLLINI) und ist in seiner Bedeutung vielfach bestritten worden.

Während man eine Zeitlang annahm, daß diese Form von einer bestimmten Erweiterung des l. Vorhofs abhängig sei (OTTEN), vertreten heute einige Autoren den Standpunkt, daß sie als Zeichen der Vergrößerung der r. Herzkammer mit nachfolgender Drehung des Herzens nach hinten, oben und links anzusehen ist (ASSMANN, MEYER-BORSTEL), während andere in ihr den Ausdruck einer Konstitutionsanomalie erblicken wollen (J. BAUER, BORAK, MISSKE und SCHÖNE). Abgesehen von den Fällen der extrakardial bedingten Pseudokonfiguration des Herzens (LÖFFLER), glauben wir auf Grund unserer Beobachtungen annehmen zu können, daß dieses Aussehen einmal als Zeichen der beginnenden Vergrößerung der r. Herzkammer (eventuelle sog. tonogene Erweiterung nach PENDE) angesehen werden kann; in anderen Fällen es aber auf die Hypotonie der A. pulmonalis und des unten liegenden Infundibulum zurückzuführen ist. Das könnte hauptsächlich für jene Fälle zutreffen, in denen die sog. pseudo-mitralisierte Form des mittleren l. Bogens nicht konstant ist, sondern in einem bestimmten Individuum bald vorhanden, bald vermißt wird. In diesen Fällen ist die obenerwähnte Abweichung des l. mittleren Bogens mit weiten und lebhaften Pulsationen vergesellschaftet, so daß der Begriff der kardio-vasalen Hypotonie stichhaltiger wird, und dabei noch in größerem Maße, wenn es sich um Hyperthyreoidie handelt, in der, wie bekannt, eine ausgesprochene Instabilität des Herz- und Gefäßtonus wahrgenommen wird.

In pathologischen Zuständen steigert die individuelle Variabilität des mittleren l. Bogens außerordentlich. Letzterer kann kurz und auch fast unsichtbar erscheinen, falls eine Erweiterung der Aorta zugegen ist, sowie auch in Fällen einer isolierten oder vorherrschenden Vergrößerung der l. Herzkammer, die mit einer Verschiebung des Punktes S in die Höhe einhergeht. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß in letzteren Fällen die Verkürzung, eventuell das Verschwinden des mittleren l. Bogens, wenigstens zum Teil, einer gewissen Drehung des Herzens von links nach rechts zuzuschreiben ist, so daß die l. Herzkammer aufwärts durch eine über die Norm verlaufende Strecke randbildend wird. In anderen Fällen wird der Mittelbogen verlängert und zugleich wird er links-konvex, wie es bei abnormen Erweiterungen der A. pulmonalis der Fall ist, und zwar kann hier die Ursache als erworben oder angeboren, organisch oder funktionell bedingt sein (s. ASSMANN). Infolge der Vergrößerung der r. Herzkammer (Erweiterung der Ausflußbahn), die, wie es ASSMANN klar bewiesen hat, auch auf dem l. Herzumriss randbildend wird, kann es bei diesen Fällen zu einer Außenverschiebung des l. Herzhofs kommen. Doch gibt es Fälle von Mitralstenose mit einer derart abnormen Vergrößerung des l. Vorhofs, daß dieser selbst randbildend wird und bei d.-v. Strahlengang einen mehr oder weniger erheblichen Teil des l. Herzschatteumrisses bildet.

Die Deutung des dorsalen Herzumrisses bei frontalem Strahlengang ist viel strittiger. Wie schon erwähnt, unterscheiden wir zwischen einem oberen und einem unteren Segment: das erste ist gewöhnlich bei Gesunden länger als das zweite und ist durch den Umriß des l. Vorhofs gebildet (oberer Dorsalbogen);

der zweite dagegen ist von der 1. Herzkammer (unterer Dorsalbogen) gebildet und setzt sich ohne sichtbare Grenze mit dem diaphragmatischen Teil des Herzurisses fort. Das trifft den Anschauungen verschiedener Autoren zu (ATTINGER, LAURELL, PALMIERI, ROESLER); dagegen meinen ASSMANN und GÄBERT, daß der Dorsalumriß des Herzbildes bei dieser Projektion fast gänzlich vom 1. Herzvorhof gebildet sei, während die 1. Herzkammer, infolge der Überdeckung durch den unteren Hohlvenenschatten, gar keine Randbildung aufweist. Dieser Schlußfolgerung liegen hauptsächlich die anatomischen Untersuchungen von STOERCK und GÄBERT zugrunde, die nach Eröffnung des Thorax einer mit dem Gesicht nach abwärts gelegenen Leiche, mittels Entfernung des zwischen dem III. und X. Brustwirbel liegenden costo-vertebralen Wandteiles feststellen konnten, daß die dorsale Herzfläche, die unten vom Zwerchfell und oben vom r. Ast der A. pulmonalis und der Tracheagabelung begrenzt ist, in der Mittellinie tatsächlich größtenteils vom 1. Herzhorn gebildet, während die 1. Herzkammer dabei fast nicht beteiligt ist.

Aber gegen diese Schlußfolgerung ist einzuwenden, daß die topographische Lage des Herzens bei der Leiche in der obenerwähnten Lage bei offenem Thorax von der am Lebenden in aufrechter Stellung ganz verschieden ist, und dies vor allem deshalb, weil der Zwerchfellstand der Leiche noch höher ist als jener am Lebenden bei stärkster Ausatmung (FUSARI und BRUNI). Es versteht sich also von selbst, wie auch wir durch die Nachprüfung der STOERCKschen Untersuchungen feststellen konnten, daß je mehr sich das Diaphragma hinaufhebt, um so kleiner die Mitbeteiligung der 1. Herzkammer an der Bildung der Dorsalfläche des Herzens ist. In demselben Sinne übt auch die geringe Blutmenge in der Herzkammer, bei der Leiche im Gegensatz zur starken Blutfüllung des 1. Vorhofs, einen nicht unbeträchtlichen Einfluß aus, ebenso wie die Verlagerung des Herzens nach vorn, die durch die eigentümliche Lage der Leiche bedingt ist. GIACOMINI konnte tatsächlich den Beweis erbringen, daß das Leichenherz im Verhältnis zur Körperlage eine hochgradige passive Beweglichkeit besitzt. Andererseits zeigen die alten, aber grundlegenden Untersuchungen dieses Anatikers, die an gefrorener Leiche ausgeführt wurden, daß die 1. Herzkammer unmittelbar links von der Mittellinie derart hoch zu liegen kommt, daß sie die Horizontalebene, welche den Dornfortsatz des VI. und mitunter auch den des V. Wirbels durchschneidet, erreichen und überschreiten kann. Außerdem konnte man aus den schönen Abbildungen GIACOMINIs ersehen, daß an der Höhe des Dornfortsatzes des VI. Brustwirbels, unmittelbar links an die Mittellinie des Körpers, die 1. Herzklammer ziemlich rückwärts und zwar gegen die Wirbelsäule neigt, so daß es nicht unwahrscheinlich ist, daß diese Herzkammer auf dem Dorsalumrisse des Herzens bei frontaler Strahlenrichtung im Stehen meistens zum Vorschein kommt. Tatsächlich besteht dieser Herzrand auf dem Röntgensschirm nicht ausschließlich aus den anatomischen Teilen, die sich genau in der Sagittal- oder Mittelebene des Körpers befinden, sondern aus allen jenen Herzteilen, die sich zwischen dem Zwerchfell und der Tracheagabelung befinden und in den retrokardialen Raum HOLZKNECHTS hineinragen.

Wir sind also der Ansicht, daß unter physiologischen Bedingungen die 1. Herzkammer einen gewissen Teil des Dorsalprofils des Herzens (unterer Dorsalbogen) bildet, wie wohl dieser Teil in seiner Ausdehnung von einem Individuum zum anderen bedeutend variieren kann. Unsere Ausführungen

werden auch durch das Verhalten der Pulsationen am Röntgensschirm bestätigt, weil man in den meisten Fällen bei Gesunden beobachten kann, daß der untere Dorsalbogen bei jeder Systole eine plötzliche konzentrische Einziehung aufweist. Nach ASSMANN und GÄBERT sollten diese systolischen Einziehungen vom Vorhof herrühren, dem sie von der unterliegenden Herzkammer übergeleitet würden, doch bleibt in diesem Falle die Frage offen, weshalb es bei jeder Systole zu einer Herabsetzung des Vorhofvolumens kommt, während es doch bekannt ist, daß in der Ausflußphase der ventrikulären Systole der Vorhof hingegen größer wird.

Andererseits bestätigen die neuesten röntgenanatomischen Untersuchungen von LAUBRY, COTTENOT, ROUTIER und HEIM DE BALSAC, die an unsezierten Leichen mittels Injektion von Kontrastmitteln in verschiedene Herzkavitäten ausgeführt wurden, daß der hintere Herzschattenumriß beim frontalen Strahlengang unten von der l. Herzkammer gebildet wird.

Ich schließe nun diesen Abschnitt mit der Zusammenfassung aller inspektiven Merkmale unseres Verzeichnisses, indem ich ihre Bedeutung in bezug auf die Vergrößerung der einzelnen Herzteile hervorhebe.

A. Als Zeichen der Vergrößerung der l. Herzkammer sind anzusehen: a) Bei d.-v. Strahlengang: 1. die Zunahme der l. Bogensehne und des Quotienten $B_h : B_s$; 2. die kugelige Form der Herzspitzengegend und 3. die Verschiebung nach unten des Punktes S' (nach KIRCH, wahrscheinliche vorwiegende Erweiterung bzw. Hypertrophie der Ausflußbahn); b) bei frontalem Strahlengang: die Verlängerung und die Vorwölbung des unteren Dorsalbogens gegen die Wirbelsäule, sowie des diaphragmatischen Teils des Herzumrisses (vorwiegende Erweiterung der Einflußbahn).

B. Als Zeichen der Vergrößerung der r. Herzkammer sind anzusehen: a) Bei d.-v. Strahlengang: 1. die Verlängerung und die äußere Vorwölbung des l. mittleren Bogens, die zufolge der Erweiterung der A. pulmonalis, der Außenverschiebung des l. Herzohrs oder auch infolge des Auftretens des Infundibulums auf dem l. Rand des Herzschattens entstehen kann; 2. die spitzbogige Gestaltung der Herzspitzengegend; 3. die äußere Verschiebung des Punktes S' ; 4. die äußere Verschiebung des r. Randes und eventuell auch 5. Auftreten der r. Herzkammer auf demselben Rand; 6. die transversale Erweiterung des Orthodiagramms bei d.-v. Projektion; B. beim frontalen Strahlengang: 1. die Vorwölbung des 2. und 3. Ventralbogens infolge der Erweiterung der A. pulmonalis bzw. des Infundibulums und des unterliegenden Teiles der r. Herzkammer; 2. die nachfolgende Verkleinerung des retrosternalen Raums und auch 3. die stärkere Annäherung des Herzrandes zum Brustbein.

C. Als Zeichen der Vergrößerung des r. Herzvorhofes sind anzusehen: die äußere Verschiebung, die Verlängerung und Vorwölbung des r. Bogens des Herzumrisses bei der d.-v. Projektion.

D. Als Zeichen der Vergrößerung des l. Herzvorhofes sind anzusehen: a) Beim frontalen Strahlengang: die Verlängerung des oberen Dorsalbogens und seine stärkere Rückwölbung im HOLZKNECHTSchen Raum; b) bei der d.-v. Projektion: das Auftreten desselben l. Herzvorhofes auf dem rechten Rand, eventuell auch auf dem linken Rand des Herzschattens.

III. Einige Anweisungen über die Ergebnisse der morphologischen Auswertung des Herzens.

1. Die individuelle Variabilität des Herzens bei Gesunden und ihre Hauptgesetze.

Die individuelle Variabilität des gesamten morphologischen Herzbildes (Größe, Form, Lage) bei Gesunden gehört vollständig dem Gebiete der individuellen Konstitution, die nach der italienischen Schule (DE GIOVANNI, VIOLA, PENDE) als „Phänotypus“ aufgefaßt werden muß, an. Schon seit vielen Jahren hatten BENEKE in Deutschland und DE GIOVANNI in Italien, bzw. an den Leichen und am Lebenden feststellen können, daß verschiedenen Körperbautypen bestimmte morphologische Herztypen entsprechen, wie die nachfolgenden Untersuchungen an der Leiche (MESSADAGLIA, CASTALDI) und die allgemeine klinische Erfahrung vollauf bestätigt haben. Aber die Untersuchungen, die in dieser Richtung bisher geführt waren, sind ziemlich spärlich, da sich leider unter den Autoren noch nicht genau die Überzeugung geltend gemacht hat, daß auf dem Gebiete der individuellen Konstitutionsforschung die bloßen Eindrücke nicht ausreichen, sondern es ist eine feste Grundlage nötig, die auf Maßen und Zahlen ausgebaut sei.

Während ich in bezug auf das Wachstumsalter auf die neuesten Veröffentlichungen von O. KIRSCH, v. BERNUTH, F. SCHIASSI, CIGNOLINI, GABRIELLI, GIANNELLI und die älteren Arbeiten von BACCICHETTI verweise, so möchte ich für die Erwachsenen die Untersuchungen von BRUGSCH betreffs seines Indexes Herzvolumen: Rumpfvolumen, wie auch die Forschungen von I. S. HIRSCH, ROSSI und PERONA, MANARA, CIGNOLINI, DALLA VOLTA, TREADGOLD und BURTON erwähnen.

I. S. HIRSCH hat die Klassifikation von W. MILLS angewandt, wonach auf Grund der Morphologie der inneren Organe, die in bezug auf den äußeren Habitus röntgenologisch untersucht wurden, der hypersthenische, mesosthenische, hyposthenische und asthenische Typen unterschieden werden. Der genannte Forscher hat für jeden Typus die Mittelwerte der orthodiagraphischen Hauptmaße des Herzens berechnet und hat wesentliche Unterschiede zwischen einem und anderem Typus festgestellt. Er hat auch neue Herzmaße, und zwar den Radius des r. Vorhof- und l. Ventrikelbogens eingeführt: diese Maße erreichen bei den Asthenikern die Höchstwerte (11,5 bzw. 8,3 cm), bei den Hypersthenikern die niedrigsten (7,0 bzw. 6,8 cm) und bei den anderen zwei Typen mittlere Werte. ROSSI hat bei 70 gesunden Erwachsenen, die nach der Methode von DE GIOVANNI und VIOLA klassifiziert werden, die Mittelwerte der linearen Maße und der Fläche des Herzens bei d.-v. Strahlengang bestimmt. Er gelangt zum Schluß, daß die Individuen vom mikrosplanchnischen Längstypus eine kleinere Herzfläche als die anderen meistens aufweisen, während die höheren Mittelwerte in megalosplanchnischen Breitentypen, und zwar bei denen mit dem Vorherrschen der Thorax- gegenüber der Abdomenentwicklung angetroffen werden. Auf Grund des sog. ventrikulären Quotienten hat ROSSI auch feststellen können, daß die Megalosplanchniker mit einer starken Abdomenentwicklung einen hohen Quotienten aufweisen, der nach dem Verfasser eine überwiegende Entwicklung der r. Herzkammer im Vergleich zur l. zeigen sollte. Ähnliche Resultate konnte PERONA erzielen, indem er mit derselben Methode das Herz von 70 gesunden Frauen im Alter zwischen 20 und 25 Jahren untersucht hat. ROSSI und PERONA

konnten auch durch ihre Untersuchungen an 5 und 10 Jahre alten Kindern den Schluß ziehen, daß die Herzen mit einer relativ kleinen Fläche und zur vertikalen Lage neigend Ausdruck von organischem Hyperevolutismus im Sinne VIOLAS seien, während eine relativ große Fläche mit hohem ventrikulären Quotienten und Neigung zur Horizontallage Ausdruck von Hypoevolutismus sei.

Seinerseits hat MANARA den Quotienten zwischen dem transversalen Herzdurchmesser und dem äußeren am Patienten direkt gemessenen Transversaldurchmesser des Thorax bei 120 über 20 Jahre alten Individuen berechnet und sie nach der allgemeinen Körpermorphologie eingeteilt. Es hat sich ergeben, daß in den Individuen vom normotypischen Habitus der Quotient individuelle Schwankungen zwischen 1,7 und 2,3, bei den Brachytypen zwischen 1,5 und 2,0 und bei den Longitypen zwischen 1,9 und 2,9 aufweist. DALLA VOLTA konnte in seinen Untersuchungen über die Korrelation zwischen dem Blutvolumen und Herzgröße (nach SALOTTI festgestellt) einen ausgesprochenen Parallelismus zwischen dem Herzvolumen und der totalen Körpergröße (somatischer Wert von VIOLA) finden. TREADGOLD und BURTON haben die individuellen Variationen zwischen dem transversalen Herzdurchmesser bei d.-v. Projektion in bezug auf das Verhältnis Gewicht : Körperlänge untersucht. Sie konnten feststellen, daß Individuen mit einem der Körperlänge gegenüber mangelhaften Gewicht einen kleinen transversalen Durchmesser aufzuweisen scheinen, während bei denjenigen, die der Körperlänge gegenüber ein höheres Gewicht aufweisen, ist die Tendenz umgekehrt.

Soweit mir bekannt ist, war ROESLER der einzige, der die individuellen Variationen der Herzdicke im Verhältnis zur Thoraxmorphologie in Betracht gezogen hat, wobei er feststellen konnte, daß zwischen der Herz- und Thoraxkonformation ein deutlicher Zusammenhang besteht.

Leider sind die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen untereinander nicht vergleichbar, da die Versuchsanordnung und die von verschiedenen Autoren geübten Methoden äußerst verschieden sind. Doch sind alle obenerwähnten Befunde, mit Ausnahme jener von ROESLER, nicht einwandfrei, weil sie sich nur auf die Herzmaße bei d.-v. Strahlengang stützen. Außerdem bedienen sich BRUGSCH, TREADGOLD und BURTON des am wenigsten geeigneten Herzmaßes, und zwar des Transversaldurchmessers. Andererseits wenden letztere Forscher zwecks Bestimmung des allgemeinen Körperbautypus einen Index an, der, wie wir schon anderswo gezeigt haben, äußerst unsicher ist (BENEDETTI). Eine andere wichtige Einwendung betrifft das Verfahren, das beim Vergleich zwischen den Angaben der Herzmorphologie und den der Körpermorphologie benutzt wird, weil, wie gesagt, die bloße Betrachtung der Mittelwerte einiger Klassen, denen verschiedene Häufigkeiten entsprechen, ein sehr unsicheres statistisches Verfahren ist.

Aus unseren Untersuchungen über die individuelle Variabilität des Herzens bei Gesunden, die an Gruppen von 300 oder wenigstens 150 Individuen desselben Geschlechts (Männer: BENEDETTI, BENEDETTI und BOLLINI; Frauen: SABENA) und desselben Alters (19—25 Jahre) nachgeforscht wurde, gehen vor allem die zwischen den beiden Geschlechtern vorhandenen Divergenzen hervor. Man vergleiche zu diesem Zweck die Mittelwerte der Tabelle 2, die die metrischen Hauptmerkmale des mittelnormalen Herzens beim Mann und Frau in den

erwähnten Altersgrenzen enthält. Zunächst ergibt sich, daß der Herzwert bei der Frau um fast $\frac{1}{4}$ kleiner als beim Mann ist (mittelnormaler Herzwert beim Manne 569,2 ccm, bei der Frau 422,6 ccm) und außerdem, daß die Hauptlinienmaße (L, Br, T) bei der Frau alle drei kleiner sind. Berechnet man die Prozentabweichungen dieser drei Maße des mittelnormalen Frauenherzens gegen das männliche mittelnormale Herz, so erhält man auf Grund der in die Tabelle 2 angeführten absoluten Zahlen, daß bei der Frau der Längsdurchmesser kleiner als beim Manne um 9,5% (d. h. $9,5_s$) ist, der Breitendurchmesser um 8% (8_s), der absolute Tiefendurchmesser um 11% (11_s).

Betrachten wir die Verhältnisse zwischen diesen Prozentabweichungen, so ergibt sich, daß das mittelnormale Frauenherz im Vergleich zum männlichen eine relative Defizienz von L und T aufweist, da $L - Br = -1,5_s$ und $T - Br = -2,7_s$, so daß das Frauenherz im Verhältnis zum männlichen etwas longitypisch ist. Was die Herzlage anbetrifft, zeigen die Mittelwerte der Winkel α und β , daß das Herz der Frau bei den beiden Projektionen mehr als beim Mann geneigt ist (Tabelle 2).

Was die relative Herzgröße anbelangt, so beweisen die Untersuchungen meines Mitarbeiters SABENA, daß der Herzwert, sowohl in bezug auf die äußeren anthropometrischen Werte der VIOLASCHEN Methode (Thorax-, Abdomen-, Rumpfwerte und somatischer Wert), als auch in bezug auf das Körpergewicht bei der Frau immer mangelhafter ist als beim Mann. Diese Tatsache ist beachtenswert, weil sie höchstwahrscheinlich einen der wichtigsten, wenn nicht den hauptsächlichsten Moment der minderen Leistungsfähigkeit der Frau im Vergleich zum Manne darstellt, und zwar sowohl in bezug auf die Höchstanstrengung, wie auch in bezug auf eine dauernde Arbeit.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das mittelnormale Herz der Frau im Vergleich zu dem des Mannes in demselben Alter: 1. im absoluten Sinne kleiner ist; 2. in bezug auf die Gesamtgröße des Skeletgerüsts (somatischer Wert), auf die dreidimensionale Thorax- und Abdomengröße und auf das Körpergewicht ebenfalls kleiner ist; 3. eine vielmehr longitypische Form besitzt und 4. gestreckter ist.

Bei anderen Untersuchungen haben wir unsere Gruppen von Gesunden männlichen und weiblichen Geschlechts auf Grund der Verteilungstabellen je nach den verschiedenen Herzmaßen und kardiosomatischen Verhältnissen geprüft. Wir konnten feststellen, daß man auf diese Weise Verteilungskurven erhalten kann, die der symmetrischen Normalkurve von GAUSS nahestehen, wengleich hier nicht selten eine Tendenz zur positiven Asymmetrie zum Vorschein kommt. Insgesamt zeigen unsere Resultate, daß die individuellen Abweichungen der absoluten und relativen Herzgröße nach dem Fehlergesetz von QUÉTELET-GAUSS zustande kommen, ähnlich wie es bei allen die individuelle Konstitution im Sinne VIOLASCHEN betreffenden Merkmale der Fall ist. Diesem Gesetz unterliegen auch die individuellen Abweichungen der Herzform, die auf Grund unserer beiden Verhältnisse (L—Br und T—Br) beurteilt ist.

Um ein Beispiel der von uns erhaltenen Verteilungskurve zu geben, führe ich die Diagramme an, die auf Grund des Herzwertes bei 251 gesunden Männern zwischen 19 und 25 Jahren (Abb. 10) bzw. bei 286 gesunden Frauen desselben Alters (Abb. 11) erhoben wurden. Die Abszisse zeigt die progressiven Zahlen des Herzwertes und die Ordinate die Prozenthäufigkeiten. Die ununterbrochene Linie zeigt die rohen Frequenzen, die punktierte dagegen die nach dem Verfahren von FRASSETTO umberechneten Frequenzen. Die beiden

Diagramme zeigen, daß die individuellen Abweichungen des Herzwertes sich mit großer Gesetzmäßigkeit verteilen, und zwar zwischen 375 ccm und 825 ccm bei den Männern, zwischen 275 und 625 ccm bei Frauen, indem der Kurvengipfel im ersten Falle (Abb. 10) 525 ccm (umberechnete Kurve nach 575 ccm), im zweiten Falle 425 ccm (Abb. 11) entspricht. Formähnliche Diagramme konnten für alle anderen vorher genannten metrischen Herzmerkmale hergestellt werden und die wurden meistens schon von BOLLINI publiziert (1933).

Ein genauerer Beweis der Unterordnung der Herzmaße dem QUÉTELET-GAUSSSchen Gesetz bei Gesunden kann man erbringen, wenn man für jedes metrische Merkmal die Zahl der individuellen Abweichungen, die in den Spielräumen

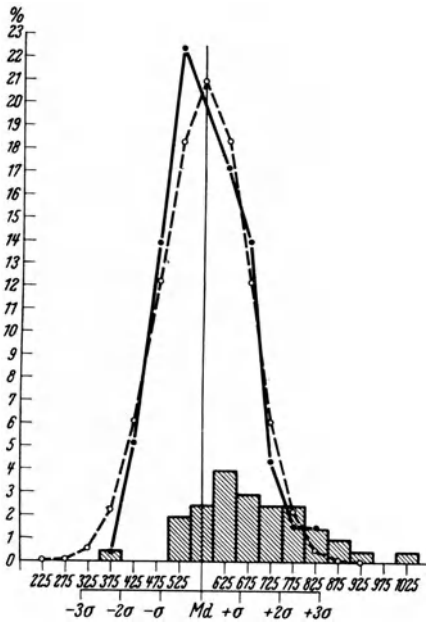


Abb. 10. Verteilungskurve nach dem Herzwert von 251 gesunden Männern 19–25 Jahre alt (gestrichene und fortlaufende Linien); zugleich Verteilungsdiagramm (gestrichene Säule) von 41 Athleten desselben Alters.

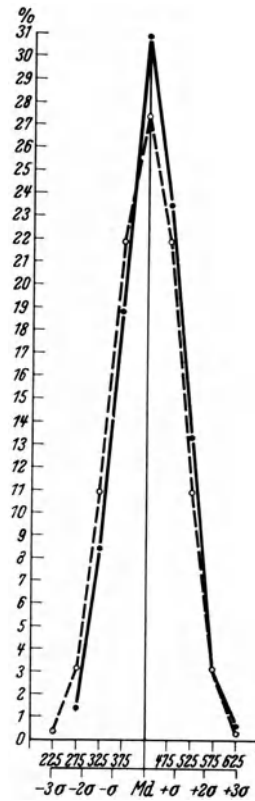


Abb. 11. Verteilungskurve nach dem Herzwert von 286 gesunden Frauen 19–25 Jahre alt.

$\pm \sigma$, $\pm 2 \sigma$, $\pm 3 \sigma$ enthalten sind, berechnet. Tatsächlich gewinnt man durch diese Kontrolle Prozentverhältnisse, die den Normalfrequenzen (bzw. 68,3%, 95,5%, 99,7%) ziemlich nahestehend sind.

Im Bereiche der Gesunden konnten wir außerdem die dreidimensionale Herzgröße einer Gruppe von 41 Athleten im Alter von 20–25 Jahren ermitteln und dabei eine Verteilung erhalten, die auf der Abb. 10 mittels der gestrichenen Säulen dargestellt ist. Aus diesem Diagramm ist zu entnehmen, daß bei den meisten obenerwähnten Athleten die Herzgröße übernormale Werte erreicht und nicht selten auch die Maximalgrenze der normalen Variabilität überschreitet. Tatsächlich erweist die Verteilung dieser Athleten, wie in der Abb. 10, eine ausgeprägte asymmetrische Form dem starken Überwiegen der positiven Abweichungen zufolge.

Wir haben später Untersuchungen angestellt, um festzustellen, welche Beziehungen bei Gesunden zwischen der absoluten Herzgröße, seiner Form und Lage bestehen und wir haben gezeigt, daß die Totalgröße des Herzens in seinen individuellen Abweichungen, sei es von der Form, wie auch von der Lage unabhängig ist. Zwischen der Form- und Herzlage gibt es dagegen eine gewisse Korrelation, so daß die longitypischen Herzen eine Tendenz zur Vertikallage und die brachytypischen zur Horizontallage aufweisen.

Das andere Gesetz, welches die individuelle Variabilität des Herzens beherrscht, besteht im sog. relativen Antagonismus zwischen der Herzgröße einerseits und bzw. Thorax-, Abdomen- und der Gesamtgröße andererseits. Tatsächlich, wenn wir unseren Herzwert in bezug auf die dreidimensionalen äußeren Werte VIOLAs (Thorax-, Rumpf- und somatischen Wert) betrachten, so bemerken wir, daß bei einer bestimmten Individuengruppe mit der Zunahme von einem Individuum zum anderen, der gesamten somatischen Maße, bzw. ihrer Hauptkomponenten, der Herzwert eine Abnahme aufweist. Es ergibt sich somit etwas Ähnliches dem, was wir bei der Beurteilung der relativen Größe des mittelnormalen Frauenherzens im Vergleich zum männlichen beobachtet haben. In dieser relativen Herzkleinheit ist vielleicht die Ursache oder wenigstens einer der Hauptfaktoren der geringen Leistungsfähigkeit, die oft bei den megalosomischen bzw. megalosplanchnischen Individuen beobachtet wird, zu suchen.

Wir haben auch die Gültigkeit des Korrelationsgesetzes zwischen der Herzform und dem Körperbautypus nachgewiesen, und zwar, daß das longitypische Herz dem Längskörpertypus und das brachytypische Herz dem Breitenkörpertypus von VIOLA anzuschließen neigt (Kongruenzgesetz zwischen Herz- und allgemeiner Körperform). Selbstverständlich bezieht sich das immer nur auf Gesunde.

Ein anderes Gesetz besteht schließlich in der Übereinstimmung zwischen der Herzlage und Körperhabitus: tatsächlich hat sich ergeben, daß die Längenektypie des Körpers die Tendenz aufweist, mit der Vertikalherzlage vergesellschaftet zu sein und, umgekehrt, die Breitenektypie mit der Horizontalherzlage.

Alle diese Gesetze, denen die individuelle Variabilität des Herzens unterliegt, wurden von uns objektiv nachgewiesen, und zwar einer strengen statistischen Berechnung folgend, wie wir in den früheren Arbeiten ausführlich bewiesen haben. Wir konnten tatsächlich die Gültigkeit eines jeden dieser Gesetze bewerten und auch die Grenzen bestimmen, innerhalb deren sie vorkommen. In der Tat erweisen diese Gesetze nur eine Tendenz, die bei der Allgemeinheit der Individuen vorkommt, aber keineswegs drücken sie eine absolute und konstante Funktion aus, die immer bei allen Individuen zum Vorschein kommt. Bei den einzelnen betrachteten Individuen, auch wenn sie klinisch vollkommen gesund sind, lassen sich jedoch nicht selten mehr oder weniger bedeutende Ausnahmen gegenüber den allgemeinen Gesetzen feststellen, und wir sind eben imstande, die Intensität jeder Ausnahme mittels unserer Methode genau zu messen. Darin liegt, unserer Meinung nach, das Hauptinteresse, welches unsere Methode bei Gesunden zu bieten vermag, da es bekannt ist, daß jede Art von morphologischen Disharmonien, sowie jede Inkongruenz und Mißverhältnisse verschiedener Teile unseres Organismus kann Quelle geringerer Leistungsfähigkeit und funktioneller Störungen, wie auch bestimmter abnormer Erkrankungsbereitschaften sein. Dies geht aus der klinischen Erfahrung hervor

und hauptsächlich aus den Arbeiten jener Autoren, die am meisten die morphologische Grundlage der Krankheitsveranlagungen des Menschen studiert haben, wie speziell in Italien DE GIOVANNI, VIOLA, CASTELLINO, PENDE.

Wenn wir nun die große Bedeutung der Kreislauffunktionen vom Standpunkte der funktionellen Leistung des gesamten Organismus und seines den äußeren Noxen gegenüber geleisteten Widerstandsgrades betrachten, so wird die praktische Nützlichkeit einer analytisch-synthetischen korrelativen Auswertung der absoluten und relativen Herzgröße, -lage und -form, wie wir mittels unserer Methode bei jedem Individuum feststellen können, augenscheinlich.

2. Die individuelle Variabilität des Herzens bei Kardiopatienten und ihre Auswertung mittels der stetigen Abweichung.

Aus unseren Untersuchungen an den Herzkranken geht hervor, daß alle metrischen Merkmale des Herzorthodiagramms eine viel größere individuelle Variabilität als bei den Gesunden aufweisen, was selbstverständlich mit der ausgesprochenen Neigung der Kardiopatienten überhaupt zur totalen Vergrößerung des Herzens bzw. seiner einzelnen Teile zusammenhängt. Nur einige Fälle bilden diesbezüglich eine Ausnahme, und zwar solche, in welchen bei vollkommener Anwesenheit von organischen Herzschädigungen typische Erscheinungen der Herzneurose zutage treten. Bei diesen gibt es oft ein Herz, das sowohl im absoluten Sinne als auch in bezug auf die gesamte Körpergröße ziemlich klein ist. Diese Fälle sprechen dafür, daß die Individuen mit kleinem und namentlich in der sternovertebralen Richtung wenig entwickeltem Herzen zur Herzneurose prädisponiert sind. Andererseits gibt es nicht selten Fälle, wo bei Individuen mit kleinen Herzen eine normale, mitunter auch übernormale funktionelle Leistung wahrgenommen wird, wie wir uns an der Hand einiger Beobachtungen bei Athleten überzeugen konnten (Abb. 10).

Aber wenn wir von den funktionellen Herzkrankheiten absehen und nur die organisch Herzleidenden in Betracht ziehen, so finden wir, daß bei ihnen die Herzmaße eine ausgesprochene Tendenz zur Überschreitung der oberen Grenze der normalen Variationskurve erweisen. Somit ergibt sich, daß unser Herzwert, der bei gesundem Manne das Maximum von 825 ccm und bei gesunder Frau von 625 ccm erreicht, bei den Herzkranken bedeutend höhere Werte, mitunter über 2 Liter, aufweist.

Betrachten wir im einzelnen die linearen Hauptmaße unseres dreidimensionalen Systems, so sieht man, daß bei Kardiopatienten alle drei sehr oft die Maximalwerte der Gesunden überschreiten, doch zeigen in dieser Hinsicht die drei Maße ein verschiedenes Verhalten. Das Maß, welches die stärksten positiven Abweichungen zu erreichen neigt, ist der Tiefendurchmesser (T), während die Variationsbreite des Längsdurchmessers (L) etwas kleiner und die des Breiten-durchmessers (Br) am kleinsten ist. Das heißt also, daß die drei Maße eine ungleiche Bedeutung in bezug auf die pathologischen Herzvergrößerungen aufweisen, und tatsächlich muß man dafür Rechnung tragen, daß während T immer die höchste Dicke des Herzens ausdrückt, die anderen zwei Durchmesser nicht immer den Maximaldurchmesser des Herzens in entsprechender Richtung darstellen, sondern nur in einem Teil der Fälle, und zwar L in den meisten und Br nur in einigen Fällen. Im allgemeinen findet man, daß in den patho-

logisch vergrößerten Herzen die Zunahme von T der Norm gegenüber größer ist als bei den anderen zwei Durchmesser. Zwischen den beiden letzten ist die Zunahme von L im allgemeinen höher als die von Br. Nur in einigen Fällen ist die positive Abweichung von Br gleich oder höher als die von L, und das kommt hauptsächlich in den Fällen einer außerordentlichen Herzvergrößerung (sog. Riesenherzen) vor, wenn das Herz durch eine große Blutmenge, die in seinen Höhlen anstaut, stark erweitert wird, so daß es in seiner Gesamtheit eine kugelige Form anzunehmen neigt.

Besondere Rücksicht verdient, unserer Meinung nach, die Anwendung der individuellen Auswertung mittels der stetigen Abweichung an die Herzmaße bei Kardiopatienten. Soweit wir wissen, waren wir die ersten, die diese Auswertung auf dem Gebiete der pathologischen Erscheinungen angewandt haben.

Es soll vor allem bemerkt werden, daß für die Auswertung des Herzens bei Kardiopatienten bedienen wir uns für jedes Maß des an Gesunden erhaltenen σ -Wertes, so daß die Abweichungen eines jeden Herzmaßes auf Grund der entsprechenden Normalverteilungskurve in einzelnen Patienten beurteilt werden können.

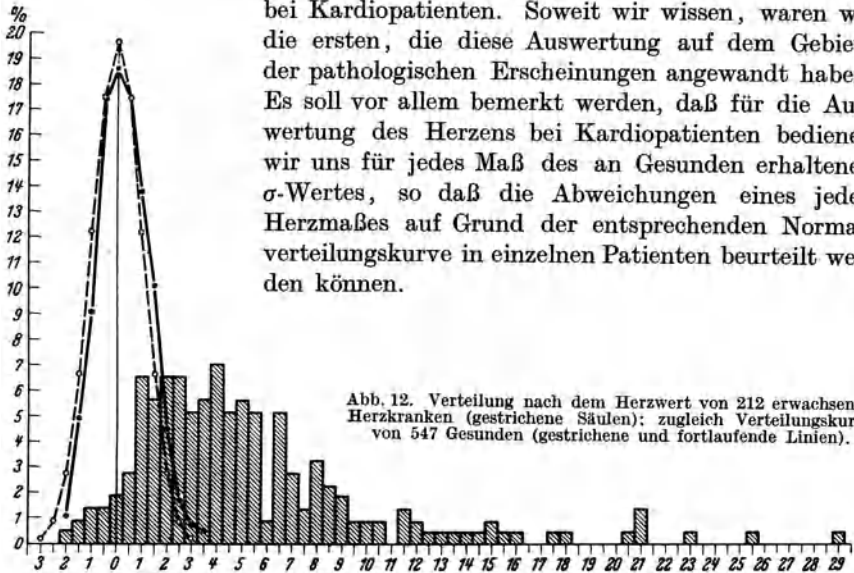


Abb. 12. Verteilung nach dem Herzwert von 212 erwachsenen Herzkranken (gestrichene Säulen): zugleich Verteilungskurve von 547 Gesunden (gestrichene und fortlaufende Linien).

Der erste große Vorteil dieser Auswertung besteht in der Möglichkeit, bei jedem Kranken mit einem Blick wahrzunehmen, ob die metrischen Herzmerkmale (lineare, quadratische und kubische Maße, Zahlenverhältnisse, Winkel usw.) innerhalb oder außerhalb der Grenzen ihrer normalen Variabilität liegen. Tatsächlich können wir durch die Kenntnis des σ -Wertes der Herzmaße bei Gesunden (Tabelle 2) als äußere Grenzen der normalen Variabilität der individuellen Abweichungen diejenige betrachten, die dem Wert $+3\sigma$ bzw. -3σ entsprechen, da, wie bekannt, dem Spielraum $\pm 3\sigma$ gehört beinahe die Gesamtzahl der untersuchten Fälle (99,7%). Deswegen, wenn wir den wichtigsten unserer kardiometrischen Merkmale, d. h. den Herzwert, betrachten, so können wir durch seine Auswertung gleich feststellen, ob beim bestimmten Individuum die Totalgröße des Herzens: a) innerhalb der normalen Variationsbreite, d. h. im Spielraum $\pm 3\sigma$, oder b) unter ihrer unteren Grenze (negative Abweichung, gleich oder höher als -3σ), oder c) oberhalb ihrer oberen Grenze (positive Abweichung, gleich oder höher als $+3\sigma$) liegt. Mit anderen Worten, es läßt sich mittels der sigmatischen Auswertung für irgendeine individuelle, obgleich pathologische Variante eines jeden metrischen Merkmals die Stellung ermitteln, die sie in bezug auf die entsprechende Normalvariationskurve einnimmt.

Man kann also über die individuelle Herzgröße ein genaues mathematisch-statistisches Urteil aussprechen, welches dasjenige gewöhnlich in der Klinik intuitiv und somit rein subjektiv formulierte ersetzen soll. So wird es möglich, mit unserer Methode die Angaben direkt untereinander zu vergleichen, die an demselben Kranken bei wiederholten Untersuchungen gewonnen werden und ebenso jene Angaben, die mehreren Kranken angehören, wiewohl sie von verschiedenen Untersuchern erhoben wurden. Außerdem bei der Anwendung an ganze Gruppen und Kategorien von Kranken wird es möglich sein, die individuellen Angaben vom statistisch-mathematischen Standpunkte aus in einer organischen Synthese zu bearbeiten.

Um in einer konkreten Form die Ergebnisse der Auswertung mittels der stetigen Abweichung in einer seiner Hauptanwendungen an die Klinik und die Pathologie anzuwenden, habe ich hier (Abb. 12) das Diagramm der Variabilität des Herzwertes an 212 Herzkranken (organische Herzkrankheiten) im Alter über 20 Jahren im Vergleich zu den bei 547 Gesunden erhaltenen Befunden angeführt. In diesem Diagramm entspricht der mittlere Normalwert der dreidimensionalen Herzgröße dem Nullpunkt der Skala, die auf der Abszisse aufgezeichnet ist, während die Ordinate die Prozentfrequenzen zeigt. Vom Nullpunkt der Abszisse zieht sich nach rechts der positive Teil der Skala, der die übernormalen Werte umfaßt, und nach links der negative, dem die unternormalen Werte entsprechen, wobei jeder Skalagrads gleich $0,50$ ist. Die ununterbrochene Kurve zeigt die rohe Verteilung der Gesunden und die gestrichene dieselbe Verteilung nach der Umberechnung; die gestrichenen Säulen zeigen ihrerseits die Verteilung der Kardiopatienten. Wir können also auf diesem Diagramm zwei voneinander grundverschiedene Streufelder sehen: erstens das Feld der Gesunden, das sehr in der Höhe entwickelt ist, mit seinem Gipfel, dem Null entspricht und sich ziemlich regelmäßig und in fast symmetrischer Weise zwischen -3 und $+3\sigma$ ausdehnt; zweitens das Feld der Herzkranken, das in seiner Breite sehr entwickelt ist und eine ausgesprochene rechtsseitige Asymmetrie, d. h. zur Seite der übernormalen Abweichungen aufweist. Auf dieser Seite erreicht das Feld die äußerste Grenze von $+29\sigma$, während an der entgegengesetzten Seite es nicht -2σ überschreitet.

Vergleichen wir nun die beiden Felder, so erhalten wir einen Einblick in die störende Wirkung, die von den Krankheitszuständen auf die Gesamtgröße des Herzens ausgeübt wird, zumal diese Prozesse die Normalverteilung der individuellen Varianten äußerst umstalten. Gleichzeitig aber zeigt uns dasselbe Diagramm, daß die beiden Felder sich teilweise überdecken, so daß, während der größte Teil unserer Herzkranken ein Herz aufweist, das die Maximalgrenze der normalen volumetrischen Abweichungen deutlich überschreitet ($+3\sigma$), ein gewisser Teil dieser Kranken sich innerhalb dieser Grenzen aufhält. In der Tat gehören 36,6% unserer organisch befallenen Herzkranken noch der Area der normalen Abweichungen, während 1,9% der Kranken geradezu unterhalb des Normalmittelwertes liegt.

Diese Angaben zeigen aufs deutlichste die Grenzen, innerhalb deren man die sigmatische Auswertung für die Analyse der pathologischen Erscheinungen gesetzmäßig anwenden kann. Bei dieser Gelegenheit muß man voraussetzen, daß sich im Schrifttum einige diesbezügliche Andeutungen finden. Einige Autoren haben tatsächlich vom statistischen Gesichtspunkte aus und auf Grund

der Variationskurve vorgeschlagen, eine genaue Abgrenzung zwischen normalen und abnormalen Werten zu machen, indem sie bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe als normal alle die individuellen Abweichungen der erhobenen metrischen Merkmale betrachten, die im Spielraum $\pm \sigma$ (RAUTMANN, VINCI) oder in dem $\pm 2 \sigma$ (J. BAUER, BORCHARDT, GÜNTHER) enthalten sind.

Nun muß klargelegt werden, daß diese genauen Abgrenzungen nur eine statistische Bedeutung haben, aber vom ärztlichen Standpunkt aus vollkommen wertlos sind. Mit Recht bemerkt dabei VIOLA, daß bei einer bestimmten Individuengruppe die An- oder Abwesenheit von Anomalien bzw. pathologischer Erscheinungen ausschließlich von der Art der Gruppenbildung abhängt. Folglich ist es begreiflich, daß wenn die Berechnung des σ -Wertes der Herzmaße, wie in unserem Fall, von einer klinisch gesunden Männer- bzw. Frauengruppe ausgeht, dann alle im Spielraum $\pm 3 \sigma$ unserer Skala enthaltenen Abweichungen vom ärztlichen Standpunkte aus als normal anzusehen sind, d. h. sie stellen individuelle Varianten dar, die außerhalb des Einflusses jeweiliger pathologischer Bedingungen stehen.

Betrachten wir dann gesunde und kranke Individuen zusammen, so zeigt unser Diagramm deutlich (Abb. 12), daß auf Grund der Verteilungskurve der dreidimensionalen Herzgröße zwischen der Area der Gesunden und der Kranken keine genaue Grenze gezogen werden kann, weil sie sich zum Teil überdecken. Es folgt daraus, erstens, daß man bei den Gesunden, wenn auch nur ausnahmsweise, ein derart großes Herz antreffen kann, daß es die obere Grenze der normalen Variationskurve zu überschreiten imstande ist; zweitens, daß bei Herzkranken der Fall viel öfters umgekehrt sein kann, d. h. daß ein zweifellos pathologisches Herz im Bereich der Normalvariationskurve enthalten ist. Tatsache ist, daß mit der bloßen quantitativen Auswertung eines oder einiger metrischen Merkmale es niemals möglich sein wird, die normalen von den pathologischen Werten mit absoluter Sicherheit zu trennen, sei es am Herzen oder an anderen Organen.

Nur auf Grund des Gesamtbefundes zufolge einer ausführlichen klinischen Untersuchung, bei der die Kardiometrie lediglich eines unter den verschiedenartigen Verfahren darstellt, wird man entscheiden können, ob es sich bei einem bestimmten Individuum um ein pathologisches oder ein normales Herz handelt. Nichtsdestoweniger ist die kardiovolumetrische Auswertung vom ärztlichen Standpunkt aus immer von großer Bedeutung, da sie, wie gesagt, die Möglichkeit bietet, die Stellung eines jeden Individuums innerhalb der normalen Verteilungskurve objektiv zu bestimmen. Im allgemeinen, je größer bei einzelnen Individuen der Abstand des Herzwertes von dem Durchschnittswert ist und je mehr er sich der oberen Grenze der normalen Variabilität annähert, um so wahrscheinlicher erscheint es, daß diese positive Abweichung auf pathologische Faktoren zurückzuführen ist. Ein Herz, welches nach unserer Methode in seiner Gesamtgröße um $+ 3 \sigma$ und mehr von der Norm abweicht, ist höchstwahrscheinlich als pathologisch anzusehen, denn es kommt bei Gesunden nur äußerst selten, dagegen bei Herzleidenden sehr oft vor.

Alles obenerwähnte bezieht sich auf die individuelle Variabilität der absoluten Herzgröße, aber außerdem können wir, wie gesagt, auch die relative Größe bestimmen, und zwar mittels der kardiosomatischen Verhältnisse, die ebenfalls

auf Grund der sigmatischen Abweichung gewertet werden müssen. Diese neue Auswertungsart hilft uns auch andere wichtige Elemente zu sammeln, so daß unser Bestreben, die Herzgröße objektiv zu beurteilen und danach wichtige Angaben für die klinische Diagnostik zu gewinnen, wesentlich erleichtert sind.

3. Die typischen Bilder der pathologischen Herzdeformationen.

Auf dieselbe Weise, wie man bei einer genügend zahlreichen und homogenen Gruppe von Gesunden mit unserer Methode das Bild des mittelnormalen Herzens erhalten kann, kann man auch bei Herzleidenden, die nach der Art ihrer Erkrankung eingeteilt sind, für jede Krankheitsform das *typische Bild* erhalten. Außerdem ebenso wie wir im ersten Fall neben dem mittelnormalen Typus die normalen Hauptvarianten des Herzens erkannt haben, wird man bei den Kardiopatienten die einer jeden Krankheit zugehörigen morphologischen Hauptvarianten des Herzens erkennen müssen. In beiden Fällen ist das Verfahren dasselbe. Bei einer gegebenen Individuengruppe besteht es: 1. in der individuellen Auswertung aller von uns angewiesenen inspektiven und metrischen Herzmerkmale; 2. in der Berechnung der Prozenzhäufigkeiten nach der für jedes einzelne Merkmal vorher festgesetzten Auswertungs-skala; 3. in der Zusammenstellung der dichtesten Werte von allen Merkmalen. Die Synthese dieser Werte ergibt für eine bestimmte Krankengruppe das typische morphologische Herzbild der entsprechenden Krankheit.

Wie man bei Gesunden große und kleine Herzen im absoluten bzw. relativen Sinne, wie es Vertikal-, Horizontal- und Schrägherzen und noch longi-, normo-, myxo- und brachytypische Herzen gibt, so werden auch bei den Herzkranken verschiedene Typen von pathologischer Herzdeformation wahrgenommen. Ein jeder von diesen kommt aber in allen seinen Einzelheiten nur in sehr wenigen Fällen vor, weil ein Zusammentreffen der typischen Werte aller Merkmale in demselben Individuum immer selten ist, und dies um so mehr, je größer die Zahl der angewandten Merkmale ist. Nichtsdestoweniger stellen die auf diese Weise erhaltenen typischen Bilder sozusagen einen Schwerpunkt dar, dem die größte Zahl der Fälle mehr oder weniger zu neigen scheint.

a) Die gesamte Herzgröße in verschiedenen Herzkrankheiten.

In der Absicht, die Ergebnisse der statistischen Bearbeitung der individuellen Angaben, die nach unserer Methode gewonnen wurden, zu schildern, betrachten wir zuerst die Verteilung je nach der Krankheitsform von unseren 203 erwachsenen Herzkranken, die auf Grund der gesamten Herzgröße klassifiziert wurden (Herzwert). Wenn auch die Zahl unserer Fälle für jede Krankheitsform nicht sehr erheblich ist, wird man doch mit dieser Untersuchung, die, soweit ich glaube, in der einschlägigen Literatur alleinstehend ist, manche nicht unwesentlichen Resultate gewinnen können. Unsere Befunde sind auf der Abb. 13 ersichtlich, diese enthält acht Diagramme, wovon jedes auf derselben fortschreitenden Herzwertskala die Prozentverteilung der von einer bestimmten Kardiopathie betroffenen Patienten anzeigt.

Bei der Durchsicht dieser Diagramme bemerkt man, daß sie in bezug auf den mittelnormalen Wert, der mit dem Nullpunkt bezeichnet ist, eine gegen die positiven Abweichungen mehr oder weniger asymmetrische Form aufweisen,

daß aber die Variationsbreite des Herzwertes je nach der Krankheit verschieden ist. Dabei sieht man auch, daß bei allen beobachteten Krankheitsformen immer mehrere Fälle gibt, wo die Gesamtgröße des Herzens die äußerste Grenze der normalen Abweichungen ($+3\sigma$) nicht überschreitet und fast immer auch einige, die einen Herzwert unter der Norm erkennen lassen. Nur in den Fällen des arteriosklerotischen Herzbefallenseins liegen die individuellen Abweichungen nie unter $+1,5\sigma$. Eine andere den gesamten untersuchten Herzkrankheiten gemeinsame Eigenschaft ist die mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz, längs der Herzwertskala in einem bestimmten Abschnitt derselben eine gewisse Anhäufung der Fälle zu zeigen.

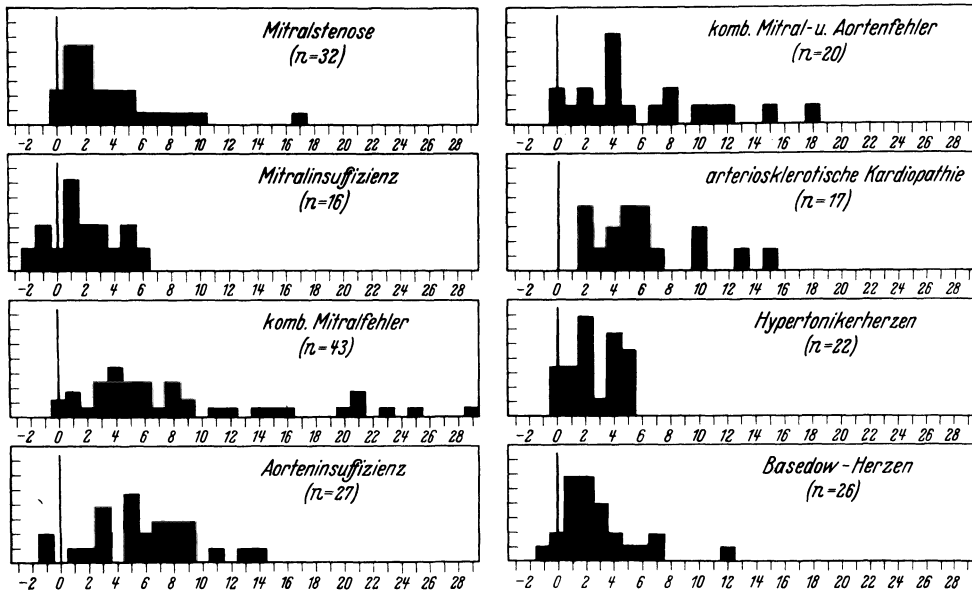


Abb. 13. Jedes Diagramm stellt die Verteilung nach dem Herzwert von Kranken dar, die mit der angezeigten Herzkrankheit befallen sind (n = Krankenzahl).

Bei der Betrachtung verschiedener Diagramme derselben Figur zeigt sich, daß unter allen zur Untersuchung gezogenen Herzkrankheiten der *kombinierte Mitralklappenfehler* die erheblichsten Herzvergrößerungen aufweist, die den größten von uns bekannten Überschußgrad erreichen können ($+29\sigma$); andererseits kann dieselbe Erkrankung auch bei Individuen mit unternormalem Herzwert vorkommen, während die Klassen größerer Häufigkeit zwischen $+3$ und $+9\sigma$ liegen und eine stärkere Anhäufung der Fälle bei $+4\sigma$ aufweisen. Nach den kombinierten Mitralfehlern kommen gleich die *kombinierten Mitral- und Aortenfehler* in Frage, indem auch diese eine ausgedehnte individuelle Variabilität der gesamten Herzgröße (zwischen $-0,5$ und $+18\sigma$) und die Höchsthäufigkeit bei $+4\sigma$ zeigen.

Etwas geringer scheint die Variationsbreite des Herzwertes in Fällen von *Aortenklappeninsuffizienz* zu sein (von $-1,5$ bis $+14,5\sigma$), wobei die Höchsthäufigkeit $+5\sigma$ beträgt; dasselbe ist auch bei der *arteriosklerotischen Kardiopathie* der Fall, wo die Gesamtgröße des Herzens den Wert $+1,5\sigma$ nicht unter-

schreitet, sondern den Wert $+ 15,5$ erreichen kann, während die größte Zahl der Fälle zwischen $+ 2$ und $+ 6 \sigma$ liegt.

Viel weniger ist die individuelle Variabilität des Herzwertes in Fällen von *Mitralstenose* ausgesprochen, tatsächlich sind fast alle letzteren zwischen $- 0,5$ und $+ 10,5 \sigma$ begriffen. Nur ausnahmsweise können bei diesen Kranken größere volumetrische Überschreitungen vorkommen, während ihre größte Anzahl dem Abschnitt der Skala zwischen $+ 0,5$ und $+ 2,5 \sigma$ entspricht. Das Verhalten der Herzgröße bei den *Basedowkranken* ist nicht um vieles verschieden: auch bei diesen entspricht die größte Anzahl dem Spielraum $+ 0,5$ und $+ 2,5 \sigma$, und während einerseits Höchstüberschreitungen von $+ 7,5 \sigma$, manchmal sogar bis $+ 12 \sigma$ beobachtet werden, so andererseits Fälle, wo der Herzwert unter der Norm liegt, keine Seltenheit sind (bis $- 1,5 \sigma$).

Noch geringer ist die Variationsbreite des Herzens im Bereiche der *Mitralinsuffizienz*, da hier im Vergleich zu anderen Herzkrankheitsformen eine größere Anzahl von unternormalen Werten (bis $- 2,5 \sigma$) beobachtet wird, während die Überschreitungen nicht außerhalb $+ 6,5 \sigma$ liegen und die Höchstanhäufung der Fälle bei $+ 1 \sigma$ aufweisen. Schließlich ist die individuelle Variabilität des Herzens in den Fällen des *arteriellen Hochdruckes* am wenigsten gestreut, nachdem die Variationsgrenzen bzw. $- 0,5$ und $+ 5,5 \sigma$ betragen und der dichteste Wert $+ 2 \sigma$ ist.

Zusammenfassend können wir also aus unseren Darlegungen folgende Schlüsse ziehen: 1. daß die verschiedenen in Betracht gezogenen Kardiopathien einen ungleichen Einfluß auf die Gesamtgröße des Herzens ausüben; 2. daß die bedeutendsten Herzvergrößerungen in den Fällen von kombinierten Mitralfehlern vorkommen können, worauf gleich die kombinierten Mitral- und Aortenfehler folgen, dann die arteriosklerotische Kardiopathie und die Aorteninsuffizienz; 3. daß unter den betrachteten Erkrankungen die Mitralinsuffizienz und der arterielle Hochdruck schwächer die Herzdimensionen beeinflussen; 4. daß die Mitralstenose und die Basedowkrankheit in bezug auf die beiden vorher genannten Kardiopathiegruppen ungefähr eine Zwischenstelle einnehmen; 5. daß trotz der von pathologischen Zuständen hervorgerufenen stärksten Variationsbreite des Herzens und trotz der relativ geringen Zahl der von uns für jede Kardiopathieform betrachteten Fälle, sich bei jeder von ihnen eine deutliche Tendenz zu einer bestimmten typischen Herzgröße nachweisen läßt, die jenem Skalaabschnitt entspricht, in dem die größte Fälleanhäufung stattfindet.

b) Das morphologische Bild des Herzens bei den wichtigsten Kardiopathien.

Wenden wir das obige Untersuchungsverfahren nicht nur an den Herzwert, sondern auch an die anderen metrischen und inspektiven Merkmale an, so kann man die im folgenden angegebenen Resultate erreichen.

1. Mitralstenose. Das Herz dieser Kranken ist fast immer größer als die Norm und läßt starke individuelle Abweichungen, die, wie in der Abb. 13, zwischen $- 0,5$ und $+ 10,5 \sigma$ enthalten sind, erkennen. Im allgemeinen besteht zwischen der Herzgröße und dem Dekompensationsgrad eine enge direkte Korrelation, während zwischen dem Herzwert und der nach den ersten Krankheits-symptomen verflissenen Zeit die Korrelation viel weniger ausgeprägt ist.

Die wichtigsten Merkmale, die das typische Bild der Herzdeformation bei der Mitralstenose ergeben, bestehen in der größeren Neigung des Tiefendurchmessers (T) im Vergleich zu beiden anderen (L und Br) die Norm zu überschreiten; in der Kürze der l. Bogensehne, sowohl im absoluten Sinne als noch mehr im Vergleich zum Herzwert; in der geringen Vorwölbung des l. unteren Bogens des Herzbildes bei d.-v. Strahlengang; in der übermäßigen Länge und Konvexität des linken mittleren Bogens; in der Anwesenheit einer spitzbogigen Apikalgegend; in der Vergrößerung der r. Herzkammerfläche und in der Verlängerung und starken Vorwölbung des oberen Dorsalbogens bei frontalem Strahlengang. Alle diese Merkmale sind in dem Fall 32 (Abb. 14 und 15), der eine junge Frau mit fortgeschrittener Mitralstenose anbetrifft, wiedergegeben. Bemerkenswert ist

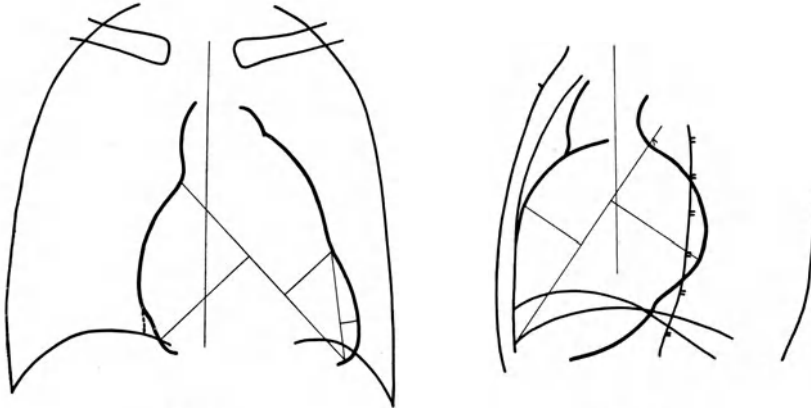


Abb. 14.

Abb. 15.

Abb. 14 und 15. Mitralstenoseherz (Fall 32).

auch das Auftreten der r. Herzkammer auf dem r. Rand des Orthodiagramms bei d.-v. Strahlengang.

Diesem typischen Bilde gleichen mehr oder weniger fast alle unsere Fälle von Mitralstenose: die häufigsten Merkmale sind die obenerwähnten Veränderungen des oberen Dorsalbogens und des l. mittleren Bogens, die bzw. von der Erweiterung des l. Vorhofs und von der Drehung des Herzens von rechts nach links infolge der Vergrößerung der r. Herzkammer wesentlich abhängen. In einigen Fällen können aber auch diese zwei typischen Befunde, wenigstens für eine gewisse Zeit, fehlen. Es ist besonders wichtig hervorzuheben, daß in manchen Fällen die obenerwähnten Deformationen des mittleren Bogens, die für die sog. mitrale Herzkonfiguration sehr charakteristisch sind, nur spät zum Vorschein kamen, und zwar werden sie bei der ersten Untersuchung vermißt, um nur bei den nächsten aufzutreten. In anderen Fällen dagegen kamen sie bei der ersten Untersuchung vor, aber bei den folgenden waren sie nie mehr vorhanden. Diese möglichen Veränderungen des morphologischen Herzbildes geschehen nicht selten unabhängig von jeder anderen Modifikation des objektiven Bildes, im besonderen was den Auskultationsbefund anbetrifft. Sie sind von uns mittels zahlreichen von Zeit zu Zeit an demselben Individuum ausgeführten Orthodiagrammen bzw. Fernaufnahmen dokumentiert worden und betonen immer mehr die Notwendigkeit, sich niemals bei den Herzuntersuchungen ausschließlic

auf den d.-v. Strahlengang zu beschränken, sondern auch immer den frontalen Strahlengang heranzuziehen. In manchen Fällen nämlich ist nur letzterer imstande, die klinische Diagnose der Mitralostiumverengung morphologisch zu bestätigen, indem er die Erweiterung des l. Vorhofs erkennen läßt.

2. Mitralinsuffizienz. Nach unseren Untersuchungen ist die Gesamtherzgröße bei diesen Kranken meistens nicht wesentlich verändert, im Gegenteil, das Herz kann nicht selten eine unternormale Größe aufweisen. Wie die Abb. 13 zeigt, sind die individuellen Variationen des Herzwertes zwischen $-2,5$ und $+6,5\sigma$ enthalten.

Insgesamt ist die individuelle Variabilität des morphologischen Herzbildes in diesen Fällen ausgedehnter, als bei der Mitralstenose. Der Grund davon ist

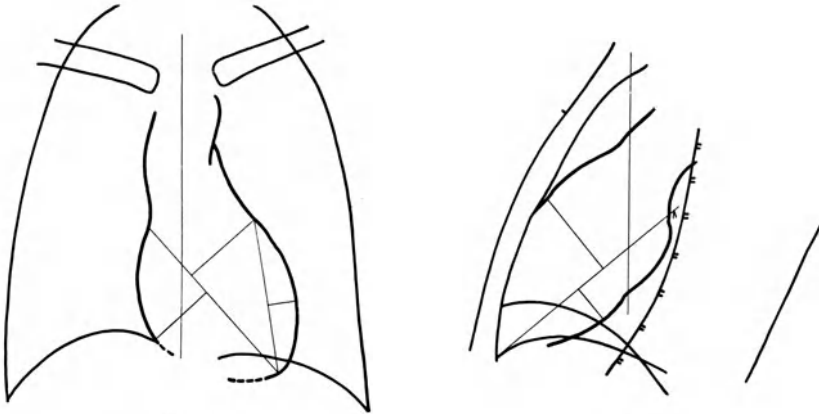


Abb. 16.

Abb. 17.

Abb. 16 und 17. Mitralinsuffizienzherz (1. Typus, Fall 70).

höchstwahrscheinlich in der geringeren hämodynamischen Störung, die von der Mitralinsuffizienz im Gegensatz zur Mitralstenose hervorgerufen wird, zu suchen. Tatsächlich, kommt es im allgemeinen vor, daß je geringer die organischen Funktionsstörungen zufolge irgendeines Krankheitsprozesses sind, um so ausgedehnter die individuelle Variabilität des Symptombildes ist.

Wir haben in unseren Fällen zwei Haupttypen der Herzdeformation bei der Mitralinsuffizienz unterschieden. Der erste Typus ist im wesentlichen durch die Vergrößerung der l. Herzkammer und durch die Neigung zur Vertikallage bei d.-v. Strahlengang gekennzeichnet (Abb. 16 u. 17). Der zweite Typus ist an der vorwiegenden Vergrößerung der r. Herzkammer und an der Neigung zur Horizontallage erkennbar (Abb. 18 u. 19). Außerdem, während man in den beiden Fällen eine Andeutung zur Dilatation des l. Vorhofs wahrnehmen kann (Verlängerung des oberen Dorsalbogens), so zeigt der erste Typus eine vielmehr rundliche Apikalgegend mit der Untenverlagerung von S' und Hinaufverlagerung von S (mit nachfolgender Zunahme der l. Bogensehne); der zweite dagegen zeigt eine Außenverlagerung von S' und eine spitzbogige Apikalgegend. Die beiden Typen, zwischen denen alle Übergangsstufen anzutreffen sind, unterscheiden sich voneinander auch durch andere Merkmale, und zwar handelt es sich in den Fällen des ersten Typus meistens um Kranke jugendlichen Alters, deren Herz wenig oder gar nicht vergrößert ist und bei denen der funktionelle Zustand des Kreis-

laufes befriedigend ist: in den Fällen des zweiten Typus haben wir mit Individuen fortgeschrittenen Alters zu tun, bei denen das Herz meistens sehr vergrößert und die Dekompensationserscheinungen fast immer ausgesprochen sind. Es ist also anzunehmen, daß der zweite Typus eine fortgeschrittenere Phase der Herzkrankheit darstellt und daß er hauptsächlich von einer beträchtlichen Erweiterung der r. Herzkammer (wahrscheinliche myogene Erweiterung im Sinne von KIRSCH) abhängt.

Die Abb. 16 u. 17 und 18 u. 19 stellen diese zwei Typen dar und stammen von zwei an Mitralinsuffizienz rheumatischen Ursprungs Leidenden her: die ersten (Abb. 16 u. 17) betreffen eine 20jährige Frau (Fall 70) im Kompensationszustand, die eine Abweichung des Herzwertes von $+ 1,5 \sigma$ aufweist und die nur seit wenigen Monaten herzleidend ist; der zweite Fall (Abb. 18 u. 19) behandelt eine

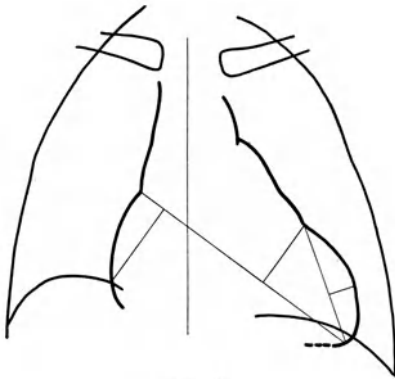


Abb. 18.



Abb. 19.

Abb. 18 und 19. Mitralinsuffizienzherz (2. Typus, Fall 50).

48jährige Frau, die seit 12 Jahren krank ist, dabei einen sehr erhöhten Herzwert ($+ 6 \sigma$) mit ausgeprägten Dekompensationserscheinungen feststellen ließ.

3. Kombiniertes Mitralfehler. Bei diesen Kranken werden die größten Herzen angetroffen, zugleich aber wird eine individuelle Variabilität des Herzwertes beobachtet, der im Vergleich zu anderen von uns untersuchten Kardiopathien eine größere Ausdehnung besitzt (von $- 0,5$ bis $+ 29 \sigma$). Vom morphologischen Standpunkte aus unterscheidet man drei Haupttypen der Herzdeformation: der erste betrifft das sog. *Riesenherz*, von dem später die Rede sein wird, der zweite ist durch das Vorherrschen der charakteristischen Merkmale einer Mitralstenose gekennzeichnet, der dritte durch jene einer Mitralinsuffizienz. In den Fällen des letzteren Typus ist im allgemeinen die Vergrößerung des Herzvolumens beträchtlich, es überwiegt die Erweiterung der r. Herzkammer und man hat meistens das Bild einer ausgesprochenen Dekompensation vor sich. Im allgemeinen konnten wir feststellen, daß in den Mitralfehlern, und namentlich im kombinierten Fehlern, die Erweiterung der beiden Herzkammern und des r. Vorhofs und der Dekompensationsgrad gleichen Schritt gehen.

Nachdem wir nun einige Fälle des kombinierten Herzfehlers mittels zeitweilig wiederholter Untersuchungen betrachtet haben, so finden wir, daß bei demselben Kranken das Herzbild leicht von einem in den anderen Typus übergehen kann. Soweit die Erfahrung uns gelehrt hat, lassen sich diese Veränderungen haupt-

sächlich von der Evolution des endokarditischen Entzündungsprozesses mit allen seinen auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens und die allgemeine Kreislaufdynamik ausgeübten Folgen abhängig machen. Daher dürfen die letztgenannten Herztypen nicht als unveränderliche und starre Musterbilder, sondern als Ausdruck verschiedener Stufen eines einzigen Krankheitsvorgangs, der meistens fortschreitend, manchmal aber stationär, sogar rückgängig ist, aufgefaßt werden.

4. Die Aortenklappeninsuffizienz. Die Gesamtgröße des Herzens bei diesen Patienten schwankt zwischen $-1,5$ und $+14,5\sigma$ und die größte Zahl der Fälle liegt zwischen $+2$ und $+6\sigma$ (Abb. 13).

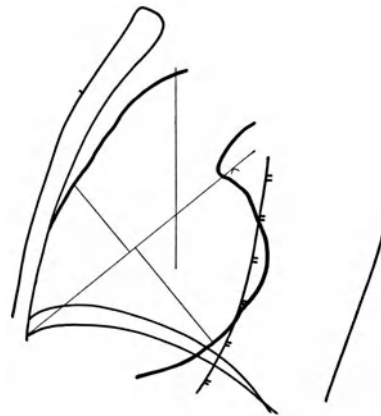
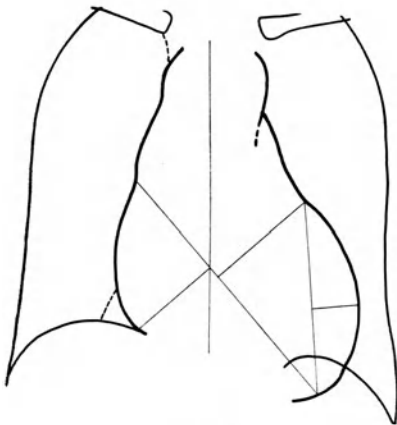


Abb. 20.

Abb. 21.

Abb. 20 und 21. Aortenklappeninsuffizienzherz (Fall 120).

Die häufigsten morphologischen Merkmale sind: eine relative Kürze des Br im Verhältnis zu anderen zwei Durchmessern, Neigung zur horizontalen Lage des Orthodiagramms bei d.-v. Strahlengang, schließlich Vergrößerung der l. Herzkammer, die an der Verlängerung der Sehne SS', an der erhöhten Konvexität des linken unteren Bogens (Erhöhung des Quotienten $B_h : B_s$) und an der Verlängerung und der Vorwölbung des unteren Dorsalbogens zu erkennen ist.

Andere fast ebenso häufige Merkmale sind folgende: rundliche Apikalgegend, Verlagerung von S' nach unten, Verkürzung des l. mittleren Bogens, außerdem ein wechselndes Verhalten der r. Kammer, die aber in Fällen von schwerer und totaler Dekompensation eine deutliche Erweiterungstendenz aufweist. Auch die Pulsationen des l. Ventrikelrandes sind nicht von der Hand zu weisen; diese sind meistens weiter und rascher als in der Norm, besonders wenn die Klappeninsuffizienz schwer und die Kontraktionsfähigkeit der l. Herzkammer kräftig ist.

Der größte Teil der obenerwähnten Merkmale ist in den hier angeführten Diagrammen zusammengefaßt (Abb. 20 u. 21); sie betreffen einen 44jährigen Mann, der an einer Aortitis luetica mit dekompensierter Aortenklappeninsuffizienz leidet. Der Herzwert ist in diesem Falle bedeutend erhöht ($+13\sigma$). Ein Sondermerkmal dieses Falles besteht in der abnormen Vorwölbung des oberen Dorsalbogens (Abb. 21), die den Wirbelkörperschatten teilweise überragt. Sie steht

aber mit der Erweiterung des I. Vorhofs in keiner Beziehung, sondern, wie die Durchleuchtung gezeigt hat, hängt sie hauptsächlich von der starken Erweiterung der I. Herzkammer, die den überliegenden Vorhof hinauf und rückwärts verschiebt, ab.

5. Die kombinierten Mitral- und Aortenfehler. Die von uns dieser Gruppe zugewiesenen Fälle betreffen nur endokarditisch-rheumatische Krankheitsformen, die durch die überwiegende Lokalisation in den Mitral- und Aortenklappen und oft unter Beteiligung des Myokard und Perikard (Perikarditis) gekennzeichnet sind. Man kann bei diesen Fällen beträchtliche individuelle Abweichungen der Herzgröße wahrnehmen (Herzwert zwischen $-0,5$ und $+8\sigma$, Abb. 13). Außerdem kann man wenigstens drei Haupttypen unterscheiden. Der erste zeigt eine fast gleichmäßige Vergrößerung aller Herzhöhlen, wie die Abb. 22 u. 23 veranschaulichen; es handelt sich hier um eine 40jährige Kranke (Fall 145), die seit

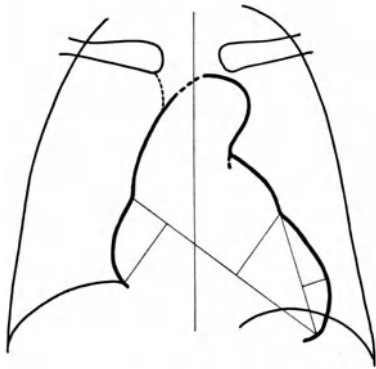


Abb. 22.



Abb. 23.

Abb. 22 und 23. Kombiniertes Mitral- und Aortenfehlerherz (1. Typus, Fall 145).

7 Jahren an Dekompensationserscheinungen mit Vorhofflimmern litt. Der zweite Typus stellt das bekannte morphologische Bild der Mitralstenose und der dritte schließlich das der Aortenklappeninsuffizienz dar.

Über diese mannigfaltigen morphologischen Erscheinungen gibt uns Aufschluß, erstens, die individuelle Variabilität und Intensität des Krankheitsprozesses in der Mitral- und Aortenklappenengegend, zweitens, das Überwiegen bald der Klappeninsuffizienz, bald der Stenose, endlich der Ausbreitungsgrad der sich anschließenden Schädigungen des Myokard, eventuell auch des Perikard und der Aortawände.

Im großen und ganzen ist das morphologische Bild bei diesen Kranken etwas verwickelter als in den anderen Kardiopathien und ist in bezug auf die Größenauswertung der rr. Herzkammer und -vorhofs Schwierigkeiten ausgesetzt. Ist es nämlich oft schwer, die Dimensionen der r. Herzkammer am Röntgenshirm zu beurteilen, so werden diese Schwierigkeiten im Falle der gleichzeitigen Vergrößerung der I. Herzkammer noch erheblicher. Dasselbe gilt auch für den I. Vorhof, da die etwaigen Veränderungen des oberen Dorsalbogens nicht leicht zu beurteilen sind, falls auch der untere Dorsalbogen, der von der I. Herzkammer gebildet ist, gleichzeitig verlängert und vorgewölbt wird.

6. Die arteriosklerotische Kardiopathie. Die individuellen Variationen des Herzwertes bei diesen Kranken liegen zwischen $+1,5$ und $+15,5\sigma$ (Abb. 13). Die Herzgröße steht in enger Beziehung mit der Schwere der Dekompensation: die Fälle von erheblicher Herzvergrößerung weisen meistens schwere Ausfallserscheinungen des Kreislaufs und Vorhofflimmern auf. Die morphologischen Merkmale dieser Herzen kommen durch die erhebliche Herzvergrößerung in sterno-vertebraler (Kugelherz) und Längsdurchmesserrichtung zum Vorschein. Bei d.-v. Strahlengang läßt das Orthodiagramm je nach den Fällen verschiedene Bilder erkennen, die im wesentlichen durch zwei Typen dargestellt werden können: der erste ist durch die bedeutende Erweiterung des Herzschattens, namentlich linkswärts, durch eine spitzbogige Apikalgegend, eine relative Hochlagerung von S', schließlich durch die Neigung zur Horizontallage charakterisiert. Der zweite Typus hingegen zeigt eine fast dreieckige Herzkonfiguration und eine ausgeprägte beiderseitige Erweiterung der Herzfigur, zugleich eine mehr oder minder kugelige Konformation der Apikalgegend, Verlängerung der l. Ventrikelsehene mit der Verlagerung von S' nach unten. In den beiden Typen, aber hauptsächlich im zweiten, übergreift bei frontalem Strahlengang der Dorsalumfang der Herzsilhouette, die *in toto* vergrößert ist, mehr oder weniger den retrokardialen Raum HOLZKNECHTS, wobei er nicht selten den Wirbelsäuleschatten erreicht und in seinem unteren Teil (unterer Dorsalbogen) eine ausgeprägte Vorwölbung bildet; diese setzt sich hinten und vorn mit der Pars diaphragmatica fort, die ihrerseits ebenfalls eine starke ab- und rückwärts gerichtete Bogenbildung (wahrscheinliche myogene Linksventrikeldilatation) aufweist.

Insgesamt erweisen die oben erwähnten Deformationen der Herzfigur eine Vergrößerung der beiden Ventrikel, die hauptsächlich als Folge ausgebreiteter myokardischer Schädigungen vasculären Ursprungs zu werten ist, wie es meistens am elektro-kardiographischen Bilde und bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wahrgenommen werden kann. Im ersten Typus überwiegt aber die Erweiterung der r. Herzkammer, im zweiten dagegen die der linken. In einigen unserer Kranken konnte man mit der Zeit, im Anschluß an eine beträchtliche Zunahme der gesamten Herzgröße, den Übergang vom 1. zum 2. Typus feststellen.

7. Hypertonikerherzen. Unsere Untersuchungen an Hypertonikern erweisen, daß die individuellen Variationen der Herzgröße meistens zwischen $-0,5$ und $+5,5\sigma$ schwanken (Abb. 13). Letztere weisen in bezug auf die Intensität des hypertensiven Zustandes keinen regelmäßigen Parallelismus auf. Außerdem lassen sich namhafte kardiovolumetrische Unterschiede überhaupt nicht nachweisen, wenn es sich um die sog. essentielle Hypertonie oder eine solche mit chronischer Glomerulonephritis bzw. Nierensklerose vergesellschaftet, handelt.

Bemerkenswert ist es, daß obwohl auch diese Kranke im Dekompensationsstadium eine stärkere Herzvergrößerung meistens aufweisen, man nicht selten sehr große Herzen findet, die keine Spur von Kreislaufinsuffizienz zeigen und umgekehrt verhältnismäßig kleine Herzen bei deutlicher Dekompensation.

Das üblichste orthodiographische Bild in den Fällen des arteriellen Hochdruckes läßt die Zeichen einer l. Herzkammervergrößerung erkennen; diese bestehen: erstens in der Hinaufverlagerung des Punktes S mit nachfolgender Verkürzung, eventuell Verschwinden des l. mittleren Bogens; zweitens in der

Hinunterverlagerung des Punktes S', so daß die Apikalgegend nicht selten in die Zwerchfellkuppe tief versenkt erscheint; drittens in der übermäßigen Vorwölbung des l. unteren und des unteren Dorsalbogens. In einigen Fällen kann man außer diesen Veränderungen auch eine deutliche Neigung zur Vertikallage des Orthodiagramms bei d.-v. Strahlengang beobachten, welches daher ein sehr charakteristisches Gepräge annimmt (Abb. 24 u. 25). Dies Bild hängt wesentlich von der Vergrößerung der l. Kammer, vielleicht auch von einer gewissen Drehung des Herzens von rechts nach links, ab, d. h. im entgegengesetzten Sinne dazu, was bei den Fällen von Mitralstenose und im allgemeinen bei isolierten oder vorherrschenden Rechtskammervergrößerungen, wie ASSMANN zeigte, vorkommt.

Es ist dies eben der erste morphologische Herztypus, den wir in Fällen der Blutdruckkrankheit erkannt haben (Abb. 24 u. 25), dabei gibt es auch einen

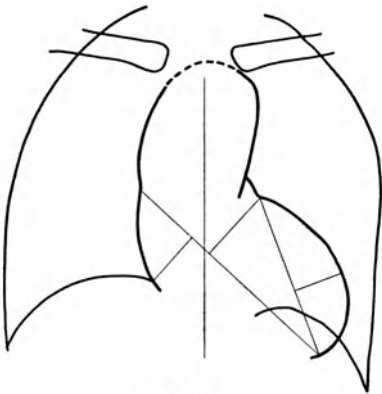


Abb. 24.



Abb. 25.

Abb. 24 und 25. Hochdruckherz (1. Typus, Fall 175).

zweiten, der ebenfalls durch die Vergrößerung der l. Herzkammer gekennzeichnet ist. Der Unterschied ist aber der, daß der zweite Typus (Abb. 26 u. 27) eine deutlichere Schrägheit der Herzfiguren bei d.-v. Strahlengang, einen mehr oder weniger proportionierten Mittelbogen und eine mäßigere Vorwölbung des l. unteren Bogens erkennen läßt. Auf Grund der anatomischen Angaben KIRCHS ist es naheliegend anzunehmen, daß diese beiden Typen zwei verschiedene Modalitäten der l. Herzkammervergrößerung darstellen. Im ersten soll es sich um die Erweiterung der Ausflußbahn, im zweiten hingegen um die überwiegende Erweiterung der Einflußbahn (myogene Erweiterung nach KIRCH) handeln. Diese Deutung, die noch überprüft werden muß, würde allerdings insofern eine Bestätigung finden, als wir in den Fällen des zweiten Typus ein besonders schweres Bild von Linkskammerinsuffizienz feststellen konnten. Über diese Angaben hinaus hängt die meiste Zahl der individuellen Variationen des morphologischen Herzbildes bei Hochdruckkranken wesentlich von der größeren oder minderen Beteiligung der r. Herzkammer ab. Diese Herzhöhle erscheint in manchen Fällen der Gesamtgröße des Herzens proportioniert, kann aber nicht selten auch beträchtlich erweitert sein.

8. Basedowherzen. Auch bei diesen Kranken ist der Herzwert einer ausgedehnten individuellen Variabilität (von $-1,5$ bis $+12 \sigma$) ausgesetzt (Abb. 13) und zeigt mit den funktionellen Kreislaufbedingungen enge Beziehungen auf.

Die Herzgröße ist aber von der Dauer und Schwere der nach ihrem Gesamtbild beurteilten Grundkrankheit unabhängig. Mit anderen Worten, es können Fälle von schwerer Basedowkrankheit vorkommen, die ein wenig oder gar nicht vergrößertes Herz aufweisen. Gelegentlich konnte man den Beweis erbringen, daß eine ausgesprochene Tachykardie durch viele Jahre bestehen kann, ohne daß eine namhafte volumetrische Herzzunahme zustande käme. Auch zwischen der Herzgröße und dem Grundumsatz konnte man keine augenscheinliche Korrelation feststellen. Es gibt aber eine klare Beziehung zwischen der Herzgröße und dem Krankenalter, wonach die bedeutendsten Herzvergrößerungen bei über 40 Jahre alten Basedowkranken oft im Anschluß an ein Vorhofflimmern vorkommen.

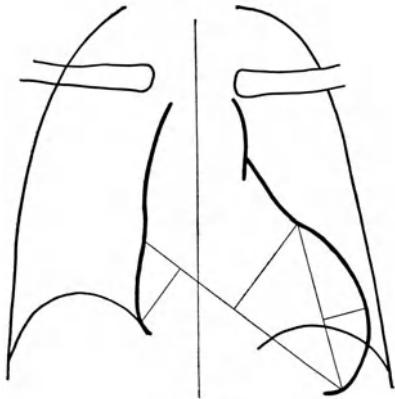


Abb. 26.



Abb. 27.

Abb. 26 und 27. Hochdruckherz (2. Typus, Fall 174).

Vom morphologischen Standpunkte aus ergeben unsere Untersuchungen drei Haupttypen des Herzens. Der erste Typus ist durch eine gegen die Norm fast oder gar nicht erhöhte Herzgröße und durch eine gleichmäßige Entwicklung der einzelnen Herzhöhlen erkennbar. Er besitzt aber manche eigenartige Merkmale, nämlich folgende: übermäßige Konvexität des l. unteren Bogens (Quotient $B_h : B_s$ übernormal), in den Zwerchfellschatten etwas eingesunkene Apikalgegend mit Verlagerung nach unten des Punktes S' , schließlich Verlängerung und Vorwölbung des l. mittleren Bogens, der durch weite und rasche Pulsationen charakterisiert ist. Dies ist das Bild des sog. thyreotoxischen Herzens im Kompensationsstadium: wir haben es fast immer bei jungen Frauen angetroffen, welche neben den mehr oder weniger schweren Krankheitssymptomen einen befriedigenden Kreislaufzustand, ausgenommen die sinusale Tachykardie, erkennen ließen. Ein Beispiel von diesem Typus liefert die Abb. 28 u. 29.

In einer anderen Gruppe von Basedowkranken weicht das morphologische Herzbild von dem obenerwähnten Typus hauptsächlich durch die stärkere Ausbreitung der r. Herzkammerfläche bei d.-v. Strahlengang und durch eine gewisse Vorwölbung des r. Bogens der Herzfigur bei derselben Projektion ab (2. Typus). Die Gesamtgröße des Herzens ist meistens ausgesprochener als beim 1. Typus.

Die dritte Gruppe der Basedowkranken zeigt schließlich eine bedeutend stärkere Herzvergrößerung, die hauptsächlich mit der Erweiterung der r. Herz-

höhlen verbunden ist, wenngleich auch hier Zeichen von l. Kammervergrößerung und oft auch von Verlängerung und Vorwölbung des mittleren Bogens wahrzunehmen sind. Letztere Varietät des Basedowherzens (3. Typus) kommt hauptsächlich bei Kranken fortgeschrittenen Alters vor (über 40 Jahre), dabei fast immer im Anschluß an eine schwere Kreislaufdekompensation und Vorhofflimmern.

Diese drei Typen von pathologischer Herzdeformation unterscheiden sich also voneinander wesentlich durch die Herzgröße, die vom ersten zum dritten Typus progressiv zunimmt. Diese Zunahme hängt hauptsächlich von der Erweiterung der r. Herzhöhle ab, die bei ihrer Vergrößerung mit der Schwere der Symptome der Kreislaufinsuffizienz einhergehen. Im ersten Typus sind diese



Abb. 28.



Abb. 29.

Abb. 28 und 29. Basedowherz (1. Typus, Fall 192).

Erscheinungen fast oder gar nicht vorhanden, im dritten Typus aber treten sie deutlich auf, während in dieser Hinsicht der zweite eine Zwischenstelle einnimmt. Ist also die Erweiterung der r. Herzhöhle bei diesen Kranken ein Zeichen der Verschlechterung der funktionellen Kreislaufbedingungen, so gibt es dennoch Fälle, wo bei Vergrößerung der r. Herzkammer eine deutliche Besserung der Kreislauffunktionen besteht, so daß die Erweiterung des r. Ventrikels in diesen Fällen als Anpassungserscheinung angesehen werden soll.

9. Das Riesenherz. Mit dieser Bezeichnung nennen wir das morphologische Herzbild von jenen Kranken, die neben einer außerordentlichen Herzvergrößerung bestimmte klinische Erscheinungen aufweisen, wonach der Begriff eines Riesenherzens zugleich ein morphologischer und ein klinischer ist. Es handelt sich tatsächlich um Herzvergrößerungen, die eine Abweichung vom Herzwert über 9—10 σ zeigen, welche ihrerseits einem Herzen von über 1300 ccm beim Manne und über 1 Liter bei der Frau entspricht.

In diesen Fällen sind alle vier Herzhöhlen, besonders die Vorhöfe, erweitert, unter letzteren aber nicht selten am stärksten der l. Vorhof. Die abnorme Erweiterung des l. Vorhofs ist an der äußerst großen Verlängerung und Vorwölbung des oberen Dorsalbogens bei frontalem Strahlengang erkennbar, so daß dieser Bogen weitgehend den Wirbelkörperschatten überdeckt. Auch bei d.-v. Projektion kommt der l. Vorhof oft zum Vorschein, indem er bei diesen Riesen-

herzen nach rechts und manchmal auch nach links weitaus randbildend wird. Die Erweiterung des r. Vorhofs wird ihrerseits bei d.-v. Strahlengang durch die Außenverlagerung, Verlängerung und Vorwölbung des r. unteren Bogens gekennzeichnet. Insgesamt zeigt dieses abnorm vergrößerte Herz die Neigung, eine kugelige Form anzunehmen. Ein anderes wichtiges Merkmal besteht in den kleinen und langsamen Pulsationen, die an seinem Umriß beobachtet werden, weshalb es oft schwer ist, den genauen Sitz der Hauptpunkte des Orthodiagramms bei d.-v. Strahlengang zu erkennen.

Die Abb. 30 u. 31 wiedergeben die Diagramme eines von unseren Riesenherzen, das von einer 45jährigen zur Zeit noch lebenden Frau (Fall 101), die in unserer Beobachtung seit 1928 steht, her stammt. Sie hat an akutem Gelenk-

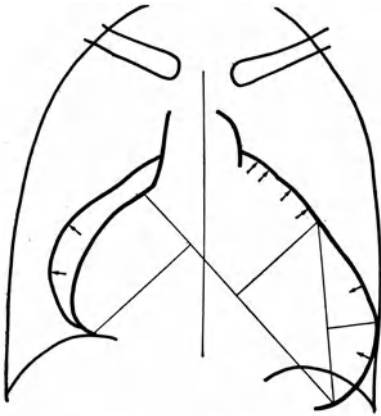


Abb. 30.



Abb. 31.

Abb. 30 und 31. Riesenherz (Fall 101).

rheumatismus zum erstenmal im Alter von 14 Jahren gelitten, 4 Jahre später hatte sie ein Rezidive, dem eine exsudative Pleuritis folgte. Die mit der Herzkrankheit (kombinierter Mitralfehler, Vorhofflimmern) zusammenhängenden Beschwerden gehen auf 1928 zurück, seitdem nehmen sie einen überaus chronischen Verlauf mit langen Stillstandpausen an, in denen die Patientin ihre Hausarbeit zu verrichten imstande war.

Wie die Orthodiagramme zeigen (Abb. 30 u. 31), erweist das Herz in allen seinen Teilen die stärkste Erweiterung: In der Tat erreicht der Herzwert 1911 ccm, was einer Abweichung von $+23\sigma$ entspricht. Die Erweiterung betrifft alle Herzhöhlen, besonders aber den l. Vorhof, der bei d.-v. Strahlengang fast den ganzen r. und auch einen Teil des l. Herzschatenrandes bildet. Ferner weist er am Röntgenschirm schwache systolisch expansive Pulsationen auf (Mitralsuffizienz!), die denen bei frontalem Strahlengang am Dorsalumriß des Herzens erkennbaren ähnlich sind. Wie die Abb. 30 zeigt, bemerkt man rechts bei d.-v. Strahlengang den l. Vorhofrand, der weitaus denjenigen des rechten überragt. Der l. Mittelbogen seinerseits, der nach außen hin sehr erweitert und verlängert ist, läßt in seinem oberen Drittel expansive systolische Pulsationen deutlich wahrnehmen, die zweifellos der A. pulmonalis zuzuschreiben sind. In seinen unteren zwei Dritteln, die dem l. Vorhof entsprechen sollen, weist er ähnliche, wenngleich viel kleinere, Pulsationen auf. Der obere Dorsalbogen

endlich, der pulsatorische Bewegungen derselben Art besitzt, ist außerordentlich verlängert und nach rückwärts gewölbt, so daß er einen beträchtlichen Teil des Wirbelsäulenschattens überdeckt (Abb. 31).

Im Anschluß an das obenerwähnte morphologische Bild treten in allen entsprechenden Fällen sowohl die absolute Arrhythmie als auch die üblichen Dekompensationserscheinungen auf, und zwar eine häufig beträchtliche Leberschwellung, Atemnot verschiedenen Grades, die auch im Ruhezustande fortbestehen kann, Zeichen der Lungenstauung, Neigung zur Ödembildung und zu transudativen Pleural- mitunter auch Abdominalergüssen. Die beiden letzten Erscheinungen kommen in fast einer Hälfte der Fälle vor. Was aber bei diesen Riesenherzkranken besonders auffällt, ist der überaus chronische Krankheitsverlauf, bei dem die Dekompensationserscheinungen sich längere Zeit hindurch stationär verhalten, so daß die Kranken nicht selten in der Lage sind, das Bett auf einige Stunden täglich zu verlassen und sogar eine gewisse, wenn auch geringe Arbeit zu verrichten. Außerdem ist zu bemerken, daß zumindestens während längerer Zeitperioden und auch während des ganzen Krankheitsverlaufes überhaupt keine Zeichen des Fortschreitens des endomyokarditischen Entzündungsprozesses wahrgenommen werden und, was Hauptsache ist, in den meisten Fällen läßt sich gar kein Fieber nachweisen, wie es dagegen öfters bei den Herzfehlerkranken rheumatischen Ursprungs, die ein weniger erweitertes Herz besitzen, der Fall ist.

Die obenerwähnten Merkmale der Krankheitsevolution sind bei unseren Riesenherzen mit größter Regelmäßigkeit, sei es auf Grund der anamnestischen Angaben, sei es auf direktem Wege bestätigt worden, wie wir uns bei etwa 15 Kranken, die durch mehrere (manchmal 8—9) Jahre ambulatorisch und klinisch in unserer Beobachtung standen, überzeugen konnten. Es handelte sich vorwiegend um Frauen, die an einem kombinierten Mitral- eventuell einem kombinierten Mitral- und Aortenfehler, stets rheumatischen Ursprungs, manchmal hingegen an einer Basedowkrankheit litten.

Die Betrachtung all dieser Fälle in ihrer Gesamtheit legt die Annahme nahe, daß in der Tatsache ihres ausgesprochen chronischen und verhältnismäßig gutartigen Krankheitsverlaufes der außerordentlich starken Herzvolumenvergrößerung eine nicht unwesentliche Rolle zukommt; fast könnte man glauben, daß der ganze Organismus der schweren und fortbestehenden Zirkulationsstörung gegenüber viel ertragsfähiger geworden wäre. Unter solchen Umständen würde das speziell in seinen Vorhofshöhlen stark erweiterte Herz die Rolle eines Sammelbeckens spielen, das zugleich mit der fast immer ebenfalls stark vergrößerten Leber den Kranken vor schwereren Folgen der Stauung in anderen Organen und von stärkerer Zunahme der intrakavitären Transsudatergüssen und peripheren Ödemen gewissermaßen schonen soll, d. h. vor all denjenigen Erscheinungen, die trotz ihrer Anwesenheit sich bei den erwähnten Patienten längere Zeit hindurch als verhältnismäßig gering erweisen oder oft nur in den späteren Krankheitsstadien auftreten. Das seinerseits immer bestehende Vorhofflimmern stellt im gewissen Sinne ein begünstigendes Geschehen dar, da es während der pulsatorischen Herztätigkeit einen permanenten Dilatationszustand der Vorhöfe ermöglicht, in welchen ein nicht unbeträchtlicher Teil des Blutes, wie in einer großen Zisterne angesammelt und aus dem Kreislaufstrom sozusagen ausgeschaltet wird. Auf diese Weise wird eine größere Überfüllung der Gefäße

des großen und kleinen Blutkreislaufes verhindert, wie man aus dem späten und übrigens durchaus nicht notwendigen Auftreten von Ödemen und Ascites und dem stationären Zustand des gesamten Dekompensationsbildes ersieht.

Man könnte also annehmen, daß eine so beträchtliche intrakardiale Stauung, wie sie sich bei diesen Kranken kundgibt und zufolge der außerordentlichen Dilatationsfähigkeit der Herzhöhlen zustande kommt, gewissermaßen einen Begünstigungszustand, ja fast einen der physiopathologischen Anpassungsmechanismen darstelle, über welche der Organismus unter Umständen verfügen kann, um eine relative Kreislaufkompensation zu bewirken bzw. um den Grad und die Fortschreitung der schon bestehenden Dekompensation einzuschränken. Andererseits sollen natürlich mit der Herzerweiterung verbundene Schädigungen nicht außer acht gelassen werden, da das Herz, welches drei-, vier- und auch mehrmal über die Norm vergrößert ist, schon an und für sich Ursache von beträchtlicher intrathorakaler Raumeinschränkung mit allen seinen störenden Folgen, unter anderem hauptsächlich das mechanische Hindernis zur Lungenventilation, werden kann.

Sollte man aber umgekehrt die abnorme Herzerweiterung nicht als Hauptursache der Langwierigkeit und der anderen Eigentümlichkeiten des Krankheitsverlaufes auffassen, sondern als ihre Folge, so wird sich für die von uns betrachteten Erscheinungen eine ganz andere Deutung ergeben. Man dürfte nämlich annehmen, daß der überaus chronische Verlauf, den die Krankheit angenommen hat, eine genügende und notwendige Bedingung für die Entstehung eines Riesenherzens sei, das nur dann zustande kommen könnte, wenn die Evolution des Krankheitsprozesses, seiner Chronizität zufolge, eine langsame aber fortschreitende Kammer- und Vorhoffdilatation ermöglichen würde.

Diese Annahme wird aber durch unsere Beobachtungen entschieden widerlegt. Tatsächlich konnte man an der Hand einiger Fälle den Beweis erbringen, daß in einer kurzen Zeitspanne, also in wenigen Monaten bzw. Wochen, es zu einer beträchtlichen Vergrößerung des Herzvolumens kommen kann, die sich dem Vorhofflimmern und einer deutlichen und raschen Besserung des subjektiven und objektiven Befundes seitens des Kranken anschließt. Zugleich mit dem Fortschreiten der Herzdilatation macht sich hauptsächlich in diesen Fällen ein Aufheben der funktionellen Kreislaufbedingungen bemerkbar, so daß von dieser Zeit an der Organismus dem Dekompensationszustand gegenüber eine bedeutend höhere Toleranz aufweist.

Nach allen obenerwähnten Darlegungen scheint also der Schluß berechtigt, daß das klinische Bild des Riesenherzens, wie es sich in den Herzfehlern rheumatischen Ursprungs, mitunter auch in der Basedowkrankheit, kundgeben kann, zumindestens gegenwärtig als ein *Syndrom* aufgefaßt werden muß, dem der Schutzmechanismus der *intrakardialen Stauung* im obigen Sinne zugrunde liegt.

10. Die totale Herzarhythmie. Die Beobachtungen an ungefähr 70 mit Vorhofflimmern behafteten Herzleidenden erlaubt uns manche Schlußfolgerungen über die Herzmorphologie im Zusammenhang mit dieser schweren Arrhythmie zu ziehen. Unsere Untersuchungen beziehen sich auf Individuen, die von einem Mitralfehler rheumatischen Ursprungs (kombinierter Fehler, Stenose, seltener isolierte Insuffizienz), eventuell von einem kombinierten Mitralf- und Aorten-

klappenfehler, Basedow- und arteriosklerotischer Kardiopathie betroffen sind, wobei sie fast sämtlich einen schweren oder schwersten Dekompensationszustand aufweisen.

Die Betrachtung der bei diesen Fällen erhobenen Merkmale ergibt, daß sie hauptsächlich in bezug auf die abnorme Vergrößerung der r. Kammer und der beiden Vorhöfe größtenteils Gemeinsames erkennen lassen. Was aber hier mit besonderer Deutlichkeit hervorgeht, ist die Tatsache, daß die totale Arrhythmie im allgemeinen mit einer beträchtlichen Erweiterung der Gesamtgröße des Herzens einhergeht und daß namentlich bei den oben erwähnten Patienten, die dem Vorhofflimmern in ganz besonderem Maße ausgesetzt sind, kommt sie fast immer mit größter Regelmäßigkeit vor, alsbald die volumetrische Zunahme des Herzens gewisse Grenzen überschreitet.

Betrachten wir nämlich die Stenose und die kombinierten Mitralfälle, wie auch die Fälle von arteriosklerotischer Kardiographie und von Basedowkrankheit längs der progressiven sygmatischen Skala des Herzwertes (s. Abb. 13), so finden wir, daß solange der Herzwert die Höchstgrenze der normalen Variabilität ($+ 3\sigma$) nicht überschreitet, kommt die totale Arrhythmie so gut wie ausnahmsweise vor, während sie mit der stärkeren Zunahme der Herzdimensionen immer häufiger beobachtet wird. Sie kommt schließlich mit einer fast absoluten Regelmäßigkeit in allen jenen Fällen vor, wo die volumetrische Überschreitung des Herzwertes die Grenze von 9σ bei der Mitralstenose und beim kombinierten Mitralfehler bzw. diejenige von 4σ bei der arteriosklerotischen Kardiopathie und bei der Basedowkrankheit erreicht hatte.

Unsere Befunde erlauben also anzunehmen, daß das Vorhofflimmern, das mitunter, obgleich selten, bei Individuen mit normaler Herzgröße und in Abwesenheit etwaiger Symptome eines Herzleidens vorkommen kann, im allgemeinen als Folgezustand der Herzerweiterung und namentlich der r. Kammer und der Vorhöfe anzusehen ist. Man könnte fast sagen, daß die Erweiterung dieser Höhlen ein prädisponierendes Moment zur Entstehung des Vorhofflimmerns darstelle und dabei um so mehr, als die Erweiterung ausgesprochener ist. In der Tat stellt die totale Arrhythmie eine der wesentlichen Komponenten des Syndroms dar, das wir unter dem Namen „Riesenherz“ bezeichnet haben, das durch die abnorme endokardiale Stauung und durch einen durchaus chronischen und verhältnismäßig gutartigen Verlauf charakterisiert ist. In diesen Fällen ist die totale Arrhythmie nicht nur vorhanden, sondern vielmehr, wie unsere Erfahrung gelehrt hat, ist sie nie imstande zu verschwinden, wie das hingegen in manchen Fällen mit geringerer Herzvergrößerung der Fall ist.

Schlußbetrachtungen.

Die morphologische Untersuchung des Herzens am Lebenden mittels der Röntgenstrahlen gründet sich auf 2 Verfahren, und zwar auf der metrischen und der inspektiven Auswertung, die sich einander ergänzen. Die erstere (die sog. Röntgenkardiometrie) ist seit über 30 Jahren im Gebrauch und basiert sich auf der Orthodiagramm- bzw. Teleradiogram-Messung des Herzens. Doch hat sie bisher eine vielmehr beschränkte und wenig erfolgreiche klinische Anwendung gefunden, so daß man heutzutage nur von unbefriedigenden Ergebnissen sprechen kann. Das hängt unseres Erachtens hauptsächlich damit zusammen,

daß 1. die metrische Untersuchung des Herzens fast immer nur bei d.-v. Projektion ausgeführt wurde; 2. die Wahl der Maße schlecht getroffen war; 3. die morphologische Bedeutung, die mittelnormalen Werte, wie auch die normale Variabilität eines jeden Maßes ungenügend bestimmt waren; 4. es an einer richtigen Methode von objektiver Auswertung einzelner Fälle durchaus fehlte, so daß die bei sämtlichen Patientengruppen gewonnenen Resultate statistisch nicht ausgearbeitet werden konnten und mit denen von anderen Autoren nicht streng vergleichbar waren.

In der vorliegenden Arbeit geht Verfasser vom Grundprinzip aus, bei der klinisch-morphologischen Herzuntersuchung, sei es bei Gesunden wie bei Kranken, folgendes getrennt zu berücksichtigen: 1. Die absolute Größe des Herzens; 2. seine relative Größe; 3. seine Form und 4. seine Lage. Zunächst zieht er verschiedene Herzmaße in Betracht, die von Autoren zur Bestimmung der Herzgröße vorgeschlagen wurden. Dabei muß ein Unterschied zwischen den Maßen, die sich auf die gesamte Herzfigur bei gegebener Projektion beziehen und denjenigen, die die Herzhöhlen im einzelnen betreffen, gemacht werden. Die kritische Untersuchung und die experimentelle Prüfung dieser Maße zeigen, daß, um die Gesamtgröße des Herzens zu bestimmen, die Schrägdurchmesser der Herzfigur am besten geeignet sind, und zwar der Längs-, Breiten- und Tiefendurchmesser (bzw. L, Br, T), von denen, wie bekannt, die beiden ersten auf dem Orthodiagramm bei d.-v. Strahlengang, der dritte bei frontalem Strahlengang bestimmt werden. Andererseits erwiesen sich alle die für einzelne Höhlen bestimmten Maße unbrauchbar, so daß sie vernachlässigt sein müssen, mit Ausnahme der l. ventrikulären Bogensehne und der entsprechenden Bogenhöhe bei d.-v. Projektion.

Die Durchsicht des Schrifttums, einige theoretischen Voraussetzungen und hauptsächlich die nach eingehenden persönlichen Versuchen gewonnenen Resultate haben den Verfasser zur Ausarbeitung einer neuen kardiometrischen Methode geführt, die sich auf der Ermittlung von drei obenerwähnten Schrägdurchmessern gründet, die tatsächlich die orthodiagraphischen Herzdimensionen in transversaler, longitudinaler und sagittaler Richtung (*dreidimensionales Prinzip*) ausdrücken und sind fast oder vollkommen von den individuellen Abweichungen der Herzlage unabhängig. Auf Grund dieser 3 Maße (Hauptlinienmaße), die ein echtes geschlossenes System bilden, berechnet man den Kubikindex der gesamten Herzgröße (*dreidimensionaler Herzwert*) auf Grund der Formel: $Hw = (L \times Br \times T) \times 0,45$ (BENEDETTI und BOLLINI). Es hat sich ergeben, daß der Herzwert dem reellen Herzvolumen beim Lebenden äußerst nahe steht, allerdings bedeutend mehr, als es bei der Anwendung von jeder anderen kardiovolumetrischen Formel, die bis heute vorgeschlagen war, der Fall wäre. Außerdem schließt Verfasser auch die Herzfläche, wie auch die Bogensehne und die Bogenhöhe der l. Herzkammer, ein. Auf Grund der beiden letzten Maße wird der Quotient $Bh : Bs$ berechnet, der sich als ein guter zahlenmäßiger Index der l. Herzkammer erwiesen hat (BENEDETTI und BOLLINI).

Die klinische Anwendung der Röntgenkardiometrie setzt notwendigerweise die Kenntnis der Mittelnormalwerte und der normalen Variabilität verschiedener Herzmaße voraus, was mittels einer preliminären statistischen Untersuchung an einer ziemlich homogenen und zahlreichen Individuengruppe erreicht wird.

BENEDETTI und BOLLINI haben tatsächlich die mittelnormalen Werte und die stetige Abweichung (σ) von obengenannten Maßen ermittelt, indem sie sich der Orthodiagramme bedienten, die an einigen Hunderten von gesunden Männern im Alter zwischen 19 und 25 Jahren erhalten wurden. SABENA seinerseits hat dieselben Angaben an weiblichen Individuen gleichen Alters bestimmt. Aus diesen mittelnormalen Werten ergibt sich das mittelnormale Herz des betreffenden Alters, das als allgemeiner Maßstab betrachtet werden kann, d. h. als *Standardherz*, das zur Bestimmung der individuellen Abweichungen der Herzmaße beim jeglichen Erwachsenen dienen soll. Zu diesem Zweck genügt es, an die Herzmaße die prozentuelle und die sigmatische Auswertung nach dem Allgemeinverfahren von VIOLA anzuwenden, um eine genaue objektive Auswertung einer jeden individuellen Variante zu erhalten.

Noch mehr als die Auswertung der absoluten Größe des Herzens ist die Auswertung seiner relativen Größe, wie sie bisher angewandt wurde, Einwendungen ausgesetzt. Diese Einwände, die im Text ausführlich angeführt sind, sind fast immer sehr beträchtlich, so daß sie nicht selten imstande sind, die vollkommen falschen Ergebnisse von manchen Autoren zu deuten. Das beste und rationellste Verfahren zur klinischen Auswertung der relativen Herzgröße besteht in der Aufstellung der sog. *kardiosomatischen Verhältnisse* (BENEDETTI und BOLLINI), wo der dreidimensionale Herzwert dem dreidimensionalen Thorax- bzw. Abdomen- und Rumpfwert gegenüber gestellt wird, indem diese letzteren auf Grund von äußeren somatometrischen Maßen nach der Methode VIOLAs festgestellt werden. Auch diese Verhältnisse müssen der prozentuellen und sigmatischen Auswertung nach VIOLA unterzogen werden.

Neben den absoluten Herzgrößenmaßen und den kardio-somatischen Verhältnissen erlauben noch die orthodiagraphischen Maße die allgemeine Form und die Lage des Herzens bei einzelnen Individuen zahlenmäßig zu bestimmen. Tatsächlich dienen die Werte der beiden Winkel α und β , die am Orthodiagramm in d.-v. bzw. in frontaler Richtung erhoben werden, als approximative Indices zur numerischen Bestimmung der Herzlage im Thorax und erlauben somit die Klassifizierung der individuellen Hauptvarianten (Herz in Vertikal-, Zwischen- und Horizontallage). Andererseits ermöglicht die Berechnung des Verhältnisses zwischen den beiden Herzdurchmessern L und Br und jenes zwischen Br und T den morphologischen Konstitutionstypus des Herzens eines jeden Individuums auszuwerten. Neben dem normotypischen und mixotypischen Herz unterscheidet man also — vorausgesetzt, daß keine pathologische Veränderung vorliegt — die zwei entgegengesetzten Varianten: das brachytypische und das longitypische Herz. Das erste ist durch eine relativ breite Konfiguration in der Frontalebene und eine relativ kugelige in der Sagittalebene gekennzeichnet, das zweite dagegen ist an einer relativ verlängerten Konfiguration in der ersten Projektion und einer relativ gedrückten in der zweiten erkennbar. Außerdem erlauben dieselben Verhältnisse zahlenmäßig den Grad der konstitutionellen Deformation des Herzens bei einzelnen Individuen zu bestimmen.

Der 2. Teil der Methode ist ebenso wichtig wie der 1. und soll niemals außer acht gelassen werden. Er besteht in der Feststellung einer gewissen Zahl von morphologischen inspektiven Herzmerkmalen, ein jedes von deren soll nicht mehr zahlenmäßig, sondern intuitiv gewertet werden. Es handelt sich um alle jene Merkmale, die nicht genau gemessen und zahlenmäßig ausgedrückt werden

können, und zwar jene, die sich auf die Entwicklung der verschiedenen Herzhöhlen, sowie auf die morphologischen Eigenschaften und auf die Pulsationsbewegungen beziehen. Es versteht sich von selbst, daß dieser 2. Teil unserer Untersuchung rein subjektiver Natur ist, doch hat die Erfahrung gelehrt, daß es vorteilhaft sei, ihn nach einem gewissen vorausgesetzten Plan zu disziplinieren, da man auf diese Weise sehr viel an Genauigkeit gewinnen kann. Zu diesem Zweck soll eine intuitive Auswertungsskala angewandt werden, die als eine einzige für alle inspektiven Merkmale dienen und die der für die metrischen Merkmale gebrauchten sigmatischen Skala gleichen soll. Außerdem ist es wichtig, ein ordentliches Verzeichnis aller subjektiven Merkmale aufzustellen, die als grundlegend gelten und denen selbstverständlich stets auch alle anderen Merkmale beigelegt werden können, die in einzelnen Fällen oder durch Sonderbedingungen der zu durchführenden Untersuchungen erforderlich sind.

Die Anwendung unserer Methode an einigen Hunderten von gesunden und kranken Individuen hat eine Reihe von Resultaten geliefert, die meistens in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt sind. Zunächst ist die Herzmorphologie bei Gesunden in bezug auf das Geschlecht studiert worden, wobei hervorgehoben wurde, daß im Alter zwischen 19 und 25 Jahren das weibliche Herz, im Vergleich zum männlichen, sei es im absoluten Sinne wie in bezug auf die somatischen Maße kleiner ist und daß es außerdem eine verhältnismäßig longitypische Konformation und eine ziemlich gestreckte Lage habe.

Auch die morphologisch-konstitutionelle Variabilität des Herzens, d. h. seine individuelle Variationen, abgesehen von jedem Krankheitszustand, ist Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Es konnte bewiesen werden, daß diese Variationen, obwohl sie beträchtlich weitgehend sind, durchaus nicht unregelmäßig und chaotisch sind, sondern gewissen Hauptgesetzen unterliegen, unter welchen das wichtigste das Fehlergesetz von QUÉTELET-GAUSS ist. Andererseits konnte der Beweis erbracht werden, daß während die gesamte Herzgröße in ihren individuellen Variationen bei Gesunden weder von der Form noch von der Lage des Organs abhängig ist, gibt es eine augenscheinliche Korrelation zwischen seiner Form und Lage, so daß die longitypischen Herzen die Neigung zur Vertikallage und die brachytypischen die Horizontallage aufweisen. Das andere Gesetz besteht in dem sog. *relativen Antagonismus* zwischen der gesamten Herzgröße einerseits und der Thorax-, Abdomen-, Rumpf- und Gesamtkörpergröße andererseits. So geschieht es, daß die Individuen mit einer übernormalen Körpermasse ein relativ kleines Herz aufweisen.

Zwei andere Gesetze betreffen ferner die morphologische Kongruenz und die konstitutionelle Lagerung des Herzens. Auf Grund dieser Gesetze weisen die Individuen mit brachytypischem Habitus (megalosplanchnischer Brachytypus VIOLA_s) ein Herz von brachytypischer Konformation auf, das außerdem horizontal gelagert ist; Individuen mit longitypischem Habitus (mikroplanchnischer Längstypus VIOLA_s) weisen dagegen ein longitypisches Herz auf, das vertikal gelegen ist.

Es versteht sich von selbst, daß jedes von diesen Gesetzen nur bei der Allgemeinheit der Individuen nachweisbar ist, doch niemals drückt es eine absolute und konstante Funktion aus, die sich bei allen Individuen ausnahmslos kundgibt. Im Gegenteil, es können sich in einzelnen Fällen nicht selten mehr

oder weniger beträchtliche Ausnahmen ergeben, so daß die hier beschriebene Methodik stets streng und rein individuell angewandt werden muß.

Die restlose Anwendung der Methode an Kardiopatienten hat die Möglichkeit gegeben, eine echte Forschung der funktionellen Morphologie des Herzens sowohl im Kompensations- als im Dekompensationsstadium durchzuführen. Auf dem Gebiete der Pathologie hat sich die Anwendung der sigmatischen Auswertung an die kardiometrischen Werte eines jeden Patienten von besonderem Interesse erwiesen, und zwar sowohl vom rein klinischen Standpunkt aus, indem man gewisse Schlußfolgerungen aus einzelnen Fällen ziehen kann, wie auch in bezug auf die statistischen Ergebnisse, die sich bei der systematischen Untersuchung einer Gesamtgruppe von Herzkranken ergeben. Unsere Untersuchungen haben nämlich auf objektiver Weise, neben den schon erwähnten typischen Bildern der *normalen*, d. h. *konstitutionellen* Deformation des Herzens, auch zur Feststellung einer Reihe von typischen Bildern seiner *pathologischen* Veränderungen geführt. Die wichtigsten von ihnen sind im Text graphisch dargestellt. In dieser Hinsicht wurden die häufigsten Formen von Herzklappenfehlern (Mitralkstenose, Mitralsuffizienz, kombinierter Mitralfehler, kombinierter Mitralk- und Aortenfehler) sowie einige andere Herzkrankheitsformen (arteriosklerotische Kardiopathie, Hypertoniker- und Basedowherzen) untersucht. Es wurde auch die Herzmorphologie bei der absoluten Arrhythmie und schließlich das sog. *Riesenherz* untersucht, wobei festgestellt wurde, daß das letztere nicht nur ein rein morphologisches, sondern auch ein physiopathologisches und klinisches Bild darstellt.

XI. Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie¹.

Von

EDMUND KERPEL-FRONIUS-Budapest.

Mit 3 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur		624
I. Historischer Überblick und Einleitung		636
II. Die Salzverteilung im Organismus		637
A. Raum des Blutes		637
1. Die anorganische Zusammensetzung des Plasmas, die Ionenbilanz		638
2. Die anorganische Zusammensetzung der roten Blutkörperchen		640
B. Raum des Bindegewebes. Die extracelluläre Flüssigkeit		640
C. Raum der Zellen. Die Gewebe.		642
D. Salzgehalt des Gesamtorganismus.		643
III. Rückwirkung der Salzverluste auf den Wasserhaushalt		644
A. Die Veränderungen im Wasserbestande des Organismus nach Salzverlusten		644
1. Der Parallelismus zwischen Salz- und Wasserverlusten		644
2. Die Dissoziation zwischen Salz- und Wasserverlusten		646
B. Die Veränderungen im Wasserbestande der einzelnen Flüssigkeitsräume nach Salzverlusten		647
C. Die Veränderungen im Wasserbestande des Blutes nach Salzverlusten		649
IV. Die Entstehung von Salzverlusten. Verschiedene Formen des Salz-mangelzustandes		649
A. Allgemeines		649
B. Salzverluste durch den Magen-Darmtrakt		651
1. Erbrechen		652
Salzmangel bei hohem Darmverschluß S. 653. — Salzmangel bei gastro-duodenalen Stenosen S. 659. — Salzmangel bei freier Magen-Darmpassage S. 660.		
2. Durchfall		663
Allgemeines S. 663. — Tierexperimente S. 664. — Durchfallserkrankungen der Säuglinge S. 665. — Durchfallserkrankungen Erwachsener S. 669.		
C. Salzverluste teilweise oder vorwiegend renaler Entstehung		670
1. Salzverluste durch forcierte Diurese		671
Salzverluste durch Diuretin S. 671. — Salzverluste durch Überlastung des Organismus mit auszuscheidenden Molekülen S. 672.		
2. Salzverluste nach Ausfall der Funktion der Nebennierenrinde		672
Entstehung der Elektrolytverluste S. 672. — Die Zusammenhänge zwischen Salzverlust und Wasserhaushalt im Insuffizienzstadium S. 673.		
3. Salzverluste bei Diabetes mellitus		674
Störung des Salzstoffwechsels als unmittelbare Folge der Unterfunktion des Pankreas S. 674. — Störung des Salzstoffwechsels als mittelbare Folge der Unterfunktion des Pankreas S. 675. — Beziehungen des Salz-mangels zur diabetischen Kreislaufstörung und Azotämie S. 677.		

¹ Aus der Universitätskinderklinik in Budapest (Direktor: Prof. Dr. E. HAINISS).

	Seite
4. Salzverluste bei Nephritiden	678
Die ersten Beobachtungen S. 678. — Entstehung von Salzverlusten im Verlaufe der Nephritiden S. 678. — Diagnostik des Salz-mangelzustandes im Verlaufe der Nephritiden S. 680. — Salz-mangel und Nierenfunktion des Nephritikers S. 683.	
D. Salzverluste durch die Haut	684
E. Salzverschiebungen in Organismo	685
1. Salzverschiebung durch Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen 685	
2. Salzverschiebung im traumatischen Shock 686	
V. Gemeinsame Symptomatologie der verschiedenen Salz-mangeltypen	687
A. Blutchemische Veränderungen 687	
B. Klinische Symptome 688	
Allgemeinbild S. 688. — Die Kreislaufstörung S. 688.	
VI. Die Pathogenese der chloropriven Azotämie	691
Azotämie durch anatomische Nierenschädigung S. 691. — Azotämie durch vermehrten Eiweißzerfall S. 693. — Azotämie durch Verminderung der osmotischen Konzentration der Körpersäfte S. 695. — Azotämie durch funktionelle Nierenstörung als Folge der Hypochlorämie S. 696. — Azotämie durch Anhydrämie S. 699.	

Literatur.

- ACHARD: Néphrite avec hypochlorémie traitée par la chloruration. Soc. méd. Hôp. Paris, 17. Jan. 1930, p. 27.
- Les échecs de la réchloruration dans les états d'hypochlorémie. Soc. méd. Hôp. Paris, 11. April 1930, p. 623.
- ALSTEDT: Untersuchungen über Azotämie nach Bluterbrechen und Blutstühlen. Hosp.tid. (dän.) 1935, 1069.
- AMBARD: Physiologie normale et pathologique des reins. Paris: Masson & Co. 1931.
- et J. STAHL: Chloropénie sans déshydratation. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 713 (1932).
- — Déshydratation sans Chloropénie. C. r. Soc. Biol. Paris 110, 715 (1932).
- — et KUHLMANN: Troubles fonctionnels liés a la déchloruration. Arch. Mal. Reins 8, 3 (1934).
- ANDRUS, GUEST, GATES and ASHLEY: Chemical studies of the blood in high intestinal obstruction. II. The relation between „toxaemia“ and chemical changes. J. clin. Invest. 11, 475 (1932).
- ATCHLEY: Medical shock. J. amer. med. Assoc. 95, 385 (1930).
- Dehydration and medical shock. Bull. N.Y. Acad. Med. 10, Nr 3, 138 (1934).
- and BENEDICT: The distribution of electrolytes in intestinal obstruction. J. of biol. Chem. 75, 697 (1927).
- RICHARDS and BENEDICT: Blood electrolyte studies during histamine shock in dogs. J. clin. Invest. 10, 1 (1931).
- LOEB, RICHARDS, BENEDICT and DRISCOLL: On diabetic acidosis. A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. J. clin. Invest. 12, 297 (1933).
- AUBERTIN et PATEY: Intoxication fongique avec anurie et azotémie. Soc. méd. Hôp. Paris, 8. Febr. 1935, p. 233.
- AUSTIN and GAMMON: Gastric secretion after histamine: sodium and potassium content and pepsin estimation. J. clin. Invest. 10, 287 (1931).
- AZZOLINI: Sulla patogenesi della cosi detta „azotemia chloropriva“. Arch. Pat. e Clin. med. 14, 545 (1935).
- BABCOCK: Zit. nach RUDOLF: L'Hypochlorémie. Paris: Gaston Doin 1931.
- BALL: The composition of pancreatic juice and blood serum as influenced by the injection of acid and base. J. of biol. Chem. 86, 433 (1930).
- BAUER: Über die Heilwirkung intravenös injizierter Leberextrakte bei hypochlorämischer Azotämie. Med. Klin. 1935 I, 380.
- BAUMANN and KURLAND: Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenal-ectomized cats and rabbits. J. of biol. Chem. 71, 281 (1927).

- BECHER: Einfache quantitative klinisch-chemische Harn und Blutuntersuchungsmethoden. Jena 1934.
- ENGER u. HERMANN: Die ätherlöslichen Säuren des Blutes bei der urämischen Acidose. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 891.
- BECKMANN: Ödemstudien. I. Untersuchungen über den Eiweißgehalt und intermediären Zucker-Wasser-Harnsäure- und Kochsalzwechsel bei verschiedenen Ödemformen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **135**, 39 (1921).
- BEER, DE, JOHNSTON and WILSON: The composition of intestinal secretions. *J. of biol. Chem.* **108**, 113 (1934).
- BENEDICT: A study of prolonged fasting. Carnegie Institution of Washington 1915. Publication Nr 203.
- BERNARD, LAUDAT et MAISLER: Néphrite aiguë mercurielle. Étude sur les rapports de l'azotémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 20. Dez. 1929, p. 1511.
- BESSAU, ROSENBAUM u. LEICHTENTRITT: Beiträge zur Säuglingsintoxikation. *Mshr. Kinderheilk.* **22**, 1 (1921).
- BIEDERMANN u. DUKEN: Zur Problematik der Stoffwechselforgänge beim kindlichen acetonämischen Erbrechen. I. Mitt. Erbrechen und Hypochlorämie. *Z. Kinderheilk.* **55**, 602 (1933).
- BILBAO et GRABAR: Azotémie par manque de sel chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102**, 47 (1929).
- BINDSCHIEDLER et HAUBTMANN: Syndrome d'azotémie par manque de sel au cours d'une néphrite aiguë chez un enfant de quatre ans. *Strasbourg méd.*, 25. April 1933.
- BINET: Problèmes physiologiques posés par l'étude de l'occlusion intestinale. Paris 1928.
- VIALA et BURNSTEIN: L'hypochlorémie au cours de l'occlusion intestinale n'est pas un mythe. *Paris méd.* **93**, 374 (1934).
- BLALOCK, BEARD and JOHNSON: Experimental shock, a study of its production and treatment. *J. amer. med. Assoc.* **97**, 1794 (1932).
- BLUM et VAN CAULAERT: Le rôle du sel dans les néphrites. Paris: Masson & Co. 1931.
- — et GRABAR: Néphrite aiguë avec syndrome azotémique grave provoqué par le manque de sel. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 30. Nov. 1928, p. 1624.
- — — Les différents types des néphrites avec azotémie. Leur diagnostic différentiel. *Presse méd.* **1928**, 3,90.
- et WEIL: Entérite aiguë avec état comateux et forte azotémie. Amélioration rapide par le NaCl. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 30. Nov. 1928, p. 1620.
- BOCK: The constancy of the volume of the blood plasma. *Arch. int. Med.* **27**, 83 (1921).
- BORST: Urämie durch Kochsalzmangel. *Z. klin. Med.* **117**, 55 (1931).
- BOTTIN: Contribution à l'étude du métabolisme du chlore. *Rev. belge Sci. Méd.* **6**, 173 (1934).
- Quelques aspects du syndrome humoral de l'occlusion intestinale expérimentale. *Arch. internat. Méd. expér.* **9**, 51 (1934).
- Les causes de la mort à la suite d'une fistule pancréatique complète chez le chien. *Rev. belge Sci. Méd.* **7**, 394 (1935).
- BOUTIRON u. CONSTANTINO: *Zit. nach HEUBNER l. c.*
- BRANDBERG: An experimental and clinical study of chemical changes in ileus. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **65**, 415 (1929).
- BRANDT: Beitrag zur Pathogenese der „chloropriven“ Azotämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1606.
- BRATUSCH-MARRAIN: Die Behandlung von Wasserverlusten beim Säugling. *Arch. Kinderheilk.* **98**, 62 (1933).
- BRUBERGER: Chemisch-mikroskopische Beobachtungen aus der städtischen Cholera-Heilanstalt, Nr 3, Berlin. *Arch. path. Anat. u. Physiol.* **38**, 296 (1867).
- BUINEWITSCH: Zur Frage der chloropriven Azotämie und meine Theorie der Harnbildung. *Briefl. Mitt.*
- BUTLER: Considerations on protein and salt therapy in the various types of Bright's disease: *New England J. Med.* **208**, 71 (1933).
- MCKHANN and GAMBLE: Intracellular fluid loss in diarrheal disease. *J. of Pediatr.* **3**, 84 (1933).
- and TUTHILL: An application of the uranyl zinc acetate methode for determination of sodium. *J. of biol. Chem.* **931**, 171 (1931).

- BUTLER, WILSON and FARBER: Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J. of Pediatr.* 8, 489 (1936).
- BYROM: The fluid factor in the treatment of neglected diabetic coma. *Lancet* 226, 446 (1934).
- CAHN: Die Magenverdauung im Chlorhunger. *Hoppe-Seylers Z.* 10, 522 (1886).
- CASTAIGNE et CHAUMERLIAC: Les azotémies d'origine extra-rénale. *J. Méd. franç.* 22, 286 (1933).
- et RATHERY: Étude expérimentale des solutions de NaCl sur l'épithélium rénal. *Arch. de Méd. expér. et Anat. path.* Paris 1903.
- CAROLI: Diarrhée cholériforme, hyperazotémie a 4 gr. 34. guérison par la réchloration. *Paris méd.* 91, 181 (1934).
- CAZZAMALI: L'ipercloria e l'iperidria tissulare post-operatorie. *Riv. Pat. sper.* 14, 203 (1935).
- CHABANIER et LOBO-ONELL: Exploration fonctionnelle des reins. Paris: Masson & Co. 1930.
- — Hypochlorémie et accidents post-operatoires. Paris: Masson & Co. 1934.
- — CASTRO-GALHARDO et LELU: Action du traumatisme sur la répartition du chlore et du sodium entre le sang et les tissus et sur l'équilibre acide-base. *C. r. Soc. Biol. Paris* 118, 1196 (1935).
- — et LELU: Sur le mécanisme des vomissements liés à la déchloration. *Presse méd.* 1933, No 63, 1249.
- — LIEUTAUD et LELU: Poussée aiguë d'hyperazotémie avec phénomènes urémiques graves liés à une hypochlorémie chez un néphritique chronique. Guérison par réchloration. *Presse méd.* 1934, No 41, 844.
- — MARCHANT et DONOSO-BARTHET: Étude de dix cas de néphrites mercurielles aiguës graves. Considérations d'ordre physiopathologique et thérapeutique. *Soc. fr. Urol.*, 19. Dez. 1932, p. 311.
- CHANG, HARROP and SHAUB: The circulating blood volume in diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* 5, 407 (1928).
- CHASSEL, ROSENBAUM u. YORK: Der Blutdruck bei der tierexperimentellen Intoxikation. *Mshr. Kinderheilk.* 58, 211 (1933).
- CHROMETZKA u. STARK: Die Beziehungen zwischen urämischer Reaktion und nephrogen und nicht nephrogen bedingter R.N.-Erhöhung. *Z. klin. Med.* 127, 561 (1934).
- COHNHEIM, KREGLINGER, TOBLER u. WEBER: Zur Physiologie des Wasser- und des Kochsalzes. *Hoppe-Seylers Z.* 78, 62 (1912).
- COLEMAN: Use of hypertonic saline solution in acute intestinal obstruction, personal observations. *J. amer. med. Assoc.* 88, 1060 (1927).
- COOKE, RODENBAUGH and WHIPPLE: Intestinal obstruction VI. A study of non coagulable nitrogen of the blood. *J. of exper. Med.* 23, 717 (1916).
- CHRISTENSEN: L'azotémie par manque de sel consécutive aux vomissements dans les crises gastriques. *Acta psychiatr. (Københ.)* 6, 5 (1931).
- CRANDALL and ANDERSON: Estimation of the state of hydration of the body by the amount of water available for the solution of sodium thycyanate. *Amer. J. Dig., Dis. Nutrition* 1, 126 (1934).
- CSAPÓ u. KERPEL-FRONIUS: Zur Frage der urämischen Acidose und Toxikose. *Z. exper. Med.* 83, 609 (1932).
- — Zur Pathologie der Säuglingstoxikose II. Das Säure-Basengleichgewicht bei der enteralen Toxikose. *Mshr. Kinderheilk.* 58, 147 (1933). III. Das Säure-Basengleichgewicht bei den parenteralen Infektionen. *Mshr. Kinderheilk.* 59, 18 (1933).
- u. WOLLEK: Über die Acidose und große Atmung bei der Säuglingstoxikose. *Z. Kinderheilk.* 57, 554 (1935).
- CZERNY u. KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1923.
- DARROW and BUCKMAN: The volume of the blood. II. The volume of the blood and concentration of crystalloids and electrolytes in dehydration and edema. *Amer. J. Dis. Childr.* 36, 248 (1928).
- and CAREY: A clinical and chemical study of nondiabetic ketosis with acidosis. *J. Pediatr.* 6, 676 (1935).
- and YANNET: The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolytes. *J. clin. Invest.* 14, 266 (1936).

- DAVIS and DRAGSTEDT: The relative significance of electrolyte concentration and tissue reaction in water metabolism. *Amer. J. Physiol.* **113**, 193 (1935).
- DENIS: A propos des récentes discussions sur le rôle du chlorure de sodium hypertonique dans l'occlusion intestinale. *Essai d'interprétation. Presse méd.* **1936**, No 54, 906.
- DENNSTEDT u. RUMPF: Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschiedener menschlicher Organe in der Norm und in Krankheiten. *Z. klin. Med.* **58**, 84 (1906).
- DICKMAN u. CROSSEN: Zit. nach KRETZSCHMAR l. c.
- DRAKE, MARSH and GAMBLE: The alkalosis of vomiting and the acidosis of advanced renal disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 705 (1930).
- ÉDERER u. KRAMÁR: Untersuchungen über Acidose und Hyperglykämie in dem toxischen Symptomenkomplex. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 159 (1923).
- EGGS: Zur Frage der Transmineralisation beim Dünndarmverschluss. *Dtsch. Z. Chir.* **239**, 692 (1933).
- ENGEL: Schwere Störung im Mineralhaushalt bei Polyposis recti papillomatosa. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1071.
- EPPINGER u. SCHÜRMEYER: Über den Kollaps und analoge Zustände. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 777.
- ERKLENTZ: Bemerkungen zu einem Fall von hypo-chlorämischer Urämie. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1058.
- ESSEN, KAUDERS u. PORGES: Die Beziehungen der CO₂-Spannung der Alveolarluft zu den Chloriden des Bluteserums. *Wien. Arch. inn. Med.* **5**, 499 (1923).
- EVANS: Azotaemia with normal kidneys found post mortem. *Arch. int. Med.* **48**, 1231 (1931).
- FAGGE: Zit. nach ATCHLEY l. c.
- FARKAS, v.: Studien über Nierenphysiologie. IV. Über die Ausscheidung fester Stoffe bei kleinen Diuresen. *Z. klin. Med.* **123**, 111 (1933).
- Klinisches und Experimentelles zur Salz-Wassertherapie der chronischen Urämie. *Z. klin. Med.* **126**, 26 (1934).
- Die Therapie der Wasser- und Ionenstoffwechselstörungen im Laufe von Nierenkrankheiten vom Standpunkte des Praktikers. *Ther. Gegenw.* **1934**, Nr 11, 1.
- FELTY and MURRAY: Observations on dogs with experimental obstruction. The acidbase equilibrium, chloride, N.P.N. and urea of the blood. *J. of biol. Chem.* **57**, 573 (1923).
- FRANCK: Die akute Azotämie. *Med. Klin.* **1932 II**, 145.
- FRANKE u. LITZNER: Beiträge zur Frage der hypo-chlorämischen Azotämie Operierter. *Med. Klin.* **1935 I**, 614.
- FRANKENTHAL: Über den Einfluß des Durstens auf den N- und Cl-Stoffwechsel. *Z. klin. Med.* **92**, 208 (1921).
- FREUND: Chlor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. *Jb. Kinderheilk.* **48**, 137 (1898).
- GAMBLE: Dehydration. *New England J. Med.* **201**, 909 (1929).
- BLACKFAN and HAMILTON: A study of the diuretic action of acid producing salts. *J. clin. Invest.* **1**, 359 (1925).
- and McIVER: A study of the effects of pyloric obstruction in rabbits. *J. clin. Invest.* **1**, 531 (1925).
- — Body fluid changes due to continued loss of the external secretion of the pancreas. *J. of exper. Med.* **48**, 859 (1928).
- and ROSS: The factors in the dehydration following pyloric obstruction. *J. clin. Invest.* **1**, 403 (1925).
- — and TISDALL: The metabolism of fixed base during fasting. *J. of biol. Chem.* **57**, 633 (1923).
- GILMAN: Experimental sodium loss analogous to adrenal insufficiency; the resulting water shift and sensitivity to hemorrhage. *Amer. J. Physiol.* **108**, 662 (1934).
- GLASS: Untersuchungen über die experimentelle Chlorverarmung, ihre Folgen und die Ursache des Dechlorurationsstodes. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Dechlorurationsurämie und der eiweißschützenden Wirkung des Kochsalzes.) *Z. exper. Med.* **82**, 776 (1932).
- GLATZEL: Das Kalium in der Mineralregulation des Nierenkranken. *Zbl. inn. Med.* **54**, 542 (1933).
- Kochsalz als Heilmittel. *Fortschr. Ther.* **11**, 73 (1935).
- Untersuchungen über die Ursachen des Kochsalzbedürfnisses. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1741.

- GÖMÖRI u. FRENREISZ: Beeinflussung hypochlorämischer Azotämien durch hypertonische und physiologische Kochsalzlösung. *Acta med. scand.* (Stockh.). Ersch. 1937.
- u. MARSOVSZKY: Organische Acidose in hypochlorämischen Azotämien nach Obstruktion des Pylorus. *Acta med. scand.* (Stockh.). Ersch. 1937.
- u. MOLNÁR: Die Störung der Osmoregulation der Gewebe bei der Wasservergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **167**, 459 (1932).
- u. PODHRADSKY: Der Mechanismus der extrarenalen („hypochlorämischen“) Azotämie. *Acta med. scand.* (Stockh.). Ersch. 1937.
- Eiweißzerfall in hypochlorämischen Azotämien. *Acta med. scand.* (Stockh.). Ersch. 1937.
- GOLLWITZER-MEIER: Über die Elektrolytverteilung in Blut und Gewebsflüssigkeiten. *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2181.
- GORTER: Zur Pathogenese und Therapie des Mehlährschadens. *Mshr. Kinderheilk.* **25**, 211 (1923).
- GOSSET, BINET et PETIT-DUTAILLIS: De la valeur du chlorure de sodium dans les occlusions du tube digestif. *Presse méd.* **1928**, No 2, 17.
- — — De la réchloruration en cas d'occlusion intestinale: résultats obtenus. *Presse méd.* **1930**, No 15, 249.
- GOTO: Mineral metabolism in experimental acidosis. *J. of biol. Chem.* **36**, 355 (1918).
- GRAHAM and MORRIS: Acidosis and alkalosis. Edinburgh 1933.
- GSELL: Klinik und Therapie der Hypochlorämien. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 II**, 1197.
- HADEN and ORR: Chemical changes in the blood of the dog after intestinal obstruction. *J. of exper. Med.* **37**, 377 (1923).
- — The effects of inorganic salts on the chemical changes in the blood of the dog after obstruction of the duodenum. *J. of exper. Med.* **39**, 321 (1924).
- — The sodium content of the blood of the dog after experimental intestinal obstruction. *J. of exper. Med.* **41**, 119 (1925).
- — Experimental obstruction of the jejunum. Effect of sodium chloride introduced directly into the lumen of the intestine below the point of obstruction. *J. of exper. Med.* **41**, 707 (1925).
- — The viscosity of the blood of the dog after obstruction of the upper gastrointestinal tract. *J. of exper. Med.* **44**, 419 (1926).
- — The chloride content of the tissues of the dog after experimental gastrointestinal tract obstruction. *J. of exper. Med.* **44**, 435 (1926).
- — Experimental high jejunostomie in the dog with blood chemical studies. *J. of exper. Med.* **44**, 795 (1926).
- — The oxygen content of the venous blood of the dog after upper gastrointestinal tract obstruction. *J. of exper. Med.* **46**, 709 (1927).
- — Experimental dehydration: Chemical changes in the blood of the dog contrasted with those following obstruction of the cardiac end of the stomach. *J. of exper. Med.* **49**, 945 (1929).
- HÄBLER: Untersuchungen zur Molekularpathologie des experimentellen Dünndarmverschlusses. *Z. exper. Med.* **54**, 524 (1927).
- HAINISS: Die Wasserstoff-Ionenkonzentration im Säuglingsmagen bei akuten Ernährungsstörungen. *Mshr. Kinderheilk.* **21**, 1 (1921).
- Über die Indikation zur Operation bei Passagestörungen des Pylorus im Säuglingsalter. *Arch. Kinderheilk.* **108**, 130 (1936).
- HALDANE: Heat cramp. *Brit. med. J.*, April **1928**, 609.
- HAMBURGER: Über den Einfluß der Atmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen. *Z. Biol.* **28**, 405 (1891).
- HAMILTON, KAJDI and MEEKER: The acidosis of acute diarrhea in infancy. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 314 (1929).
- and MORIARTY: The composition of growth in infancy. I. A premature infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 1169 (1929).
- and SCHWARTZ: The composition of tissues in dehydration. *J. of biol. Chem.* **109**, 745 (1935).

- HAMMERSCHLAG: Zur Pathogenese und Therapie der extrarenal bedingten Azotämie. Wien. klin. Wschr. 1933 II, 1496.
- HARRISON, DARROW and YANNET: The total electrolyte content of animals and its probable relation to the distribution of body water. J. of biol. Chem. 113, 515 (1936).
- HARROP, WEINSTEIN, SOFFER and TRESCHER: Studies on the suprarenal cortex. II. Metabolism, circulation and blood concentration during suprarenal insufficiency in the dog. J. of exper. Med. 58, 1 (1933). III. Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. J. of exper. Med. 58, 17 (1933).
- HARTMANN: Chemical changes occurring in the body as the result of certain diseases. I. The effects of diarrhea, vomiting, dehydration and oliguria on the acid-base balance of the plasma of infants with mastoiditis. Amer. J. Dis. Childr. 35, 557 (1928).
- Theory and practice of parenteral fluid administration. J. amer. med. Assoc. 103, 1349 (1934).
- and DARROW: Chemical changes occurring in the body as a result of certain diseases in infants and children. II. Acute hemorrhagic nephritis, subacute nephritis, chronic nephritis. J. clin. Invest. 6, 127 (1929).
- and SMYTH: Chemical changes in the body occurring as the result of vomiting. Amer. J. Dis. Childr. 32, 1 (1926).
- HARTWELL, HOGHET and BECKMAN: An experimental study of intestinal obstruction. Arch. int. Med. 13, 701 (1914).
- HASTINGS and EICHELBARGER: Salt and water exchange between blood and muscle. J. of biol. Chem. 91, 29 (1935) (Proc.).
- MURRAY and MURRAY: Certain chemical changes in the blood after pyloric obstruction in dogs. J. of biol. Chem. 46, 223 (1921).
- SALVESEN, SENDROY and VAN SLYKE: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. IX. The distribution of electrolytes between transsudates and serum. J. gen. Physiol. 8, 701 (1927).
- HELMAYER: Die Natrium-Chlor-Regulation. I. Klinische Untersuchungen über den Anteil des Na- und Cl-Ions an den Regulationsvorgängen im Säure-Basengleichgewicht. Arch. klin. Med. 156, 200 (1927).
- HELLMUTH: Chloriduntersuchungen im mütterlichen und kindlichen Blut. Klin. Wschr. 1929 II, 1302.
- HENDERSON: Blood, a study in general physiologie. Yale Univ. Press. New Haven 1928.
- HERMANN: Über die Veränderungen die die Sekretionen durch die Cholera erleiden. Poggendorffs Ann. 22, 161 (1831).
- HERRIN and MEEK: Distention as a factor in intestinal obstruction. Arch. int. Med. 51, 152 (1933).
- HEUBNER: „Mineralstoffe des Tierkörpers“ in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Correlationen, II, 2, 1416. Berlin: Julius Springer 1931.
- HOAG and MARPLES: Acid-base status in dehydration accompanying diarrhea in infants (Effect of treatment with parenteral fluids). Amer. J. Dis. Childr. 42, 291 (1931).
- HOFF: Über hypochlorämische Urämie. Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1869.
- Wasserhaushalt und Säurebasenhaushalt I und II. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 741, 789.
- HOLT, COURTNEY and FALES: The chemical composition of diarrheal as compared with normal stools in infants. Amer. J. Dis. Childr. 9, 213 (1915).
- HORWITZ: Acidose, Blutmenge und Erythrocyte. Z. klin. Med. 118, 198 (1931).
- HOWLAND and MARRIOTT: Acidosis occurring with diarrhea. Amer. J. Dis. Childr. 11, 309 (1916).
- JAVAL: De l'élimination du chlorure de sodium par les fèces. C. r. Soc. Biol. Paris 55, 927 (1903).
- JEZLER: Zur Pathogenese der extrarenal bedingten Harnstoffretention. Klin. Wschr. 1932 I, 370.
- JOHN: Diabetic coma complicated by acute retention of urine. J. amer. med. Assoc. 84, 1400 (1925).
- JUNG: Über extrarenal bedingte Harnstoffretention. Z. klin. Med. 118, 546 (1931).
- KALAPOS: Über die klinische Bedeutung der Hypochlorämie bei Nierenkrankheiten. Klin. Wschr. 1933 I, 751.
- KATSOH: Entziehung von Magensaft als Heilmittel. Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1590.

- KATSCH: Zur chloropriven Urämie respektive „Azotämie“ und deren Behandlung. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 989.
- u. KALK: Zum Ausbau einer kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenmechanismus. III. Die Chloride des Magensaftes, besonders bei Salzsäuremangel. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 881.
- u. MELLINGHOFF: Über Magensaftentziehung. *Z. klin. Med.* **123**, 390 (1933).
- KATZ: Die mineralischen Bestandteile des Muskelfleisches. *Pflügers Arch.* **63**, 1 (1896).
- KAULBERSZ-MARYNOWSKA: Recherches cliniques et expérimentales sur la chlorémie et la réserve alcaline du sang. Wilno: Pogon 1936 (poln., franz. Zusammenfassung).
- KEITH: Experimental dehydration. Changes in blood composition and body temperature. *Amer. J. Physiol.* **68**, 80 (1924).
- KENDALL: Adrenal cortex extract. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1486 (1935).
- KERPEL-FRONTIUS: Über die Wechselbeziehungen zwischen Kochsalz und Reststickstoff. *Z. exper. Med.* **85**, 235 (1932).
- — Chloropenie und Osmoregulation. *Z. exper. Med.* **90**, 676 (1933).
- — Über die Beziehungen zwischen Salz- und Wasserhaushalt bei experimentellen Wasserverlusten. *Z. Kinderheilk.* **57**, 489 (1935).
- — Zur Pathogenese der „hypochlorämischen“ Azotämie. *Z. exper. Med.* **97**, 733 (1936).
- — and BUTLER: Salt and water losses in diuretic diuresis and their relation to serum non-protein nitrogen and electrolyte concentrations. *J. of exper. Med.* **61**, 157 (1935).
- KESTNER u. BORCHARDT: Klimauntersuchungen in den Tropen. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1796.
- KISS, v.: Exsikkationskollaps bei Hirntumoren. Diskussionsbemerkung. *Kgl. ung. Ärztever. Sitzg* 12. Okt. 1935.
- u. KERPEL-FRONTIUS: Über einen Fall von hypochlorämischer Azotämie nachahmender Nierenamyloidose subakuten Verlaufs. *Arch. Kinderheilk.* **104**, 158 (1935).
- — Indirekte Komplikation der Encephalographie. *Orv. Hetil.* (ung.) **1936**.
- KLINGNER: Über Magentetanie. *Z. exper. Med.* **92**, 129 (1934).
- KLINKE: Acetonämisches Erbrechen. *Mshr. Kinderheilk.* **53**, 19 (1932).
- KOCH: Über Azotämie und die AMBARDSche Konstante bei ernährungsgestörten Säuglingen. *Jb. Kinderheilk.* **98**, 276 (1922).
- KOHLSCHÜTTER: Reststickstoffsteigerung und Kochsalzverlust. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 817.
- KORÁNYI, A. v.: Vorlesungen über funktionelle Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1929.
- KORÁNYI, ANDREAS: Erfolgreiche kombinierte Behandlung der experimentellen Sublimatvergiftung mittels wiederholter Venenpunktionen und Zufuhr physiologischer Kochsalzlösung. *Z. exper. Med.* **96**, 116 (1935).
- KRAMÁR u. KOVÁCS: Pathologisch-anatomische Beobachtungen bei der experimentellen Intoxikation und Exsikkose. *Jb. Kinderheilk.* **118**, 94 (1927).
- KRAMER and TISDALL: The distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and serum of human blood. *J. of biol. Chem.* **53**, 341 (1922).
- KRAUS u. SELYE: Über die Veränderungen der Niere beim insulinbehandelten Coma diabeticum mit Ausgang in Urämie. *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1627.
- KRETZSCHMAR: Blutchlorgehalt und Reststickstoff in ihren Beziehungen zur Hyperemesis gravidarum, zum Ileus und zu gewissen Nierenerkrankungen. *Z. Geburtsh.* **109**, 333 (1934).
- KÜHN u. WITSCHER: Die klinische Bedeutung der Chloridstoffwechselstörung beim Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1616.
- KUSSMAUL: Über die Behandlung der Magenerweiterung durch eine neue Methode, mittelst der Magenpumpe. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **6**, 455 (1809).
- KYDD: Salt and water in the treatment of diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 1169 (1933).
- LABBÉ et VIOLLE: *Métabolisme de l'eau*. Paris: Masson & Co. 1927.
- LANDAU, GLASS et KAMINER: La répartition du chlore dans le sang; ses relations avec l'équilibre acido-basique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 594 (1929).
- LANDE: The uncontrollable causes of death in diabetic coma. *J. amer. med. Assoc.* **101**, 9 (1933).
- LANDIS, ELSOM, BOTT and SHIELS: Observations on sodium chloride restriction and urea clearance in renal insufficiency. *J. clin. Invest.* **14**, 525 (1935).
- LASSEN and HUSFELDT: Kidney function and blood pressure. *J. clin. Invest.* **13**, 263 (1934).

- LATTA: Zit. nach ELIAS und DOERR: „Cholera asiatica“. In Handbuch der inneren Medizin von BERGMANN und STAEBELIN. Berlin: Julius Springer 1925.
- LAUBRY et THIROLOIX: Syndrome azotémique et hyperchloruration. Soc. méd. Hôp., 5. Febr. 1932, p. 173.
- LAUDAT: Variations simultanées du chlore et de l'urée dans le sang des sujets atteints de néphrite chronique. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 33 (1929).
- LAVIETES, D'ESOPHO and HARRISON: The water and base balance of the body. J. clin. Invest. **14**, 251 (1935).
- BOURDILLON and KLINGHOFFER: The volume of the extracellular fluid of the body. J. clin. Invest. **15**, 261 (1936).
- LAWRENCE: The treatment of desperate cases of diabetic coma. Brit. med. J., April 1930, 690.
- LEGUEU, FEY, PALAZZOLI et LEBERT: Le déséquilibre des chlorures dans le choc opératoire. Soc. méd. Hôp. 1933. S. 109, 879.
- LEICHTENSTERN: „Verengerungen, Verschiebungen und Lageveränderungen des Darmes“. v. ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 7. Leipzig 1878.
- LEMIERRE, DESCHAMPS et BERNARD: Azotémie mortelle avec intégrité anatomique des reins. Soc. méd. Hôp., 13. Juni 1924. S. 861.
- THUREL et RUDOLF: Hypochlorémie au cours d'une néphrite chronique avec azotémie. Accentuation d l'azotémie après rechloruration. Soc. méd. Hôp., 28. Juni 1929. S. 956.
- LESLEUR: Des gastro-entérites urémigènes. Presse méd. **1917**, No 3, 25.
- LÉVY: L'acidose et l'insuffisance rénale aiguë chez le nourrisson. Paris: Masson & Co. 1932.
- LICHTWITZ: Klinische Chemie, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1930.
- LIEBERMEISTER: „Cholera asiatica und Cholera nostras“. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. Wien 1896.
- LIGHTWOOD: Unveröffentlicht. Zit. nach BUTLER, WILSON u. FARBER l. c.
- LIM and NI: Changes in the blood constituents accompanying gastric secretions. Amer. J. Physiol. **75**, 475 (1926).
- LINDER, LÜNDGAARD, VAN SLYKE and STILLMANN: Changes in the volume of plasma and absolute amount of plasma proteins in nephritis. J. of exper. Med. **39**, 921 (1924).
- LOEB: Chemical changes in the blood in Addisons disease. Science (N.Y.) **76**, 420 (1932).
- ATCHLEY and PALMER: On the equilibrium condition between blood serum and serous cavity fluids. J. gen. Physiol. **4**, 591 (1922).
- — BENEDICT and LELAND: Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium. J. of exper. Med. **57**, 775 (1933).
- LOURIA: The blood urea nitrogen in acute intestinal obstruction. Arch. int. Med. **27**, 620 (1921).
- MACCALLUM, LINTZ, VERMILYE, LEGGETT and BOAS: The effect of pyloric obstruction in relation to gastric tetany. Bull. Hopkins Hosp. **31**, 1 (1920).
- MACH: Les manifestations cliniques de l'hypochlorémie. Rev. med. Suisse rom. **54**, 829 (1934).
- Hypochlorémie et vomissements. La chloropénie des anachlorhydriques. Presse méd. **1935**, No 18, 1.
- Sécrétion gastrique et hypochlorémie. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 11.
- MACH et SCICLONOFF: Déchloruration et urémie. La chloropénie des ascitiques ponctionnés. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 54.
- MACKAY and MACKAY: Increased blood urea concentration of extrarenal origin. Amer. J. Physiol. **70**, 394 (1924).
- MAGNUS-LÉVY: Über den Gehalt normaler menschlicher Organe an Chlor, Calcium, Magnesium und Eisen, sowie an Wasser, Eiweiß und Fett. Biochem. Z. **24**, 363 (1910).
- MAIZELS and McARTHUR: Cell and plasma chloride in the pyloric stenosis of infants. Amer. J. Dis. Childr. **41**, 35 (1931).
- MANGIONE: Ricerche sull'occlusione intestinale. Sulla deviazione all'esterno dei succhi digestivi. Atti. Soc. med.-chir. Padova **12**, 522 (1934).
- MARANON u. COLLAZO: Über die Störungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels in der ADDISONschen Krankheit und deren Mechanismus. Klin. Wschr. **1935 II**, 1107.
- MARRACK: The balance of anions and kations in the plasma in nephritis. Biochemic. J. **17**, 240 (1923).
- MARRIOTT: Zur Kenntnis der Ernährungsstörungen des Säuglingsalters. Mschr. Kinderheilk. **25**, 462 (1923).

- MARRIOTT and DAVIDSON: The acidity of the gastric contents of infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 542 (1923).
- MARSHALL and DAVIS: Urea; its distribution in and elimination from the body. *J. of biol. Chem.* **18**, 53 (1914).
- MCCANCE: The effect of sudden severe anoxaemia on the function of the human kidney. *Lancet* **1935**, **2**, 370.
- MCQUARRIE and WHIPPLE: Renal function influenced by intestinal obstruction. *J. of exper. Med.* **29**, 397 (1919).
- MEDES and BELLIS: The effect of altering renal blood pressure on glomerular filtration. *Amer. J. Physiol.* **107**, 227 (1935).
- MELLINGHOFF: Über Urämie bei Kochsalzmangel. *Dtsch. med. Wschr.* **1934** **II**, 1127.
- u. HEUSCHERT: Blutmengenstudien bei Magensaftentziehung. *Klin. Wschr.* **1934** **II**, 1247.
- MERKLEN: Sur les recherches récentes relatives aux chlorures dans les néphrites in „L'insuffisance rénale“, S. 197. Paris: Masson & Co. 1933.
- et GOUNELLE: Gastro-entérite aiguë cholériforme avec azotémie, hypotension et pigmentation; mort par bronchopneumonie gangréneuse latente. *Progres méd.* **1934**, No 17, 1.
- — Le chlore globulaire test de chloruration dans les néphrites azotémiques. *Ann. Méd.* **35**, 64 (1934).
- — Les rapports du tube digestif avec les reins. La gastroentérite déchlorurante azotémique. *Ann. Méd.* **38**, 154 (1935).
- — et ADNOT: Syndrome de déshydratation avec chloropénie et azotémie artificiellement provoquée et entretenue par l'abus de laxatifs. *Soc. méd. Hôp.*, 26. Okt. 1934.
- MEYER, L. F. u. COHN: Klinische Beobachtungen und Stoffwechselfersuche über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. *Z. Kinderheilk.* **2**, 360 (1911).
- MEYER, P.: Urämie infolge langdauerndem Erbrechen. *Klin. Wschr.* **1931** **I**, 155.
- Intoxikation mit Eiweißzerfall (Scheinurämie) infolge Erbrechens. *Klin. Wschr.* **1932** **II**, 1383.
- „Chloroprive Azotämie“. *Klin. Wschr.* **1933** **II**, 1334.
- MEYER-BISCH: Mineral- und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus. *Erg. inn. Med.* **32**, 271 (1927).
- MEYLER: Post-haemorrhagic uraemia. *Acta med. scand. (Stockh.)* **87**, 313 (1935/36).
- MICHELSSEN: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Chlorverarmung des Organismus. I. II. III. *Arch. f. exper. Path.* **173**, 737, 746, 750 (1933).
- MILLER: A study of interrupted duodenal obstruction in the rabbit. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **23**, 835 (1926).
- MORAWITZ u. SCHLOSS: „Extrarenale“ Albuminurie und Urämie. *Klin. Wschr.* **1932** **II**, 1628.
- MÓRITZ: Beiträge zur Pathologie der Meningitis tuberculosa. I. Säure-Basengleichgewicht und Osmoregulation. *M Schr. Kinderheilk.* **63**, 345 (1935).
- u. KERPEL-FRONIUS: Beiträge zur Gewebschemie des Säuglings. *M Schr. Kinderheilk.* **54**, 371 (1932).
- MOSS: Some effects of high air temperature and muscular exertion upon colliers. *Proc. roy. Soc. Lond.* **95**, 181 (1923/24).
- NITSCHKE: Diskussionsbemerkung. *M Schr. Kinderheilk.* **53**, 27 (1932).
- NOBÉCOURT, BIDOT et MAILLET: Valeur pronostique de l'élévation du taux de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien des nourrissons. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **34**, 47 (1912).
- NONNENBRUCH: Über den Bilanz- und intermediären Wasser- und Kochsalzstoffwechsel und seine Beziehungen zu den Serumproteinen. *Z. exper. Med.* **29**, 547 (1922).
- Über Azotämien. *Med. Klin.* **1935** **I**, 101.
- u. WEISER: Über die Beziehung des Residualstickstoffes zum Harnstickstoff im Blutserum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 239 (1935).
- OERTEL: Cholera nostras und Reststickstoffhöhung auf 187,6 mg-%. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 369 (1929).
- ORGLER: Beobachtungen zum Intoxikations- und Exsikkationsproblem. *Jb. Kinderheilk.* **135**, 147 (1923).
- O'SHAUGHNESSY: Chemical pathology of cholera. *Philosophic. Mag.* **1**, 448 (1832).
- PADTBERG: Siehe WAHLGREN. *Arch. f. exper. Path.* **61**, 97 (1909).
- PARKINS, TAYLOR and SWINGLE: A comparative study of sodium, chloride and blood pressure changes induced by adrenal insufficiency, trauma and intraperitoneal administration of glucose. *Amer. J. Physiol.* **112**, 580 (1935).

- PAVANZO: Zit. nach KRETSCHMAR, l. c.
- PAWLOW: The work of the digestive glands. London: Griffen et Co. 1902.
- PETERS: Salt and water metabolism in nephritis. *Medicine* **11**, 435 (1932).
- The distribution and movement of water and solutes in the human body. *Yale J. Biol. a. Med.* **5**, 421 (1933).
- Body water. The exchange of fluids in man. Baltimore. Thomas 1935.
- KYDD and EISENMAN: Serum proteins in diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 355 (1933).
- — — and HALD: The nature of diabetic acidosis. *J. clin. Invest.* **12**, 377 (1933).
- and VAN SLYKE: Quantitative clinical chemistry. I. Interpretations. Baltimore: Williams and Wilkins 1932.
- WAKEMAN, EISENMAN and LEE: Total acid-base equilibrium of plasma in health and disease X. The acidosis in nephritis. *J. clin. Invest.* **6**, 517 (1929). XI. Hypochloreaemia and total salt deficiency in nephritis. *J. clin. Invest.* **6**, 551 (1929).
- PFAUNDLER, v.: Zur Frage der Säurevergiftung beim chronisch magendarmkranken Säugling. *Jb. Kinderheilk.* **60**, 719 (1904).
- PFEIFFER: Wasserretention der Na-Salze. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1911.
- PHÉLIZOT: A propos du mécanisme de l'azotémie par manque de sel. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 1310 (1930).
- PINCUS and KRAMER: A comparative study of the concentration of various anions and cations in cerebrospinal fluid and serum. *J. of biol. Chem.* **57**, 463 (1923).
- POCZKA u. STEIGERWALD: Die Abhängigkeit der Insulinwirkung vom Wasser- und Kochsalzstoffwechsel beim schweren Diabetiker. *Z. exper. Med.* **96**, 20 (1935).
- PORGES: Über Coma hypochloreaemicum. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 186.
- Diskussionsbemerkung zur „Pathogenese und Therapie der extrarenal bedingten Azotämie“ (HAMMERSCHLAG). *Klin. Wschr.* **1934 I**, 358.
- QUINCKE: Enteritis Breslau. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **165**, 275 (1929).
- RABINOWITSCH: On the relative proportions of sodium, potassium, calcium and magnesium in blood plasma in renal disease. *J. of biol. Chem.* **62**, 667 (1924/25).
- RACHMILEWITZ: Acute extrarenal azotemia. *Lancet* **1934 I**, 78.
- RASCHEWSKAJA: Die Pathophysiologie des Wasser- und Salzstoffwechsels bei Arbeitern in überhitzten Werkstätten und das Trinkregime. *Arch. Gewerbepath.* **3**, 830 (1932).
- RATHERY: Les régimes chlorurés et déchlorurés. Paris: Baillière 1932.
- et RUDOLF: Crises d'azotémie aiguë récidivantes. Chlorures sanguins et réserve alcaline. *Soc. méd. Hôp.*, 20. Juli 1928. S. 1363.
- — Néphrite aiguë. Azotémie, Chlorures sanguins et réserve alcaline. *Soc. méd. Hôp.*, 18. Jan. 1929. S. 74.
- SIGWALD et DÉROT: Urée sanguine et chlorémie chez les diabétiques. *Soc. méd. Hôp.*, 23. Okt. 1931. S. 1573.
- REHBERG: The filtration-reabsorption theory of kidney function and its use in the clinic. The kidney in health and disease (BERGLUND and MEDES). Philadelphia: Lea and Febiger 1935.
- RIBADEAU-DUMAS, MATHIEU, LÉVY et FLEURY: Indications thérapeutiques fournies par l'étude du chlore du sang et de sa répartition entre la plasma et les globules rouges. *Soc. méd. Hôp.*, 6. Juni 1930. S. 991.
- ROBINEAU et LÉVI: La poussée d'urémie post-opératoire. *Soc. franc. Urol.*, 20. Febr. 1933. S. 92.
- ROGERS, L.: The variation in the pressure and composition of the blood in cholera and their bearing on the success of hypertonic saline transfusion in its treatment. *Proc. roy. Soc. Lond.* **1909**, s. B. 81, 291.
- ROHLAND: Über hypochlorämische Nephrose. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 825.
- ROMINGER, BERGER u. MEIER: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Wasser- und Kochsalzumsatz beim gesunden Säugling. *Z. Kinderheilk.* **48**, 43 (1929).
- ROSEMANN: Beiträge zur Physiologie der Verdauung. I. Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes. *Pflügers Arch.* **118**, 467 (1907). II. Über den Gesamtchlorgehalt des tierischen Körpers. *Pflügers Arch.* **135**, 177 (1910).

- ROWNTREE: The water balance of the body. *Physiologic. Rev.* **2**, 116 (1922).
 — Water intoxication. *Arch. int. Med.* **32**, 157 (1923).
- RUDOLF: L'hypochlorémie. Paris: Gaston Doin 1931.
- RUSZNYÁK: Untersuchungen zur Frage der Gesamtblutmenge des Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **158**, 98 (1927/28).
- SALGE: Ein Beitrag zur Pathologie des Mehlährschadens der Säuglinge. *Jb. Kinderheilk.* **76**, 125 (1912).
- SALVESEN and LINDNER: Observations on the inorganic bases and phosphates in relation to the portein of blood and other body fluids in BRIGHTS Disease and in heart failure. *J. of biol. Chem.* **58**, 617 (1927).
- SCHADE: Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung. *Erg. inn. Med.* **32**, 425 (1927).
- SCHERER: Der Chlorspiegel im Blutserum des Säuglings und seine Abhängigkeit von der Magensaftsekretion. *Jb. Kinderheilk.* **91**, 317 (1920).
- SCHIFF: Das Exsikkoseproblem. *Erg. inn. Med.* **35**, 519 (1929).
 — ELIASBERG u. MAZZEO: Stoffwechseluntersuchungen über den Kreislaufshock. 1. Blutzuckerregulation und Insulinwirkung. *Jb. Kinderheilk.* **128**, 209 (1930).
- SCHITTENHELM: Tetanie und Koma bei gastroduodenalen Stenosen. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1389.
 — u. SCHLECHT: Über Ödemkrankheit mit hypotonischer Bradykardie. *Berl. klin. Wschr.* **1918 II**, 1138.
- SCHLOSS: Intestinal intoxication in infants. The importance of impaired renal function. *Amer. J. Dis. Childr.* **15**, 65 (1918).
- SCHMIDT: Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber verwandten Transsudationsanomalien. Eine physiologisch-chemische Untersuchung. Leipzig u. Mitau 1850.
- SCHNEEGANS: Contribution à l'étude du rôle de la déshydratation dans les troubles digestifs du nourrisson. Saverne. Impr. Savernoise 1936.
- SCHNOHR: Untersuchungen über den Chlorgehalt der Gewebe bei Ratten mit hoher Darmobstruktion. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1026.
 — A study on the cause of death in high intestinal obstruction. Observations on chlorine, urea and water. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **75**, Suppl., 33 (1934).
- SCHOENTHAL, LURIE and KELLY: Urea clearance in normal and in dehydrated infants. Renal function in intestinal itoxication. *Amer. J. Dis. Childr.* **45**, 41 (1933).
- SCHREUDER u. BÄR: Der Stickstoff- und Chloridstoffwechsel nach Operationen. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 219.
- SCHULZ: Wachstum und osmotischer Druck bei jungen Hunden. *Z. Kinderheilk.* **3**, 251 (1912).
- SCHWAAB et WALTER: Vomissements graves de la grossesse. Hypochlorémie et azotémie. *Presse méd.* **1933**, No 43, 874.
- SECKEL: Hypochlorämisches Koma beim Säuglings-Pylorusspasmus (sogenanntes „Coma pyloricum“). *Jb. Kinderheilk.* **140**, 263 (1933).
 — Hypochlorämien im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1457.
 — Kollapsblutmenge bei Säuglingsintoxikationen. *Jb. Kinderheilk.* **144**, 80 (1935).
- SILVETTE and BRITTON: Sodium, chloride and protein changes induced by adrenalectomy and glucose administration. *Amer. J. Physiol.* **111**, 305 (1935).
- SLAWIK: Der Kochsalzgehalt des Gewebswassers im Säuglingsalter. *Mschr. Kinderheilk.* **31**, 486 (1926).
- STARLING: The influence of mechanical factors on lymph production. *J. of Physiol.* **16**, 224 (1894).
- STARLINGER u. SCHOLL: Zur Todesursache beim Darmverschluss. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 1.
- STEINITZ: Über chloroprive Tetanie bei Magenerkrankungen. *Z. klin. Med.* **107**, 560 (1928).
- STRAUB: Über den Einfluß der Wasserentziehung auf den Stoffwechsel und Kreislauf. *Z. Biol.* **38**, 537 (1899).
 — Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. *Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924).
 — u. GOLLWITZER-MEIER: Die Transmineralisation bei Sublimatvergiftung. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 642.
- STRAUSS: Über chloroprive Urämie bzw. Azotämie. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2354.
 — Folgezustände erschöpfenden Erbrechens. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 11, S. 1., Erg.-Bd. S. 247. 1933.

- STRÖM: Periodisches Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, Suppl., 3 (1935).
- SUČIĆ: Akute Azotämie bei großen gastrointestinalen Blutungen. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1316.
- SÜLLE: Über die extrarenale Stickstoffretention. *Orv. Hetil. (ung.)* **1935**, Nr 15, 409.
- SURÁNYI u. SONNAUER: Die Viskositätskurve bei Toxikose. III. Mitt. *Arch. Kinderheilk.* **97**, 230 (1932).
- SWINGLE, PFIFFNER, VARS and PARKINS: The relation between blood pressure, blood urea nitrogen and fluid balance of the adrenalectomized dog. *Amer. J. Physiol.* **108**, 428 (1934).
- TALBOTT and MICHELSEN: Heat cramps. A clinical and chemical study. *J. clin. Invest.* **12**, 533 (1933).
- THIERS: Syndrome de chloropénie sanguine avec acidose et hyperchlorhydrie tissulaire dans les néphrites. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100**, 1212 (1929).
- A propos des syndromes chloropéniques. Les chloropénies cirrhotiques. *État du chlore tissulaire. J. Physiol. et Path. gén.* **28**, 86 (1930).
- THOENES: Über den Einfluß der Exsikkation auf die Wasserverteilung im Gewebe und die Erzeugung der Intoxikation bei jungen Hunden. *Mtschr. Kinderheilk.* **41**, 440 (1928).
- TILESTON and COMFORT: The total non-protein nitrogen and the urea of the blood in health and in disease as estimated by FOLINS methods. *Arch. int. Med.* **14**, 620 (1914).
- TOBLER: Zur Kenntnis des Chemismus akuter Gewichtsstürze. *Arch. f. exper. Path.* **62**, 431 (1910).
- Über Veränderungen im Mineralstoffbestand des Säuglingskörpers bei akuten und chronischen Gewichtsverlusten. *Jb. Kinderheilk.* **73**, 566 (1911).
- TÖRÖK u. NEUFELD: Über den Chlorgehalt des kapillaren und venösen Vollblutes und Serums im Säuglingsalter. *Arch. Kinderheilk.* **102**, 217 (1934).
- Der Natrium-Wasserparallelismus, die Natriumspeicherung im jungen wachsenden Organismus. *Klin. Wschr.* **1035 I**, 53.
- TRUMPP: Blutdruckmessungen an gesunden und kranken Säuglingen. *Jb. Kinderheilk.* **63**, 43 (1906).
- TSCHLOW: Nierenschädigung bei Kochsalzmangel. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1325.
- URANO: Neue Versuche über die Salze des Muskels. *Z. Biol.* **50**, 212 (1908).
- UTHEIM: A study of the blood and its circulation in normal infants and in infants suffering from chronic nutritional disturbances. *Amer. J. Dis. Childr.* **20**, 366 (1920).
- VALLERY-RADOT: Variations du taux de l'urée sanguine chez les Brightiques azotémiques sous l'influence de l'ingestion de chlorure de sodium. *C. r. Soc. Biol. Paris* **76**, 760 (1914).
- VAN CAULAERT et MANGUO: Apropos du mécanisme de l'azotémie par manque de sel. *C. r. Soc. Biol. Paris* **104**, 396 (1930).
- et PÉTREQUIN: Étude physio-pathologique de l'hypochloruration apparaissant au cours de certaines néphrites. *Presse méd.* **1931**, No 50, 934.
- STAHL et HOFSTEIN: Les vomissements dans les néphrites. *Presse méd.* **1932**, No 66, 1270.
- VAN SLYKE, RHOADS, HILLER and ALVING: Relationships between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption and diuresis. *Amer. J. Physiol.* **109**, 336 (1934).
- WU and McLEAN: Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. *J. of biol. Chem.* **56**, 765 (1923).
- VARELA et RUBINO: Sur la nature de l'hyperazotémie des hépatites aiguës (Hépto-néphrites ou hépatites avec hyperazotémie extrarénale). *Ann. Méd.* **37**, 290 (1935).
- VEIL: Über die Bedeutung intermediärer Veränderungen im Chlorstoffwechsel beim Normalen und beim Nierenkranken. *Biochem. Z.* **91**, 267 (1918).
- Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. *Erg. inn. Med.* **23**, 648 (1923).
- VERSPIJCK en MATHUIS: Ureumretentie dooc gebrek aan vocht. *Nederl. Tijdschr. Genesk.* **1933 II**, 2016.
- VIGNES et LÉVY: Zit. nach MERKLEN und GOUNELLE, l. c.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin: Julius Springer 1931.
- u. BECHER: Urämie. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 10, S. 649. 1932.
- WAHLGREN: Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. *Arch. f. exper. Path.* **61**, 97 (1909).

- WIDAL, LEMIERRE et PASTEUR-VALLERY-RADOT: Pathologie des reins. Nouveau traité de Médecine. fasc. XVII. Paris: Masson & Cie. 1929.
- WILBRAND: Schweißabsonderung und Blutzusammensetzung. Biochem. Z. 118, 61 (1921).
- WINTER: Chlorverluste der Ratte durch künstlichen Ascites. Klin. Wschr. 1935 II, 1385.
- WOLFF: Das azotonämische Erbrechen mit besonderer Berücksichtigung seiner Prognose. Jb. Kinderheilk. 130, 253 (1931).
- ZEMAN, FRIEDMAN and MANN: Kidney changes in pyloric obstruction. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, 179 (1923/24).

I. Historischer Überblick und Einleitung.

Aus dem Jahre 1832 stammt der Bericht des englischen Arztes O. SHAUGHNESSY, wonach die Stühle von Cholera-kranken außerordentlich salzreich sind, während ihr Blut an Salz und Wasser verarmt. Bereits zu dieser Epoche beginnen die ersten Versuche einer rationellen Substitutionstherapie der erlittenen Verluste; O. SHAUGHNESSY, HERMANN, LATTA suchen den *asphyktischen Choleraanfall* mit Salzlösungen zu bekämpfen. In den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts studierte C. SCHMIDT bereits systematisch die Wasser- und Salzstoffwechselstörung bei Cholera.

2 Jahrzehnte später bringen KUSSMAUL und noch nachdrücklicher LEICHTENSTERN gewisse Symptome, die bei *narbiger Pylorusstenose* auftreten, mit Wassermangel in Zusammenhang. Letzterer beschreibt einen Fall von Pylorusstenose, der „das Schreckensbild des asphyktischen Choleraanfalls bot“. Zu gleicher Zeit behandelt HILTON FAGGE, allerdings bloß mit teilweisem Erfolg, einen Fall von *diabetischem Koma mit Austrocknung* durch parenterale Zufuhr von Kochsalzlösung.

LIEBERMEISTERS glänzende Schilderung der anhydrämischen Zirkulationsstörung bei Cholera zeigt, wie tief einzelne Kliniker des vergangenen Jahrhunderts die Bedeutung von Wasserverlusten erfaßten. Die Rolle des Wassermangels in der Genese schwerer Allgemeinsymptome bei *hohem Darmverschluß* wurde experimentell zuerst von HARTWELL und HOGGET demonstriert (1912). Die Lebensdauer von Tieren mit experimentellem Darmverschluß konnte durch steten parenteralen Ersatz der erbrochenen Flüssigkeit bedeutend verlängert werden.

Bis zu diesem Zeitpunkte wurde das Entstehen des schweren Symptomenkomplexes, der sich nach erschöpfendem Erbrechen, Durchfall, übermäßiger Diurese mitunter einstellt, auf einen Wasserverlust zurückgeführt. GRÜNWARD lenkte in 1909 als erster die Aufmerksamkeit auf den *tödlichen Effekt der Salzentziehung*. MCCALLUM, HADEN und ORR, ROWNTREE u. a. wiesen zwischen 1920—25 in zahlreichen Arbeiten auf den nicht selten schlagartigen Erfolg intravenös zugeführter Kochsalzlösung in der Behandlung der Toxikose nach hohem Darmverschluß hin. Als typische blutchemische Veränderungen konnten dabei von selben Autoren Hypochlorämie, Bicarbonaterhöhung, Azotämie und Exsikkose festgestellt werden. Durch Verabreichung von Kochsalzlösung schwand auch die nichtnephritische, nach Durchfall und diabetischem Koma mitunter auftretende Azotämie, bei gleichzeitiger Besserung der übrigen Allgemeinsymptome. Anschließend an obige Beobachtungen prägte BLUM in 1928 den Ausdruck „*Azotémie par manque de sel*“. Durch diese Benennung soll hervorgehoben werden, daß es eine Form der Azotämie gibt, die sich nicht auf dem Boden einer organischen Erkrankung der Nieren entwickelt und nach Salzzufuhr sich zurückbilden kann, folglich durch Salz-mangel entstanden ist.

Es folgte nun eine Flut von kasuistischen und experimentellen Arbeiten, in denen ein im Verlaufe von gastroduodenalen Stenosen, Diabetes, Nephritiden, ADDISONscher Krankheit, Gastroenteritiden auftretender Salzmangelzustand beschrieben wurde. Die Salztherapie bewährte sich meistens sehr gut, sie war mitunter von verblüffendem Erfolg. Aus dem rasch anwachsendem Material kann heute geschlossen werden, daß im Verlaufe von mannigfachen Krankheiten, durch den Gastrointestinaltrakt oder durch die Nieren, erschöpfende Salzverluste entstehen können. Erreicht der Salzmangel einen größeren Ausmaß, so pflüpft sich *sekundär* auf die Symptome der den Salzverlust auslösender Grundkrankheit, ein durch Azotämie, Exsikkose, Kreislauf- und Bewußtseinstörung charakterisiertes „Salzmangelsyndrom“ auf, das durch Salzzufuhr häufig reversibel ist.

Die bei allen Grundkrankheiten gemeinschaftliche Entstehungsursache obigen Syndroms erblickten die älteren Autoren in der Exsikkose. Die Rolle dieser wird in der Mehrzahl moderner Arbeiten weniger gewürdigt, dafür stehen Salzverlust und Hypochlorämie im Mittelpunkt der Pathogenese. Die Arbeiten GAMBLES und der neueren amerikanischen Schule schlagen gewissermaßen die Brücke zwischen beiden Auffassungen. Salzverlust zieht immer die Verminderung des Wasserbestandes des Körpers nach sich, die schweren Symptome sind Folgen der Anhydrämie. Diese kann, ihrer Verknüpfung mit Salzmangel entsprechend, bloß durch gleichzeitige Wasser- und Salzzufuhr bekämpft werden.

Aus dem kurz wiedergegebenen historischen Krystallisationsprozeß ergibt sich bereits, daß nach Salzverlust mannigfache pathophysiologische Prozesse einsetzen. Der Salzmangel und die konsekutiven Störungen des Wasser- und Stickstoffwechsels sowie des Säure-Basengleichgewichtes bilden in ihrer Verbundenheit das „Salzmangelsyndrom“. Zweck dieser Arbeit ist die Schilderung der *Entstehung* und des *Wesens* eben dieses Salzmangelsyndroms. Die verschiedenen Krankheiten die dieses Syndrom mitunter auslösen, können hier nicht ausführlich behandelt werden. Manche interessante Zusammenhänge mußten dem Streben nach Einheitlichkeit und möglicher Kürze der Darstellung zum Opfer fallen.

II. Die Salzverteilung im Organismus.

Das biologische System des Organismus ist nach SCHADE zur Abwicklung der Wasseraustauschprozesse in ein „Dreikammersystem“ gegliedert. „In allen Organen ist zwischen Blut und Zellprotoplasma noch ein 3. Raum von Sonderbeschaffenheit, der Raum des Bindegewebes dazwischen gelagert.“ Die einzelnen Räume sind durch eigenartig funktionierende Scheidewände voneinander getrennt, auch das kolloide Grundgewebe dieser wasserdurchtränkten Räume ist von verschiedener Quellbarkeit, ihre anorganische Zusammensetzung weist charakteristische, für den Ablauf der Störungen im Mineralstoffwechsel sehr wichtige Unterschiede auf. Im folgenden Kapitel soll das anorganische „Gerüst“ dieser Räume besprochen werden.

A. Raum des Blutes.

Der Raum des Blutes zerfällt in 2 Phasen: Blutkörperchen und Plasma. Die die Körperchen vom Plasma trennende Scheidewand ist bekanntlich für basische Ionen und Eiweiß undurchgängig, durchgängig hingegen für Hydrogen, Cl⁻- und HCO₃⁻-Ionen.

1. Die anorganische Zusammensetzung des Plasmas, die Ionenbilanz.

Einen vollen Einblick in die Störungen des Säure-Basengleichgewichtes, sowie der Kompensationsbestrebungen des Organismus im Falle des Verlustes, oder der krankhaften Retention einzelner Ione, ermöglicht bloß die in Äquivalentgewichten ausgedrückte bilanzmäßige Gegenüberstellung *aller* sauren und basischen Ione des Blutplasmas (KRAMER und TISDALL, W. STRAUB, GAMBLE, MARRACK, GOLLWITZER-MEIER, HEILMAYER u. v. a.). Eine leichte Übersicht der normalen Verhältnisse gewährt die schematische Darstellung der Ionenbilanz in der von GAMBLE, ROSS und TISDALL zuerst angegebenen Weise.

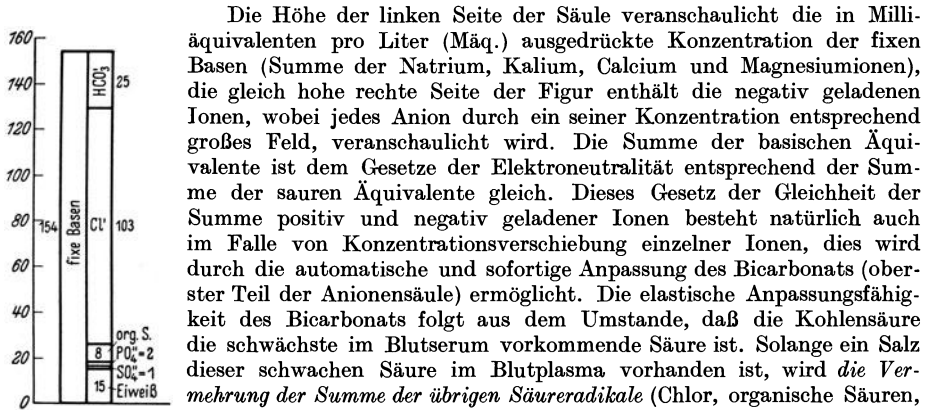


Abb. 1.

Die Höhe der linken Seite der Säule veranschaulicht die in Milliäquivalenten pro Liter (Mäq.) ausgedrückte Konzentration der fixen Basen (Summe der Natrium, Kalium, Calcium und Magnesiumionen), die gleich hohe rechte Seite der Figur enthält die negativ geladenen Ionen, wobei jedes Anion durch ein seiner Konzentration entsprechend großes Feld, veranschaulicht wird. Die Summe der basischen Äquivalente ist dem Gesetze der Elektroneutralität entsprechend der Summe der sauren Äquivalente gleich. Dieses Gesetz der Gleichheit der Summe positiv und negativ geladener Ionen besteht natürlich auch im Falle von Konzentrationsverschiebung einzelner Ionen, dies wird durch die automatische und sofortige Anpassung des Bicarbonats (oberster Teil der Anionensäule) ermöglicht. Die elastische Anpassungsfähigkeit des Bicarbonats folgt aus dem Umstande, daß die Kohlensäure die schwächste im Blutserum vorkommende Säure ist. Solange ein Salz dieser schwachen Säure im Blutplasma vorhanden ist, wird die *Vermehrung der Summe der übrigen Säureradikale* (Chlor, organische Säuren, Phosphor und Schwefelsäure, Eiweiß) den Platz des Bicarbonats einnehmen, wonach das frei gewordene CO₂ durch die Lungen ausgeschieden wird. Kommt es zur *Konzentrationsverminderung eines Säureradikals* (praktisch des Chlors) so ist es wiederum das Bicarbonat das die Lücke in der Anionensäule auffüllt; das stets zu Verfügung stehende CO₂ bildet mit der frei gebliebenen Base sofort B-HCO₃, auf die Beeinflussung der Blutreaktion, die nach der bekannten HENDERSON-HASSELBACHSchen Gleichung vom Verhältnis der freien Kohlensäure zur Bicarbonatkonzentration abhängt, sowie auf die Rückwirkung der Blutreaktion auf die Atmung, soll hier nicht eingegangen werden. In diesem Zusammenhange sei bloß soviel bemerkt, daß, weil die Konzentrationsverschiebungen der Anionen sich — im Falle unverändertem Basenwertes — auf Kosten des Bicarbonats auswirken, somit Änderungen der Blutreaktion herbeiführen können, beeinflussen sie, eben infolge dieser Anpassung des Bicarbonats, niemals die Gesamtsalzkonzentration, d. h. die osmotische Konzentration. Dies ist aus der Abbildung klar abzulesen; vermehren oder vermindern sich die Säureradikale — bei unverändertem Basenwertes, so ändert sich nicht die Höhe der Säule (da doch die rechte Seite der Säule der linken gleich sein muß), d. h. die Gesamtsalzkonzentration, sondern es wird bloß der oberste elastische Teil der Anionensäule (HCO₃) zusammengedrückt oder ausgedehnt. Ändert sich hingegen die Konzentration der fixen Basen, so muß dieser Änderung auch die Anionensäule folgen, d. h. die osmotische Konzentration ändert sich im Anschluß an Schwankungen der Gesamtbasenkonzentration. Es ist klar, daß falls die fixen Anionen nicht parallele Schwankungen zur Änderung der Basenkonzentration mitmachen, werden die Schwankungen der Basenkonzentration auf der Seite der Anionen wiederum von deren elastischen Teil vom HCO₃ ausgeglichen, daher kann durch Änderungen der Basenkonzentration nicht nur die osmotische Konzentration, sondern auch das Säure-Basengleichgewicht beeinflußt werden.

Die Änderung der osmotischen Konzentration der Körperflüssigkeiten ist demnach, abgesehen vom Verhalten der Nichtelektrolyte, an das Verhalten der fixen Basen geknüpft, die Konzentrationsveränderung der Basen beeinflußt

bei unveränderter Konzentration der fixen Säuren auch das Bicarbonat. Aus den angeführten Gründen können somit *die Basen als die führenden strukturellen Elemente in Aufrechterhaltung zweier wichtigsten physikalischen Konstanten, und zwar der osmotischen Konzentration und des Säure-Basengleichgewichtes angesprochen werden. Die Konzentration der Basen stellt sozusagen „das Gerüst des korrekt gebauten Blutplasmas“ vor* (GAMBLE).

Der Normalwert der fixen Basen im Blutplasma schwankt, wie dies bereits aus der oben gegebenen Charakteristik folgt, zwischen recht engen Grenzen. Größere Schwankungen wären verständlicherweise mit der Lehre von der Konstanz der osmotischen Konzentration unvereinbar. HEUBNER gibt folgende Basenwerte: Natrium = 139, Kalium = 5, Calcium = 5, Magnesium = 2 Mäq. pro Liter. Die Summe der Basen würde demnach 151 Mäq. pro Liter betragen. Die sehr verlässliche neue Methode BUTLER und TUTHILLS gibt für das Na' etwas höhere Werte, 142 Mäq., dies würde den Normalwert der Basen etwa auf 154 Mäq. bringen. In diesem Zusammenhange sei bemerkt, daß die Gesamtbasenbestimmungsmethode nach FISKE scheinbar konstant etwas höhere Werte ergibt. GAMBLE, HAMILTON, KAJDI und MEEKER, CSAPÓ und Mitarbeiter fanden Durchschnittswerte von 157 Mäq. pro Liter. Die normale Schwankungsbreite der Basen übersteigt nach diesen Autoren kaum einige Mäq.

Die angeführten Zahlen zeigen, daß mehr als 90% der Basen des Blutplasmas aus Natrium besteht. Da nun eine Substitution des Na' durch K' im Blutplasma, abgesehen von einer höchsten K'-Vermehrung bis auf 10 Mäq. (schwerste Niereninsuffizienz, SALVESENS Angabe) nach MAGNUS-LÉVY, HEILMAYER u. a. nicht vorkommt, *spielt die oben umrissene strukturelle Rolle der fixen Basen im Blutplasma eigentlich das Natriumion*. Diese Tatsache, die klar aus der Natur der Ionenbilanz folgt, scheint noch immer vielfach unbeachtet geblieben zu sein und verschuldet, wie auch HEUBNER betont, aber auch seit HEUBNERS Arbeit oft geschieht, die kritiklose Akzeptierung offensichtlich fehlerhaft bestimmter Na-Werte.

Für die Bestimmung des Chlors stehen einfache, rasche und verlässliche Methoden zur Verfügung. Die Vorteile dieses Umstandes sind klar. Nachteilig erwies sich aber für die Klärung mancher Probleme des Mineralstoffwechsels, daß das methodisch schwerer erfaßbare Komponent des Kochsalzes, das Natrium, vernachlässigt wurde, indem vielfach „Chlor“-Stoffwechseluntersuchungen einfach als Kochsalz berechnet angegeben wurden, *obwohl Natrium und Chlor bei pathologischen Prozessen keineswegs immer parallel laufen*. In der Wahrung der physikalischen Konstanten des Blutes fällt dem Chlorion im Verhältnis zum Natriumion eine zweitrangige Rolle zu, indem das Ion Cl' bloß ein Glied des Anionensystems ist, daher sind Schwankungen der Chlorwerte, die sich unabhängig vom Verhalten des Natriums vollziehen, auf die osmotische Konzentration von keinem Einfluß: Die Verschiebungen der Cl-Konzentration beeinflussen in diesem Falle bloß den Wert des Bicarbonats. Verändern sich hingegen Cl' und Na' proportionell zueinander, so wird wohl die osmotische Konzentration, nicht aber das Bicarbonat beeinflusst (s. Figur der Ionenbilanz). Die isolierte Bestimmung des Serumchlors — ohne gleichzeitige Basenbestimmung — läßt daher weder auf das Verhalten der osmotischen Konzentration noch auf etwaige Störungen des Säure-Basengleichgewichtes schließen. Ein

besseres Bild gibt die gleichzeitige Bestimmung von Cl' und Bicarbonat. Aus Gefrierpunkt und Reststickstoff läßt sich nach CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS der Wert der Basen errechnen, somit kann durch Bestimmung von Δ , R. N., Cl' und HCO_3' — ohne der mühsamen direkten Bestimmung der Basen, ein zufriedenstellendes Bild der Ionenbilanz gewonnen werden.

Der Normalwert des Plasmachlors im Erwachsenenalter beträgt im Mittel 103—104 Mäq. pro Liter (etwa 370 mg-%), die Schwankungen betragen nach übereinstimmenden Daten der Weltliteratur, im Normalzustande kaum mehr als ± 3 —4 Mäq. Den gleichen Mittelwert und entsprechend mäßige Schwankungen fanden beim Säugling SCHOBER, HELMUTH, LÉVY, GAMBLE, HAMILTON, HOAG und MARPLES, MAIZELS, CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS. TÖRÖKS und NEUFELDS Normalwerte, die von den niedrigsten Werten der älteren Bestimmungen von SCHEER (85 Mäq.) bis zu den höchsten SLAWICKS (116 Mäq.) schwanken, sind an $\frac{1}{10}$ ccm Blut gewonnen, diese dürften an der von allen neueren Autoren einstimmig erwiesenen Konstanz des Serumchlors beim normalen Säugling nicht zweifeln lassen.

Das Verhalten der übrigen an der Ionenbilanz teilnehmenden Radikale soll, sofern dies den Rahmen der Arbeit nicht übersteigt, bei Schilderung der Pathologie besprochen werden.

2. Die anorganische Zusammensetzung der roten Blutkörperchen.

Die roten Blutkörperchen des Menschen enthalten nach PETERS und VAN SLYKES Zusammenstellung 174 Mäq. Basen pro Liter Wasser; fast die gesamte Basenmenge besteht, im Gegensatz zum Plasma, aus Kalium.

VAN SLYKE, WU und McLEAN sowie HENDERSON, die sich um die Erforschung der Wasser- und Elektrolytgleichgewichte im Raume des Blutes besonders verdient machten, fanden, daß das Wasser der roten Blutkörperchen dieselbe Konzentration an osmotisch aktiven Ionen enthält als das Wasser des Plasmas. Zwischen Summe der positiv und negativ geladenen Ionen besteht hier wie dort Gleichheit. Die Verteilung der diffusiblen Ionen ist dem Verteilungsgesetz GIBBS-DONNANS unterworfen. Die Besonderheit der Körperchen gegenüber dem Plasma besteht in ihrem höheren Gehalt an Eiweißkörper, ein großer Teil der Basen ist an als Anion fungierendes Eiweiß, ein Teil vielleicht auch an Phosphorverbindungen gebunden, aus diesem Grunde erscheint auch der HCO_3' und Cl'-Gehalt der Körperchen niedriger als des Plasmas. Der Chlorgehalt der roten Blutkörperchen ist ziemlich konstant und entspricht der Hälfte der Cl-Konzentration des Plasmas (180 mg-%) (AMBARD, VAN SLYKE, CHABANIER, MERKLEN u. a.).

B. Raum des Bindegewebes. Die extracelluläre Flüssigkeit.

Jener Teil der Körperflüssigkeiten der den „Raum des Bindegewebes“ im Sinne SCHADES erfüllt, der also zwischen den Raum des Blutes und dem eigentlichen Zellwasser eingelagert ist, kann anschließend an die in der englisch-amerikanischen Literatur allgemein gebräuchliche Nomenklatur „extracelluläre“ Flüssigkeit genannt werden. Zu dieser zählt außer dem Bindegewebs- und Interstitialwasser noch das Liquor cerebrospinalis, das Kammerwasser, sowie

das Wasser der serösen Höhlen. SCHADE stellt sich den größten Teil dieses Wassers als Quellungswasser des Bindegewebes vor, demgegenüber verfißt PETERS die Ansicht, daß das Interstitialwasser nicht als stagnierender Flüssigkeitsraum denkbar ist, sondern — ähnlich als das Ödemwasser — eine dünne Eiweißlösung im Ultrafiltrat des Blutserums vorstellt, das durch physikalische Triebkräfte in ständiger Strömung befindlich ist. Die raschen Veränderungen im Volumen des interstitialen Wassers sowie der mit größter Schnelligkeit sich vollziehende Diffusionsaustausch gelöster Substanzen zwischen Blut und interstitiellem Wasser wäre sonst schwer begreiflich.

Außerordentlich wichtig für unsere Fragestellung ist, daß das Blutplasma von der extracellulären Flüssigkeit durch eine der Dialysiermembran ähnlich funktionierende Capillarwand getrennt ist, daher steht die *extracelluläre Flüssigkeit mit dem Blutplasma im Diffusionsgleichgewicht* (BECKMANN, LOEB, ATCHLEY und PALMER, HASTINGS, SALVESEN, SENDROY und VAN SLYKE, PINCUS und KRAMER). Aus diesem Umstande folgt, daß die *anorganische Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit derjenigen des Blutplasmas außerordentlich nahesteht*. Die Modifizierung der einzelnen Konzentrationen ist auf den Unterschied im Eiweißgehalte der beiden Flüssigkeiten im Sinne des DONNANSchen Verteilungsgesetzes zurückzuführen. Obige Autoren finden dementsprechend im extracellulären Wasser einen etwa um 10—15 Mäq. pro Liter höheren Cl-Wert sowie einen etwas höheren Na-Wert (148 Mäq.) als im Blutserum, während die Kaliumkonzentration etwa halb so groß ist.

Blutplasma und extracelluläre Flüssigkeit bilden, da die anorganische Zusammensetzung letzterer weitgehend jener ihrer Muttersubstanz, dem Blutplasma ähnelt und zwischen beiden Räumen Diffusionsgleichgewicht besteht, eigentlich eine funktionelle Einheit. Das extracelluläre Wasser kann als ein Reservoir des Blutplasmas aufgefaßt werden, aus dem im Falle von Salz- oder Wasserverlusten des Blutes Materialien geschöpft werden können, andererseits kann wiederum überschüssiges Wasser in dieses Reservoir, zwecks möglicher Schonung der physikalischen Konstanten des Blutes, abgeschoben werden. Diese hervorragend wichtige „Volumpufferrolle“ (GAMBLE) der extracellulären Flüssigkeit erkannten, auf kolloidchemischen Betrachtungen fußend SCHADE, mehr auf Grund anorganisch-chemischer Studien GAMBLE. Dieser Puffermechanismus ermöglicht bei krankhafter Wasseransammlung, beim Ödem, die Deposition des überschüssigen Wassers in die Zellinterstitien bei unverändertem Wassergehalt der Zellen und nahezu normaler Blutmenge (BOCK, BROWN und ROWNTREE, LINDER, LUNDGAARD, VAN SLYKE und STILLMANN, LABBÉ und VIOLE, RUSZNYÁK, HASTINGS u. a.). Andererseits wird der Wasser- und Salzverlust des Blutes zunächst wiederum aus der ähnlich gebauten extracellulären Flüssigkeit ausgeglichen, *die Anhydrämie kann daher in diesem Sinne gewissermaßen als eine Dekompensation der Volumpufferrolle der extracellulären Flüssigkeit betrachtet werden* (GAMBLE). Da nun das Blutserum über ein das Vielfache der Plasmamenge ausmachendes Reservoir ähnlich gebauter Salzlösung verfügt und zwischen Plasma und Reservoir Diffusionsgleichgewicht besteht, treffen z. B. Cl-Verluste nicht isoliert das Blut, sondern verteilen sich gleichmäßig auf Plasma und Extracellulärflüssigkeit, daher kommt es auch, daß Cl-Verluste recht ansehnlich sein müssen, damit ernstliche Cl-Konzentrationsverminderung im Blutserum entstehen soll.

C. Raum der Zellen. Die Gewebe.

HEUBNER macht in seiner Monographie auf die Schwierigkeit der Deutung von Mineralanalysen der Gewebe in folgenden Worten aufmerksam: „... die Gewebe bilden ja einen Schwamm aus ihrem eigentlichen Baumaterial, Zellen, Grundsubstanz, Fasern u. dgl., der durch und durch mit Gewebsflüssigkeit und natürlich auch mit Blut durchtränkt ist. Alle analytischen Bemühungen arbeiten also an einem Gemisch.“

Da die Muskulatur nach VEIL etwa die Hälfte des Körperwassers beherbergt, die Haut nach PADTBERG'S Schätzung etwa 15% der Körpermasse ausmacht, ist es naheliegend, daß vorwiegend diese Systeme den Salz- und Wasserhaushalt beeinflussen, deswegen ist hier eine etwas ausführlichere Besprechung ihrer Zusammensetzung angebracht. Die beste Analyse des menschlichen Muskels stammt von KATZ. PETERS und VAN SLYKE berechneten die Werte von KATZ auf den Wassergehalt des Muskels und geben pro Liter Muskelwasser folgende Basenwerte an: Kalium = 112,5, Natrium = 48, Calcium = 5,2, Magnesium = 23,9 Mäq. GAMBLE sowie PETERS und VAN SLYKE nehmen nun auf Grund der pro Kilogramm Wasser ähnlichen Basenkonzentration in Muskel, Plasma und Blutkörperchen sowie auf Grund der durch das Verhalten der Basen der roten Blutkörperchen gebotenen Analogie an, daß die Basen des Muskels gleichfalls im dissoziierten Zustande vorkommen. Die annähernd gleiche Basenkonzentration besagt, daß die osmotische Konzentration in- und außerhalb der Zelle gleich ist. Die Basenkonzentration pro Liter Muskelwasser ist bloß deshalb etwas höher als im Plasmawasser, da im Muskel wie auch in den roten Blutkörperchen ein größerer Teil der Basen an osmotisch inaktive Eiweißanionen gebunden sein mag als im Blutplasma.

Qualitativ besteht zwischen dem „anorganischen Gerüst“ des extracellulären — und Muskelwassers ein grundlegender und für das Verständnis der Störung des Kochsalzstoffwechsels wichtiger Unterschied: *Im Gegensatz zum Blutplasma und der extracellulären Flüssigkeit ist die prädominierende Base des Muskelgewebes nicht das Natrium sondern das Kalium.* Es handelt sich hier offenbar um ein bei allen Säugetieren, ja selbst auch beim Kaltblüter herrschendes Naturgesetz, da URANO beim Frosch, GOTO beim Kaninchen, BOUTIRON und CONSTANTINO bei verschiedenen Säugetieren durchaus entsprechende Verhältnisse fanden. Angesichts der niedrigen Natriumwerte des Muskels ist es nicht erstaunlich, daß auch die *Chlorwerte* niedrig gefunden wurden. KATZ, MAGNUS-LÉVY, BLUM, GÖMÖRI und MOLNÁR u. a. geben Werte von 20—25 Mäq. pro Kilogramm frischem Muskelgewebe an.

Erinnert man sich nun wieder der in der Einleitung wiedergegebenen Worte HEUBNERS, so muß man damit im klaren sein, daß die oben angeführte chemische Zusammensetzung des Muskelgewebes dem aus Zellen, Blut und Extracellulärflüssigkeit zusammengesetzten „Mischgewebe“ nicht dem Zellinhalte allein entspricht. Nun konnte URANO bereits in 1908 Froschmuskeln durch Waschung in isotonischer Rohrzuckerlösung praktisch von Chlor und Natrium befreien, daher stammt auch, nach URANO, das in der Gesamtasche des Muskels gefundene Na und Cl ausschließlich aus der zwischen den Muskelfasern eingeschlossenen Zwischenflüssigkeit, „für die nicht zweifelhaft sein kann, daß sie in bezug auf die mineralischen Bestandteile merklich dieselbe Zusammensetzung besitzen muß wie das Blutserum.“ Etwa $\frac{1}{6}$ des Feuchtgewichtes des Muskels soll aus extra-

cellulärer Flüssigkeit bestehen. PETERS, DARROW sowie besonders HASTINGS und EICHELBERGER lehnen nicht nur ab, daß das Sarkoplasma Na und Cl enthalten sollte, sondern sind der Meinung, daß der Zelleib — im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen — für Cl in vivo überhaupt undurchlässig ist. Letztere Autoren schlagen in logischer Weiterführung ihrer Auffassung vor, die Menge des im Muskel vorkommenden extracellulären Wassers auf Grund quantitativer Na- oder Cl-Bestimmungen zu ermitteln.

Diese Eigentümlichkeiten der Salzverteilung sind für die Pathogenese der Salzmangelzustände von größter Bedeutung, indem die Störungen des Na- und Cl-Stoffwechsels als primäre Störungen des Blut- und Bindegewebs- (extracelluläre Flüssigkeit) Raumes, nicht aber als Zellstörungen aufgefaßt werden können.

Die Haut ist für PADTBERG und WAHLGREEN eines der wichtigsten Salzspeicher. Nach BROWN fallen in der menschlichen Haut etwa 59% aller Basenäquivalente auf das Natrium, bloß 23% auf Kalium, somit ist die Haut in erster Reihe ein Speicher der NaCl und NaHCO₃ enthaltenden extracellulären Flüssigkeit, zeigt doch schon die alte klinische Erfahrung, daß eines der führenden klinischen Symptome des extracellulären Wasserverlustes die trockene, welke Haut ist; auch die krankhafte Wasserretention zeigt sich am auffallendsten in der Haut.

Die anorganische Zusammensetzung der übrigen Gewebe, deren geringere Masse den Ablauf der Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels weniger entscheidend beeinflußt, kann hier nicht besprochen werden.

D. Salzgehalt des Gesamtorganismus.

Über den Salzgehalt des Gesamtorganismus liegen nur spärliche Daten vor. Die Analyse der Leiche eines gesunden Selbstmörders ergab nach MAGNUS-LÉVY einen Cl-Gehalt von 1,227 g pro Kilogramm frischem Körpergewicht, *der Körper eines 70 kg schweren Menschen würde demnach etwa 86 g Chlor enthalten.* Etwas niedriger ist der Cl-Gehalt des Hundes, 1,112 g pro Kilogramm (ROSEMANN). Sehr chlorreich hingegen ist der Säuglingskörper, der pro Kilogramm Körpergewicht 1,668 g Cl, 1,564 Na, 1,341 K enthält (Durchschnittsberechnung aus CZERNY und KELLERs Handbuch).

Nimmt man mit den amerikanischen Autoren, PETERS, DARROW, HASTINGS an, daß Cl und Na ausschließlich der extracellulären Flüssigkeit angehören, so könnte aus dem Gesamtchlorgehalte des Körpers die Gesamtmenge der extracellulären Flüssigkeit berechnet werden. An Kaninchen, Hunden und Affen führten HARRISON, DARROW und YANNET tatsächlich solche Berechnungen aus und fanden, daß die Menge des extracellulären Wassers sehr konstant ist und 24—30% des Körpergewichtes beträgt. Höhere Werte ergaben sich beim Fetus. Die auf Grund des Gesamtchlorgehaltes errechnete Menge des extracellulären Wassers zeigt eine auffallend gute Übereinstimmung mit den auf anderem Wege von CRANDALL und ANDERSON sowie LAVIETES ermittelten Werten. Das Volumen der extracellulären Flüssigkeit wurde von obigen Autoren in folgender geistreichen Weise ermittelt: Werden solche Substanzen in die Blutbahn injiziert, für die die Zellen erfahrungsgemäß undurchgängig sind, die aber durch die Capillarwand frei durchgehen, so müssen sich diese Substanzen im extracellulären Wasser ähnlich wie Na' und Cl' gleichmäßig verteilen. Aus

der Serumkonzentration und der nach gewisser Zeit im Organismus (in der extracellulären Flüssigkeit) verbleibenden Menge dieser Substanzen läßt sich die Menge des extracellulären Wassers, ähnlich wie aus dem Gesamtchlorgehalte, berechnen. Die auf diesem Wege ermittelten Werte zeigen eine fast völlige Übereinstimmung mit den Werten von DARROW und Mitarbeiter. Interessant sind die recht geringen individuellen Schwankungen. Letztere Methode ergab beim erwachsenen Menschen etwas niedrigere Werte als bei Tieren, nämlich etwa 20% des Gesamtkörpers. Vergleicht man diesen Wert mit der einzigen vorhandenen Angabe über den Gesamtchlorgehalt des Menschen, so erscheint dieser Wert etwas niedrig zu sein. Vielleicht dürfte in Anbetracht der guten Übereinstimmung zwischen DARROWS und LAVIETES' Werten, eher MAGNUS-LÉVYS Chlorwert, der zum Teil nicht direkt bestimmt, sondern errechnet wurde, etwas zu hoch sein, der wahre Gesamtchlorwert würde vielleicht bloß etwa 60—70 g betragen.

Noch auf einer dritten Weise gelangt man zu ganz ähnlichen Werten der extracellulären Wassermenge. SCHADE schätzt auf Grund anatomischer Messungen die Masse des wasserdurchtränkten Bindegewebes auf etwa 16% des Körpergewichtes. Bedenkt man noch, daß die Menge des Blutplasmas sowie ein Teil des interstitiellen Wassers durch anatomische Methoden nicht zu erfassen ist, so muß man wohl der Meinung sein, daß die oben besprochenen Methoden tatsächlich mit ziemlicher Genauigkeit der Menge der extracellulären Flüssigkeit entsprechen. *Zusammenfassend* ließe sich über die Besonderheiten der normalen Salzverteilung, sofern diese für das Verständnis pathologischen Salz mangels erforderlich sind, etwas schematisierend, — folgendes sagen: Die Konzentration der fixen Basen ist in Blutplasma, Körperchen und Gewebszellen pro Liter Wasser berechnet annähernd gleich. Von geringen, dem DONNANSchen Verteilungsgesetze entsprechenden Konzentrationsunterschieden abgesehen, entspricht die ionale Zusammensetzung des Blutplasmas praktisch der Zusammensetzung der etwa 20% des Körpergewichtes ausmachenden extracellulären Flüssigkeit. Die Störungen des Kochsalzstoffwechsels spielen sich in diesen beiden Flüssigkeitsräumen ab, da das Wasser der Zellen, abgesehen von den spezial gebauten roten Blutkörperchen, scheinbar kein Kochsalz enthält.

III. Rückwirkung der Salzverluste auf den Wasserhaushalt.

A. Die Veränderungen im Wasserbestande des Organismus nach Salzverlusten.

1. Der Parallelismus zwischen Salz- und Wasserverlusten.

Quantitative Beziehungen zwischen Salz- und Wasserhaushalt wurden zuerst bei Ödemkranken gefunden (WIDAL, v. KORÁNYI, STRAUSS u. a.). Solche Patienten retinierten oder verloren in Anschluß an Variierung der Salzzufuhr eine Flüssigkeit von der annähernden Zusammensetzung des Blutplasmas, d. h. mit 6 g NaCl (aus der Cl-Bilanz berechnet) etwa 1 Liter Wasser. Auch der gesunde Mensch verliert, ähnlich wie der ödemkranke, bei salzarmer Diät etwa 10 bis 15 NaCl mit entsprechender Wassermenge (WIDAL und JAVAL). COHNHEIM, KREGLINGNER und TOBLER brachten weitere Beweise über das gemeinsame Schicksal von Salz und Wasser beim gesunden Menschen. Der bei Hochgebirgstouren infolge übermäßigen Schwitzens erlittene Wasserverlust von 5 kg konnte bei salzarmer Ernährung, trotz reichlicher Wasserzufuhr, bloß allmählich ersetzt

werden, während das Anfangsgewicht nach gesalzener Nahrung bereits in 24 Stunden wieder erreicht war.

Die Arbeiten der ersten Periode der Erforschung der Gesetzmäßigkeiten zwischen Salz- und Wasserhaushalt, kennen bloß einen *Chlor*-Wasserparallelismus («L'eau suit le chlore, comme l'ombre suit le corps»). Die Schlußfolgerungen fußen hier auf den Ergebnissen von Cl-Bilanzen. Demgegenüber heben L. F. MEYER und COHN hervor, daß es nicht angängig sei, aus Cl-Bilanzen auf das Schicksal des Natriums zu schließen. Wurden NaCl-Belastungen durchgeführt, so wurde mit dem Wasser immer eine größere Äquivalentmenge Na⁺ als Cl⁻ retiniert. Letztere Beobachtung ist angesichts des Umstandes, daß in einem Liter extracellulären Wasser 148 Mäq. Na⁺ auf 115 Mäq. Cl⁻ fallen, durchaus verständlich. Der Körper retiniert eben keine Kochsalzlösung, sondern eine der Zusammensetzung der extracellulären Körperflüssigkeit entsprechende NaCl und NaHCO₃-Lösung, d. h. immer mehr Na⁺ als Cl⁻-Ionen. Würde dies nicht der Fall sein, so würde verständlicherweise Cl⁻-Azidose nach Kochsalzbelastung entstehen. Das NaHCO₃ erwies sich in Belastungsversuchen beim Säugling (MEYER und COHN) und bei manchem Diabetiker (BLUM, PFEIFFER u. a.) von deutlich hypdropischer Wirkung, allerdings blieb diese weit hinter der Kochsalzwirkung zurück.

Die Arbeit GAMBLES, ROSS' und TISDALLS leitete seit 1923 einen wahrhaft sprunghaften Fortschritt in der Erkennung der Gesetzmäßigkeiten zwischen Salzverlust und Verhalten des Wasserhaushaltes ein. Der Grundgedanke dieser „Mustergültigen Untersuchung über Umsatz von Mineralstoffen“ (HEUBNER) ist außerordentlich einfach: Im Wasser des Gesamtkörpers herrscht osmotisches Gleichgewicht, welches von der Konzentration der fixen Basen abhängig ist. Entstehen Basenverluste, so muß diesen zwecks Erhaltung der osmotischen Konstanz eine Abgabe von Körperwasser in derselben Proportion folgen, in der die Basen im Körperwasser gelöst sind. Ist die in Verlust geratene Base das extracellulär gelagerte Natrium, so folgt ein Wasserverlust aus dem extracellulären Flüssigkeitsraum, Kaliumverlusten hingegen folgen intracelluläre Wasserverluste. Als direkte Konsequenz obigen Gedankenganges könnte Größe und Herkunft von Wasserverlusten, das Konstantbleiben der Basenkonzentration in den Körperflüssigkeiten vorausgesetzt, aus der Menge ausgeschiedenen Na⁺- und K⁺-s berechnet werden. Aus den Bilanzen dieser Basen konnte tatsächlich die Größe des Wasserverlustes bei Kindern, die 15 Tage fasteten, errechnet werden. Der aus der Basenbilanz errechnete Wasserverlust zeigte eine fast völlige Übereinstimmung mit der Größe des durch die Waage, nach Abzug des verbrannten Fettes und Eiweißes, direkt ermittelten Wasserverlustes. Die Konzentration des Natriums im Blutserum blieb trotz ansehnlicher Verluste an diesem Ion, während der ganzen Dauer des Versuches normal, ein weiterer Beweis dafür, daß dem Salzverluste ein äquivalenter Wasserverlust folgte. Die beim Studium des Basenstoffwechsels im Hungerzustande gewonnenen Erfahrungen bildeten den Ausgangspunkt der Arbeiten GAMBLES über den Entstehungsmechanismus der den Kinderarzt besonders interessierenden akuten Austrocknungszustände. Als Arbeitshypothese diente der Satz, daß „der Wasserbestand des Körpers durch die totale Quantität gelöster Substanzen bestimmt wird, in Erfüllung der scheinbar äußerst wichtigen Forderung der Konstant-erhaltung dieser Substanzen in den Körpersäften“. Abgesehen von besonderen

Fällen der „trockenen Salzretention“ kommt es im Einklange mit dieser Hypothese bei Salzretention nicht zur Erhöhung der Salzkonzentration, sondern zur Wasserretention (Ödem). Auch im Falle von Salzverlusten sinkt lange Zeit hindurch nicht die Konzentration der Basen, sondern es kommt zur progressiven Verminderung des Wasserbestandes des Körpers (Exsikkose). Veränderungen im Wasserbestande des Körpers können daher als Vorgänge die der Erhaltung der normalen osmotischen Konzentration dienen, aufgefaßt werden.

Ähnliche Gedanken als GAMBLE entwickelte bereits viele Jahre früher TOBLER an Hand seiner Aschenanalysen an Leichen intoxizierter Kinder: „... es muß offenbar an einem primär Salze entziehenden Vorgang gedacht werden, nach dessen Maßgabe zur Wahrung der Körperkonstanz sekundär Wasser nachfolgen mußte.“

Die enge Verbundenheit zwischen Auftreten der Exsikkose und Salz- bzw. Basenverlust wurde bei verschiedenartigen Salzverlusten bilanzmäßig festgestellt. GAMBLE und Mitarbeiter fanden solche Beziehungen nach Unterbindung des Pylorus und nach fortgesetzter Ableitung des salzreichen äußeren Sekretes des Pankreas, LOEB und ATCHLEY bei azidotischem Diabetes und bei Nebennierenrindeninsuffizienz, KATSCH und MELLINGHOFF nach ausgiebiger Entziehung von Magensaft. Die Verminderung der Basenkonzentration im Serum tritt nach Salzentziehung erst als Spätveränderung auf, zu einem Zeitpunkte, als der Wasserbestand des Körpers nicht weiter auf Kosten der Konstanz der Salzkonzentration verteidigt werden kann oder soll.

Zugeführtes Wasser, ohne Salz, z. B. in Form einer Dextroselösung, wird im mit Salz mangel kombinierten Exsikkationszustand nicht retiniert (DAVIS und DRAGSTEDT).

Die angeführten Beispiele ergeben, daß in das Erbe des Chlor-Wasserparallelismus der WIDALSchen Epoche heute mehr und mehr die Lehre vom *Basen-Wasserparallelismus* tritt. Gegen unmittelbare Beziehungen zwischen Cl'-Ion und Wasserhaushalt spricht auch die Tatsache, daß, wie in Kapitel III begründet, das durch andere Anionen ersetzbare Cl'-Ion zu Erhaltung der osmotischen Konstanz nicht unentbehrlich ist. Auch wären bei einigermaßen engem Cl'-Wasserparallelismus kaum so hochgradige Hypochlorämien denkbar, wie sie bei anhaltendem Erbrechen nicht selten beobachtet werden. Zwar bestehen quantitative Beziehungen eher zwischen Basen und Wasser nicht Cl'- und Wasser, trotzdem ist zur Bekämpfung der Exsikkose die Kochsalzzufuhr ungleich besser geeignet als die NaHCO₃-Zufuhr, da es für eine stabile Bindung des Wassers zweifellos auch auf die korrekte ionale Relation in den Körperflüssigkeiten ankommt.

2. Die Dissoziation zwischen Salz- und Wasserverlusten.

In den bisher besprochenen Salz mangelformen handelte es sich gewissermaßen um primär Salze entziehende Vorgänge. Dem Salzverlust folgt hier ein Wasserverlust nach außen, oder, wie weiter unten besprochen wird, eine Wasser verschiebung im Organismus. Durch diese Vorgänge kann, allerdings auf Kosten des Wasserbestandes des Körpers, die Konstanz der Osmoregulation (die der Na'-Konzentration) mehr oder weniger, unter gewissen Umständen auch nahezu vollkommen erhalten werden. Eine gröbere Dissoziation zwischen Basen- und Wasserhaushalt kommt bloß fast terminal, nach sehr erschöpfenden Salzverlusten,

in Erscheinung. Es gibt aber besondere Fälle von Salzverlusten, in denen die Hydrämietendenz größer zu sein scheint als die Tendenz zur Wahrung der osmotischen Konstanz. Solche Fälle sind von SALGE bei Mehlährschaden und dekomponierten Säuglingen, von SCHULZ bei salzfrei mit Mehlabkochung ernährten jungen Hunden beschrieben worden. Auch im Falle von Zufuhr großer Wassermengen bei Salzangel entstehen solche „Dilutionshypochlorämien“. Auf ähnliche Situationen wollen wir noch auf S. 671 und 685 zurückkommen.

Im Gegensatz zu dieser mit *Erniedrigung der osmotischen Konzentration* einhergehenden Dissoziation zwischen Salz- und Wasserhaushalt gibt es auch Austrocknungszustände, in denen die Größe des Wasserverlustes jene des Salzverlustes übertrifft, wodurch *Erhöhung der osmotischen Konzentration* der Körperflüssigkeiten eintritt. Es handelt sich hier um Zustände bei forcierter Diurese und Durst, die in Kapitel IV, Abschnitt C besprochen werden sollen.

Wir sehen aus obigen Ausführungen, daß im Falle von Salzverlusten zweifellos eine Tendenz des Organismus zu je engerem Parallelismus zwischen Salz- und Wasserhaushalt besteht, die Dissoziation zwischen beiden ist eher als Ausnahme zu betrachten. Auch im Falle von Salzretentionen kann das Parallelgehen zwischen Salz und Wasser nicht immer nachgewiesen werden (ROMINGER, BERGER und MEIER, TÖRÖK und NEUFELD, HAMILTON und Mitarbeiter).

B. Die Veränderungen im Wasserbestande der einzelnen Flüssigkeitsräume nach Salzverlusten.

Es wurde bereits erwähnt, daß nach GAMBLE, ROSS und TISDALL mit Natriumverluste extracelluläre, mit Kaliumverlust intracelluläre Wasserverluste einhergehen. Bleibt bei negativer Natriumbilanz die Kaliumbilanz normal, so darf daraus geschlossen werden, daß die Verminderung des Wasserbestandes des extracellulären Flüssigkeitsraumes isoliert, bei völliger Intaktheit des Wasserbestandes der Zellen, eingetreten ist. Dies scheint der Fall zu sein bei den nach Verlust kochsalzhaltiger Verdauungssäfte auftretenden Exsikkosen, sowie bei Nebenniereninsuffizienz (LOEB, ATCHLEY und Mitarbeiter). Das Gegenstück hierfür finden wir auch bei krankhaften Wasseransammlungen, indem sich Ödemwasser bloß in den Gewebsinterstitien ansammelt, wobei der Wassergehalt der Zellen, von dieser Volumsvergrößerung des extracellulären Flüssigkeitsraumes, scheinbar unberührt bleibt. *Der Wasserbestand beider Flüssigkeitsräume kann sich daher unabhängig voneinander verändern.* Es gibt aber auch Exsikkationsformen in denen erhebliche gleichzeitige Natrium- und Kaliumverluste beschrieben wurden. Dies ist der Fall nach Verabreichung diuretisch wirkender Salze (GAMBLE, BLACKFAN und HAMILTON), bei forcierter Diurese nach Verabreichung von Diuretin (KERPEL-FRONIUS und BUTLER) bei schwerem Diabetes (ATCHLEY und LOEB) bei Säuglingstoxikosen (BUTLER, MCKHANN und GAMBLE). Es scheint sich hier um *extra- und intracelluläre Exsikkosen* zu handeln.

Wasserverschiebungen zwischen den einzelnen Flüssigkeitsräumen sind auch beschrieben worden. Hier wäre vor allem der berühmt gewordenen Untersuchungen SCHADES, über den Quellungsantagonismus zwischen Zelle und Bindegewebe zu gedenken, Reaktionsverschiebungen gegen die saure Richtung

bewirken eine Quellung der Zelle neben gleichzeitiger Entquellung des Bindegewebes, das Umgekehrte geschieht bei Alkalose. In der Entstehung solcher Vorgänge spielen scheinbar auch einfache Veränderungen der osmotischen Konzentration, eine wichtige Rolle. VAN SLYKE, WU und MCLEAN zeigten in Fortsetzung älterer Versuche von HAMBURGER, daß im Falle das p_H des Blutes durch den Eintritt einer fremden Säure, z. B. CO_2 erniedrigt wird, wird die Zahl der osmotisch aktiven Ionen vermehrt, vorausgesetzt, daß die Säure in die Körperchen eindringen kann. Folgende Reaktion spielt sich ab: $Base' (Protein)' + H_2CO_3 = Base (HCO_3') + H' (Protein)$, d. h. das inaktive Proteinion, das einen Teil der Base bisher band, wird nun durch das osmotisch aktive Anion HCO_3' abgelöst, wodurch die osmotische Konzentration im Zelleib steigt und daher Einstrom von Plasmawasser in die Zellen erfolgt. Säuerung bewirkt hier durch Änderung der osmotischen Konzentration die Quellung der Zellen, wobei das Plasma an Wasser verarmt. Die beschriebenen Wasserverschiebungen sind akute Veränderungen; längerdauernde Azidose mit steter Neubildung oder exogener Zufuhr von sauren Valenzen reißt schließlich sehr große Kaliummengen mit sich (BLACKFAN, GAMBLE und HAMILTON, GLATZEL, ATCHLEY und LOEB). Dieser Basenverlust muß zumindest zum Teil mit Verlust von Zellwasser verbunden sein. Fraglich bleibt, ob dieser Kaliumverlust durch *äquivalenten* Wasserverlust, d. h. von Wasser im selben Mengenverhältnis als wie das Kalium im Zellsaft gelöst, gefolgt wird. Der Vergleich der Größe des Kaliumverlustes mit dem erlittenen Gewichtsverlust läßt in GAMBLE, BLACKFAN und HAMILTONS Versuchen auf einen mangelhaften K.-Wasserparallelismus schließen. Osmotischer Ausgleich kann, falls die osmotische Konzentration im Zellwasser durch Säuerung steigt, auch dadurch entstehen, daß ein Teil des überschüssigen Kaliums — ohne Wasser —, aus der Zelle gestoßen wird, bzw. die Impermeabilität der Zelle für K' modifiziert wird.

Seltsame Änderungen der Wasserverteilung wurden von ORGLER bei Säuglingstoxikose, von SWINGLE und Mitarbeiter bei der Exsikkose epinephrektomisierter Hunde beschrieben; das Blut ist in letzterem Fall in höchstem Maße eingedickt, trotzdem kann aus dem noch genügend Wasser enthaltenden Gewebe, kein Wasser in die Blutbahn gezogen werden.

Während SCHADE und VAN SLYKE *in vitro*, konnten DARROW und YANNET in hoch interessanten Versuchen *in vivo* zeigen, wie solche Änderungen der Wasserverteilung entstehen können; wird Tieren intraperitoneal isotonische Dextroselösung injiziert, so entsteht noch vor Resorption der Flüssigkeit ein Ionenaustausch indem Dextrose resorbiert wird, dagegen Na' und Cl' -Ionen, der ionalen Zusammensetzung der Interstitialflüssigkeit entsprechend, in die Peritonealhöhle diffundieren. Im Blutserum kommt es demzufolge zu einer starken Erniedrigung der Na' - und Cl' -Konzentration, gleichzeitig aber auch zu einer hochgradigen Bluteindickung indem die nunmehr stark hypotonisch gewordene extracelluläre Flüssigkeit einen osmotischen Ausgleich mit dem jetzt relativ hypertonen Zellwasser erstrebend, in die Zellen strömt. *Es entstand in dieser Versuchsanordnung eine maximale Volumverminderung der extracellulären Flüssigkeit mit Verminderung der Blutplasmamenge bei gleichzeitiger Vermehrung des Wassergehaltes der Zellen.* Die seltsame Wasserverteilung entstand hier nicht infolge Veränderung des Milieus, sondern infolge des plötzlichen Verlustes extracellulärer Ione.

In dieser Versuchsanordnung wurden zwei physikalische Konstanten des Organismus, die der osmotischen Konzentration und die des Wasserbestandes der einzelnen Flüssigkeitsräume gefährdet. Die Anpassung des Organismus an den erlittenen Salzverlust erfolgt in einer Weise, daß keine der beiden Konstanten völlig der unbedingten Erhaltung der anderen geopfert wurde, indem Wasser tatsächlich aus der hypotonisch gewordenen Flüssigkeit in den Zellen strömt, jedoch nicht in solcher Menge die die Hypotonie der extracellulären Flüssigkeit völlig verschwinden lassen würde. KERPEL-FRONIUS fand in Kaninchenversuchen, daß die obenbeschriebene, krankhafte Wasserverteilung, falls die Kochsalzlösung aus dem Peritoneum mittels Punktion entfernt wird, lange Zeit bestehen kann. Ein endgültiger Gleichgewichtszustand ist damit ebenso wenig erreicht, wie etwa bei der abnormen Wasserverteilung nach Reaktionsänderung des Milieus. 5 Tage nach der Salzentziehung wird das überschüssige Wasser langsam renal abgegeben wodurch die Natriumkonzentration im Serum wieder ansteigt. DARROW und YANNET konnten in späteren ähnlichen Versuchen beim Hunde mitunter noch eine Woche nach der Salzentziehung eine abnorme Wasserverteilung beobachten.

C. Die Veränderungen im Wasserbestande des Blutes nach Salzverlusten.

Der Wasserbestand des Blutes ist, wie aus dem bereits Angeführten ersichtlich, von der jeweiligen Menge des extracellulär gelagerten Wassers abhängig. Kommt es zu einer bedeutenden Abnahme der letzteren, sei es durch Einwanderung in die Zellen, sei es durch Verlust nach außen, in beiden Fällen ist eine Bluteindickung die Folge. So wird es verständlich, daß eine Bluteindickung sowohl mit einer hochgradigen Abnahme des Körpergewichtes als auch ohne eine solche einhergehen kann, je nachdem das extracelluläre Wasser ausgeschieden, oder nur in Organismo verschoben wurde. Aus dem Gesagten folgt, daß die Höhe des Gewichtsverlustes schlechthin keinen Rückschluß auf die Menge des Blutwassers zuläßt: Tritt der Gewichtsverlust teilweise oder gänzlich auf Kosten des intracellulären Wassers auf, so wird die Anhydrämie dementsprechend geringer, oder sie unterbleibt ganz.

IV. Die Entstehung von Salzverlusten. Verschiedene Formen des Salzmangelzustandes.

A. Allgemeines.

Die Ausschaltung der Salzzufuhr die „salzfreie Diät“ führt nach alter klinischer Erfahrung zu keinem Salzangel (WIDAL, v. KORÁNYI, AMBARD, RUDOLF u. a.). Einerseits enthält die gebräuchliche salzfreie Kost nach RUDOLF immerhin noch etwa 1 g Kochsalz, andererseits werden die *Ausgaben* nach einem initialen Salzverlust von 10—15 g auf ein der Einfuhr etwa entsprechendes Minimum herabgesetzt. Die Salzausfuhr durch den *Darm* Erwachsener beträgt bloß 0,025 bis 0,175 g NaCl (JAVAL), beim Säugling bloß 0,01—0,10 g (FREUND). Wird die Schweißsekretion nicht übermäßig angeregt, so kann wohl auch durch die Haut keine Unterbilanz entstehen, da die Salzkonzentration des Schweißes niedrig ist (1—3,5 g NaCl pro Liter nach MOSS). Der initiale Salzverlust erfolgt durch die *Nieren*. Diese passen sich aber bekanntlich rasch dem verminderten Angebot durch fast völlige Einstellung der Chloridsekretion an. Auch der Chlorgehalt des Blutserums sinkt bei salzfreier Diät, eben als Folge des regulatorischen

Einschreitens der Niere, kaum unter 350 mg-%, deswegen nennt AMBARD das Chlor eine „Schwellensubstanz“.

Krankheiten, die nach älteren Beobachtungen als Folgen ungenügender Salzzufuhr aufgefaßt wurden, dürften im Lichte der modernen Forschung eher als komplexe Karenzkrankheiten aufgefaßt werden. RATHERY erwähnt z. B. eine alte Angabe, daß bei Leibeigenen, denen ihre feudale Herrn aus Geiz das Salz vorenthielten, Ernährungsstörungen und Ödeme auftraten. Die beobachteten Symptome erinnern an das von SCHITTENHELM und SCHLECHT beschriebene Bild des Kriegsödems. Es ist wohl anzunehmen, daß die Ernährung jener Leibeigenen auch an Eiweiß und Vitaminen unzureichend war. Dies ist auch beim Mehlährschaden der *Säuglinge* der Fall (GORTNER), obwohl hier noch eher Störungen infolge exogenen Salz mangels denkbar sind (SALGE, SCHULZ). Eine weitere häufig zitierte Beobachtung über Störungen infolge Drosselung der Salzzufuhr stammt von BABCOCK: Bei Monate hindurch salzfrei ernährten Milchkühen trat Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, schließlich Tod an völliger Entkräftung ein. In diesem Falle führte aber die salzfreie Kost vereint mit stetigen *Salzverlusten nach außen*, durch die etwa 1,3 g NaCl pro Liter enthaltende Milchsekretion, zu Salz mangel.

Völliger Hunger wirkt ähnlich auf den Salzbestand des Körpers als die salzfreie Diät (GAMBLE, ROSS und TISDALL, BENEDICT). Salz wird nach dem initialen Salzverlust bloß in einer dem eingeschmolzenen Gewebe entsprechenden Menge ausgeschieden. Kommt noch *Durst* zum Hungerzustande, so werden die Verhältnisse komplizierter. Die Größe des Wasserverlustes übertrifft hier die Größe des Salzverlustes, es entsteht eine Hyperchlorämie (A. MAYER, VEIL, HÄBLER, EGGS u. a.).

Aus diesen Ausführungen folgt, daß ein ernster Salz mangelzustand bloß dann entstehen kann, wenn *abnorme Wege der Kochsalzausscheidung* eröffnet werden (RUDOLF). Der *Gastrointestinaltrakt* stellt die häufigste „abnorme“ Ausscheidungsstätte vor. Als solche kann auch die *Haut* betrachtet werden, falls die Schweißsekretion abnorm angeregt wird. Versiegt im Falle von knapper Kochsalzzufuhr die renale Salzausfuhr nicht, oder wird durch die Nieren mehr Kochsalz ausgeschieden als eingeführt wurde, so kann auch die *Niere* zu einer abnormen Ausscheidungsstätte des Kochsalzes werden. Kochsalz kann fernerhin z. B. in Form von salzreichen Ergüssen, ohne Verluste nach außen, der Körperökonomie entzogen, durch *Änderung der Salzverteilung* gleichsam immobilisiert werden.

Die verschiedenen abnormen Ausscheidungsstätten des Kochsalzes eignen sich zwanglos zu einer *genetischen Einteilung* der Salmangelzustände (RUDOLF, GSELL). Um so eher scheint dies ein geeignetes Einteilungsprinzip zu sein, als der Charakter der nach Salzverlusten auftretenden humoralen Veränderungen weitgehend vom Mengenverhältnis der in Verlust geratenen Natrium und Chlorionen determiniert wird, welches wiederum von der Ausscheidungsstätte des Salzes abhängt, *somit wird die genetische Einteilung zugleich zu einer blutchemischen*. So geht z. B. mit dem Erbrechen mehr Cl' als Na' verloren; die für diesen Zustand typische humorale Veränderung wird daher eine Blutalkalose mit bedeutender Hypochlorämie sein. Dagegen übertrifft bei enteralen Salzverlusten der Na'-Verlust den Cl'-Verlust; die typische humorale Veränderung ist hier die Azidose mit bloß mäßiger Hypochlorämie.

B. Salzverluste durch den Magen-Darmtrakt.

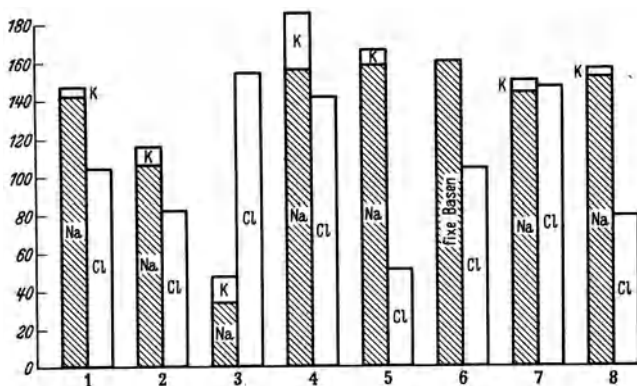
Die salzreichen Verdauungssäfte; Speichel, Magensaft, Galle, Pankreas- und Intestinalsaft werden in die oberen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes sezerniert, aus den unteren wieder resorbiert. Die Rückresorption der täglich mehrere Liter betragenden Flüssigkeitsmenge ist so vollständig, daß mit dem Stuhl kaum 100 g Wasser den Magen-Darmtrakt verläßt (HAMMARSTEN). SCHADE spricht daher mit Recht von einem *Intestinalkreislauf* des Wassers. Die Kenntnis der Tagesmengen und der anorganischen Zusammensetzung der Verdauungssekrete ist für das Verständnis der Entstehung von Salz- und Wasser-Exsikkose in Anschluß an Erbrechen und Durchfall sehr aufschlußreich. Die Werte der vorstehenden Tabelle sind den Schätzungen SCHADES und ROWNTREES entnommen.

Tabelle 1.

Verdauungssaft	Tagesmengen in g	
	SCHADE	ROWNTREE
Speichel	1000—1500	1500
Magensaft	1000—2000	2500
Galle	600—900	400
Pankreassaft	600—800	600
Darmsaft	200	3000
Gesamtmenge der Verdauungssäfte		8000
Gesamtmenge des Blutplasmas . .		3500
Gesamtmenge der extracellulären Flüssigkeit		14000

Aus Abb. 2 ersieht man, daß die anorganischen Substanzen, die aus dem Blutplasma und dessen Reservoir zum Aufbau der Verdauungssäfte entnommen werden, vornehmlich Na'- und Cl'-Ionen sind.

Die Na'- und Cl'-Konzentration dieser Säfte variiert sehr; als erste rohe Approximation kann aber gesagt werden, daß die Salzkonzentration dieser Säfte nicht unter jener des Blutplasmas steht (abgesehen vom Speichel). Vergleicht man nun die Tagesmenge der Verdauungssäfte mit der Menge des Blutplasmas, so ergibt sich, daß während des 24stündigen



A b. 2. Die anorganische Zusammensetzung der Verdauungssäfte. 1. Blutserum; 2. Speichel (DE BEER und WILSON); 3. Magen-Fundus; 4. Pylorus (AUSTIN und GAMMON); 5. Pankreassaft (BALL); 6. Galle des Duct. hepat. (GAMBLE); 7. Jejunum (DE BEER, JOHNSTON und WILSON); 8. Ileum (DE BEER und Mitarbeiter). — (Der leichteren Übersicht halber wurden bloß Werte für Na', K' und Cl' angegeben.)

den Intestinalkreislaufes die doppelte Menge des Plasmawassers den Magen-Darmtrakt passierte. Wäre für 24 Stunden die Rückresorption der Verdauungssäfte völlig verhindert, so würde das Salz- und Wasserreservoir des Körpers (die extracelluläre Flüssigkeit) zur Hälfte erschöpft worden sein. Erbrechen und Durchfall können als mildere, oder besser als partielle Formen dieses extremen theoretischen Falles angesprochen werden. Diese führen durch Hemmung der Rückresorption der in den höheren Partien sezernierten salzreichen Säfte bzw. durch ihre Beförderung nach außen zu Salz- und Wasser-Exsikkose.

1. Salzverluste durch Erbrechen.

Größe des Chlorverlustes durch Erbrechen. ROSEMANN konnte durch Scheinfütterung des PAWLOWSCHEN FISTELHUNDES in einigen Stunden etwa 20% seines Chlorbestandes entziehen. Die Chlorentziehung konnte mittels der angewandten Methode nicht weiter getrieben werden, deswegen dachte ROSEMANN, daß nach dem Verluste von $\frac{1}{5}$ des Chlorbestandes, die Magensaftsekretion versiegt. Spätere Forscher, LIM und NI, GLASS, AMBARD, STAHL und KUHLMAN konnten durch Anregung der Magensaftsekretion durch Histamin und Ausspülung des Sekretes, auch 50% des Chlorbestandes des Hundes entziehen. Auch zu diesem Zeitpunkt setzte erst der Tod der Versuchstiere eine Grenze für die Bildung von Magensaft. Aus der menschlichen Pathologie liegen auch Angaben über das hohe Ausmaß des durch Erbrechen herbeigeführten Chlormangels vor. Ein Patient STEINTZs mit Pylorusstenose retinierte z. B. 41 g Cl. bis die Hypochlorämie wieder normalen Cl-Werten wich, d. h. bis der Chlorverlust ausgeglichen wurde. Im ähnlichen Falle KLINGNERS wurden 51 g Cl retiniert. Vergleicht man obige Angaben mit dem (wahrscheinlich zu hoch angegebenen) Gesamtchlorgehalte des Menschen von 86 g, so findet man im Einklange mit den Tierexperimenten, daß der Mensch durch Erbrechen die Hälfte seines Cl-Bestandes einbüßen kann.

Die Schnelligkeit, mit der Cl-Verluste entstehen können, ist wahrlich erstaunlich. Der 24stündige Cl-Verlust eines Cholerakranken betrug durch Erbrechen allein 12 g (BRUBERGER), ein Patient P. MEYERS mit Duodenalstenose erbrach in einer Nacht 12,6 g Cl mit 3600 g Wasser, KLINGNERS Patient mit Pylorusstenose erbrach 9 g Cl in 24 Stunden. Ulcuskranken konnte mit der Verweilsonde in 3 Tagen 11,3 g Chlor entzogen werden (KATSCH und KALK). Die Dechlorurierung wird durch die bei Brechzuständen häufige Beschränkung der peroralen Nahrungszufuhr gefördert.

Die Größe des durch Erbrechen erlittenen Chlorverlustes lenkte zunächst die Aufmerksamkeit vom *Schicksal des Natriums ab*. Der Magensaft enthält aber außer Salzsäure noch eine beträchtliche Menge von Neutralchloriden. Bereits 1886 beobachtete CAHN, daß nach fortgesetzter Ausheberung von Magensaft die freie Salzsäure aus diesem mitunter verschwindet, obwohl Chlor noch nachgewiesen werden kann. Während ROSEMANN CAHNS Befund bestätigen konnte, erfuhr die Frage des Vorkommens von *Neutralchloriden* im Magensaft erst durch KATSCH und KALK eine systematische Bearbeitung. Im Magen scheint es zwei Sekrete besonderen Aufbaues zu geben (Abb. 2). Das Sekret der Pars pylorica enthält Kochsalz, scheinbar aber keine freie Salzsäure, der Saft des Fundus besteht hingegen größtenteils aus freier Salzsäure. Die direkte Konsequenz der Zusammensetzung des Magensaftes ist, daß Erbrechen außer zu *Chloropenie* noch zu *Natropenie* führt. Letztere bleibt stets geringfügiger als die Chloropenie, da im erbrochenen Magensaft die Natriumkonzentration im allgemeinen geringer ist als die Chlorkonzentration. In den Versuchen GAMBLE und McIVERS z. B. fielen auf 100 Mäq. Cl 71 Mäq. Na im erbrochenen Magensaft.

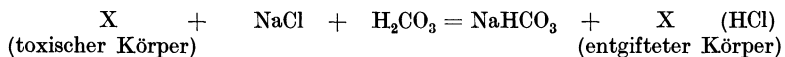
Durch erschöpfendes Erbrechen werden dem Körper extracelluläre Elektrolyte entzogen, daher verursacht Erbrechen zunächst Veränderungen in der Menge und chemischen Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit. Gesetzmäßigkeiten zwischen Größe der Elektrolytverluste und ihrer Regulation in den Körperflüssigkeiten können bloß mittels gleichzeitigen Salz- und Wasser-

bilanzen sowie Blutuntersuchungen richtig erfaßt werden. Diesen Weg wies bereits 1907 ROSEMANN. Bilanzversuche am Fistelhunde ergaben, daß das Blutchlor, nach Entziehung einer dem Cl-Gehalte der gesamten Blutmenge entsprechender Cl-Menge bloß von 270 mg-% auf 237 mg-% sinkt. Offensichtlich ersetzt das Blut den größten Teil seines Cl-Verlustes aus dem Gewebeschlor. Den Cl-Verlust begleitete ein Wasserverlust von der Größe der halben Blutmenge. Es entsteht, folgert ROSEMANN aus seinen Versuchen, während der Verdauung eine zeitweilige Wasser- und Chlorverarmung des Körpers, womit wohl die im Anschluß an den Verdauungsprozeß auftretenden Erscheinungen, die Müdigkeit und Unlust zu geistiger Arbeit, im Zusammenhange sein dürften. Nach kontinuierlicher Entziehung von Magensaft steigern sich die unbedeutenden Allgemeinsymptome, die den reversiblen, geringfügigen Salz- und Wasserverlust während der Verdauung begleiten, in lebensbedrohliche Störungen. Die Beziehungen letzterer zu dem Salz- und Wasserhaushalt wurden am frühesten und erschöpfendsten bei Brechzuständen durch hohem Darmverschluß studiert. Erst nachdem die Genese der *humoralen Störungen beim hohen Darmverschluß* erkannt, und ihre Bedeutung für die Klinik gewürdigt wurde, konnte sich der neue Begriff des „Salzmangelsyndroms“ in die klinische Medizin einbürgern.

a) **Salzmangel bei hohem Darmverschluß.** 1912 machten HARTWELL und HOGGET die grundlegende Beobachtung, daß Hunde bereits nach 4—5 Tagen an den Folgen des experimentellen Dünndarmverschlusses sterben, falls der durch Erbrechen und Harn erlittene Wasserverlust nicht durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt wird. Die Lebensdauer der Tiere konnte in letzterem Fall, bis über 3 Wochen nach der Operation, bis zum Eintritt des Todes durch Inanition, verlängert werden. 1918 entdeckte MCCANN eine weitere charakteristische Folgeerscheinung des Verlustes von Magensaft, *die Erhöhung der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes*. Die quantitative Disproportion zwischen Säure- und Basenverlust durch Erbrechen führt zur Alkalose. Die erste systematische Arbeit über die Blutveränderungen bei hohem Darmverschluß erschien 1920. MCCALLUM, LINTZ, VERMILYE, LEGETT und BOAS fanden in Versuchen an Hunden, daß die Hypochlorämie und Alkalose nach Pylorusverschluß mit erschöpfendem Erbrechen von Magensalzsäure zusammenhängen. Das Auftreten schwerer Symptome konnte durch parenterale Zufuhr von Kochsalzlösung verhütet werden. HASTINGS, MURRAY und MURRAY erweiterten und bestätigten im Laufe des nächsten Jahres die obigen Befunde. Es wird besonders auf die *hochgradige*, bis 50%ige Senkung der Cl-Konzentration in Blutserum und Körperchen, bei bloß geringfügiger Verminderung des Serumnatriums und starker Erhöhung der Alkalireserve hingewiesen. Das p_H steigt bloß wenig. Bei allen Tieren fanden sich Schwäche und Zeichen einer Hyperirritabilität der Muskeln. Die beobachteten Symptome stehen, da das p_H des Blutes bloß mäßig verändert ist, nicht ganz sicher mit der Alkalose, vielleicht eher, wie GRÜNVALDS Diuretinversuche denken lassen, mit der Hypochlorämie im Zusammenhange. Die Forschung auf diesem Gebiete wurde vielleicht am nachhaltigsten durch drei in 1923 veröffentlichten Arbeiten beeinflusst. In diesem Jahr wiesen ESSEN, KAUDERS und PORGERS an Hand eines Falles von Darmstenose auf das geradezu reziproke Verhalten von Blutchlor und Alkalireserve. Die Erhöhung des Bicarbonats dient der Erhaltung der Konstanz der osmotischen Konzentration, die Hypochlorämie wird durch Bicarbonaterhöhung

kompensiert. BROWN, EUSTERMANN, HARTMANN und ROWNTREE berichteten im selben Jahr über Blutanalysen bei 11 gut beobachteten Fällen von postoperativer Darmparalyse sowie hohem Darmverschluß narbig ulceröser und carcinomatöser Entstehung. In allen Fällen schweren Erbrechens fanden sich die aus Tierexperimenten und vereinzelt Blutuntersuchungen an klinischem Material gut bekannten Blutveränderungen; Hypochlorämie und Bicarbonaterhöhung. Die das klinische Bild dominierende *shockähnliche Symptome*, die Erniedrigung des Blutdruckes, der schlechte Puls schien mit dem hochgradigen Wasserverluste zusammenzuhängen. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Veränderungen seitens der Niere gewidmet. Es bestand Oligurie, Albumin- und Cylindrurie, der Harn enthielt fast kein Clor. Der Reststickstoffgehalt war erhöht. Letzterer Befund, der seither als eines der klassischen Symptome des „dekompensierten“ schwersten Salz-mangelzustandes angesprochen werden kann, ist nicht neu. TLESTON und CONFORT fanden erhöhten Reststickstoff bereits 1914 bei 2 Patienten mit hohem Darmverschluß. WHIPPLE und Mitarbeiter studierten seit 1916 die Entstehung dieser Azotämie in Tierexperimenten.

Während alle Autoren bis 1923 die nach Pylorusverschluß sich entwickelnden Blutveränderungen als Folge des Verlustes von Magensaft, die lebensverlängernde Wirkung der Kochsalzlösung als Effekt des Ersatzes verlorenen Wassers und Chlors ansprechen, geben HADEN und ORR in diesem Jahre eine neue Erklärung der Entstehung der chemischen Vorgänge bei hohem Darmverschluß. Den Impuls zur Aufstellung der neuen Theorie gab die Beobachtung, daß sich die typischen Blutveränderungen auch bei Hunden einstellen die scheinbar wenig erbrechen, selbst beim Kaninchen, bei dem der Brechreflex fehlt und das nach Unterbindung des Pylorus überhaupt nicht erbricht. Dem „Appell“ der in den Geweben angehäuften Ileustoxinen folgend tritt Cl aus der Blutbahn aus. Dieses wird in den Geweben durch die Toxine in irgendeiner Weise verankert, verbraucht. Die Hypochlorämie widerspiegelt daher den Abwehrkampf des Organismus gegen die Toxine. Die Einspritzung von Kochsalz wirkt lebensverlängernd, es dürfte daher in den toxinüberschwemmten Geweben folgende Reaktion sich vollziehen:



Die durch Cl noch nicht neutralisierten Toxine verursachen pathologischen Zerfall von Körpereweiß, wodurch Azotämie entsteht. Letztere erscheint deshalb bloß zu einem Zeitpunkte als das detoxizierende Chlorion größtenteils verbraucht ist, also bei hochgradiger Hypochlorämie.

Die Theorie HADEN und ORRS wurde in den folgenden Jahren widerlegt. FELTY und MURRAYs schöne Bilanzversuche ergaben, daß durch die Größe des Cl-Verlustes nach außen die nach Pylorusligatur des Hundes auftretende Hypochlorämie hinreichend erklärt wird. In den Geweben fand man statt der erwarteten Cl-Vermehrung Cl-Verarmung (FELTY und MURRAY, WHITE, WINTER, SCHNOHR). Diese wurde selbst von den Erfindern der Theorie und ihrem großen Anhänger in Frankreich, von BINET bestätigt und anerkannt. Das Rätsel der Hypochlorämieentstehung ohne Erbrechen, klärten GAMBLE und McIVER. Das Kaninchen erbricht zwar nach Pylorusligatur nicht, aber im hochgradig erweiterten Magen wurde dreimal soviel Cl gefunden als in der gesamten Plasmenge enthalten ist. Der Tod infolge experimentellen Pylorusverschlusses ist

für diese Autoren Folge des kontinuierlichen Verlustes von Körperflüssigkeiten, wodurch Bluteindickung, Verminderung der Blutmenge und schließlich Versagen des Kreislaufes entsteht. Diese Auffassung schließt sich jenen älteren Autoren an, die den Wasserverlust in den Mittelpunkt der Pathogenese der schweren Allgemeinsymptome nach Pylorusverschluß stellten (KUSSMAUL, LEICHTENSTERN, HARTWELL und HOGHET). Allein zwischen der Auffassung GAMBLEs und jener Autoren besteht ein prinzipieller Unterschied: Flüssigkeitszufuhr *allein* korrigiert nicht den Wassermangel bei hohem Darmverschluß, da dieser, wie alle neuen Untersuchungen ergeben, mit hochgradigem Salz-mangel verbunden ist. HADEN und ORR zeigten ja, daß durch Zufuhr von Dextroselösung der stürmische Verlauf des experimentellen Ileus nicht einmal gemildert wird. Erst nach gleichzeitiger Wasser- und Salzzufuhr kann die eingeschrumpfte Blutmenge und das erschöpfte extracelluläre Depot frisch aufgefüllt werden. Unter einer langen Reihe von Salzen fanden HADEN und ORR nur die Zufuhr von Kochsalz von hemmendem Einfluß auf die Entwicklung der schweren Ileussymp-tome. Die allein stehende Wirkung des Kochsalzes erklärt GAMBLE logischerweise dadurch, daß durch Erbrechen eben Na^+ und Cl^- , d. h. dieselben Ione, die das anorganische Gerüst des Blutplasmas und der extracellulären Flüssigkeit bilden, entzogen werden, daher ist auch ausschließlich dieses Salz zur erneuten Bindung der verlorenen Körperflüssigkeit spezifisch geeignet. *Das Chlorion allein ist unwirksam.* HADEN und ORR, GAMBLE und ROSS fanden, daß Ammoniumchlorid bei Pylorusverschluß eher lebensverkürzend als -verlängernd wirkt. Dieses Salz enthält nicht das durch Erbrechen verlorene Natrium, kann folglich keine Wasserretention bewirken. Aus demselben Grunde kann aus Gewebszerfall stammendes endogenes Wasser — ohne extra Zufuhr von Kochsalz — zum Wiederaufbau der Blutplasmamenge nicht benützt, nicht retiniert werden. Mit dem endogenen Wasser werden keine Natrium-, sondern Kaliumsalze frei. Kalium kann, wie ausgeführt, das Natrium im Blut-plasma nicht osmotisch ersetzen. Kaliumlösungen werden daher bei Exsikkose mit Kochsalzmangel ebensowenig retiniert wie Dextroselösungen.

Die durch andere Cl-Verbindungen nicht ersetzbare Spezifität der *Natriumchloridwirkung* bringt uns zum *Schicksal des Natriumions bei anhaltendem Erbrechen* zurück. Während das Serumchlor im azotämischen Stadium des hohen Darmverschlusses nach Bericht der meisten Autoren bis auf die Hälfte des Normalwertes sinken kann, sinkt das Serumnatrium im selben Stadium bloß um etwa 10% (HASTINGS, MURRAY und MURRAY, HADEN und ORR, STRAUB, GOLLWITZER-MEIER, GAMBLE und Mitarbeiter). Dies scheint eins der Gründe gewesen zu sein, die zur Unterschätzung der Bedeutung des Natriumstoffwechsels in der Pathologie des Salz mangelsyndroms führten. Zieht man die geringfügige Hyponaträmie in Betracht, so ist es irreführend und daher nicht angängig, Serumchlorbestimmungen als Kochsalz berechnet anzugeben, da auf diese Weise leicht der Eindruck erweckt wird, als ob die totale Salzkonzentration des Blutes bedeutend vermindert wäre, wo doch dies bei Brechzuständen keineswegs der Fall ist (EGGS).

Trotz mäßiger Hyponaträmie ist aber die *absolute Größe des Natriumverlustes sehr bedeutend* (GAMBLE und Mitarbeiter, ATCHLEY und Mitarbeiter). Der Wasserverlust hält aber annähernd mit der Größe des Natriumverlustes Schritt, das wahre Ausmaß der Natropenie wird daher größtenteils durch die Exsikkose

larviert. Nicht so bei der Chloropenie. Der Wasserverlust bleibt im Verhältnis zum Cl-Verlust zurück und reicht somit zur vollständigen Verdeckung des tatsächlichen Verhältnisses nicht aus; es kommt zu einer tiefen Senkung der Cl-Konzentration auch des eingedickten Blutes. Die klare Beweisführung GAMBLES, dessen Auffassung die Beobachtungen von ATCHLEY und BENEDICT in Klinik und Tierexperiment bald bestätigten sowie der Nachweis der Chloropenie der Organe überzeugten HADEN und ORR von der Unhaltbarkeit ihrer ursprünglichen Theorie über die Genese der Hypochlorämie und Bicarbonaterhöhung im Verlaufe des hohen Darmverschlusses (1928). Seltsamerweise lebt diese Theorie nach ihrem Sturze in den Vereinigten Staaten in Europa weiter. BINET scheint heute noch an ihr zu hängen. NONNENBRUCH schreibt 1935, daß Chlorverluste durch Erbrechen allein kaum Hypochlorämie verursachen dürften. CASTAIGNE, besonders CHABANIER, breiteten die Hypothese über Wechselbeziehungen zwischen Toxinen und Chlorstoffwechsel sogar weit über ihren ursprünglichen Rahmen aus. Demgegenüber ergeben, wie betont, exakte Bilanzversuche, daß der Körper durch Erbrechen allein der Hälfte seines Cl-Bestandes beraubt werden kann. In einigen besonderen Fällen mag wohl der Cl-Verlust des Körpers, ohne nach außen befördert zu werden, im dilatierten Magen verbleiben (s. S. 654), wodurch eine Migration des Chlors in die Gewebe vorgetäuscht werden kann. Ein weiterer Umstand, der zur Unterschätzung der Rolle des Erbrechens in der Genese der Hypochlorämie führte, ist die seit CAHN immer wieder beobachtete Tatsache, daß nach fortgesetztem Erbrechen die Menge der freien Salzsäure abnimmt. Dies ist häufig der Fall bei Erbrechen infolge von gastroduodenalen Stenosen (MEYER, KLINGNER, PORGES, HOFF). Bereits CAHN betont aber, daß trotz Verschwindens der Salzsäure Cl noch weiter erbrochen wurde. Mit Hinweis auf die Anwesenheit von Neutralchloriden im Magensaft (s. S. 652) erübrigt sich hier jede weitere Erörterung.

Wir kommen nun auf die *Genese* der zweiten durch Erbrechen herbeigeführten charakteristischen Blutveränderung, der *Bicarbonaterhöhung*, zurück. Zwischen Erhöhung des Bicarbonats und Erniedrigung des Serumchlors besteht, wie seit PORGES und *Mitarbeiter* bekannt ist, zweifellos eine Tendenz zu Reziprozität. Diese ist aber ferne davon, quantitativ zu sein. Mitunter verschwinden die reziproken Beziehungen zwischen Cl und HCO_3^- auch völlig, da die Gestaltung des Bicarbonats nicht vom Verhalten des Chlors allein abhängt, sondern die Resultante des Zusammenspiels dreier Faktoren ist. Chlor, fixe Basen und organische Säuren determinieren zusammen den Wert des Bicarbonats. Im Verlaufe des hohen Darmverschlusses sinkt die Konzentration der fixen Basen, das Bicarbonat kann sich bloß soweit ausdehnen, bis dies die Menge *der ihres Chlors beraubten Basen* gestattet. Die Bicarbonatvermehrung im Falle von Hypochlorämie ist folglich um so geringer, je tiefer die Konzentration der Basen sinkt. Von noch größerem Einfluß auf das Bicarbonat ist die an erschöpfende Brechzustände sich stets anschließende Niereninsuffizienz, die mit vermehrtem Eiweißzerfall häufig vereint, zur Anhäufung von organischen Säuren und Phosphaten führt. Die Säureanhäufung kann mitunter so groß werden, daß trotz erheblicher Hypochlorämie keine Bicarbonatvermehrung, sondern geradezu eine Abnahme des Bicarbonats erfolgt. Dies war der Fall in den Versuchen von GAMBLE und McIVER an Kaninchen. Bei Pylorusligatur des Hundes ist die Vermehrung der „unbestimmten Säuren“ so groß, daß die mäßige Bicarbonat-

vermehrung in keinem Verhältnis zur sehr erheblichen Hypochlorämie steht. Dieselbe Gesetzmäßigkeit kann auch an klinischem Material, sofern gleichzeitige Basen, Bicarbonat und Chlorwerte vorliegen, demonstriert werden (STRAUB GOLLWITZER, MEIER). GÖMÖRI und MARSOVSZKY bestimmten an Katzen nach Ligatur des Pylorus direkt die Menge der organischen Säuren nach CSAPÓ; am Ende des Versuches verdreifachte sich die Menge dieser Säuren. Besonders häufig fehlt die Alkalose in jenen Fällen von hohem Darmverschluß, in denen das *Hindernis unterhalb der Einmündung des Pankreas- und Gallenganges sitzt*. Der Körper verliert in letzterem Fall nicht bloß, wie bei Pylorusverschluß, Magensaft, d. h. eine Überzahl von sauren Ionen, sondern, da auch Galle und Pankreassaft erbrochen werden, etwas mehr Na⁺ als Cl⁻ (ATCHLEY und BENEDICT) (s. auch Abb. 2). Da der Wasserverlust wieder mit der Größe des Natriumverlustes annähernd Schritt hält, entsteht unter solchen Umständen bereits bei geringerem Cl-Verlust Exsikkose. Im Stadium des Erscheinens der ersten Allgemeinsymptome wird daher die Hypochlorämie im allgemeinen geringfügiger sein als nach Pylorusverschluß. Das Bicarbonat ist entweder bloß mäßig erhöht oder vielleicht eher erniedrigt (HADEN und ORR, ATCHLEY und BENEDICT). In diesem Sinne lassen sich die Befunde von STARLINGER und SCHOLL deuten. Nach Unterbindung des Darmes unterhalb der Flexura duodenojejunalis blieben Hypochlorämie und Bicarbonaterhöhung in den ersten Versuchstagen bloß geringfügig. In den letzten 24 Stunden sank aber das Bicarbonat, zweifellos infolge von Säureanhäufung, trotz stärker werdender Hypochlorämie. Die Hunde starben mit Hypochlorämie und *Azidose*.

Das chemische Bild des Ileus wird somit wesentlich durch die Höhe des Sitzes der Obstruktion modifiziert. Im Falle von hoher Jejunalobstruktion erfolgt der Basen- und Wasserverlust naturgemäß rascher als bei einfachem Pylorusverschluß. Kaninchen, die nach Pylorusligatur 30 Stunden leben, sterben nach Unterbindung des Darmes unterhalb der VATERschen Papille bereits in 15 Stunden (BRANDBERG). Sitzt das Hindernis tiefer, z. B. im Dickdarm, so erfolgt keine Störung des Mineralstoffwechsels mehr, da die Verdauungssäfte während der langen Darmpassage bereits resorbiert werden konnten (HADEN und ORR, DENIS, BRANDBERG, SCHNOHR u. a.).

Die bei hohem Darmverschluß durch erschöpfendes Erbrechen herbeigeführten chemischen Veränderungen können in folgenden Punkten charakterisiert werden: 1. Chlor- und Natriumverlust. 2. Der Größe des Natriumverlustes annähernd proportioneller Wasserverlust, Bluteindickung. 3. Hypochlorämie, die besonders bei Pylorusverschluß sehr erheblich ist. 4. Mäßige Hyponaträmie. 5. Erhöhung der Alkalireserve, die aber bei tiefer sitzendem Hindernisse fehlen kann. 6. Azotämie und Vermehrung von organischen Säuren.

Die Bedeutung der chemischen Veränderungen für den Eintritt des Todes durch hohem Darmverschluß wird von den meisten Autoren, die sich mit der chemischen Pathologie des Ileus befaßten, sehr hoch eingeschätzt. Es ist nicht Zweck dieser Arbeit, auf die Pathogenese des Ileus einzugehen, bloß die von einigen neueren Forschern verfochtene Salz- und Wassermangeltheorie kann gestreift werden. Tierexperimente ergeben ausnahmslos eine günstige Beeinflussbarkeit der Vergiftungssymptome durch Kochsalzlösung. Beginnt die Verabreichung von Kochsalzlösung bereits unmittelbar nach der Pylorusligatur, so entwickeln sich

überhaupt keine toxischen Symptome. Auch die klinische Erfahrung ergibt, daß die Zufuhr von Kochsalzlösung, sofern keine an sich verderbliche Komplikation, z. B. Peritonitis, auftritt, sozusagen das Spezificum in der Bekämpfung des Folgezustandes schweren Erbrechens vorstellt. Zur Zeit als die Salztherapie noch nicht eingeführt wurde, ergab COLEMANs Statistik über 20 operierte Fälle von hohem Darmverschluß eine 50%ige Mortalität. Diese sank bei 18 weiteren, durchaus komparablen Fällen desselben Chirurgen, wohl scheinbar zufolge der Salztherapie, auf 11,1%. Aus der französischen Literatur bis 1930 konnten GOSSET, BINET und PETIT-DUTAILLIS 27 durch Salztherapie geheilte Fälle zusammenstellen. Diese Autoren schreiben über „Auferstehungen“ nach Zufuhr von Salzlösung. Eine Reihe von Autoren lehnt die Bedeutung der Toxine bei nicht durch Darmnekrose oder Peritonitis komplizierten Fällen von Darmverschluß ab; die ausschließliche oder doch Hauptursache des Todes wird dem erlittenen Salz- und Wasserverlust zugeschrieben. (HARTWELL und HOGHET, ROWNTREE und Mitarbeiter, GAMBLE und Mitarbeiter, ATCHLEY und Mitarbeiter, BRANDBERG u. a.). Eine andere Gruppe von Forschern ist der Meinung, daß zwischen den tödlichen Toxinen und dem Kochsalzstoffwechsel antagonistische Beziehungen bestehen. Die diesbezügliche Auffassung von HADEN und ORR sowie von BINET wurde bereits besprochen und dabei bemerkt, daß eine direkte Neutralisierung der Toxine durch Kochsalz nicht wahrscheinlich ist. SCHNOHR erblickt die Todesursache des Ileus auch in Darmgiften, die gute Wirkung der Kochsalzlösung ist bloß Folge der Förderung der Diurese und der konsekutiven Ausschwemmung von Toxinen. SCHNOHR fand in seinen Rattenversuchen keine direkte Beziehung zwischen Größe des Wasserverlustes, Grad der Hypochlorämie und Lebensdauer der Tiere. ANDRUS, GUEST, GATES und ASHLEY glauben demgegenüber, daß Toxine, wenn solche vorhanden sind, sowie für Histamin gezeigt werden konnte, auch bloß durch Stimulierung der Magensekretion und rascherem Eintritt von Exsikkose und Salzangel wirken. Exsikkose und Salzangel können durch *mechanische Stimulierung* der Sekretion der Verdauungssäfte gleichfalls rasch eintreten. HERRIN und MEEK konnten durch mechanische *Dehnung* von am Jejunum angebrachten THIRY-Fisteln die Sekretion derart anregen, daß der Verlust intestinalen Sekrets, trotz ungestörter Darmpassage, binnen 10 Tagen tödlich war. Bei gleichzeitiger peroraler Kochsalzzufuhr blieben die Tiere bei voller Gesundheit.

MILLER, später MANGIONE, zeigten in sinnreichen Versuchen, daß der Tod nicht durch Resorption von Giften aus dem gestauten Mageninhalt, sondern im Gegenteil durch *Entfernung des Mageninhaltes* herbeigeführt wird. In MILLERs Versuchen wurde das Duodenum von Kaninchen mit einem elastischen Band abgebunden, wurde dieses nach 15 Stunden gelöst, so blieben die Tiere am Leben. Wurde hingegen das angesammelte Sekret aus dem dilatierten Magen entfernt und durch destilliertes Wasser ersetzt, so starben die Tiere. MANGIONE durchtrennte die oberste Jejunalschlinge zweier Hunde, beim ersten wurde das zuführende Darmende offengelassen, das abfließende Magen-Darmsekret in das offengelassene abführende Darmende des zweiten Tieres eingegossen. Der erste Hund starb an den Folgen der Entziehung von Verdauungssäften, der zweite hingegen, der infolge der Verschließung des zuführenden Jejunales seine eigenen Sekrete erbrach, konnte durch die kontinuierliche Zufuhr der Sekrete des ersten Hundes am Leben erhalten werden.

Die angeführten Tierversuche und klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß bei den unkomplizierten Formen von hohem Darmverschluß dem Verluste salzreicher Verdauungssäfte eine hohe pathogenetische Rolle in der Entstehung der schweren Allgemeinsymptome zufällt. Um so eher ist dies der Fall, als durch Magensaftverlust bei *gastroduodenalen Stenosen* ein dem Ileus in jeder Beziehung entsprechendes chemisches Bild entsteht.

b) Salzmangel bei gastroduodenalen Stenosen. Im klinischen Bilde sieht man hier, wie nach erschöpfendem Erbrechen durch Ileus „ein Nebeneinander von urämischen, exsikkotischen und meningitischen Zügen“ (P. MEYER). Der Kreislauf liegt auch meist danieder, der Blutdruck ist erniedrigt, zumindest nicht erhöht, der Puls weich, häufig sehr klein und die Extremitäten sind kühl. Der Tod tritt gewöhnlich unter Zeichen zunehmender Kreislaufinsuffizienz ein. Aus der immer anwesenden *Benommenheit* entwickelt sich mitunter ein wahrhaft komatöser Zustand (PORGES, HOFF). „Magentetanie“ tritt recht häufig auf. Die Hypochlorämie ist hochgradig, das Serumchlor sinkt in den azotämischen Fällen nicht selten bis zur Hälfte des Normalwertes, zuweilen auch tiefer (MACH). Die Alkalireserve ist fast immer erheblich, mitunter bis 110 Vol.-% erhöht. Der Reststickstoff steigt häufig bis über 100 mg.%, in einem Falle P. MEYERS erreichte der Reststickstoff den bei Salzmangelazotämie selten hohen Wert von 265 mg.%. Exsikkose, kenntlich an jähem Gewichtssturz, Trockenheit der Haut, Vermehrung der Plasmaproteinen, Hämoglobin und roten Blutkörperchen, scheint auch immer vorhanden zu sein.

Der anatomische Prozeß, der die Verengerung des Pylorus oder des Duodenum verursacht, kann verschiedenartig sein. Hypochlorämische Fälle durch stenosierendes *Ulcus parapyloricum oder Duodeni* scheinen am häufigsten vorzukommen (STEINITZ, STRAUB, GOLLWITZER-MEIER, PORGES, MACH und MOSER, KLINGNER, BORST, HOFF, BRANDT, GSELL, NONNENBRUCH, BAUER, RACHMILEWITZ, MERKLEN und GOUNELLE u. a.). Keine Seltenheiten sind *carcinomatöse* Verengerungen (STEINITZ, MEYER, GSELL u. a.). Stenosen infolge von *Pankreas-Tumoren* mit hypochlorämischer Azotämie beschreibt SCHITTENHELM. Auch *Spasmen des Pylorus* können zu Salzmangel führen (RATHERY und RUDOLF). In P. MEYERS Fall trat der Salzmangel durch eine umgekehrt funktionierende *Gastroenteroanastomose* auf.

Recht verschiedene Namen sind für den durch Erbrechen entstandenen Salzmangelzustand vorgeschlagen worden: „Magentetanie“, „Chloroprive Tetanie“ (STEINITZ), „Coma hypochloroemicum“ (PORGES), „Urämie durch Kochsalzmangel“ (BORST), „Hypochlorämische Urämie“ (HOFF), „Chloroprive Urämie“ (STRAUSS), „Intoxikation mit Eiweißzerfall infolge Erbrechens“ (P. MEYER). Die bunte Terminologie enthält eigentlich die ganze Symptomatologie dieser Zustände. Die Salztherapie erwies sich in einem Teil der Fälle als nützlich, ein scheinbar kleinerer Teil der Fälle konnte aber nicht gerettet werden.

Es ist von klinischer Wichtigkeit, daß der schwere Zustand in einem Fall von PORGES, anschließend an ein Monat hindurch fortgesetzte allabendliche *Magenspülungen* auftrat. Desgleichen im Falle HOFFS unmittelbar nach einer Magenspülung. KATSCH betont daher mit Nachdruck, daß die bei Stenosen mit Dekompensation mäßigen Grades so nützlichen Spülungen nicht angewendet werden sollen, falls der Kochsalzstoffwechsel bereits gestört ist, es sei denn,

daß die salzentziehende Wirkung der Spülung durch gleichzeitige Kochsalzzufuhr ausgeglichen wird.

Die Passagestörungen des Pylorus durch Stenosen oder Spasmen sind besonders im *Säuglingsalter* häufig. Die in schweren Fällen gefundenen humoralen Veränderungen entsprechen in jeder Beziehung dem bei Erwachsenen gefundenen Bilde (SCHEER, McARTHUR und MAIZELS, HARTMAN und SMYTH, SECKEL, HAINISS, PHÉLIZOT); auch das „Coma pyloricum“, oder „hypochloroemicum“ kommt nach SECKEL bei sehr erheblicher Hypochlorämie vor. Zeichen der Bewußtseinsstörung sind Dösigkeit, Somnolenz, seltener Lidschlag. Nach SECKEL scheint Azotämie bei Säuglingen seltener zu sein als bei Erwachsenen, auch fehlt hier die typische „Magentetanie“. Wird die operative Indikation bei Pyloruspassagestörungen des Säuglings aufgestellt, so besteht nach HAINISS die richtige Vorbereitung in Beseitigung der Exsikkose und Alkalose; beide Aufgaben erfüllt die Zufuhr von Kochsalzlösung.

c) **Salzmangel durch Verlust von Magensaft bei freier Magen-Darmpassage.** Das humorale Bild des Erbrechens durch hohen Darmverschluß oder Stenose konnte im *Tierexperiment durch fortgesetzte Entziehung von Magensaft bei freier Darmpassage* und normaler Nahrungszufuhr völlig nachgeahmt werden (LIM und NI, VAN CAULAERT und MANGUIO, AMBARD, STAHL und KUHLMANN, GLASS, BINET). Das chemische Bild war auch hier durch Hypochlorämie, Alkalose, Exsikkose und Azotämie charakterisiert. Bei sehr großer Salzverarmung werden die Tiere matt, die Freßlust sinkt, nach Verlust von etwa 50% des Körperchlors tritt unter zunehmender Schwäche Tod der Tiere ein.

Wir haben das blutchemische Bild des hohen Darmverschlusses und der Darmstenosen als den Folgezustand des Verlustes von Magensaft kennengelernt. Logischerweise kann ein ähnliches chemisches und klinisches Bild bei Brechzuständen verschiedenster Genese entstehen, falls der Verlust von Magensaft entsprechendes Ausmaß erreicht. Die Grundkrankheit, die das Erbrechen auslöst, prägt zwar ihren eigenartigen Stempel auf das jeweilige Salzangelbild, unverkennbar bleiben jedoch die gemeinschaftlichen Züge des „gastrisch“ entstandenen Salz mangels. Die häufigsten Ursachen erschöpfenden, mitunter in typischen Salzangelzustand gipfelnden Erbrechens ohne Störung der Darmpassage sind die folgenden: Hyperemesis gravidarum, cerebrales Erbrechen, periodisches Erbrechen des Kindesalters, Infekterbrechen, Erbrechen bei Leberkrankheiten.

Hyperemesis gravidarum führt mitunter, wie Beobachtungen von DIEKMANN und GROSSEN, RATHERY und RUDOLF, SCHWAAB und WALTER, SCHMID, FRANCK, KRETSCHMAR, VIGNES und LÉVY zeigen, zur Entstehung des wohlbekannten, durch Hypochlorämie, Azotämie, Erhöhung des Bicarbonats und Exsikkose charakterisiertem Bilde des „gastrischen“ Salz mangels. Der beschleunigte, weiche Puls, der oft erniedrigte Blutdruck (PAVANZO, RATHERY und RUDOLF) weisen auf das Vorkommen, der dem vollentwickelten Salzangelzustande eigenen Kreislaufstörung hin.

In Anschluß an *cerebrales Erbrechen* sind ähnliche Fälle beschrieben worden. BIEDERMANN und DUKEN sahen nach anhaltendem Erbrechen bei *Hirntumor* Hypochlorämie. v. KISS beobachtete bei Kranken mit Hirntumor, die viel erbrachen, wirkliche Dehydrationskollapse. Die Zufuhr von Salzlösung führte zu rascher Besserung. Einen ähnlichen Dehydrationskollaps mit Salzangel

beschrieben neulich v. KISS und KERPEL-FRONIUS bei einem 5 Jahre alten Knaben, der im Anschluß an eine Encephalographie dauernd erbrach. Der Blutdruck war niedrig, der Puls mächtig beschleunigt, die Extremitäten kühl. Die Zufuhr großer Mengen von Kochsalzlösung behob rasch den lebensbedrohlichen Kollapszustand. CHRISTENSEN beschreibt bei *tabischen* „*Crisis gastriques*“ das Auftreten von Azotämie, die nach Salzzufuhr schwand.

Bei Fällen von *periodischem Erbrechen des Kindesalters* kommen gelegentlich schwere Fälle mit Exsikkose und Salzverlust vor. KLINKE fand in drei solchen erniedrigte Chlorwerte, aber abweichend vom typischen Bilde des „gastrischen“ Salzverlustes, mit Erniedrigung des Bicarbonats. Die Alkalose entwickelt sich hier seltener, da die der Hypochlorämie eigene Alkalosetendenz durch die gleichzeitige organische Azidose aufgehoben wird. Angesichts des Umstandes, daß bei erschöpfenden Brechzuständen außer Chloropenie auch Natropenie entsteht, erscheint es uns rationeller, den Cl-Ersatz statt durch die von KLINKE empfohlene Salzsäurezufuhr, durch Kochsalzzufuhr zu erstreben. Mitunter kommt auch Alkalose bei azetonämischem Erbrechen vor (GRAHAM und MORRIS), da das jeweilige Überwiegen eines der beiden antagonistischen Faktoren, Hypochlorämie bzw. organische Säurevermehrung, das eine Mal Alkalose, das andere Mal Azidose entstehen läßt. STRÖM beobachtete bei sieben schweren azetonämischen Anfällen Hypochlorämie und Azotämie. Es gibt aber auch schwere Fälle von azetonämischem Erbrechen ohne Hypochlorämie (NITSCHKE, DARROW und CAREY). Bemerkenswert ist, daß auch in den hypochlorämischen Fällen kaum Serumchlorwerte unter 80 Mäq. beschrieben sind, während bei Salzverlust durch Pylorusstenose Chlorwerte bis 50 Mäq. keine Seltenheiten sind.

Der Salzverlustzustand kann nach STRÖM die Lage bei azetonämischem Erbrechen zweifellos noch bedrohlicher gestalten. In dieser Beziehung soll auch die bei azetonämischem Erbrechen mitunter vorkommende Kreislaufstörung gestreift werden. WOLFF berichtete über 3 Fälle von tödlichem Kreislaufshock, in denen die Zufuhr von Dextroselösung bloß von vorübergehender Wirkung war. Vielleicht wäre in solchen Fällen von der reichlichen gleichzeitigen Zufuhr von Kochsalzlösung eher Erfolg zu erwarten. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß das Wasser bei Brechzuständen immer in Form von Salzlösung in Verlust gerät, daher neben Exsikkose auch Salzverlust besteht. Bei mit Salzverlustformen verbundenen Austrocknungszuständen zeigte sich aber die Dextroselösung von keiner oder bloß vorübergehender Wirkung auf den Dehydrationskollaps. Dextrosezufuhr ist bekanntlich von guter Wirkung auf das Erbrechen auslösende Grundleiden, unwirksam aber auf das durch Verlust von Magensaft sekundär herbeigeführte Salzverlust- bzw. Exsikkationssyndrom.

Bei *Infekterbrechen* kommt ebenso das typische Bild des „gastrischen“ Salzverlustzustandes, wie auch vielleicht sogar häufiger Salzverlust mit erniedrigtem Bicarbonat vor (HARTMANN und SMYTH).

Im Verlaufe *mancher Leberkrankheiten* kann gehäuftes Erbrechen mit Hypochlorämie und Azotämie auftreten. Inwiefern die Azotämie in diesen Fällen mit Salzverlust bzw. mit diesem allein zusammenhängt, läßt sich uns heute nicht übersehen. In einem Falle WEILScher Krankheit beobachteten LEMIERRE, LAUDAT und RUDOLF, trotz Salzzufuhr und Ansteigen des Plasmachlorwertes von 206 mg-% auf 280 mg-%, ein weiteres Ansteigen des Blutharnstoffs bis 672 mg-% vor dem Eintritt des Todes. Die in diesem Falle festgestellte

parenchymatöse Nephritis macht die Erfolglosigkeit der Salztherapie verständlich. In anderen Fällen von Leberkrankheiten scheint die Azotämie mit dem durch Erbrechen entstandenen Salzverlust zusammenzuhängen. VARELA und RUBINO konnten in 4 Fällen von *Angiocolitis calculosa*, bei denen heftiges Erbrechen im Vordergrund der Krankheitserscheinungen war, die Azotämie durch Salzzufuhr herunterdrücken. Letztere nehmen an, daß bei Leberkrankheiten, außer einer wahren Hepatonephritis mit anatomischen Nierenveränderungen, noch Hepatonephritiden mit „extrarenaler Azotämie“ vorkommen können. BAUER fand bei ähnlichen Fällen die Leberextrakttherapie, NONNENBRUCH die Zufuhr von Harnstoff wirksam. In HAMMERSCHLAGS Fällen von Hepatargien und Gallensteinanfällen wurde Azotämie ohne größere Verschiebungen im Kochsalzhaushalt beobachtet und eine gute Wirksamkeit der BAUERSCHEN Extrakttherapie bestätigt. PORGES trennt die „hepatische“ Azotämie von der „hypochlorämischen“ Azotämie; erstere ist unabhängig vom Salzstoffwechsel, es handelt sich lediglich um eine schädliche Beeinflussung der Nierenfunktion durch die kranke Leber im Sinne der „Hepatonephritis“ der Franzosen. Damit soll allerdings nicht verneint werden, daß heftiges Erbrechen auch bei Leberkrankheiten zu Salzverlust und reiner Salzverlustazotämie führen könnte. P. MEYER vermutet, daß an dem Auftreten der „Scheinurämie infolge Erbrechens“ auch die Leber beteiligt ist. Für eine Beteiligung dieser spricht die Urobilinogenurie, die Ketose und das gelegentliche Auftreten von Ikterus. Außer Kochsalzzufuhr ist deswegen auch Insulin und Traubenzuckerzufuhr ratsam.

Es wurde oben gezeigt, daß im Verlaufe verschiedener Krankheiten durch Erbrechen Salzverlustzustand entstehen kann, besonders hervorgehoben muß aber werden, daß *auch bei scheinbar sehr ernstem Erbrechen relativ selten schwere „Salzverlusterscheinungen“ und hochgradige Hypochlorämien auftreten.* „Ne fait pas de l'hypochlorémie qui veut“ schreibt MACH. Häufiges Erbrechen zieht eben nicht immer eine *negative Salzbilanz* nach sich, da 1. auch bei häufigem Erbrechen die *Tagesmenge* des erbrochenen Magensaftes, d. h. die Größe des Salzverlustes gering bleiben kann. 2. Es entwickelt sich *negative Salzbilanz*, d. h. Salzverlustzustand auch trotz Erbrechens schwerer, wenn die perorale Nahrungszufuhr durch *kontinuierliches* Erbrechen oder *völliger* Inappetenz nicht sehr reduziert ist. Bei leidlicher Nahrungszufuhr kann durch Einsparung der Kochsalzausfuhr auf renalem Wege das Kochsalzgleichgewicht trotz Erbrechens aufrechterhalten werden. Obige Momente dürften die Seltenheit des Auftretens von schwerem Salzverlust bei Hyperemesis gravidarum, sowie bei den meisten Fällen postoperativen Erbrechens (FRANKE und LITZNER) erklären. Die Beobachtung SECKELS, wonach bei *neuropathischem* Erbrechen keine Hypochlorämie auftritt, dürfte auf ähnliche Gründe zurückzuführen sein. Andererseits sieht man z. B. nach azetonämischen und Infekterbrechen mitunter Abweichungen vom klassischen Bilde des „gastrischen“ Salzverlustes, indem selbst bei schwerer Anhydrämie mit shockartigem Bilde die Hypochlorämie mitunter viel geringfügiger bleibt als im gleichen „Endstadium“ bei Erbrechen infolge Pylorusstenose. Statt Alkalose ist in ersteren Fällen Erniedrigung des Bicarbonats häufiger. Folgende Faktoren mögen dieses Verhalten des Serumchlors bedingen:

1. Es liegen besondere Verhältnisse beim Erbrechen *anaziden Magensaftes* vor. In diesem ist das Chlor in Form von Neutralchloriden vorhanden, d. h.

durch Erbrechen solchen Magensaftes verliert der Körper mit jedem Mäq.-Chlor immer ein Mäq.-Natrium. Das Erbrechen neutralen Magensaftes führt zwar auch zu Hypochlorämie und Alkalose (MACH), doch in langsamerem Tempo als der Verlust normalen, mehr Säure- als Basenradikale enthaltenden Magensaftes. Aus diesem Grunde soll nach HARTMANN und SMYTH nach Infekterbrechen, wo nach MARRIOTT Anazidität häufig ist, Hypochlorämie und Alkalose seltener erscheinen.

2. Es handelt sich in atypischen Fällen nicht immer bloß um rein „gastrisch“ entstandenem Salzmangel. Abgesehen davon, daß sich Brechzuständen häufig Durchfall anschließen kann, vermag hier auch ein *renal bedingter Basenverlust* mit im Spiele sein. Dies war der Fall in der erwähnten Beobachtung von KISS und KERPEL-FRONIUS. Nach 3tägigem Erbrechen verlor das 16 kg schwere Kind 2 kg, das Blut war in höchstem Maße eingedickt, die Exsikkose also sehr hochgradig. Trotzdem blieb das Serumchlor normal, das Bicarbonat erniedrigt. Die enorm vermehrten organischen Säuren rissen im Harne große Natriummengen mit sich, wodurch die Na-Konzentration im Harne 10mal so groß gefunden wurde als die Cl-Konzentration. Im Erbrochenen lag dagegen die Cl-Konzentration höher als die Na-Konzentration. Leider konnte keine komplette Elektrolytenbilanz ausgeführt werden, allem Anschein nach wurde aber infolge des eigentümlichen Mengenverhältnisses zwischen Na' und Cl' im Harne bzw. im erbrochenen Magensaft, als Endresultat eine Flüssigkeit von der approximativen Zusammensetzung des Blutserums dem Körper entrissen, wodurch eine hochgradige Exsikkose mit Salzmangel, aber ohne Änderung der Cl-Konzentration des Serums entstand. Bei azetonämischem Erbrechen dürften unseres Erachtens nicht selten ähnliche Verhältnisse vorliegen. Exsikkose mit normaler Serumchlorkonzentration spricht überhaupt nicht gegen Salzmangel, der Körper verliert in solchen Fällen bloß parallel Salz und Wasser, man lasse daher durch Fehlen der Hypochlorämie sein therapeutisches Handeln nicht beeinflussen.

2. Durchfall.

a) **Allgemeines.** Die Substanzen, die zum anorganischen Aufbau der in den Darm sezernierten Säfte dienen, sind wieder, wie bei Magensaft, vorwiegend Natrium und Chlor. Ein prinzipieller Unterschied zwischen Galle, Pankreas, Darmsäfte und dem Magensaft besteht darin, daß in ersteren die Natriumkonzentration über die Chlorkonzentration überwiegt. Dieser Natriumüberschuß ist an HCO_3' gebunden, während der Chlorüberschuß im Magensaft an Hydrogenion gebunden erscheint. Die Eigentümlichkeit der Natrium-Chlor-Relation (s. Abb. 2) bringt es mit sich, daß bei Durchfall immer erheblich mehr Na'- als Cl'-Ionen in Verlust geraten. Dieser Umstand bringt es mit sich, daß das Wesen der humoralen Veränderung nach Durchfall vom gastrischen Salzmangelbilde sich unterscheidet. Verständlicherweise kommt es durch Beschleunigung der Darmassage infolge Hemmung der Rückresorption der Darmsäfte zu Salzverlusten. Hinzu kommt noch die Möglichkeit einer Mehrproduktion von Säften durch entzündlich gesteigerte Transsudation salzhaltiger Flüssigkeit.

Größe des Chlorverlustes bei Durchfall. Die Analyse von 30 „Reißwasserstühlen“ ergab einen durchschnittlichen Cl-Gehalt von 224 mg-% (BRUBERGER). Die durchschnittliche Stuhlmenge betrug bei diesen Cholerapatienten 2500 g pro 24 Stunden, daraus läßt sich ein täglicher Cl-Verlust von 5,6 g errechnen.

JAVAL gibt ein Ansteigen der täglichen Cl-Ausscheidung bei diarrhoischen Stühlen bis auf 3 g pro die an. Die Mehrausscheidung ist nicht bloß die Folge vermehrter Stuhlmengen, vielmehr nimmt mit steigender Stuhlmenge auch die Cl-Konzentration zu. Je stärker der Durchfall, umsomehr nähert sich die Konzentration des Chlors im Stuhl derjenigen der Verdauungssäfte bzw. des Blutes. Leider stehen Angaben über die *totale Größe des Na-Verlustes kaum zur Verfügung*. Diese muß wie oben ausgeführt, jene des Cl-Verlustes übertreffen. HOLT, COURTNEY und FALES fanden tatsächlich bei Säuglingsdurchfällen erheblich größere Natrium- als Chlorverluste. Es gibt Situationen, in denen die Cl-Bilanz bei bereits stark negativer Basenbilanz noch leicht positiv ist.

Die angeführten, leider nur zu spärlichen Daten, ergeben, daß andauernde Durchfälle zu Chlorverlusten führen können, wenngleich diese auch geringer sind als jene bei schwerem Erbrechen. Die Verluste sind in der Praxis eigentlich größer, wie man nach den obigen Angaben schließen würde, da der Durchfall zumeist eigentlich ein *Brechdurchfall* ist; zu den Salzverlusten aus dem Darm gesellt sich deswegen einerseits der Verlust von Magensaft, andererseits wird die negative *Salzbilanz* durch das Sistieren der peroralen Salzzufuhr sehr vergrößert.

b) Tierexperimente. Das Studium des Bildes eines „partiellen“ Durchfalls hervorgerufen durch *Entziehung von Pankreassaft*, ist sehr aufschlußreich für das Verständnis der Vorgänge bei Durchfall. In dieser Weise kann der komplizierende Einfluß des Erbrechens ausgeschaltet werden und ein reineres Bild, als durch klinische Beobachtung allein, gewonnen werden. PAWLOW scheint als erster mit geeigneter Fistel den Pankreassaft des Hundes quantitativ entzogen zu haben. Die Lebensdauer der Fisteltiere konnte bemerkenswerterweise durch salzreiche Milchdiät bzw. durch Zulagen von Natriumbicarbonat verlängert werden. GAMBLEs und McIVERs Arbeit über die Vorgänge nach Ableitung des äußeren Sekretes des Pankreas kann mit Recht als eines der Basalexperimente in der Erforschung der Salz-mangelzustände betrachtet werden. Als Folge des Verlustes von Pankreassaft entwickelt sich, schreiben GAMBLE und McIVER, ein immer größer werdender Defizit an den zum Aufbau des Pankreassaftes erfordernden Na⁺- und Cl⁻-Ionen. Als Konsequenz des Salzverlustes trat, trotz freier Wasserzufuhr, eine Verminderung des Wasserbestandes des Körpers auf. Das in seiner Zusammensetzung dem Blute und dem Pankreassaft ähnliche extracelluläre Wasser ersetzte längere Zeit hindurch die Substanzverluste des Blutes. Bis zu diesem Zeitpunkt war die einzige Folge des Salz- und Wasserverlustes der Gewichtsverlust, die Exsikkose. Schließlich, bei fortschreitendem Verlust von Pankreassaft, erschöpft sich dieser Wasser- und Salznachstrom aus dem Depot, nun tritt Verminderung der Blutmenge ein, der Eiweißgehalt des Serums schnell in die Höhe, die bisher normal erhaltene Konzentration der Serumelektrolyte fängt an zu sinken. Infolge des relativ größeren Basen- als Säureverlustes und der mit der Anhydrämie einsetzender Niereninsuffizienz, sinkt jetzt auch das Bicarbonat, während der Reststickstoff gewaltig ansteigt. Nun sterben die Tiere alsbald unter den Zeichen fortschreitender Entkräftung. Die Zufuhr von Salz- und Bicarbonatlösung zeigt sich fast prä mortal noch von hoher Wirksamkeit. Die Todesursache nach fortgesetzter Entziehung von Pankreassaft erblicken GAMBLE und McIVER, wie auch im Falle von erschöpfendem gastrischen Salzverlust, in durch Anhydrämie bedingter Kreislaufstörung. Im humoralen

Bilde, das nach der Entziehung von Pankreassaft entsteht, sind wie im gastrischen Salzmangelbilde Exsikkose und Azotämie gemeinsame Züge. Im Gegensatz zu den Brechzuständen bleibt aber hier die Hypochlorämie bloß mäßig, statt Erhöhung entsteht Erniedrigung des Bicarbonats. Der totale Chlorverlust dürfte hier geringer sein als bei gastrisch entstandenem Salzmangel. Demgegenüber dürfte in Anbetracht des Umstandes, daß die Exsikkose mit dem Natriumverlust annähernd Schritt hält und diese im azotämischen Endzustand beider Salzmangelformen gleich extrem ist, der Na-Verlust im Endzustand beider Salzmangelformen eher von komparabler Größe sein. Zu ähnlichen Ergebnissen als GAMBLE kommt BOTTIN in seinen Fistelversuchen.

c) **Durchfallserkrankungen der Säuglinge.** *An klinischem Material* sind die humoralen Veränderungen bei Durchfall am ausführlichsten *beim Säugling* studiert worden. Die in der Literatur in großer Zahl vorhandenen kompletten Ionenbilanzen bei Säuglingsdurchfällen ergeben ein recht buntes Bild. Die Entstehung dieser ist in Ermangelung von Bilanzversuchen nicht leicht zu deuten. Es wirken hier gewisse Umstände mit, welche die gesetzmäßigen Beziehungen, die nach isolierter Entziehung von Magensaft oder Pankreassaft zwischen Größe und Art des verlorenen Elektrolytengemisches und konsekutiven humoralen Veränderungen so klar in Erscheinung treten, oft undeutlich machen. Vor allem der Umstand, daß die Säuglingstoxikosen eigentlich Brechdurchfälle sind: Magen- und Darmsekrete werden von Fall zu Fall in verschiedener Proportion abgegeben, bald dominiert das Erbrechen, bald wieder der Durchfall. Die Zusammensetzung des erbrochenen Magensaftes scheint auch nicht immer konstant zu sein. Nach HAINISS ist der Magensaft bei alimentärer Intoxikation stark hyperazid, bei Infekterbrechen wieder ist nach MARRIOTT Hypazidität häufig. Auch gibt es Durchfälle mit besonderer Beteiligung der höheren, in anderen wieder der niedrigen Darmabschnitte. Die anorganische Zusammensetzung der Darmsäfte differiert aber in den verschiedenen Darmabschnitten (Abb. 2). Außerdem ist auch die Störung des Wasserstoffwechsels ungleich komplizierterer Art als in den Modellversuchen. Die meisten in der Literatur beschriebenen Durchfallsformen entstanden anschließend an schwere Infekte. Der Infekt scheint den Wasserhaushalt häufig weitgehend unabhängig vom Salzhaushalt zu beeinflussen. So hebt BRATUSCH-MARRAIN hervor, daß es schwere Austrocknungs- und Intoxikationsfälle gibt, ohne Durchfall und Erbrechen, also ohne Salzverlust. Der Wasserverlust entstand in solchen Fällen *pulmonal*. Bei Grippetoxikosen beobachtete KERPEL-FRONIUS ähnliche Fälle mit Tachypnoe, Hyperchlorämie, Exsikkose und Azotämie. Ganz ähnliche hyperchlorämische-exsikkotische Fälle ohne Durchfall und Erbrechen beschreiben BUTLER, WILSON und FARBER. Diese Schwierigkeiten vor Augen haltend, sollen *die humoralen Störungen bei Säuglingstoxikose besprochen* werden.

Es erübrigt sich, auf die seit MARRIOTT und BESSAU im Mittelpunkt des Toxikoseproblems stehende *Exsikkose* ausführlich einzugehen. Die Bedeutung dieser im Rahmen des Toxikoseproblems hat SCHIFF in 1929 in einer Monographie vortrefflich zusammengefaßt. Unsere Aufgabe erstreckt sich daher bloß darauf, die *Zusammenhänge der Exsikkose mit dem Salzstoffwechsel* näher zu untersuchen. Beziehungen zwischen Salz- und Wasserhaushalt fand bereits vor 30 Jahren TOBLER, der in den Leichen von an Toxikose gestorbener Säuglinge gewaltige Na-, K- und Cl'-Verminderungen gefunden hat. Der Salzverlust ist nach

TOBLER der primäre Vorgang, dem der Wasserverlust zwecks Konstanterhaltung der Körperzusammensetzung sekundär nachfolgt.

Zur Deutung der Genese der sehr variablen Elektrolytenstörungen bei Toxikosen müssen in Ermangelung von Bilanzversuchen, die aus den besser bekannten Brechzuständen, wie auch aus den Tierversuchen abgeleitete allgemeine Gesetzmäßigkeiten herangezogen werden.

Der Knappheit des Raumes eingedenk erscheint es nützlicher, bloß die an großem Material gewonnenen Erfahrungen zu besprechen. Die wesentlichsten Veränderungen sind die folgenden:

Serumchlor. HOAG und MARPLES stellten die Analysen von 79 Toxikosefällen teils eigener, teils der Literatur (HAMILTON, KAJDI und MEEKER, PINCUS und KISER) entnommener Beobachtung zusammen. Hypochlorämie (Serum Cl unterhalb von 103 Mäq. pro Liter) bestand in 44 Fällen, während 35 Fälle hyperchlorämisch waren. Im Material der Budapester Klinik (CSAPÓ, KERPEL-FRONIUS und WOLLEK) fand man unter 40 Toxikosefällen 26 mit Hypochlorämie, 14 mit Hyperchlorämie. Im scharfen Gegensatz zum Demineralisationsbilde nach erschöpfendem Erbrechen, wo die Cl-Konzentration im azotämischen Endzustand häufig bis auf 50% des Normalwertes sinkt, betrug die Verminderung der Cl-Konzentration in den hypochlorämischen Fällen bloß 13,5%, das Serumchlor sank durchschnittlich bloß auf 89 Mäq. pro Liter.

Die einfache Gegenüberstellung der den Brechzuständen eigener hochgradigen Hypochlorämie mit den mäßigen Hypochlorämien nach Durchfall, erweckt den Eindruck, als ob bloß in ersteren erschöpfender Salzverlust vorliegen würde. Als Kriterium des Bestehens eines erschöpfenden Salzverlustzustandes erscheint es aber willkürlich, bloß den Grad der Chloropenie zu wählen. Schließt man sich der Ansicht jener an, die die mit Natriumverlust verknüpfte Verminderung des Wasserbestandes des Körpers als die Hauptursache der schweren Erscheinungen des Salzverlustzustandes betrachten, so ist die *Natropenie* zumindest von gleicher Bedeutung für die Indikationsstellung der Salztherapie wie die Chloropenie.

Die Bestimmung der *Konzentration der fixen Basen*, die zu mehr als 90% aus Natrium besteht, ergibt unter den 25 Fällen von HAMILTON, KAJDI und MEEKER, sowie den 15 Fällen von HOAG und MARPLES in 31 Fällen Basenverminderung im Blutserum (Basenkonzentration unterhalb von 156 Mäq. pro Liter). Unter den 40 Budapester Fällen bestand 28mal Erniedrigung (durchschnittlich auf 148 Mäq.), 12mal Erhöhung der Basen auf durchschnittlich 163 Mäq. In den alkalopenischen Fällen eilt der Basenverlust dem Wasserverluste voran, es handelt sich um einen primär Salze entziehenden Vorgang. Der Grad der Alkalopenie und des Wassermangels ist durchaus komparabel mit den bei Brechzuständen gefundenen Veränderungen. Der totale Basen- und Chlorverlust ist bedeutend größer als aus der Bestimmung der Konzentrationen im Serum gefolgert werden könnte. *Die wahre Größe des Salzverlustes wird durch die hochgradige Exsikkose verdeckt.* Der Körper verliert bei Durchfall zunächst, wie im Modellversuch durch Entziehung von Pankreassaft gezeigt wurde, Wasser und Salz in annähernd gleicher Proportion, die Herabsetzung der Basenkonzentration im Serum ist bereits ein Zeichen für die drohende Erschöpfung des extracellulären Wasser- und Salzdepots. Bei Brechzuständen entsteht demgegenüber außer dem Verlust einer extracellulären Salzlösung, *noch ein von keinem Wasserverlust begleiteter Extraverlust von Chlor* daher die hochgradige Hypochlorämie. Der Unter-

schied zwischen dem Demineralisationsbild bei Erbrechen und Durchfall erklärt sich daher zwanglos aus dem Na/Cl-Verhältnis in den Verlust geratenen Verdauungssäften und dem Umstande, daß die Reduktion des Wasserbestandes des Körpers sich enger der Größe des Natrium- als der des Chlorverlustes anpaßt.

Wie steht es aber mit den etwa ein Drittel aller Toxikosefälle ausmachenden *hyperbasämisch-hyperchlorämischen* Fällen? Es ist schwer anzunehmen, daß diese klinisch durchaus den hypochlorämischen Fällen entsprechende Gruppe sich bezüglich des Mineralstoffwechsels prinzipiell unterschiedlich verhalten sollte. Exsikkose und Anhydrämie besteht auch in diesen Fällen. Reduziert man nach dem Vorgange PETERS, sowie POZKAS und STEIGERWALDS, den erhöhten Chlor- und Basenwert mit Hilfe des Eiweißwertes, der den Grad der Exsikkose mit hinreichender Genauigkeit verrät, auf normale Plasmamenge, so darf mit Wahrscheinlichkeit auch bei dieser Gruppe auf Salzangel geschlossen werden. Die Berechnung soll an einem der Arbeit CSAPÓ und WOLLEK entnommenem Fall von alimentärer Toxikose erläutert werden. Die Untersuchung des Blutserums ergab: Fixe Basen = 169 Mäq., Cl = 117,5 Mäq., Eiweiß = 11,2%. Rechnet man diese Werte auf die normale Eiweißkonzentration von 6,3% um, so sinkt der Basenwert auf 95, der Cl-Wert auf 66 Mäq. per Liter. Diese Werte deuten auf schweren Salzdefizit. Infolge der gewaltigen, das Ausmaß des Salzverlustes übersteigenden Exsikkose, wurde der Grad der Demineralisation nicht nur verdeckt, sondern auch die *Salzkonzentration* in die Höhe getrieben, wodurch geradezu eine Salzanreicherung vorgetäuscht wurde. Gerade Fälle dieser Art zeigen, wie schwer Vorgänge im Salzhaushalt allein durch Cl- oder Na-Konzentrationsbestimmungen im Blutserum, ohne gleichzeitige Salz- und Wasserbilanz, faßbar sind. Bilanzversuche am Tier (KERPEL-FRONIUS), sowie Bestimmungen des Salzgehaltes des totalen Tierkörpers (HAMILTON und SCHWARZ) ergeben in guter Übereinstimmung miteinander, daß hohe Chlor- und Natriumkonzentrationen im Serum trotz stark negativer Salzbilanzen vorkommen. Dies ist z. B. der Fall in den „hypersalämischen“ Exsikkationsformen, die nach dem Prinzipie SCHIFFS durch Einschränkung der Wasserzufuhr bei normaler Eiweißzufuhr provoziert werden.

Über die Genese der hyperchlorämischen Toxikoseformen kann, so lange keine Bilanzversuche zur Verfügung stehen, nichts Definitives gesagt werden; folgende Möglichkeiten wären in Betracht zu ziehen: Bei schwerstem Durchfall kann eine annähernd isotonische Salzlösung in Verlust gehen. Besteht zu gleicher Zeit Durst, so müssen die extrarenalen Wasserausgaben aus dem Wasserbestand des Körpers gedeckt werden, pulmonal verliert der Körper aber Wasser ohne Salz, die Salzkonzentration der Körpersäfte muß sich daher erhöhen. Die geschädigte Niere kann die gestörte Elektrolytenkonzentration nicht durch Ausscheidung eines konzentrierten Harnes ausgleichen, um so weniger, da in diesen Fällen Oligurie je Anurie keine Seltenheit ist.

Der Chlorgehalt der roten Blutkörperchen wurde von LÉVY, RIBADEAU-DUMAS, KAULBERSZ-MARYNOWSKA von wechselndem Werte gefunden. Auch bei Hypochlorämie des Serums kommen mitunter erhöhte Körperchen Cl-Werte als Ausdruck der bestehenden Azidose vor. Ob die Gewebe auch an dieser „Chloropexie“ teilnehmen, erscheint zweifelhaft oder zumindest nicht bewiesen zu sein. Die genannten französischen Autoren bekämpfen die Exsikkose im Falle von erhöhtem Chlorgehalte der roten Blutkörperchen, mit Natriumbicarbonatlösung um einer azidotischen Wirkung der Kochsalzverabreichung vorzubeugen.

Das Bicarbonat ist, wie seit den frühen Untersuchungen bekannt (SCHLOSS, HOWLAND und MARRIOTT, EDERER und KRAMÁR) bei Toxikosen charakteristisch erniedrigt. Unter den 40 untersuchten Budapester Toxikosefällen fand sich z. B. bloß ein Fall mit erhöhtem Bicarbonat, in diesem schien der Verlust von Magensaft erheblicher gewesen zu sein als jener von Darmsäften. Die Tendenz zu Bicarbonatniedrigung ist einerseits die Konsequenz des größeren Basen als Chlorverlustes, andererseits, wie GAMBLE rechnerisch und CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS direkt nachgewiesen haben, die der stets vorhandenen Vermehrung von organischen Säuren. Bei reinem Durchfall, wenn kein Chlorverlust durch Erbrechen komplizierend einwirkt, entsteht infolge des Mehrverlustes von Basen als Säuren die von v. PFAUNDLER bereits in 1904 präzisierte „Alkalopenische Azidose“. Das Chlor kann an der Bicarbonatreduktion neben der immer vorhandenen organischen Säurevermehrung teilnehmen, und zwar einerseits falls die Basenverminderung größer ist als die Chlorverminderung (alkalopenische Form der Azidose), oder andererseits falls die Hyperchlorämie größer ist als die Hyperbasämie (hyperchlorämische Form der Azidose). Beide Gruppen stellen somit „Chlorazidosen“ vor (SCHIFF, HARTMANN, HAMILTON, KAJDI und MEEKER). Chlorazidosen sind scheinbar selten (CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS), da die Schwankungen des Chlors meistens durch gleichsinnige Schwankungen der Basen begleitet werden, wodurch „Hypersalämie“ oder „Hyposalämie“, d. h. die Erhöhung oder Erniedrigung des Gesamtsalzgehaltes des Serums entsteht, die wohl die osmotische-, nicht aber die Bicarbonatkonzentration beeinflusst (S. 638). HEILMAYER nennt entsprechende parallele Verschiebungen von Cl⁻ und Basen „Hyper“- oder „Hyponatrochlorämien.“

Bei Gastroenteritiden scheint die azidotische Wirkung des Durchfalls häufig durch die alkalotische Wirkung von Erbrechen zum Teil paralyisiert zu werden. Bicarbonatschonend wirkt sich auch das HAMBURGERSCHE Phänomen, das Eindringen von Chlor in die roten Blutkörperchen aus (s. S. 681).

Azotämie ist bei Toxikosen, trotz des Umstandes, daß hier die Hypochlorämie mäßig ist, genau so wie bei Brechzuständen, eine recht häufige, nahezu konstante Erscheinung. NOBÉCOURT, BIDOT und MAILLET beschrieben Azotämie bei Ernährungsstörungen des Säuglings bereits 1914. SCHLOSS fand unter 36 Toxikosefällen 33mal Azotämie. SCHLOSS, sowie KOCH wiesen auch die Störung der Nierenfunktion mittels der AMBARDSCHEN Konstante nach. Die Häufigkeit der Azotämie geht aus den Arbeiten aller späteren Autoren eindeutig hervor (BESSAU, ROSENBAUM und LEICHTENTRITT, HARTMAN und SMYTH, HAMILTON, KAJDI und MEEKER, HOAG und MARPLES, PHÉLIZOT, CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS, LÉVY, SECKEL, SCHNEEGANS). Die Azotämie ist selten sehr hochgradig.

Der Kaliumstoffwechsel scheint bei Toxikosen auch gestört zu sein. TOBLER wies bereits anlässlich seiner Gewebsanalysen auf das Bestehen erheblicher Kaliumverluste hin. Diese weisen, da Kalium das markante Mineral des Zelleibes ist, auf „Destruktionsverlust“ im Sinne TOBLERS hin. GAMBLE, MCKHANN und BUTLERS Bilanzuntersuchungen ergaben bei 2 Fällen von Säuglingstoxikosen, daß mehr Kalium ausgeschieden wird als aus dem zerfallenden Gewebe frei wird. In diesem Mehrverlust an Kalium erblicken letztere einen Beweis für das Stattfinden *intracellulärer Wasserverluste*. Daß solche intracelluläre Wasserverluste bei Toxikose vorkommen, zeigte auch THOENES mit anderer Methode.

Intracelluläre Wasserverluste, die mit Kaliumverlusten verknüpft sind, bringen einen neuen, durch parenterale Salz- und Wasserzufuhr nicht gutzumachenden pathogenetischen Faktor in das Problem der Störung des Wasserhaushaltes bei Toxikosen. Die eigentliche pathologische Bedeutung dieser Art von Wasserverlust ist völlig unbekannt.

d) Durchfallserkrankungen Erwachsener. Bei *Durchfallserkrankungen Erwachsener* sind die chemischen Veränderungen weniger vollständig studiert als bei Säuglingen. Meistens wurde bloß das Verhalten des Chlors und Reststickstoffs, mitunter des Bicarbonats berücksichtigt. Das Auftreten von *Azotämie* bei *Cholera* und wesensverwandten Krankheitsbildern ist seit langer Zeit bekannt („Choleranephritis“). VOLHARD betont das Vorkommen der *Azotämie* bei *Cholera nostras*. Aber auch bei Durchfallszuständen verschiedenster Genese kann *Azotämie* auftreten. OERTEL gibt an, daß solche Patienten mitunter mit der Diagnose „Urämie“ ins Krankenhaus gebracht werden. Solche Bilder beschreibt LESIEUR bereits 1914 als „Gastro-entérites urémigènes“. Nach QUINCKE, der 12 schwere Fälle von *Enteritis Breslau* beobachtete, ähnelt die Symptomatologie erschöpfenden Durchfalls durchaus dem durch fortgesetzten Erbrechen herbeigeführten Zustand. QUINCKE hebt in der Genese beider Zustände die Bedeutung des Wassermangels vor. Das Krankheitsbild wird in diesen Fällen durch Apathie, Erschöpfung und Kreislaufstörungen beherrscht. Der Blutdruck war meist erniedrigt, der Reststickstoff erhöht, das Serumchlor besonders in den mit Erbrechen einhergehenden Fällen erniedrigt. Die Konzentration des Harns erreichte im VOLHARDSchen Konzentrationsversuch nicht die gewohnten hohen Werte, der Harn enthielt Eiweiß und Zylinder. Es sollen noch einige neuere Beobachtungen erwähnt werden, die auch ausführliche Angaben besonders über den Cl-Stoffwechsel enthalten. BORST beobachtete nach anhaltendem Durchfall infolge von Pneumokokkenperitonitis hochgradige Kreislaufstörung mit erniedrigtem Blutdruck und folgenden Blutveränderungen: Harnstoff 330 mg-%, Ser.-Chlor: 97 Mäq. (kaum erniedrigt). GSELLs Patient verfiel nach akuter, heftiger Gastroenteritis in einen schweren kollapsartigen Zustand wobei der Blutdruck unmeßbar wurde. Es bestand hochgradige Exsikkose; Plasmaeiweiß = 10,8%, R.N. = 67 mg-%, Cl' = 94 Mäq. Einen ähnlichen Fall gibt RACHMILEWITZ wieder. MERKLEN und GOUNELLE prägen für den im Anschluß an *Brechdurchfall* entstandenen Salzmangel den Namen „*Gastroentérite déchlorurante azotémique*“. Sie beschreiben die Symptomatologie des durch Gastroenteritiden entstandenen Salzmangels auf Grund von 7 Beobachtungen aus der französischen Literatur wie folgt: Die akute Form des dechlorurierenden Durchfalls zeichnet sich durch die Heftigkeit der gastro-intestinalen Symptome sowie durch Exsikkose aus. Die klassischen Symptome letzterer dominieren das Krankheitsbild: Die Haut ist welk und trocken, die Augen ausgehöhlt, der Gewichtssturz erheblich, Kreislaufsymptome treten bald auf, das Blut ist eingedickt, der Blutdruck erniedrigt, die Extremitäten kühl, mitunter tritt Hypothermie auf. Auffallend ist die Prostration. Der Harn ist spärlich und enthält Eiweiß. Die Zufuhr von Kochsalzlösung feiert in solchen Fällen ihre schönsten Triumphe.

Von den 7 Beobachtungen sollen bloß 4, in denen der Durchfall dominierte, kurz besprochen werden: BLUM und WEIL beobachteten nach einem 6tägigen Durchfall eine *Azotämie* von 224 mg-% bei einem Bicarbonat von 44 Vol.-%. Das Chlor wurde nicht

bestimmt, aber die Salztherapie war von raschem Erfolg begleitet. LAUBRY und THIROLOIX' Fall ist ein schönes Beispiel der Beeinflussung des Blutdruckes durch Salz- und Wasserverlust: Ein hypertotonischer Patient mit einem Blutdruck von 240/115 Hg mm erkrankte an einer außerordentlich heftigen Gastroenteritis, bereits nach 20stündigem Durchfall entstand ein an das Stadium algidum der Cholera erinnernder exsikkotischer Kollapszustand; der Blutdruck sank auf 130/80, Wadenkrämpfe quälten die Kranken. Der Harnstoff stieg auf 170 mg-%. Nach Zufuhr von Kochsalzlösung stieg der Blutdruck auf 180/100, um nach einigen Tagen wieder die „normale“ Höhe zu erreichen. In CAROLIS Fall war die Salztherapie gleichfalls erfolgreich, es handelte sich um einen kollapsartigen Zustand mit Sinken des Blutdruckes von 140/80 auf 100/70 Hg mm. Der Harnstoff erhöhte sich auf 434 mg-%, das Chlor war dabei bloß auf 86 Mäq. p. L. gefallen. In AUBERTINS und PATEYS Fall entwickelte sich in Anschluß an eine Gastroenteritis infolge von Pilzvergiftung das volle Bild des „Stadium algidum“. Der Blutdruck sank auf 80 mm Hg, der Patient war anurisch. Man fand in diesem Zustand folgende blutchemische Veränderungen: Azotämie: 160 mg-%, Alkaliereserve: 40 Vol.-%, Serumchlor mäßig vermindert, 95 Mäq. Der Salztherapie folgte rasch Genesung.

Bei der „subakuten“ Form der dechlorurierenden azotämischen Gastroenteritis entwickeln sich dieselben klinischen und humoralen Veränderungen wie bei der akuten Form, bloß weniger rasch, weniger dramatisch.

MERKLEN und GOUNELLE beobachteten nach einem Brechdurchfall unbekannter Genese, nach 4 Wochen dauernder Krankheit folgende Blutveränderungen: Harnstoff: 192 mg-%, Bicarbonat: 31 Vol.-%, Chlor: 76 Mäq. Der Patient erlitt während dieser Zeit einen starken Gewichtsverlust, es entwickelte sich schwere Exsikkose, der maximale Blutdruck war 65 Hg mm, der diastolische Druck unmeßbar. Nach Salztherapie hörte das Erbrechen auf, der Patient starb alsbald an einer gangränösen Pneumonie. Artifizuell ist das schwerste Bild eines azotämischen Brechdurchfalls infolge des Mißbrauchs von Laxativen im Falle MERKLEN und ADNORS entstanden. Es erfolgte völlige Genesung nach Salztherapie und Beseitigung der sonderbaren Ätiologie des Brechdurchfalls.

Einen Fall von enteralem Salz-mangel besonderer Entstehung veröffentlichte jüngst ENGEL. Ein Kranker, der seit Jahren an *Polyposis recti papillomatosa* litt, entleerte aus dem Mastdarm sehr reichliche Mengen einer wasserklaren Flüssigkeit, dessen Cl-Konzentration fast doppelt so groß war, als jene des normalen Darmsaftes (149 Mäq. Cl p. L.). Als Folge des Chlorverlustes trat Hypochlorämie mit bei Durchfällen sonst ungewohnt tiefen Serumchlorwerten auf (bis 44 Mäq. p. L.). Leider fehlen Bicarbonat bzw. Gefrierpunktsbestimmungen im Serum, wodurch entschieden werden könnte, ob es sich hier, ähnlich wie bei gastrischem Salz-mangel, um einen Mehrverlust von Cl' als Na' durch die rectal ausgeschiedene Flüssigkeit handelte oder aber um eine ganz besonders schwere Störung der Osmoregulation. Bei der Krankenhausaufnahme war bereits Kreislaufstörung zu beobachten, der Zustand des Kranken war sehr elend, der Blutdruck niedrig. Tage hindurch bestand Kollaps bzw. Kollapsneigung mit tiefstem Blutdruck von 60/40 Hg mm. Azotämie trat auf. Der Wasserhaushalt war „labil“. Die Azotämie verschwand, und auch der schwere Zustand besserte sich nach Zufuhr konzentrierter Salzlösung.

Zusammenfassend kann das „enterale“ Salz-mangelbild als eine schwere Exsikkose mit allen ihren klassischen Folgeerscheinungen definiert werden. Im Gegensatz zum „gastrischen“ Salz-mangelbilde bleibt die Hypochlorämie, abgesehen von Fällen mit kopiösem Erbrechen und dem Spezialfall ENGELS, im allgemeinen mäßig, das wahre Ausmaß des Salzverlustes ist durch die Exsikkose maskiert. Azotämie erscheint hier wie dort. Die Salztherapie bewährte sich besonders bei Gastroenteritiden des Erwachsenenalters vorzüglich.

C. Salzverluste teilweise oder vorwiegend renaler Entstehung.

Die in diesem Kapitel zusammengefaßten Salz-mangelzustände sind sekundäre Folgen durchaus verschiedener Grundkrankheiten. Das gemeinsame ätiologische Moment besteht hier darin, daß die Nieren die „abnorme Ausscheidungstätte“

des Salzes sind. Erbrechen tritt bei den Zuständen dieser Gruppe häufig auf, wodurch das „renale Salzmangelbild“ nicht selten in Richtung des „gastrischen“ Salzmangelbildes modifiziert wird.

Folgende Formen sollen hier besprochen werden: 1. Salzverluste durch forcierte Diurese, 2. Salzverluste nach Funktionsausfall der Nebennierenrinde, 3. Salzverluste bei Diabetes, 4. Salzverluste bei Nephritiden.

1. Salzverluste durch forcierte Diurese.

Es soll hier weder die Pharmakologie der Diuresen noch die Anwendung diuretischer Mittel beim Ödemkranken, bloß die Folgen forcierter Diurese auf den Salzhaushalt des normalen Organismus besprochen werden.

a) Salzverluste durch Diuretin. Bei chlorarm ernährten Kaninchen konnte GRÜNWALD durch wiederholte Verabreichung von Diuretin immer wieder neue Chlorverluste durch die Nieren erzwingen. Die kontinuierlichen Verluste des Blutes werden aus dem Gewebe stetig ergänzt, demzufolge sinkt das Blutchlor lange Zeit hindurch kaum. Schließlich kommt es aber nach der 4. bis 5. Diuretinosis zu einem plötzlichen Sturz des Blutchlors, wonach die Tiere alsbald in einen tödlich endigenden äußersten Schwächezustand verfallen. Wird mit Diuretin gleichzeitig Kochsalz zugeführt, so überleben die Tiere die kritische Diuretinosis, wogegen Kochsalzzufuhr im Endstadium, bei bereits eingetretener Hypochlorämie, völlig erfolglos bleibt. BILBAO und GRABAR sowie MICHELSEN wiederholten den eben besprochenen Grundversuch GRÜNWALDs und beobachteten in dessen letzten hypochlorämischen Stadium auch Azotämie. KERPEL-FRONIUS und BUTLER fanden in derselben Versuchsanordnung außer Cl-Verlusten noch stark negative Na-, K- und Wasserbilanzen. Na⁺- und Cl⁻-Ionen wurden im Harne annähernd in derselben Proportion ausgeschieden in welcher dieselben in der extracellulären Flüssigkeit gelöst sind. Der Körper verliert daher nicht isoliert Cl, sondern extracelluläres Wasser wie dies auch im Verhalten der Wasserbilanz zum Ausdruck kommt. Hypochlorämie entsteht folglich erst im schweren exsikkotischen Endzustand des Versuches. Die terminale Konzentrationsverminderung von Na und Cl im Blutserum ist bloß in jenem Fall viel erheblicher als bei Exsikkose infolge Durchfalls, wenn die letzte Dosis Diuretin, wie in GRÜNWALDs Versuch, in viel Wasser gelöst per os verabreicht wird. Die tiefe terminale Hyposalämie entsteht daher teils durch Erschöpfung der Salzvorräte des Körpers teils aber durch Dilution des salzarmen Organismus mit Wasser. Exsikkose, Salzmangel und „Wasservergiftung“ im Sinne ROWNTREES führen vereint zur „Diuretinvergiftung“. Dieser Versuch zeigt klar, daß *der Grad der Erniedrigung der Salzkonzentration im Serum nicht bloß von der absoluten Größe des Salzverlustes, sondern auch von der Präzision mit der der Wasserstand des Körpers an die Größe des erlittenen Salzverlustes sich anzupassen fähig ist, weitgehend abhängt.*

Im Gegensatz zur Hypochlorämie nach Verlust von Magensaft, die bei bloß mäßiger Verminderung der Na-Konzentration mit Alkalose einhergeht, ist hier die Hypochlorämie eine Teilerscheinung einer „Hyposalämie“ (s. S. 668). Beim normalen Menschen führt Diuretinverabreichung gleichfalls zu Na⁺-, Cl⁻-, K⁺- und Wasserverlusten (BLUMGART und GILLIGAN). Bei ödematösen Menschen können durch Diuretin bzw. Salyrgan sowie ähnliche Mitteln bekanntlich große Salz- und Wassermengen ausgeschwemmt werden. Da der Zustand dieser

Patienten durch eine beträchtliche Vermehrung des extracellulären Wassers charakterisiert ist, wird es verständlich, daß Salzverluste von einem solchen Ausmaße der dem Normalen verderblich wäre, beim Ödemkranken zu keinem „Salzmangelsyndrom“ führen (KOHLSCHÜTTER).

b) Salzverluste durch Überlastung des Organismus mit auszuschleidendenden Molekülen. Wird einem Kaninchen bei Einschränkung der Wasserzufuhr konzentrierte Harnstofflösung verabreicht, so reißt der Harnstoff bei seiner Ausscheidung Körperwasser mit. Bilanzversuche zeigen, daß durch die Diurese auch große Na-, Cl- und K-Mengen ausgeschieden werden (KERPEL-FRONIUS). Der Salzverlust ist aber geringer, wie die Reduktion des Wasserbestandes des Körpers. Aus diesem Mißverhältnis zwischen Größe des Wasser- und Salzverlustes resultiert eine Erhöhung der Salzkonzentration in den Körpersäften. Veränderungen der Salzkonzentration hängen eben, wie bereits mehrfach erwähnt, von zwei Faktoren, von der Salzbilanz und von der Wasserbilanz ab. Dieser Gruppe kann auch die in der Säuglingspathologie viel besprochene „experimentelle Exsikkose“ SCHIFFS und KRAMÁRS zugezählt werden. Die wasserausschwemmende Wirkung der aus Eiweißverbrennung herrührenden kleinen Moleküle verursacht Exsikkose genau nach demselben Mechanismus, wie bei Verabreichung von Harnstoff und gleichzeitiger Einschränkung der Wasserzufuhr. Der einfache Durst im Hungerzustande führt, wenn weit getrieben, zu ähnlichem Bilde infolge der Disproportion zwischen Menge des aus Gewebszerfall stammenden Harnstoffs und Wassers. Exsikkose durch forcierte Diurese kann nach KEITH, sowie McKAY und McKAY auch durch intravenöse Zufuhr hochprozentiger Dextroselösung rasch herbeigeführt werden. Es stehen diesbezüglich leider keine Elektrolytbilanzen zur Verfügung, wahrscheinlich dürfte der Wasserverlust wohl auch hier durch einem entsprechenden Salzverlust begleitet sein.

c) Forcierte Diurese durch Verabreichung *säureproduzierender Salze* führt vornehmlich zu Basenverlusten mit konsekutiver Exsikkose und Hyperchlorämie (BLACKFAN, GAMBLE und HAMILTON).

2. Salzverluste nach Ausfall der Funktion der Nebennierenrinde.

a) Entstehung der Elektrolytverluste. BAUMANN und KURLAND fanden bereits in 1927 Hypochlorämie, Hyponaträmie und Exsikkose nach Exstirpation der Nebennieren. Eine neue Epoche auf diesem Gebiet eröffnete aber erst die Arbeit R. F. LOEBS aus 1932 in der die Ionenbilanzen zweier Patienten mit ADDISONscher Krankheit beschrieben wurden. Letzterer hebt folgende blutchemische Veränderungen vor: Verminderung der Basenkonzentration um etwa 20—30 Mäq. p. L. diese geht da Ca⁺⁺ normal, K⁺ um einige Mäq. vermehrt ist, auf Kosten des Na⁺. An der Anionenseite ist das Cl⁻ etwa der Basenverminderung entsprechend, erniedrigt, daher wird das Bicarbonat bloß mäßig reduziert. Azotämie, ein seit langem bekanntes Symptom dieser Krankheit, bestand in beiden Fällen. Die blutchemischen Veränderungen verschwanden bei auffallender Besserung der übrigen Allgemeinsymptome, nach Verabreichung von Kochsalz und Corticalextrakt (ZWEMER). Der Autor betont, daß das *blutchemische und klinische Bild der Krankheit viele gemeinschaftliche Züge mit solchen Krankheiten aufweist in deren Verlauf der Verlust von anorganischen Basen eine hervorragende Rolle spielt*. LOEB denkt hier an Cholera, Säuglingsdurchfälle, hohen Darmverschluß und ähnliche Zustände.

Die im nächsten Jahr veröffentlichten Bilanzstudien von LOEB, ATCHLEY, BENEDICT und LELAND behandeln bereits den *Entstehungsmechanismus der Elektrolytenstörung*. Nach Entfernung beider Nebennieren stellte sich beim Hunde eine etwas erhöhte Wasserdiurese ein, wobei die Menge des ausgeschiedenen Na und Cl- im Vergleiche zur Vorperiode verdoppelt mitunter auch verdreifacht war. Erbrechen und Durchfall scheiden als Ursachen des Salz-

verlustes aus. Die renale Elektrolytenausschwemmung ist von Hyposalämie, Azotämie und Anhydrämie begleitet. Die Autoren nehmen an, daß *eine der Hauptfunktionen der Nebennierenrinde die Konstanterhaltung der Salzkonzentration der Körpersäfte ist*. HARROP, SOFFER, ELLSWORTH und TRESCHER beobachteten im selben Jahre durchaus entsprechende Vorgänge im Salz- und Wasserhaushalt nach der Entziehung von Corticalextrakt von adrenalektomisierten Hunden, die bisher durch Extraktbehandlung völlig gesund erhalten waren. Die nach Aussetzen des Extraktes aufgetretenen Störungen erwiesen sich nach neuerlicher Verabreichung von Extrakt als durchaus reversibel. Der Tod der Tiere nach Aussetzung der Extraktbehandlung ist auf einen *anhydrämischen Shock* zurückzuführen. HARROP und Mitarbeiter schließen sich auch LOEB und ATCHLEY's Theorie über die Kochsalzregulierende Wirkung der Nebennierenrinde restlos an.

Die Entstehung der wesentlichsten Züge des klinischen Bildes der Nebennierenrindeninsuffizienz hängt für ALLER's¹ unmittelbar mit dem durch Ausfall des Hormons bedingtem Salzangel zusammen: Nebennierenlose Hunde können durch Verabreichung eines geeigneten Salzgemisches (6 g NaCl + 5 g Na.Zitrat pro die), ohne Extrakt auch 100 Tage hindurch in kräftigem Zustande erhalten werden.

b) Die Zusammenhänge zwischen Salzverlust und Wasserhaushalt im Insuffizienzstadium. Die Anhydrämie, darin sind alle neueren Autoren einig, steht in engem Zusammenhange mit dem Basenverlust, wobei dieser wie die in diesem Stadium konstante Hyposalämie zeigt, offenbar größer ist, als der Wasserverlust. Der Wasserverlust nach *außen* ist aber nach SWINGLE, PFIFFNER, VARS und PARKINS wesentlich geringer als dies der Schwere des anhydrämischen Shockzustandes entsprechen würde. Auch findet interessanterweise noch im Erholungsstadium, nach Beginn der Extraktverabreichung nicht selten ein weiterer Wasserverlust statt. Nach SWINGLE und Mitarbeiter leidet hier der „Verdünnungsmechanismus“ des Blutes indem außer Wasserverlust durch erhöhte Diurese noch Wasser aus dem Blute in die Gewebe abfließt. Es besteht hier allem Anschein nach eine weitgehende Analogie mit der Salzentziehung durch das Peritoneum, nach welcher DARROW und YANNET durchaus entsprechende abnorme Wasserverteilungen beschrieben haben (s. S. 648). GILMAN sowie PARKINS, TAYLOR und SWINGLE heben hervor, daß im Insuffizienzstadium nach Extirpation der Nebennieren eine durchaus analoge Kreislaufstörung entsteht wie nach der erwähnten „peritonealen“ Kochsalzentziehung. In beiden Zuständen entsteht die Anhydrämie vornehmlich durch Wasserverschiebung, beiden Zuständen gemeinsam ist das Auftreten der Verminderung der Blutplasmamenge, die hochgradige Blutdruckerniedrigung, die Empfindlichkeit gegen Blutentziehung, sowie die überaus große Schwäche und Hinfälligkeit. Die Symptome der Nebenniereninsuffizienz sind auch nach diesen Autoren Folgen der durch Salzverlust entstandenen Anhydrämie. SILVETTE und BRITTON teilen diese Ansicht nicht, da die Kreislaufsymptome nach „peritonealer“ Salzentziehung bei tieferen Serum Na- und Cl-Konzentrationen auftreten als bei Nebennierenrindeninsuffizienz. Diesem Einwand kann damit entgegengetreten werden, daß es in der Entstehung der Symptome eben nicht auf den Wert der Serumkonzentrationen der Elektrolyte ankommt, sondern auf den Grad der durch die totale Größe des Na-Verlustes

¹ Unveröffentlicht, zit. nach KENDALL, S. 674.

bedingten Anhydrämie. Bei der langsam eintretenden Insuffizienz nach Exstirpation der Nebennieren steht für eine teilweise Abgabe des durch den Salzverlust hypotonisch daher „überschüssig“ gewordenen Wassers nach außen genügend Zeit zur Verfügung, während dies im akuten Versuch nach peritonealer Salzentziehung noch nicht möglich war (vgl. S. 649). In letzterem Versuch entsteht der anhydrämische Shock daher bei niedrigeren Serumsalzwerten.

Die oben angeführten Autoren halten alle einen auf renalem Wege entstandenen Natriumverlust mit konsekutiver Hyponaträmie als charakteristisch für den *Insuffizienz*zustand der nach Ausfall der Rindenfunktion eintritt. MARANON und COLLAZO fanden bei 24 Fällen von ADDISONscher Krankheit gleichfalls Verminderung des Blutwassers aber mit „durchschnittlich unveränderten“ Na-Werten im Blutserum“, bei Vermehrung des Blutkaliums. Nun schwanken die Na-Konzentrationen in obiger Arbeit zwischen 281—555 mg-%, d. h. zwischen 122 und 241 Mäq. pro Liter! Solche Schwankungen, die offenbar mit der von amerikanischen Autoren als Kardinalsymptom aufgefaßten Hyponaträmie nicht in Einklang zu bringen sind, erheischen um so eher eine Nachprüfung, als solche Na-Schwankungen, Schwankungen des Gefrierspunktes zwischen 0,42° und 0,92° bedingen würden (s. S. 640). Durch kombinierte Extrakt- und Salztherapie konnten obige Autoren die Wasserretention fördern und die Allgemeinsymptome erheblich bessern.

In diesem Zusammenhange soll KENDALLs neuerlicher Bericht aus der *Mayo-Clinic* (Rochester) nicht unerwähnt bleiben, wonach die kombinierte Extrakt- und Salztherapie sich „ebenso nützlich und spezifisch zeigte, wie die Insulintherapie bei Diabetes“.

3. Salzverluste bei Diabetes mellitus.

a) **Störung des Salzstoffwechsels als unmittelbare Folge der Unterfunktion des Pankreas.** Das Ergebnis älterer Arbeiten (besonders jener von Oehme, LICHTWITZ, FÖLDES, KLEIN u. a.) faßt MEYER-BISCH (1927) in folgenden Worten zusammen: „Für die Störung des Mineralstoffwechsels wird von der Mehrzahl der Autoren die Acidosis verantwortlich gemacht. Die Störung des Wasserhaushaltes wird nur selten mit dieser in Zusammenhang gebracht. Hier überwiegt bei weitem die Hypothese einer glykosurisch bedingten renalen Insuffizienz.“ Die nach Pankreasexstirpation auftretende Hypo-, seltener Hyperchlorämie, sowie die das drohende Koma anzeigende Hypochlorurie veranlaßten demgegenüber MEYER-BISCH zur Annahme, daß der pankreaslose Organismus die Fähigkeit verloren hat, seinen Kochsalzhaushalt in normaler Weise zu regulieren. Die Störung des Salzstoffwechsels steht für letzteren in unmittelbarer Beziehung zur Unterfunktion des Pankreas. Die Hypochlorämie ist nach MEYER-BISCH und KÜHN und WITSCHER durch Abwanderung des Cl' in die Gewebe entstanden.

Diese Ansicht beruht größtenteils auf Gewebsanalysen MEYER-BISCHs und BOCKs, die aber sehr uneinheitlich ausgefallen sind. Unter den 5 diabetischen Hunden wurden bei dreien tatsächlich erhöhte Cl-Werte im Muskel gefunden, bloß bestand bei zweien keine Hypo-, sondern Hyperchlorämie. Die erhöhten Muskelchlorwerte lassen sich, auch ohne unmittelbare Pankreaswirkung, durch die bei Zwangsdiuresen gewonnenen Erfahrungen erklären. Bilanzversuche bei Harnstoffzwangsdiurese (s. S. 672) ergaben, daß Chlor-Konzentrationserhöhungen des Blutserums auch bei hochgradigen Cl-Verlusten nach außen entstehen können, da bei Zwangspolyurien der Wasserverlust häufig die Größe des Salzverlustes übertrifft. Da nun die hyperchlorämische Blutflüssigkeit mit der in den Muskel-

spalten gelagerten Interstitialflüssigkeit in Diffusionsgleichgewicht steht, erhöht sich in letzterer gleichfalls die Cl-Konzentration, wodurch *prozentuelle* Erhöhung des „Mischgewebes“ Muskel, bei Cl-Defizit des Gesamtkörpers vorkommen kann. Der Muskel-Cl-Gehalt des 4. Hundes blieb normal, der des 5., der Hypochlorämie entsprechend, vermindert. Die Haut war in allen Versuchen chlorarm. An Diabetikerleichen fanden DENNSTEDT und RUMPF stets Elektrolytenverminderungen in den Organen.

b) Störung des Salzstoffwechsels als mittelbare Folge der Unterfunktion des Pankreas. Rolle der Azidose und Glykosurie. Die in den letzten Jahren sich rasch vermehrenden Kenntnisse über die Entstehung von Salzmangelzuständen, sowie *Bilanzversuche* bei diabetischer Azidose und Glykosurie scheinen wieder die ältere Auffassung der diabetischen Salzstoffwechselstörung in den Vordergrund zu rücken. ATCHLEY, LOEB, BENEDICT und DRISCOLLE versuchten die durch *Störung des Kohlehydrathaushaltes* verursachten Veränderungen des Mineralstoffwechsels von jenen durch *Azidose* herbeigeführten zu trennen. Diese Absicht gelang insofern, als einer der schwer diabetischen Patienten auf Entziehung des bisher in hohen Dosen verabreichten Insulins mit schwerer Azidose, ein anderer aber mit enormer Glykosurie bei bloß geringer Ketose antwortete. Während der ersten, dem Abbruch der Insulintherapie folgenden 48 Stunden erlitten beide Patienten empfindliche Verluste an Na, K und Cl mit entsprechendem Verlust von extra- und intracellulärem Wasser. Bis zu diesem Zeitpunkte waren beide Patienten sehr stark glykosurisch, Azidose trat noch nicht auf. Die negative Wasser- und Elektrolytenbilanz dauerte nunmehr in geringerem Maße beim nicht azidotischen Patienten fort, beim anderen Patienten setzte aber zu dieser Zeit plötzlich, und zwar durch progressive Erhöhung der Säureausscheidung begleitet, ein zweiter sehr scharfer Anstieg der Wasser- und Basenausscheidung ein. Den Basenverlust begleitete in beiden Versuchen ein 3—4 kg betragender Gewichtssturz, demzufolge blieb trotz erheblichen Na-Verlustes die Konzentrationsverminderung der Basen im Serum bloß geringfügig und Hypochlorämie geringen Grades entwickelte sich auch bloß bei einem der Patienten. Beide Patienten erlitten einen *großen absoluten Cl-Verlust*, ob zwar dieser hinter der Größe des Na-Verlustes, besonders beim azidotischen Patienten, zurückblieb. Es dürfte wohl hier außer Cl-Verlust nach außen auch eine Cl-Abwanderung in die Blutkörperchen stattgefunden haben.

Nach HOFF sind die Vorgänge im Salz- und Wasserhaushalt des Diabetikers in erster Reihe Folgen der entquellenden Wirkung der Azidose im Sinne SCHADES. Bei hauptsächlich glykosurischen Patienten bleibt der Wasserverlust stets geringer als bei hauptsächlich azidotischen. Inwiefern Entquellung primär ist und der Wasserabgabe nun sekundär die Ausschwemmung des vom Wasser beraubten Salzes folgt oder umgekehrt, die Säuren eher Basen mitreißen und nun das vom Salze beraubte Wasser nachfolgt, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Vielleicht wirken beide Momente Hand in Hand. Allerdings spricht die häufig gefundene Erniedrigung der Basenkonzentration im Serum für einen primär salzziehenden Vorgang, indem der Basenverlust dem Wasserverlust in solchen Fällen wohl voreilt.

Nach BLUM sind so Basenverluste wie auch Cl-Verluste Folgen der Azidose: Die Säuren verdrängen das Cl' in alle Gewebe somit auch in die Nieren, von wo es durch den Harn ausgeschieden wird.

PETERS, KYDD, EISENMAN und HALD beschrieben an Hand von 40 Ionenbilanzen komatöser Diabetiker die Entstehung des Salzverlustes und die damit

verknüpfte Genese der abnormen Ionenbilanzen in folgender Weise: Die Keto-säuren können bekanntlich infolge ihres schwachen Säurecharakters teils frei, teils durch Ammoniak neutralisiert ausgeschieden werden. Das durch die unverbrannten Säuren reduzierte Bicarbonat kann bis zu diesem Zeitpunkt durch Insulin bzw. Kohlehydrate restituiert werden. Dieser Mechanismus zur Ausscheidung des Säureüberschusses versagt bald; nun reißen die Säuren bereits Basen mit sich, d. h. Elemente, die bloß von außen wieder ersetzbar sind. Anorexie und Erbrechen setzen aber dem exogenen Ersatz dieser Verluste Grenzen. Der negativen Basenbilanz folgt nun Wasserverlust. Chlor wird als NaCl eher durch die Glykosurie als durch die Azidose ausgeschwemmt. Die Autoren besprechen die häufigsten Veränderungen in der Ionenbilanz an Hand eines „Durchschnittsbildes“. Bei dieser „idealen“ diabetischen Azidose (vgl. Abb. 3) betrug die Cl'-Verminderung im Serum 7,6 Mäq. die Basenverminderung 9,2 Mäq. per L., d. h. Cl' wurde ausschließlich an Basen gebunden ausgeschwemmt, während noch 1,6 Mäq. Basen durch Ketosäuren ohne Cl' mitgerissen wurden. Es gibt aber auch zahlreiche Abweichungen von diesem Durchschnittsbild, die aber alle durchaus mit individuell verschieden intensivem Hervortreten der oben beschriebenen Faktoren der Entstehung der Salzverluste zu vereinbaren sind. Als komplizierende Faktoren, die die Diversität der vorkommenden Ionenbilanzen noch bunter gestalten, treten Erbrechen, verschiedene Akuität des Beginnes, verschiedener Grad von Körperwasserverlust sowie Niereninsuffizienz hinzu. Manche sonst unverständliche Schwankungen in der Ionenbilanz entstehen nach KYDD, besonders auch während der Erholung vom Koma, dadurch, daß sich durch *Nausea* Flüssigkeiten verschiedener ionaler Zusammensetzung in verschiedene Abschnitte des Magen-Darmtraktes ansammeln können. Da nun diese nach Aufhören der *Nausea* wieder resorbiert werden, entstehen reversible durch Bilanzversuche unfaßbare Schwankungen in der Ionenbilanz. Ähnliche reversible Veränderungen mögen auch im Anschluß an orale Flüssigkeitszufuhr entstehen, da zugeführte Flüssigkeit, noch vor ihrer Absorption, durch Salze des Blutes zunächst isotonisch gemacht wird. GLATZEL machte eben jüngst auf die überaus komplizierten Veränderungen aufmerksam, die mit Nahrungszufuhr im Salzhaushalt einsetzen.

Eine weitere Schwierigkeit, die Größe und Art der Salzverluste mit resultierenden chemischen Veränderungen des Blutserums immer in direkte Korrelation zu bringen, resultiert durch die Einwanderung von Cl-Ionen in die Blutkörperchen bei Azidose, wodurch die Hypochlorämie im Serum größer erscheint als dies der Größe des Cl-Verlustes entsprechen würde. RATHERY, SIGWALD und DÉROT, sowie KAULBERSZ-MARYNOWSKA fanden im diabetischen Koma bei zumeist herabgesetztem Plasma-Cl häufig erhöhte Cl-Konzentration in den roten Blutkörperchen.

Aus unseren Ausführungen folgt, daß im typischen diabetischen Koma infolge der Azidose ein Mehrverlust von Basen als von Cl entsteht, daher ist die typische Veränderung im Blutserum eine etwas erheblichere Konzentrationsverminderung der Basen als des Cl'. Sehr *tiefe Hypochlorämien* verdanken ihre Entstehung einem kopiösen Erbrechen, es entsteht hierdurch ein neues blutchemisches Bild, indem „diabetisches Salz-mangelbild“ und „gastrisches Salz-mangelbild“ aufeinander superponiert erscheinen. POCZKA und STEIGERWALD beschreiben ähnliche Mischbilder mit sehr erheblicher Hypochlorämie, das Erbrechen war

in allen Fällen sehr intensiv. Auch letztere Autoren betonen, wie PETERS, daß das wahre Ausmaß des Salz mangels durch die immer anwesende Exsikkose zum großen Teil verdeckt wird. Werden die Cl-Werte mit Hilfe der Eiweißkonzentration auf normalen Wassergehalt umgerechnet, so ergibt sich erst eigentlich, wie groß der Salz mangel sein kann (vgl. Abb. 3, Fig. 3 und 4).

Dem Auftreten der präkomatösen Hypochlorurie MEYER-BISCHS scheint nach den besprochenen Bilanzversuchen eine Cl-Ausschwemmung voranzugehen, sonst ist der Gegensatz zwischen den Ergebnissen PETERS, ATCHLEY-LOEB und Mitarbeiter und diesem Befunde MEYER-BISCHS unüberbrückbar.

c) Beziehungen des Salz mangels zur diabetischen Kreislaufstörung und Azotämie. Die Störungen im Wasser- und Mineralstoffwechsel sind wiederholt mit zwei gefürchteten Komplikationen des diabetischen Komas, mit der Kreislaufschwäche und der diabetischen Azotämie, in ursächlichen Zusammenhang gebracht worden. Wesen und Klinik beider Komplikationen haben eine sehr ansehnliche Literatur, die hier bloß in ihrem Zusammenhang mit der Störung des Salzstoffwechsels besprochen werden kann. Aus dem Jahre 1925 stammt der Bericht JOHNS, wonach Kochsalz und Natriumbicarbonatzufuhr die bei einem komatösen Diabetiker aufgetretene Kreislaufstörung und Azotämie rasch heilte. Diesem Bericht schlossen sich zwei weitere Beobachtungen BLUMS aus dem Jahre 1928 an. In der amerikanisch-englischen Literatur der letzten Jahre wird dem Salzverlust und der Anhydrämie die wichtigste Rolle in Entstehung sowohl der Kreislaufstörung, wie auch der Azotämie eingeräumt. LAWRENCE teilt die im diabetischen Koma gefundenen Veränderungen in zwei Gruppen ein: 1. der *diabetische Komplex*, bestehend aus Azidose und Störung des Kohlehydrat-haushaltes und 2. der *Exsikkationskomplex*, charakterisiert durch Bluteindickung, Verminderung der Blutmenge, Erniedrigung des Blutdrucks, Azotämie und Hypochlorämie. Die tödliche Kreislaufschwäche ist durch Anhydrämie bedingt, die Patienten sterben wie Cholerakranke. Auch ist die Azotämie ähnlich der Choleraurämie Folge der anhydrämischen Kreislaufstörung. Zufuhr von Kochsalzlösung ist die spezifische Therapie solcher Zustände. ATCHLEY-LOEB und Mitarbeiter teilen auf Grund der Ergebnisse ihrer Bilanzversuche durchaus diese Auffassung der Dinge. BYROM versuchte in 2 Fällen schwerer Kreislaufstörung die Größe des Salz- und Wasserverlustes aus der retinierten Menge zugeführten Salzes und Wassers abzuschätzen. In einem Falle wurde ohne die Bildung von Ödem 65 g NaCl mit 7 kg Wasser retiniert. Der Salz- und Wasserverlust mag daher mitunter der Hälfte der Gesamtmenge des extracellulären Wassers entsprechen. Da Salz- und Wasserverluste solchen Ausmaßes durchaus jenen bei Brechdurchfällen gefundenen komparabel sind und das Auftreten der Azotämie und Kreislaufstörung in letzteren Zuständen wohl dem Salz- und Wassermangel zuzuschreiben ist, hält BYROM an einer ähnlichen Genese auch der diabetischen Azotämie und Kreislaufstörung fest.

Nach PETERS, KYDD und EISEMAN ist die Kreislaufschwäche außer durch Anhydrämie mitunter auch durch Plasmaaustritt aus den permeabler gewordenen Capillaren bedingt. Deswegen eben läßt die Salztherapie, ja selbst die Transfusion bei Bekämpfung der Kreislaufstörung, ab und zu im Stich. Der Auffassung PETERS schließt sich auch LANDE an Hand des Studiums von 20 diabetischen Patienten mit Shocksyndrom an. Kochsalztherapie erwies sich bloß

in einem Teil der Fälle als wirksam, der Autor gewann den Eindruck, daß die injizierte Blutlösung das Capillarbett in solchen Fällen verläßt.

Diabetische Azotämien vereint mit Störungen des Salzstoffwechsels sind nach JUNG und JEZLER keine allzu großen Seltenheiten. Zwischen Cl'-Konzentration im Blute und Höhe des R.N. finden RATHERY und Mitarbeiter keine direkten Beziehungen. Inwieferne an der Entstehung der diabetischen Kreislaufstörung und Azotämie außer Salz- und Wassermangel noch weitere Faktoren beteiligt sind, läßt sich heute nicht abschließend beurteilen. Bemerkenswert sei, daß bei „diabetischer Urämie“ auch Berichte über anatomische Nierenveränderungen vorliegen (KRAUS und SELYE).

4. Salzverluste bei Nephritiden.

a) Die ersten Beobachtungen. VEIL vermerkte bereits 1918 die Häufigkeit der Hypochlorämie im Endzustande der Nephritiden. Der Bedeutung des Salz mangels im Verlaufe der Nierenkrankheiten wird aber erst seit den 1928 erfolgten Veröffentlichungen RATHERYs und RUDOLFS, sowie BLUMs und seiner Mitarbeiter gebührende Aufmerksamkeit gewidmet.

Diese ersten Beobachtungen verdienen eine etwas ausführlichere Besprechung. Im Falle RATHERY und RUDOLFS handelte es sich um eine subchronische Nephritis mit rezidivierenden Exacerbationen von Azotämie. Letztere erschien immer anschließend an erschöpfendes Erbrechen und war stets durch starke Hypochlorämie begleitet. Die Alkalireserve war erhöht, der Patient sehr ausgetrocknet. Ursache des Erbrechens war ein Spasmus des Pylorus. Nach Zugabe von 5 g NaCl zur Diät schwand die Azotämie und Hypochlorämie, der Zustand des Patienten besserte sich.

BLUM, VAN CAULAERT und GRABAR beobachteten 2 Fälle von akuter Nephritis mit unstillbarem Erbrechen. Im ersten Fall bestand neben großer Azotämie, Hypochlorämie, geringfügige Hyponaträmie und Erhöhung der Alkalireserve. Klinisch war die Exsikkose, die große Schwäche und Apathie sowie die Erniedrigung des Blutdrucks auffallend. Die Salztherapie war erfolgreich. Der zweite Patient starb. In den Organen des letzteren konnte Cl-Verarmung nachgewiesen werden.

Die obigen Beobachtungen bilden die Grundlage zur Abgrenzung einer Gruppe von Nephritiden, in der das Eintreten der Niereninsuffizienz die Folge zweier in gleiche Richtung sich auswirkenden Schädigungen, nämlich anatomische Veränderung und Salz mangel ist. Der Zustand solcher Patienten kann, falls die irreversible Schädigung, d. i. die anatomische Veränderung der Nieren nicht dominiert, durch Behandlung der reversiblen Schädigung, d. i. des Salz mangels, weitgehend gebessert werden.

b) Entstehung von Salzverlusten im Verlaufe der Nephritiden. Veränderungen im Salzbestande und in der Ionenbilanz des Körpers werden bei akuter *Nephritis* ausschließlich durch *Erbrechen* und *Durchfall* herbeigeführt (HARTMAN und DARROW). Eine Ausnahme bildet hier natürlich das Bicarbonat, daß durch Säureanhäufung auch ohne Veränderungen im Salzhaushalt herabgesetzt wird. Ungleich komplizierter ist die Entstehung der blutchemischen Veränderungen bei der *Sublimatnephritis*. Im Verlaufe der Sublimatvergiftung entwickelt sich scheinbar regelmäßig ein schwerer Salz mangelzustand, der nach VOLHARD

eine wahrhafte „zweite Krankheit“ der Vergiftung bildet. Die „zweite Krankheit“ kann „ihrerseits die Nierenleistung und die Ausscheidung der aufgestauten Schlacken schwer beeinträchtigen und unter Zunehmen der Azotämie den Tod herbeiführen, nachdem die Vergiftung bereits überwunden ist und die Niere sich schon regeneriert hat. In solchen Fällen wirkt Salzzufuhr lebensrettend“ (VOLHARD). Über die lebensrettende Wirkung der Salzzufuhr bei Sublimatvergiftung liegen zahlreiche Einzelbeobachtungen vor. Wir wollen diesbezüglich bloß an die an 10 Fällen gewonnenen günstigen Erfahrungen von CHABANIER, LOBO-ONELL, MARCHANT und DONOSO-BARTHET, sowie an experimentelle Erfahrungen von HASKELL und von KORÁNYI erinnern. STRAUB und GOLLWITZER-MEIER fanden bei Bestimmung der Ionenbilanz eines Falles von Sublimatvergiftung tiefe Hypochlorämie, Hyponaträmie und Erniedrigung der Alkalireserve, woraus sie auf eine *Transmineralisation* des Körpers mit Abwanderung dieser Ione in die Gewebe schlossen. Im späteren, polyurischen Stadium wurde Rückwanderung dieser Ione in das Blut beobachtet. Durch Transmineralisation allein können Hypochlorämie und Hyponaträmie bei Sublimatvergiftung nicht befriedigend erklärt werden. Im Falle BERNARD, LAUDAT und MAISLER wurde vom zugeführten NaCl innerhalb von 10 Tagen 59 g Kochsalz retiniert, wonach die Hypochlorämie verschwand und Gewichtszunahme erfolgte. Dieser Bilanzversuch weist auf einen absoluten Salzverlust hin. Uns scheint die Erniedrigung des Cl und Na im *frühen Stadium* der STRAUBSchen Beobachtung der Hauptsache nach mit der erheblichen (4,5 kg) Wasserretention in Zusammenhang zu sein, da diese nicht durch äquivalente Salzretention begleitet war; es handelte sich in diesem Stadium scheinbar um eine „Dilutionshypochlorämie“ (s. S. 671). Auch bei dieser erfolgt Salzabwanderung in die Gewebe, da das retinierte Wasser zwecks Erhaltung der Gleichheit der osmotischen Konzentration aller Flüssigkeitsräume auf Kosten der Salze des Blutes isotonisiert werden muß. Die Hypochlorämie des späteren Stadiums erklären VOLHARD, PETERS u. a. mit unstillbarem Erbrechen und Durchfall, die infolge der Verschorfung der Magen- und Darmschleimhaut auftreten.

Bei *chronischer Nephritis* scheint neben dem Salzabgang der durch Erbrechen und Durchfall bedingt ist, noch ein *renal Salzverlust* stattzufinden. PETERS, WAKEMANN und LEE zeigten an Hand zahlreicher Ionen- sowie einiger Salzbilanzen, daß die Entstehung der in den vorgeschrittenen Stadien der Nierenkrankheit gefundenen Alkalopenie und Chloropenie auf folgende Faktoren zurückzuführen ist: 1. Das Erbrechen: Es fördert die Entstehung des Salzdefizits nicht allein unmittelbar, dadurch daß es dem Organismus Salze entzieht, sondern vielmehr auch dadurch, daß es die Aufnahme der auf ärztliche Verordnung ohnehin schon salzarmen Nahrung verhindert. Hervorgehoben wird, daß die Größe des Na-Verlustes durch Erbrechen bei solchen Patienten zufolge häufiger Hypacidität kaum jener des Cl-Verlustes nachsteht. 2. Durchfall: Er ist besonders im Endstadium von Bedeutung. 3. Bei der isostenurischen Niere versagt das Sicherheitsventil, im Gegensatz zur normalen läßt die isostenurische Niere auch bei Hypochlorämie noch Chlor und Basen in den Harn durch. Der Basenmangel wird bei chronischer Nephritis noch dadurch vergrößert, daß die basensparende Ammoniakbildung bekanntlich daniederliegt, daher reißen die Säuren erhebliche Basenmengen im Harn mit sich (BLACKFAN, GAMBLE und HAMILTON, GLATZEL).

Dem renalen Salzverluste mißt v. FARKAS eine besonders hohe Bedeutung zu: „Setzen wir den Fall, die Niere eines in dieser Weise behandelten Patienten (ALLENSche salzfreie Kost) kann Kochsalz nur bis zu 0,2% verdünnen. Der von ihm täglich sezernierte Harn (2000 ccm) wird also 3,5 g NaCl mehr enthalten müssen als die Kochsalzzufuhr (0,5 g) beträgt. In einem Monat hat dieser Patient über 100 g Kochsalz von seinem Bestande verloren . . . man kann daher beim Hyposthenuriker eine Wasserarmung infolge gesteigerter Wasserzufuhr hervorrufen.“

c) **Diagnostik des Salzangelzustandes im Verlaufe der Nephritiden.** Hypochlorämie ist eine häufige Begleiterscheinung schwerer Nephritiden. So findet LAUDAT in 90% jener Fälle, deren Blutharnstoff 400 mg-% überschreitet, eine Hypochlorämie. Aber auch bei leichten Nephritiden kann ein aufgepfropfter Salzangelzustand ein klinisches Bild hervorrufen, das demjenigen der schwersten Niereninsuffizienz infolge schwerster Schädigung des Nierenparenchyms täuschend ähnlich sieht. Vom klinischen Standpunkte wäre daher die Entscheidung der Frage, ob der Chlorgehalt des Blutes als ein verlässlicher Indicator des Chlorgehaltes des Gesamtkörpers betrachtet werden darf oder nicht, von grundlegender Wichtigkeit. Diese Frage kann selbst heute nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Der schwere Salzangel verrät sich durch erhebliche Hypochlorämie in der Regel bloß bei gastrischen Salzangelzuständen, während bei den übrigen Salzangelformen die Hypochlorämie gewöhnlich mäßig bleibt. Andererseits gibt es wieder Fälle, in denen trotz plasmatischer Hypochlorämie, der Cl-Bestand des Körpers nicht gelitten hat, in solchen Fällen kann nach französischen Autoren selbst eine Cl-Vermehrung der Gewebe vorkommen («Hypochlorémie plasmatique avec Chloropexie tissulaire»). Ließe man sich allein durch den Wert des Plasmachlors leiten, so würde man im ersten Fall, wo Salzzufuhr geboten ist, von der Salztherapie Abstand nehmen, im anderen Fall, wo die Salztherapie zumindest überflüssig oder gar kontraindiziert ist, Salz verabreichen. Auch aus dem klinischen Bild wird nicht immer die Entscheidung zu treffen sein, ob an der Entstehung der Niereninsuffizienz eine Salzverarmung des Organismus mitbeteiligt ist. In beiden Fällen stehen Albuminurie, Cylindrurie, Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit der Niere, Prostration und Kachexie im Vordergrund der Erscheinungen. Für Salzangel sprechen häufiges Erbrechen und Durchfall in der Anamnese, aber auch ohne Erbrechen und Durchfall kann Salzangel entstehen (s. S. 679). Andererseits wieder kann die Größe des Salzverlustes durch Erbrechen überschätzt werden (RATHERY, PETERS). Differentialdiagnostisch wichtig ist fernerhin die *Exsikkose* sowie das Verhalten des *Kreislaufs*. Der *Blutdruck* ist im Salzangelzustande häufig erniedrigt und abgesehen von der Sublimatvergiftung sicherlich kaum jemals erhöht (s. S. 688). Statt der Anämie des schweren Nephritikers findet sich hier häufig zufolge der *Bluteindickung* eine Hyperglobulie. P. MEYER hält die *Lymphopenie* für Salzangel charakteristisch. Zur Ergänzung der klinischen Unterscheidungsmerkmale wurden weiter *chemische* Zeichen anempfohlen. Unter diesen sind folgende anzuführen: Gehalt des Chlors im: Liquor cerebrospinalis und in den roten Blutkörperchen, ferner Verhalten des Bicarbonats, der Basenkonzentration und der Darmfäulnisprodukte.

Die Bestimmung des *Cl-Gehaltes des Liquors* ist von BLUM empfohlen worden, der die Meinung vertrat, daß dieser den Cl-Gehalt der Gewebe verlässlicher

widerspiegelt als das Blutchlor. Diese Auffassung wurde von RATHERY einer strengen Kritik unterzogen. Die Methode wird heute kaum mehr angewendet. Für die diagnostische Brauchbarkeit der *Alkalireserve* hat sich besonders RUDOLF eingesetzt. Die hohe Alkalireserve bei Hypochlorämie beweist zweifellos das Bestehen eines schweren Salzmangels, doch unseres Erachtens bloß bei Salzmangelzuständen „gastrischer“ Genese. RUDOLF nennt die mit erhöhter Alkalireserve einhergehende Form des Salzmangelzustandes „autonome Chloropenie“ und nimmt an, daß bloß diese Form eine wahre chloropenische Azotämie als selbständige Krankheit herbeiführen kann. Die „autonomen Chloropenien“ gehören aber bei den Nephritiden, die bekanntlich mit einer Azidose einherzugehen pflegen, zu den Seltenheiten. Als solche sind zu nennen die zwei in der Einleitung erwähnten Beobachtungen sowie einige Fälle von BINDSCHEDLER und HAUBTMANN, VAN CAULAERT, STAHL und HOFSTEIN, LANDAU, GLASS und KAMINER. Die Salztherapie war in allen Fällen wirksam. Auch RUDOLF gibt zu, daß besonders bei chronischen Nephritiden die Hypochlorämie als Ausdruck einer wahren Chloropenie auch ohne Alkalose vorkommen kann, glaubt jedoch, daß es sich in diesem Fall um eine Azotämie *mit* Chloropenie und nicht *durch* Chloropenie handelt. Rechlorurierung mag auch in solchen Fällen versucht werden, sie wirkt aber hier bloß durch Anregung der Diurese, der Erfolg hängt bloß von der Diuresefähigkeit der Nieren, d. h. vom Grad der Nierenläsion ab.

Nun führt aber beim Nichtnephritiker auch erschöpfender Salzverlust nichtgastrischer Genese zu Azotämie, und zwar ohne Alkalose. Warum sollte auch der pathologische Vorgang, der beim Nichtnephritiker unabhängig vom Verhalten der Alkalireserve zu Azotämie führt, nicht auch bei Individuen mit geschädigter Niere einsetzen? Wir glauben daher in dieser Frage RUDOLFS Auffassung nicht beipflichten zu können.

Außer der Bestimmung der Alkalireserve, die bloß in einer verschwindend kleinen Gruppe von Nephritikern das Bestehen eines Salzmangels enthüllt, wurde das Verhalten des Cl-Gehaltes der *roten Blutkörperchen* zu diesem Zweck herbeigezogen. Die Aufmerksamkeit auf dieses Verfahren lenkte die Theorie AMBARDS über die Azidoseentstehung. Nach AMBARD wird das Bicarbonat bei nephritischer Azidose nicht direkt durch Säureanhäufung vermindert, wie dies STRAUB, GAMBLE, CSAPÓ und KERPEL-FRONIUS, BECHER behaupten. Die Säuren zersetzen das NaCl auf seine beide Komponente, wonach das Cl' in Form von HCl an die Eiweißkörper der Zellen gebunden wird, während Na' zunächst im Blute verbleibt. Die Cl-Überladung (Chloropexie) des Gehirnes, besonders die des Atemzentrums, führt zu Hyperventilation mit Auspumpung von CO₂. Der verminderten CO₂-Spannung paßt sich nun das Bicarbonat sekundär an. Eine Teilerscheinung der Cl-Imprägnation aller Gewebe ist die Erhöhung des Cl-Gehaltes der roten Blutkörperchen, folglich kann aus diesem auf die Chloruration des Organismus geschlossen werden.

Die geschilderte Auffassung AMBARDS läßt sich weder mit der klassischen Theorie der Genese der Alkalireserve noch mit neueren Ansichten über die Bedeutung des Gewebeschlors (s. S. 643) vereinbaren. Auch stellt sich VAN SLYKE das Cl' der roten Blutkörperchen (r. B.K.) bei der *in vivo* denkbaren Blutreaktion nicht als ein an Eiweiß gebundenes Ion, sondern als freies Anion vor, das an Basen, nicht an Eiweiß gebunden ist. Letzteres fungiert in der Ionenbilanz gleichfalls als Anion, kann somit kein Cl binden. Bei Azidose nimmt zweifellos der Cl-Gehalt r. B.K. zu, das Cl' nimmt aber lediglich bloß den Platz des Eiweißanions ein. Sind die *Gewebszellen* für Cl' impermeabel (HASTINGS), so bedeutet

die Cl'-Vermehrung der r. B.K. bloß einen isolierten, im Raume des Blutes zwischen Plasma und Körperchen sich abspielenden Vorgang, der wohl auf eine Azidose, nicht aber auf eine universelle Cl-Imprägnation des Organismus schließen läßt.

Die Vorstellungen AMBARDS regten vergleichende Blut- und Gewebechloruntersuchungen an. RUDOLF faßte das Material der französischen Autoren mit folgendem Ergebnis zusammen: In 3 Fällen von niedrigem Plasma und Körperchen Cl waren auch die Gewebechlorwerte niedrig. In 2 Fällen war das Gehirnchlor bei gleichzeitiger „totaler Chloropenie“ (Cl-Verarmung in Plasma und Körperchen) erhöht, in einem weiteren Fall war Hypochlorämie im Blutplasma, normaler Cl-Wert in den Körperchen und erhöhter Wert im Gehirne gefunden. ATCHLEY fand in den Leichen von Urämikern mit Hypochlorämie Cl-Verarmung der Organe vor. M. LÉVY berichtet bei einem Säugling mit plasmatischer hypo- und globulärer Hyperchlorämie im Vergleich mit einem wahrscheinlich bei Erwachsenen erhobenen „Normalwert“, „erhöhten“ Gehirnchlorgehalt. Nach MORITZ und KERPEL-FRONIUS entspricht aber der normale Hirnchlorwert des Säuglings etwa dem pathologischen Werte LÉVYS.

Bedenkt man nun noch, daß verschiedene Durchblutungsverhältnisse des Gehirnes, wie auch Gehirnödem den Cl-Gehalt des „Mischgewebes“ Gehirn stark beeinflussen kann, sowie daß die Menge des Gewebechlores eigentlich den Gehalt der Gewebspalten an extracellulärem Wasser widerspiegelt, so erscheint es fraglich, ob der vermehrte Cl-Gehalt der r. B.K. als Maßstab der Cl-Vermehrung des Gesamtkörpers dienen darf. Gute Bilanzversuche würden der Klärung dieser Frage förderlich sein. Ohne endgültiger Stellungnahme läßt sich heute bloß soviel sagen, daß eine totale Chloropenie des Blutes für Salz-mangel spricht, während die Erhöhung des Cl der r. B.K. bei gleichzeitiger Hypochlorämie des Blutplasmas, keineswegs sicher Salz-mangel ausschließt. Letzterer Befund läßt Azidose vermuten.

Die Erniedrigung der fixen Basen des Serums ist nach RABINOWITSCH sowie PETERS und Mitarbeiter ein häufiger Befund bei chronischer Nephritis. Da in diesem Falle nicht wie bei Cl auf Verdrängung gedacht werden kann, so gilt das Bestehen des Salz-mangels im Falle niedrigen Basenwertes als sichergestellt. Mitunter ist die Alkalopenie erheblich größer als die Chloropenie, wie dies auch bei Säuglingstoxikosen vorkommt (s. S. 668). Da die geschädigte Niere einer selektiven Excretion des Cl'- und Na'-Ions in geringerem Maße fähig ist, als die normale (GAMBLE), kann hier nach NaCl-Verabreichung eine Cl'-Azidose auftreten.

In solchen Fällen muß außer NaCl ein Exzeß an Alkali zugeführt werden. PETERS gibt das Alkaliexzeß in Form von Zulage von NaHCO_3 zur NaCl-Lösung, HARTMANN erreicht denselben Zweck durch Kombinierung der Kochsalzbehandlung mit Zufuhr von Natriumlactatlösung. Da die Milchsäure im Körper verbrennt, ist die Zufuhr dieser Lösung gleichbedeutend mit NaHCO_3 -Zufuhr. In diesem Zusammenhange sollen die Erfahrungen MERKLEN und GOUNELLES erwähnt werden, die die schönsten Erfolge nach Salzzufuhr in solchen Fällen sahen, als das Cl sowohl in den r. B.K. wie auch im Plasma erniedrigt war. Versager der Salztherapie oder Komplikationen infolge dieser, stellten sich bloß bei erhöhtem Körperchenchlor ein. Da die Erhöhung des Körperchenchlores auf Azidose hinweist, dürften in solchen Fällen mitunter Verhältnisse, wie in den eben erwähnten Fällen von PETERS vorliegen. Zwar ist das Kochsalz eine Neutralsalzlösung, in der das Verhältnis der Na' und Cl'-Ionen 1 zu 1 ist, trotzdem führt das NaCl im Falle schlechter Nierenfunktion zu Azidose (AMBARDE). In der normalen extracellulären Flüssigkeit fallen auf ein Cl-Ion 1,4 Na-Ionen,

vermischt sich mit dem Körperwasser dieser Zusammensetzung die Neutral-salzlösung, so muß, falls die Nieren selektive nicht mehr Cl^- - als Na^+ -Ionen ausscheiden können, das Bicarbonat durch den Chlorüberschuß reduziert werden und es entsteht Cl^- -Azidose (HARTMANN, BUTLER). Französische Kinderärzte indizieren demgemäß z. B. bei Säuglingstoxikosen mit erhöhtem Körperchenchlor (s. S. 667) die Zufuhr von NaHCO_3 (RIBADEAU-DUMAS und Mitarbeiter).

Zur Differentialdiagnose zwischen Salzmangelazotämie und wahrer Niereninsuffizienz kann nach BECHER auch die Bestimmung der *Darmfäulnisprodukte* zugezogen werden, die im ersteren Fall nicht oder bloß geringfügig vermehrt sind. In dem von HOFF, sowie CHROMETZKA und UNGER beobachteten Fällen von chloropriver Azotämie bestand keine Verstärkung der Xanthoproteinreaktion. Eine solche kommt jedoch nach MEYER mitunter vor. Die *Harnsäure* wird bei beiden Azotämieformen vermehrt gefunden (MEYER, BRANDT, HOFF u. a.).

d) Salzmangel und Nierenfunktion des Nephritikers. Die Zusammenhänge zwischen Salzmangel und akuter sowie Sublimatnephritis wurden bereits kurz gestreift. Besondere Verhältnisse liegen aber bei der *chronischen Nephritis* vor, die eine gesonderte Besprechung verdienen. PASTEUR VALLERY-RADOT konnte die AMBARDSche Konstante durch Salzzulagen zur Diät chronisch Nierenkranker erniedrigen, durch Salzentziehung erhöhen. Im ersteren Fall erhöhte sich zugleich der Blutdruck, um nach Salzentziehung wieder abzusinken. Die Ansprechbarkeit der Nierenfunktion auf Salzzufuhr dauerte jedoch meistens bloß einige Monate, nach dieser Zeit progredierte die Azotämie unaufhaltsam bis zum Eintritt des Todes. LANDIS, ELSOM, BOTT und SHEELS erhoben ähnliche Beobachtungen bei 3 Fällen von chronischer Nephritis. Der Wert der „Urea clearance“ konnte durch Salzzulagen zur Diät auch bei konstanter Flüssigkeitszufuhr erhöht werden. Die durch Salzentziehung bedingte, wenn auch geringfügige Verschlechterung der Nierenfunktion von Patienten, die am Rande der Niereninsuffizienz angelangt sind, kann durch „kumulierende“ Wirkung zu früherem Auftreten der Urämie führen, als dies durch die Progression des anatomischen Prozesses allein der Fall wäre. Im Falle des chronisch nierenkranken Patienten von MORAWITZ und SCHLOSS, dessen Azotämie durch Salzzufuhr weitgehend gebessert wurde, der aber einige Monate später unter der Beobachtung von ERKLENTZ an wahrer Urämie starb, dürfte der erste urämische Schub gleichfalls durch Salzmangel früher heraufbeschwört worden sein, als dies durch anatomische Ursachen allein der Fall gewesen wäre. Bei bereits sehr vorgeschrittener Verödung der Niere durch chronisches Sictum spielt Salzmangel, wenn auch vorhanden, bloß eine geringe oder gar keine Rolle mehr (VOLHARD und BECHER, RUDOLF, ACHARD, KISS und KERPEL-FRONIUS u. a.). Bei chronischen Nephritiden kommen für Salztherapie demnach bloß solche Fälle in Betracht, bei denen der anatomische Prozeß noch nicht soweit vorgerückt ist, daß selbst die Beseitigung der durch Salzmangel superponierten Schädigung keine Erhöhung der globalen Leistungsfähigkeit der Nieren mehr bringen kann. Die Indikationsstellung der Salztherapie bei chronischer Nephritis mit besonderer Berücksichtigung des Kreislaufsystems ist von v. FARKAS präzisiert worden: Hervorgehoben wird, daß die salzarme Trockenkost im Verlaufe der chronischen Nephritis durch VOLHARD als eine Schonungstherapie des Kreislaufapparates, nicht der Nieren, eingeführt wurde.

Sobald diesen Kranken Urämie droht, muß diese Therapie durch eine andere ersetzt werden, die eine gesteigerte Ausscheidung der Schlacken bewirken soll. v. FARKAS rät zur Behandlung mit RINGERScher Lösung, wenn bei echter Urämie der Hochdruck nicht exzessiv, der R. N. unter 200 mg-% ist, die Nieren noch diuresefähig sind und Exsikkose besteht. Konzentrierte Salzlösungen sollen nur bei tiefer Hypochlorämie ohne Azidose gegeben werden. PETERS gibt im allgemeinen, unter Kontrolle des Kreislaufsystems, täglich 5—7 g Kochsalz. Die Salzzufuhr wirkt nach letzterem teils auch durch Erweckung des zur Sicherung der nötigen Harnmenge erforderlichen Durstgefühls. KALAIPOS verabreicht, wie v. FARKAS, physiologische Kochsalzlösung, als Kontraindikation für Salztherapie gilt das Bestehen von Ödemen und Dekompensation des Herzens. Aus obigen Ausführungen folgt, daß die Salzzufuhr bei chronischer Nephritis in jedem Fall individuell geregelt werden muß. Exsikkose, Azidose, Chloropenie, Alkalopenie, sowie das Verhalten des Kreislaufsystems, sind die Faktoren, die bei der Indikationsstellung zur Salztherapie und Wahl der idealen Lösung berücksichtigt werden müssen. Werden diese Faktoren richtig abgewogen, so kann der fatale Verlauf mitunter verzögert werden.

D. Salzverluste durch die Haut.

Hohe Außentemperatur verursacht durch übermäßiges Schwitzen Salzverluste, deren Größe jenen nach Durchfall und Erbrechen kaum nachsteht. WILBRAND konnte im Selbstversuch innerhalb von 40 Minuten, nach Exposition an Temperaturen zwischen 48—63° C, Salzverluste bis 3,86 g NaCl beobachten. Der Wasserverlust betrug während dieser Zeit 1,24 kg. Zu Ende dieses Versuchs trat Kollaps mit Verminderung der Blutplasmamenge und der Vermehrung des Plasmaeiweiß des Hämatokritwertes und des Hämoglobins ein. Es handelte sich hier nach WILBRAND um einen anhydrämischen Kollaps. Da die Körpertemperatur während des Versuches normal blieb, scheidet eine direkte Hitzeschädigung als Ursache aus. Die Größe des Cl-Verlustes durch Schwitzen illustrieren gut KESTNERS und BORCHARDT's Erfahrungen in den Tropen, wonach bei einer täglichen Kochsalzzufuhr von 16—18 g die Hälfte der Zufuhr cutan ausgeschieden wird.

Bei unter hoher Temperatur schwer arbeitenden Menschen treten zufolge der cutanen Salzverluste eigenartige Störungen, besonders auch kollapsartige Zustände auf. HALDANE, der bei Grubenarbeitern an einem Arbeitstage Gewichtsverluste bis 18 Pfund beobachtete, beschreibt die Entstehung der häufig auftretenden Muskelkrämpfe („miners cramp“, „heat cramp“) wie folgt: Der Minenarbeiter, der literweise eine etwa $\frac{1}{4}$ %ige Kochsalzlösung durch den Schweiß verliert, ersetzt durch Löschung seines Durstes bloß den erlittenen Wasserverlust, wodurch die osmotische Konzentration sinken muß. Die Disproportion zwischen Wasser und Salz kann infolge des Darniederliegens der Nierenfunktion nicht korrigiert werden. Es handelt sich hier um ein seltsames Nebeneinander von Exsikkose, Salzverlust und „Wasservergiftung“. Die Muskelkrämpfe sind ein Ausdruck dieser Störungen. Wasservergiftung, d. h. die erzwungene Zufuhr großer Mengen destillierten Wassers, führt zu gewaltiger Verdünnung der Elektrolytkonzentration im Blutserum und Geweben, diese ist mit Lähmungserscheinungen der Extremitäten, später tödlichem Koma verbunden (ROWNTREE, GÖMÖRI und MOLNAR u. a.).

Einen sehr interessanten Fall dieser Art beschreibt RASCHEWSKAJA bei einem Arbeiter, der während einer ganzen Nacht an dem Aushämmern glühenden Stahlblechs tätig war. Diese Arbeit beansprucht eine schwere physische Anstrengung unter fast unerträglicher Hitze. Der Mann trank während dieser anstrengenden Nacht etwa 12 Liter Wasser. Gegen 4 Uhr morgens überfielen ihn plötzlich starke Muskelkrämpfe, bald nachher wurde er im Shockzustande unter dem Bilde des Stadium asphykticum der Cholera in die Rettungsstation gebracht. Es bestand hochgradige Bluteindickung, die Körpertemperatur war subnormal. Der Patient erholte sich rasch nach Zufuhr von Salz. Der Mann vergaß am Tage des Unfalls seine sonst immer genommene Erfrischung, bestehend aus stark gesalzenem Fisch, zu sich zu nehmen.

Nach RASCHEWSKAJA ist zwischen Hitzschlag, d. h. dem Versagen der Wärmeregulation und den durch Salz- und Wasserverlusten verursachten Störungen streng zu unterscheiden. In letzterem Bilde treten die Gehirnerscheinungen eher zurück, Anhydrämie, Kollaps und Muskelkrämpfe dominieren das Bild.

TALBOTT und MICHELSEN beobachteten 5 ähnliche Fälle an Arbeitern, die an der Erbauung des Hoover-Damms in der Wüste des Colorado-Beckens tätig waren. Bluteindickung, mäßige Hyposalämie, Muskelkrämpfe und Kreislaufstörungen waren die beobachteten Hauptveränderungen. Man gewinnt den Eindruck, daß bei den beschriebenen Störungen die Bedingungen für die Entstehung abnormer Wasserverteilungen bzw. für Anhydrämie durch Störung der Wasserverteilung gegeben ist (s. S. 647). Die prophylaktische oder therapeutische Zufuhr von Salz erweist sich bei dieser Form des Salzverlustes von unbedingter Wirksamkeit.

E. Salzverschiebungen in Organismo.

Salzverarmung des Blutes kommt auch ohne Salzverluste nach außen vor, es handelt sich dann um das Ausströmen von Salz oder salzhaltiger Flüssigkeit aus dem Blute in die Körperhöhlen oder in die Gewebe.

1. Salzverschiebung durch Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen.

Der Ascites. MACH, MACH und SCICLONOFF konnten bei drei ödematösen Asciteskranken durch wiederholte Punktionen, trotz salzfreier Kost, über 100 g NaCl entziehen. Der Entziehung so hoher Salzengen folgend, die dem Gesamtsalzgehalte des Organismus gesunder Menschen nahe stehen, entwickelte sich bei diesen kein „Salzmangelsyndrom“. Das Ausbleiben der schweren Symptome wird dem Umstand zugeschrieben, daß die Cl-Verarmung langsam und ohne Exsikkose entstand, ferner auch das Serumchlor nicht unter 270 mg-% sank, während die der Chloropenie zugeschriebenen schweren Symptome bloß unterhalb dieser kritischen Cl-Konzentration erscheinen sollten. Das Nichterscheinen der Exsikkose nach Salzverlusten läßt auf eine starke hydropigene Tendenz bei diesen Patienten schließen, wodurch Konzentrationsverminderung des Salzes statt Verminderung des Wasserbestandes des Körpers, als Ausdruck einer Dissoziation des Salzhaushaltes vom Wasserhaushalte, eintritt. Da sich der Cl-Verlust auf einen sehr vergrößerten extracellulären Raum gleichmäßig verteilt, bleibt trotz hochgradig negativer Salzbilanz die Hypochlorämie mäßig. Zu ähnlichen Ergebnissen als MACH kam bereits früher THIERS; Azotämie erschien nicht bei der Hypochlorämie der Ascitiker.

Ein weiteres interessantes Beispiel der Cl-Abwanderung in die Gewebe bietet die *Pneumonie*, in deren Verlauf das Auftreten der Hypochlorämie seit Jahrzehnten bekannt ist. Ernste, auf Salzverschiebungen zurückzuführende Störungen sind bei Pneumonie nicht beschrieben worden, daher glauben wir der Kürze des Raumes wegen bei dieser Frage nicht weiter verweilen zu sollen.

2. Salzverschiebung im traumatischen Shock.

Nach ROBINEAU und LÉVY, CHABANIER und Mitarbeiter, LEGUEU, FEY und PALAZZOLI, FRANKE und LITZNER, SCHREUDER und BÄHR u. a. entsteht nach Operationen häufig mäßige Hypochlorämie. Der tiefste Cl-Wert wird gewöhnlich am 3.—4. Tage nach der Operation beobachtet. Mitunter tritt auch geringfügige Azotämie auf. Der Bilanzversuch läßt auf keine Cl-Verluste schließen, daher muß eine Cl-Abwanderung in die Gewebe angenommen werden. Muskeln von Kaninchen weisen nach Traumatisierung beträchtliche Cl-Vermehrungen auf (LEGUEU, FEY und PALAZZOLI); es handelt sich um das Einwandern von Cl' in das geschädigte Gebiet („une hémorrhagie des chlorures par les surfaces cruentées“). Das gelegentliche Auftreten der Azotämie steht für obige Autoren mit dieser Cl-Verschiebung in Zusammenhang. CHABANIER, LOBO-ONELL, CASTRO-GALHARDO und LELU bestätigten obige Befunde. Der Cl-Gehalt des traumatisierten Muskels kann das Dreifache des Normalwertes überschreiten. Das Na' verhält sich dem Cl' entsprechend. CAZZAMALI fand in der traumatisierten Extremität außer Cl-Vermehrung auch eine Wasseransammlung. Nach letzterem handelt es sich nicht um eine isolierte NaCl-Abwanderung, vielmehr um eine Anhäufung salzhaltiger Flüssigkeit im und um das traumatisierte Gewebe.

Die Hypochlorämie an sich ist nach CHABANIER an der Entstehung der postoperativen bzw. traumatischen Azotämie und des Kollapses nicht unmittelbar beteiligt, sondern die letzteren, sowohl wie die erstere entstehen gleichzeitig auf Einwirkung toxischer Substanzen. Zwischen Toxinen und dem Kochsalz werden Beziehungen im Sinne HADENS und ORRS (s. S. 654) angenommen: Trauma oder schwere Operation verursacht Eiweißzerfall, wodurch giftige Eiweißabbauprodukte entstehen. Der Gift herd im traumatisierten Gewebe zieht Cl an («... il y a un appel du chlor dans le tissu traumatisé»), letzteres neutralisiert die Eiweißgifte. Dieser entgiftende Prozeß kann durch Kochsalzzufuhr gefördert werden, demgemäß bewährt sich diese gut in der Behandlung und Prophylaxie des postoperativen Shocks und Azotämie. Toxine verursachen auch die funktionelle Nephritis bei solchen Zuständen. Die Gegenwart von Eiweißzerfallsprodukten nach Operationen verrät sich durch das Ansteigen des Nihtharnstoffanteils des Reststickstoffes.

Die Untersuchungen von BLALOCK, BEARD und JOHNSON werfen ein anderes Licht auf die Entstehung des traumatischen Spätshocks. Diese Autoren vergleichen den Effekt von Traumen und Verbrennungen auf den Kreislauf mit jenem dosierter Blutentziehungen. Der Traumatisierung einer Extremität folgend, entstand Schwellung des Bindegewebes in einem weiten Umkreis um den Ort der Kraftereinwirkung. 6 Stunden nach dem Trauma wurde das geschädigte wie auch das normale Bein amputiert und abgewogen. Das Gewicht des geschädigten Beines überstieg das Gewicht des Kontrollbeines um 5,2% des Körpergewichtes. Diese Mengenzunahme des traumatisierten Beines entsteht nach Ergebnis der chemischen Untersuchung durch Blut- und Blutplasma-

austritt aus den Capillaren in das Bindegewebe des geschädigten Bezirkes. Die Größe des auf dieser Weise ermittelten Blut- und Blutplasmaverlustes entspricht genau der Blutmenge, die durch Venenpunktion entzogen, zu Blutmengenverminderung, Blutdruckerniedrigung und Shock führte. Bei milderem Trauma spielt sich genau derselbe Prozeß ab, bloß tritt hier statt Blut Blutplasma aus dem Capillarbett, Shock tritt erst nach etwa 36 Stunden auf. Bei *Verbrennungen* konnten dieselben quantitativen Beziehungen zwischen Größe des Blutplasmaaustrittes aus dem Capillarbett und Shockentstehung festgestellt werden. Allerdings kann hier im späteren Stadium auch die Wirkung von Eiweißgiften nicht in Abrede gestellt werden. Plasmaaustritt aus den Capillaren dürfte vereint mit Wasserverlust durch gesteigerte Magensekretion für die Entstehung des Histaminshocks verantwortlich sein (ATCHLEY, BLALOCK und Mitarbeiter).

Der Austritt von Blutplasma erklärt ungezwungen die Entstehung der Cl- Vermehrung im traumatisierten Muskel. Der Cl-Gehalt des letzteren ist bekanntlich sehr niedrig (60—80 mg-%), durch Plasmaaustritt werden die Muskelinterstitien mit einer NaCl-reichen Flüssigkeit, deren Cl-Gehalt 370 mg-% beträgt, erfüllt, der Cl-Gehalt des geschädigten Muskels muß sich daher, bei gleichzeitigem Anstieg des Wassergehaltes, vervielfachen.

Die oben entwickelte Auffassung der Dinge erklärt nicht nur die mitunter guten Erfolge der Zufuhr konzentrierter Kochsalzlösung im traumatischen Shock, sondern auch deren Versager. Bei krankhafter Durchlässigkeit der Capillaren ist es keineswegs verwunderlich, wenn zugeführte Lösungen die Blutbahn wieder leicht verlassen und der Shockzustand trotz Kochsalz oder Blutzufuhr nicht behoben werden kann.

V. Gemeinsame Symptomatologie der verschiedenen Salzmangeltypen.

Aus den Ausführungen des Abschnitt IV läßt sich eine Anzahl von Symptomen herauschälen, die allen Typen des Salzverlustes gemeinsam sind. Da diese Symptome demzufolge als pathognomonisch für erlittene Salzverluste schlechthin angesehen werden dürfen, lohnt es sich, sie nachstehend kurz zusammenzufassen.

A. Blutechemische Veränderungen.

Im vorangehenden Kapitel wurde die Variabilität der mit Salzverlusten verknüpften blutechemischen Veränderungen hervorgehoben. Besonders betont wurde auch die weite Schwankungsbreite des Serumchlors zur Zeit des Erscheinens des schweren „Salzmangelsyndroms“. Die Entstehung der variablen blutechemischen Veränderungen ist immer die Konsequenz des individuell verschieden starken Hervortretens folgender Faktoren:

1. Absolute Größe des Cl- und Na'-Verlustes. 2. Relation von Na'-Verlust

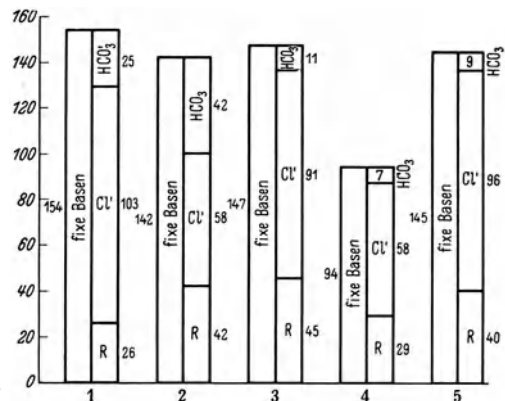


Abb. 3. 1. Die normale Ionenbilanz, 2. „gastrisches“, 3. „enterales“, 5. „renales“ Salzmangelbild; 4. Verdeutlicht die Serumkonzentration der Elektrolyten aus 3 auf normalem Blutwassergehalte umgerechnet (vgl. S. 677). R Anionenrest.

zum Cl⁻-Verlust. 3. Genauigkeit der Anpassung des Wasserbestandes des Körpers an die Größe des erlittenen Salz(Basen)-Verlustes. 4. Retention von stickstoffhaltigen Körpern und organischen Säuren.

Die bei verschiedenen Formen von Salzverlusten anzutreffenden markantesten blutchemischen Veränderungen sind in Abb. 3 veranschaulicht.

B. Klinische Symptome.

1. Allgemeinbild. Bei allen Typen erschöpfenden Salzverlustes entwickeln sich als Ausdruck der „Dekomensation des Salzhaushaltes“ ähnliche klinische Symptome. Der Allgemeinzustand erweckt den Eindruck einer *schweren Krankheit*; *Schwäche*, *Apathie*, mitunter *Erregungszustände*, auch *Koma* dominieren das klinische Bild. Besonders eindrucksvoll sind die *Exsikkationssymptome*. Diese sind: Die Verminderung des Körpergewichtes, die welke, schlaffe Haut, die tiefliegenden halonierten Augen, die trockene Zunge. Viele Autoren betrachten auch die *Störungen des Kreislaufs*, die gesondert besprochen werden sollen, als eine Folge des Wasserverlustes. *Oligurie* ist ein häufiges, jedoch kein konstantes Symptom. Zuführtes Wasser wird im Salz-mangelzustand infolge Schädigung der Wasserbindung (s. S. 646) trotz der bestehenden Exsikkose schlecht retiniert, demzufolge können bei reichlicher Wasserezufuhr normale Harnmengen ausgeschieden werden. *Normale Harnmengen schließen daher das Bestehen der Exsikkose nicht aus*. Dasselbe kann mit Rücksicht auf etwaige Wasserverschiebungen auch über die Größe des Körpergewichtsverlustes gesagt werden, indem *Anhydrämie* auch bei *geringem Gewichtsverlust* vorkommen kann (s. S. 649). Typisch für den schweren Salz-mangelzustand ist das Erscheinen von Nierenstörungen, die zusammenhängend besprochen werden sollen. *Erbrechen* ist nicht bloß die häufigste Entstehungsursache des Salz-mangels, sondern kann auch ein Symptom, eine Folgeerscheinung des Salz-mangelzustandes sein. In dieser Weise entsteht nach BLUM, RUDOLF, VAN CAULAERT, CHABANIER, MEYER u. a. ein folgenschwerer *Circulus vitiosus* der durch Salzzufuhr durchbrochen werden kann. Die *Atmung* verändert sich in einer der jeweiligen Blutreaktion entsprechender Richtung. Seltener Symptome sind die *Muskelkrämpfe*, deren Auftreten fast bei allen Salz-mangeltypen, besonders aber bei Cholera und cutanen Salzverlusten beschrieben wurde. *Tetanie* kommt scheinbar bloß bei „gastrisch“ entstandenem Salz-mangel vor, die Zusammenhänge zwischen Auftreten dieser und der Hypochlorämie bzw. Alkalose sind noch nicht ganz geklärt (Lit. bei STRAUSS). Bezüglich der unmittelbaren Entstehungsursache des schweren Salz-mangelbildes herrschen verschiedene Meinungen. Als solche wird in der europäischen Literatur vielfach die Konzentrationserniedrigung des Chlors, in der amerikanischen eher die totale Größe des Basenverlustes und die damit verknüpfte Anhydrämie betrachtet.

2. Die Kreislaufstörung. LIEBERMEISTER schildert in NOTHNAGELs klassischem Handbuch die Kreislaufstörung wie folgt:

„... die Eindickung des Blutes hat weiter zur Folge eine Erschwerung der Bewegung des Blutes in den Gefäßen und damit allgemeine Abnahme der Zirkulation und diese ist wiederum beteiligt bei der Entstehung der Cyanose, bei der Abnahme der Temperatur der peripherischen Körperteile, bei der mangelhaften Ernährung der Gewebe und der Abnahme der Sekretionen. Im asphyktischen Stadium ist eine ausgiebige Blutentziehung oft nur schwer auszuführen ... wir werden deshalb die Choleranephritis anzusehen haben

als Folge der schweren Zirkulationsstörung in den Nieren die einerseits vom Wasserverlust und der Bluteindickung und andererseits von der Herzschwäche abhängig ist ... die Erscheinungen, die wir vom Wassermangel ableiten, sind nicht etwa der asiatischen Cholera eigentümlich, sondern kommen bei allen anderen Zuständen vor, bei denen eine ebenso bedeutende Wasserverarmung des Körpers stattfindet (Cholera nostras, narbige Pylorusstenose).“

Moderne Arbeiten bestätigen mittels quantitativen Methoden Wort für Wort die Auffassung LIEBERMEISTERS. Die hämodynamischen Störungen, die im Salzmangelzustande beobachtet werden, sind die folgenden: Abnahme der Blutmenge, Erniedrigung des Blutdrucks, Erhöhung der Viscosität, Verlangsamung des Kreislaufs. Treten diese Veränderungen intensiv hervor, so entsteht das Bild des Kreislaufshocks.

Die Abnahme der Blutmenge, besonders der Plasmamenge ist bei hohem Darmverschluß (BOTTIN), Cholera (ROGERS), bei Säuglingstoxikose (UTHEIM, DARROW und BUCKMAN, HAMILTON, KAJDI und MEEKER, SECKEL), bei diabetischem Koma (EPPINGER und SCHÜRMEYER, HORWITZ, CHANG, HARROP und SHAUB), bei Nebenniereninsuffizienz (HARROP und Mitarbeiter, SWINGLE und Mitarbeiter), bei chronischer Nephritis (PETERS), bei cutanen Salzverlusten (WILBRANDT, RASCHEWSKAJA), bei Verbrennungen und nach Traumen (BLALOCK und Mitarbeiter) beschrieben worden. Außer obigen direkten Bestimmungen läßt auf Verminderung der Plasmamenge auch die in diesem Stadium fast immer gefundene Erhöhung der *Plasmaproteinkonzentration*, wie auch die Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, des Hämoglobins und Hämatokritwertes schließen. Letztere Methoden erweisen sich aber mitunter als unverläßlich. Bei unterernährten, kachektischen Menschen ist die Proteinkonzentration des Serums niedrig (PETERS). Bei solchen Individuen spricht folglich ein scheinbar normaler Proteinwert nicht gegen Bluteindickung. In gleicher Weise kann normale Blutkörperchenzahl bei Anämischen normalen Blutwassergehalt vortäuschen. Verliert das Blut nicht nur Plasmawasser, sondern auch Plasma (Eiweiß), wie dies mitunter bei Säuglingstoxikose (DARROW und BUCKMAN, SECKEL), Diabetes (PETERS) und traumatischem Shock der Fall ist, so ergibt die direkte Bestimmung der Plasmamenge niedrigere Werte, als aus der kaum erhöhten Serumproteinkonzentration vermutet werden könnte.

Die Erniedrigung des Blutdrucks scheint mit der Verminderung der Plasmamenge Hand in Hand zu gehen, Werte von 60—70 Hg-mm für den Maximaldruck sind keine Seltenheiten, der Blutdruck ist mitunter unmeßbar. Niedrigen Blutdruck fanden bei Brechzuständen ROWNTREE, BOTTIN, SÜLLE, RACHMILEWITZ, BORST, GÖMÖRI u. v. a. Bei Gastroenteritiden hoben wir die Häufigkeit hochgradiger Blutdruckerniedrigung bereits hervor (s. S. 670). Soweit Untersuchungen vorliegen, ist dies auch bei Toxikose der Fall (MARRIOTT, TRUMPP). Bei akuter Nephritis kann infolge des profusen Erbrechens die sonst charakteristische Erhöhung des Blutdruckes nicht in Erscheinung treten, mitunter kommt es zu einer Erniedrigung desselben (BLUM und VAN CAULAERT, CHABANIER, LOBO-ONELL, LIEUTAUD und LELU). Auch bei chronischer Nephritis mag der erhöhte Blutdruck „dekapitiert“ werden (BLUM). Sehr schön tritt diese Blutdruckwirkung des Salz mangels im gut beobachteten Fall von MORAWITZ und SCHLOSS hervor. Es erübrigt sich hier auf die bekannte Hypotension komatöser Diabetiker und Addisonkranker näher einzugehen. Nach Epinephrek-

tomie ist die Erniedrigung des Blutdruckes eins der wichtigsten Symptome des eintretenden Insuffizienzstadiums (SWINGLE und Mitarbeiter).

Die Erniedrigung des Blutdruckes ist zweifellos ein sehr häufiges, jedoch scheinbar kein konstantes Symptom der Dekompensation des Salzhaushaltes. Blutdruckerhöhung dürfte im Salzangelzustande außer bei Sublimatvergiftung so gut wie nie vorkommen.

Eine Erhöhung der Viscosität des Blutes und Blutplasmas wurde bei hohem Darmverschluß (HADEN und ORR, HÄBLER), bei Säuglingstoxikose (SURÁNYI und SONNAUER), bei Entwässerung durch Dextrose (KEITH) beschrieben.

Leider stehen viel zu wenig Daten über die Beeinflussung der *Blutumschlagszeit* im anhydrämischen Salzangelzustand zur Verfügung. Bei Säuglingstoxikose fand diese *Utheim* in den Extremitäten auf $\frac{1}{10}$! des Normalwertes herabgesunken. HADEN und ORR beschrieben eine erhebliche Verminderung der O₂-Sättigung des Blutes bei hohem Darmverschluß. Die erhöhte Desoxydation in den Capillaren soll mit der Verlangsamung des Kreislaufes zusammenhängen. Auch bei Entwässerung durch Dextrose erhob Keith denselben Befund. Die einfache klinische Beobachtung solcher Patienten läßt gleichfalls auf Verlangsamung des Kreislaufes schließen; die kühlen Extremitäten, die Cyanose der Lippen, die Schwierigkeit einer ausgiebigen Blutentziehung (LIEBERMEISTER, BORST, SWINGLE, GILMAN u. a.) wären in diesem Zusammenhange zu nennen. SECKEL nimmt an, daß bei Säuglingstoxikose die Kollapsblutmenge und Bluteindickung vereint mit der Viscositätszunahme zur Verlängerung der Blutumschlagszeit führen. Konsekutive Abnahme des Minuten- und Schlagvolumens ergibt ungenügende Füllung des Herzens, wodurch das seit CZERNY bekannte „kleine Herz“ bei Toxikose entsteht.

Sehr interessant ist die Beobachtung BOTTINS, wonach die *Resorption subcutan gegebener Lösungen* im Salzangelzustande verlangsamt ist. Wird einem Tiere im bereits voll ausgebildeten Salzangelzustand infolge hohen Darmverschlusses eine tödliche Dosis Strychnin subcutan verabreicht, so erliegt dieses Tier der Vergiftung erst nach viel längerer Zeit als das Kontrolltier.

Entstehung der Kreislaufsymptome. Die Entstehung der Kreislaufsymptome wird von manchen Autoren auf die Hypochlorämie, von anderen auf die Wirkung toxischer Körper, von den meisten auf Anhydrämie zurückgeführt. Die Hypochlorämie als solche deprimiert nach AMBARD die Aktivität aller Hirnzentren, auch der niedrige Blutdruck entsteht daher zentral. Dieser Ansicht widerspricht unseres Erachtens die Tatsache, daß Blutdruckverminderung bei allen Salzangelformen, folglich bei sehr variablen Cl-Konzentrationen in Erscheinung tritt.

ATCHLEY unterscheidet zwei Formen des „Medical shocks“. Für beide ist eine *akute Disparität zwischen Blutmenge und Fassungsraum des Gefäßsystems charakteristisch*. Im Falle von Giftwirkungen entsteht die Disparität durch plötzliche Vergrößerung des Capillarbettes (Vasomotorenlähmung), während bei Blut bzw. Blutwasserverlust sich der Inhalt des Vascularraumes verkleinert.

Bei den meisten Formen des Salzangelzustandes sind beide *Möglichkeiten der Shockentstehung* gegeben. Salzangel propft sich häufig auf Grundkrankheiten auf, in deren Verlauf die Bildung shockerzeugender Toxine, besonders bakterieller Herkunft gegeben ist (Darmverschluß, Säuglingstoxikose, infektiöse Durchfälle usw.). SCHIFF sowie SCHIFF, ELIASBERG und MAZZEO heben

hervor, daß Shockzustand bei anhydrämischen Tieren sehr leicht herbeizuführen ist und immer einen schweren Verlauf nimmt. Leicht tritt Shock und Blutdruckerniedrigung bei anhydrämischen Tieren nach Einverleibung von Bakterienendotoxinen (CHASSEL und ROSENBAUM) auf.

Schwerste Kreislaufstörungen können aber auch ohne jegliche Beteiligung von Giften, allein durch Salzmangel und konsekutive Anhydrämie auftreten. MELLINGHOFF und HEUSCHERT entzogen kreislaufgesunden Menschen mittels der Verweilsonde 20—30 g Kochsalz. Der Salzentziehung folgte eine Blutmengensenkung von 15,8%. Die Autoren heben die eminente Wichtigkeit der Blutmengensenkung für die Entstehung der Kreislaufstörungen mit folgenden Worten vor:

„Die vorgelegten Untersuchungen zeigen eindrucksvoll die starke Rückwirkung von Magensaftverlust auf den Kreislauf. Diese Tatsache ist nosographisch wichtig beim Zustandsbild nach gehäuften Erbrechen. Dabei geht oft ein Vielfaches von Magensaft verloren im Vergleich zu den geschilderten dosierten Entziehungen. Eine wesentliche Ursache des oft sehr beträchtlichen Kreislaufkollapses dieser Patienten ist ohne Zweifel eine starke sekundäre Blutmengensenkung.“

Durch einfache „peritoneale“ Salzentziehung konnten gleichfalls alle Kreislaufsymptome des schwersten Salzmangelzustandes reproduziert werden (GILMAN, s. S. 673). Diese Experimente bestätigen die Auffassung einer Reihe von Autoren (LIEBERMEISTER, ROSEMAN, HARTWELL und HOGHET, MARIOTT, BESSAU, GAMBLE, ATCHLEY, PETERS, HARTMANN, DARROW, LOEB, SWINGLE, KERPEL-FRONTUS, GÖMÖRI, MELLINGHOFF u. a.), wonach die shockähnliche Kreislaufstörung im Salzmangelzustand der Hauptsache nach Folge der Anhydrämie ist. *Der fast unzertrennliche Zusammenhang dieser mit dem Salzmangel* wurde bereits ausführlich besprochen (s. S. 649).

VI. Die Pathogenese der chloropriven Azotämie.

Eines der wichtigsten Zeichen der Dekompensation des Salzhaushaltes ist das Auftreten von Azotämie. Zur Klärung des Wesens der chloropriven Azotämie wird sich am besten die ätiologische Betrachtungsweise eignen. Man dachte sich die Entstehung der Azotämie nach Salzverlusten durch folgende Theorien erklären zu können:

1. Azotämie durch anatomische Nierenschädigung. — 2. Azotämie durch vermehrten Eiweißzerfall. — 3. Azotämie durch Verminderung der osmotischen Konzentration der Körpersäfte. — 4. Azotämie durch funktionelle Nierensstörung als Folge der Hypochlorämie. — 5. Azotämie durch Anhydrämie.

1. Azotämie durch anatomische Nierenschädigung. Bei sechs tödlichen Fällen von hohem Darmverschluß fanden BROWN, EUSTERMAN, HARTMANN und ROWNTREE histologische Nierenveränderungen. Die Epithelien der Tubuli waren degeneriert, im Lumen und Epithel letzterer war Kalkanhäufung nachweisbar. Ursache dieser Veränderungen sollten die Ileusgifte selbst sein. ZEMAN, FRIEDMAN und MANN fanden in 4 ähnlichen Fällen ein gleiches, der Sublimatiere überraschend ähnliches Bild. Durchaus entsprechende Nierenveränderungen konnten von obigen Autoren experimentell reproduziert werden. Verkalkung und Nekrose des tubulären Epithels wurde bei Katzen bereits 48 Stunden nach Unterbindung des Pylorus nachgewiesen. Über die nekrotischen Nierenveränderungen des von TSCHILOW veröffentlichten ähnlichen Falles äußert

sich FAHR in folgenden Worten: „...daß es bei einer so schweren, zum Untergang der Hauptstücke führenden Nephrose zu einem Koma kommen kann, scheint mir begreiflich“. Auf Grund einschlägiger Beobachtungen ist GSELL der Meinung, daß zunächst durch Salzangel eine funktionelle Azotämie entsteht, bei anhaltendem Cl-Verlust und Stickstoffretention tritt sekundär zur funktionellen Nierenstörung noch eine toxische Schädigung des tubulären Nierenapparates hinzu. Ist auch Alkalose vorhanden, so kommt es zu Kalkausfällung im nekrotischen Gewebe. ROHLAND betrachtet die von ihm in 6 Fällen gefundenen, der Sublimatnekrose ähnlichen Nierenveränderungen, als wesentliche Mitursachen der im hypochlorämischen Koma gefundenen Azotämie. Die unmittelbare Ursache der anatomischen Veränderungen wäre die Hypochlorämie, indem angenommen wird, daß das veränderte Ionenmilieu die Nierenzellen schädigt. Es handelt sich um schwere Nierenveränderungen, um eine förmliche Obturation der Harnkanälchen durch desquamierte, nekrotische, schnell verkalkende Epithelien. Diese Kalkausfällung, schreibt Rohland, kommt nicht bloß bei Pylorusverschluß oder schwerem Durchfall Erwachsener vor, sondern, wie die Befunde GLASERFELDS zeigen, auch sehr häufig bei an Darmkatarrh gestorbenen Säuglingen. Nach ROHLAND darf von der pathogenetischen Einheit „*hypochlorämische Nephrose*“ gesprochen werden.

Bei Sektionen azotämischer Fälle von Säuglingstoxikose findet man häufig, wenn auch nicht immer anatomische Nierenveränderungen. SCHLOSS fand unter 9 solchen Fällen 2mal Kalknekrose und hebt die Ähnlichkeit des Befundes mit dem Bilde der Sublimatniere vor. Für diese 2 Fälle erwägt SCHLOSS die Möglichkeit einer durch obige Veränderungen herbeigeführten Niereninsuffizienz. In 4 weiteren Fällen bestanden bloß parenchymatöse Veränderungen mäßigen Grades, in 3 Fällen wurde trotz Azotämie keine Nierenläsion gefunden. Kalkdeposition in den Tubuli von Säuglingen fanden LIGHTWOOD in 6 Fällen, BUTLER, WILSON und FARBER in 4 Fällen. In letzteren Fällen bestand interessanterweise keine Hypo-, sondern Hyperchlorämie (s. S. 665).

Den eben beschriebenen Fällen, in denen die Entstehung der Azotämie nach Salzverlust durch schwere anatomische Nierenveränderungen scheinbar erklärt werden kann, stehen andere gegenüber, in denen keine oder bloß geringfügige histologische Nierenveränderungen gefunden wurden.

Über *negativen histologischen Nierenbefund* bei Azotämie infolge hohen Darmverschlusses berichten MCQUARRIE und WHIPPLE, COOKE, RODENBAUGH und WHIPPLE, HADEN und ORR, BLUM, BINET, MAYER. Geringfügige Veränderungen im Sinne der Kalkablagerung beschreiben bei Salzangel durch Duodenalstenose PORGES, BORST, HOFF.

Bei infolge Durchfalls entstandener hoher Azotämie fanden LEMIERRE, DESCHAMP und BERNARD gar keine Nierenveränderungen, BORST bloß leichte Verfettung einiger Tubuli, NOBÉCOURT, BIDOT und MAILLET bei Säuglingsdurchfällen keine, SCHLOSS bloß in einigen Fällen Nierenveränderungen. An Hand der Journale der Baseler Klinik berichtet JUNG über etwa 40 azotämische Fälle, die wahrscheinlich mit Salzangel genetisch verknüpft waren, Anhaltspunkte für anatomische Nierenveränderungen ergaben sich nicht.

Gegen die Häufigkeit anatomischer Nierenveränderungen bei chloropriver Azotämie sprechen auch die durch Salztherapie schlagartig geheilten Fälle;

die rasch erfolgte Genesung läßt sich kaum mit dem Bestehen ernster anatomischer Veränderungen vereinbaren.

Es kommen demnach Fälle von chloropriver Azotämie mit und ohne anatomischen Nierenveränderungen vor. Der in diesen divergenten Befunden liegende Widerspruch wird durch die Auffassung GSELLS und ROHLANDS glücklich überbrückt. Durch Salzmangel entsteht zunächst eine funktionelle Nierenstörung, wird diese nicht zur Zeit behoben, so entsteht sekundär eine irreversible, der Salztherapie trotztende, durch anatomische Veränderungen herbeigeführte, wahre Niereninsuffizienz. Das Auftreten der letzteren mag vielleicht auch manche Versager der Salztherapie erklären. Welche nun die Noxe ist, die aus dem Mosaik der vorliegenden funktionellen Störungen (Hypochlorämie, Alkalose, Exsikkose, Kreislaufstörung, Azotämie) die anatomische Schädigung der Nieren herbeiführt, bleibt unseres Erachtens eine offene Frage.

2. Azotämie durch vermehrten Eiweißzerfall. MCQUARRIE und WHIPPLE, HADEN und ORR stellten bei experimentellem hohem Darmverschluß negative Stickstoffbilanzen fest. Die Entstehung letzterer führen die genannten Autoren auf die Wirkung von Darmgiften zurück. Nach HADEN und ORR erscheint der vermehrte Eiweißzerfall erst als das Cl des Körpers im Kampfe gegen die Toxine bereits größtenteils verbraucht ist, immer trifft man daher zur Zeit als der toxische Eiweißzerfall einsetzt, Hypochlorämie schon vor (vgl. S. 654). CHABANIER und NONNENBRUCH teilen noch heute diese Auffassung; letzterer nennt das Blutchlor eine „Bremse“ die den Eiweißzerfall aufhält. GLASS fand bei experimenteller fortgesetzter Entziehung von Magensaft gleichfalls stark vermehrten Eiweißzerfall. Nach erfolgreicher Bekämpfung der Salzmangelazotämie durch Salztherapie werden stets hohe Stickstoffmengen ausgeschieden. Diese Tatsache wird als Beweis eines vermehrten Eiweißzerfalls bei Salzmangel dahingestellt. So z. B. im Falle P. MEYERS, wo bei einer fast eiweißfreien Diät innerhalb von 3 Tagen 46,6 g Stickstoff ausgeschieden wurde, während der R.N. im Blute von 163 mg-% auf 31 mg-% sank. Der RN. oder zumindest dessen Harnstoffanteil verteilt sich bekanntlich annähernd gleichmäßig auf das Wasser des Blutes und der Gewebe (MARSHALL und DAVIS, BECHER, PETERS und VAN SLYKE). Setzen wir den Fall, daß die schlechternährte Patientin MEYERS 50 kg wog, bei einem 70%igen Wassergehalt kann der Wasserbestand ihres Körpers auf 35 Liter geschätzt werden, sinkt nun die R.N.-Konzentration in dieser Wassermenge, wie im Blute von 163 mg-% auf 31 mg-%, so müssen 46,2 g Stickstoff ausgeschwemmt werden. Mit Recht denkt daher MEYER, daß es sich hier um vermehrten Gewebstickstoff handelt. Welcher Teil dieser großen Stickstoffmengen aus Eiweißzerfall, welcher bloß aus einfacher Retention herrührt, kann unseres Erachtens aus diesen Daten nicht entschieden werden. Wäre nämlich die Stickstoffanhäufung sogar in ihrer Gänze durch Retention herbeigeführt, so würde nach Lösung der Nierensperre genau dieselbe Stickstoffmenge ausgeschwemmt worden sein. Ebenso wenig kann im Falle von MORAWITZ und SCHLOSS die hohe Stickstoffausschwemmung als Beweis eines vermehrten Eiweißzerfalls dienen und somit darf auch die Genese der Azotämie nicht auf diesen allein zurückgeführt werden. Für die Feststellung eines vermehrten Eiweißzerfalls könnten bloß solche negative Stickstoffbilanzen verwertet werden, in deren Verlauf der R.N. des Blutes konstant bleibt bzw. wenn dessen Veränderungen rechnerisch bei Aufstellung der N-Bilanz in Betracht gezogen wären.

Daß vermehrter Eiweißzerfall im Salz-mangelzustande stattfindet, kann auf Grund der Stickstoffbilanzen in Tierexperimenten nicht bezweifelt werden. Bloß kann dieser *allein* nicht die Anhäufung der großen Stickstoffmengen, die nach Salzzufuhr ausgeschieden werden, bedingen.

Wie entsteht der vermehrte Eiweißzerfall? HADEN und ORR, MORAWITZ und SCHLOSS, CHABANIER, GLASS, MICHELSEN, NONNENBRUCH, BAUER u. a. sind der Meinung, daß der Salzverlust bzw. die Hypochlorämie unmittelbar oder durch Wegfall der „bremsenden“ Wirkung des Chlors auf toxische Körper, zu Eiweißzerfall führen. Außer dieser Möglichkeit muß aber noch mit anderen Faktoren gerechnet werden, die bei fast allen Formen des Salz-mangels mit im Spiele sein können. Wir denken hier an die Rolle von Durst und Hunger. Auf letzteren Faktor erübrigt es sich hier ausführlich einzugehen.

Über den Einfluß des Durstens auf den Eiweißstoffwechsel sind seltsamerweise die Akten noch nicht abgeschlossen. Ältere Autoren (Literatur bei SCHIFF) nehmen an, daß Durst zu vermehrtem Eiweißzerfall führt.

So fand STRAUB 1899 in mustergültigen Bilanzversuchen folgende Beziehungen zwischen Wassermangel und Stickstoffwechsel: Wird einem Hunde bloß frisches Fleisch, ohne Wasser, zugeführt, so verabreicht man eigentlich eine etwa 3%ige Stickstofflösung. Dieses Wasser reicht so für die extrarenalen Ausgaben, wie auch für die Ausscheidung von Schlacken aus. Gibt man aber dieselbe Eiweißmenge statt in Form frischen Fleisches, getrocknet, in Pulverform, so reißen die Metabolyten bei ihrer Ausscheidung bereits Körperwasser mit, nun stellt sich Eiweißzerfall ein. Nach STRAUB kann man daher „... von einem Durstzustand nur sprechen, wenn ein Tier weniger Wasser einführt, als zur Ausfuhr der Zersetzungs- und Ausscheidungsprodukte durch den Harn und zum Ersatz des durch Haut und Lunge abgedunsteten Wassers nötig ist“.

Bei Entwässerung durch konzentrierte Dextroselösung berichten MCKAY und MCKAY gleichfalls über immer größer werdenden Eiweißzerfall. KERPEL-FRONIUS schildert die Entstehung der seit BANG bekannten Durstazotämie und die Entstehung des vermehrten Eiweißzerfalls in folgender Weise: Bei durstenden Kaninchen, die zu gleicher Zeit hungern, wird durch Abbrennung von Muskelsubstanz auf je 3—3,5 g Stickstoff etwa 100 g aus Fleisch und Fettverbrennung stammendes präformiertes und Oxydationswasser frei. Ein erheblicher Teil dieses endogenen Wassers wird zur Deckung extrarenaler Ausgaben beschlagnahmt, es bleibt unter solchen Umständen bloß so wenig aus dem Stoffwechsel frei werdendes Wasser übrig, daß die Schlacken bloß in jenem Falle völlig eliminiert werden könnten, wenn die Nieren eine 10—12%ige Stickstofflösung bilden könnten. Die maximale Stickstoffkonzentration des Kaninchenharnes erreicht aber kaum 3,5%. Daher wurde einerseits Körperwasser über die Menge des aus Gewebszerfall frei werdenden Wassers mitgerissen, andererseits wurde ein Teil der Schlacken retiniert. Die *Durstazotämie* entstand bei *erhaltener Konzentrierfähigkeit der Nieren* infolge von Eiweißzerfall und gleichzeitiger Limitiertheit der Wasserdiurese. Der scheinbare Widerspruch der Ergebnisse von STRAUB und KERPEL-FRONIUS löst sich auf, wenn man die Verschiedenheit 1. der Versuchstiere, 2. der Versuchsanordnung in Betracht zieht. Ad 1. ist zu bemerken, daß der Hund nach AMBARD eine fast doppelt so große Stickstoffkonzentrationsfähigkeit besitzt als das Kaninchen, folglich kann der Hund eine gleich große N-Menge in fast halb so großer Wassermenge ausscheiden als das Kaninchen. Ad 2. Die Menge des verfütterten rohen Fleisches bei STRAUB übersteigt pro Kilogramm Tier bedeutend, die bei den hungernden Tieren KERPEL-FRONIUS eingeschmolzene Fleischmenge. Da es sich in beiden Fällen um eine etwa 3%ige N-Lösung handelte (s. oben) war auch die zu Verfügung stehende Wassermenge bei den Kaninchen eine pro Kilogramm Körpergewicht viel geringere. Durch die extrarenale Wasserabgabe, die nicht unter ein Minimum sinken kann, wird der Stickstofflösung beim Kaninchen eine weit größere Wassermenge entzogen als dem Hunde: Den Nieren wird also letzten Endes im Kaninchenversuche eine weit konzentriertere N-Lösung zugeführt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von STRAUB fand FRANKENTHAL trotz ähnlicher Versuchsanordnung keinen vermehrten Eiweißzerfall. Letztere Ver-

suche und eine eigene Beobachtung NONNENBRUCHS „lassen neuerdings zweifelhaft erscheinen ob Durst einen Mehrzerfall von Eiweiß nach sich zieht oder nicht“ (NONNENBRUCH).

Die Ursache der sich widersprechenden Versuchsergebnisse finden wir darin, daß STRAUB seinem Dursthunde eine 3mal so hoch konzentrierte Stickstofflösung zuführte als FRANKENTHAL. Die ungleich größere renale Überlastung in ersterem Versuch läßt wohl annehmen, daß hier ein schwerer Durstzustand eingetreten ist wie in letzterem.

Auch bei Darmverschluß bzw. unstillbarem Erbrechen besteht ein verschärfter Durstzustand, da hier außer der Ausschaltung der Wasserzufuhr noch gewaltige Wasserverluste durch Erbrechen entstehen. GÖMÖRI und PODHRADSKY fanden bei Katzen nach Unterbindung des Pylorus einen größeren Eiweißzerfall als bei nur durstenden und hungernden Kontrolltieren. Dieser Eiweißmehrerfall bei Pylorusstenose konnte aber durch Ersatz des verlorenen Salzes ohne gleichzeitige Wasserzufuhr bloß mäßig verringert werden. Die Demineralisation scheint daher nicht der wichtigste Faktor in Entstehung des Eiweißzerfalls zu sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im schweren Salzmangelzustand ein vermehrter Eiweißzerfall stattfindet, in dessen Entstehung Durst, Salzmangel und Hunger die wichtigsten Faktoren zu sein scheinen.

3. Azotämie durch Verminderung der osmotischen Konzentration. Nachdem HADEN und ORR das Auftreten der Azotämie mit der Hypochlorämie in ursächlichem Zusammenhang brachten, entwickelten sich alsbald verschiedene Theorien über das Wesen dieses Zusammenhanges. HARTMANN und Mitarbeiter stellten ausgehend von Untersuchungen beim Pylorusspasmus des Säuglings ihre Theorie auf. Die bei Pylorusspasmus gefundenen chemischen Veränderungen erklären sich ungezwungen durch progressiven Verlust von Magensaft. Toxinwirkung kommt hier nicht in Frage. Nun wird der Verlust von Cl' durch HCO'_3 kompensiert, der Verlust von Neutralchlorid müßte aber zur Verminderung der osmotischen Konzentration führen, wenn zu gleicher Zeit der Harnstoffgehalt des Blutes sich nicht erhöhen würde. Bei Säuglingen mit Pylorusspasmus wurde die osmotische Konzentration des Blutes aus der Summe aller Anionen (die jener der Basen gleich sein muß, s. S. 638), sowie dem Harnstoff berechnet. Direkt bestimmt wurden jedoch bloß Cl' und HCO'_3 , während die Summe der übrigen Anione (organische Säuren, Phosphate, Sulphate, Eiweiß) in der Annahme, daß diese bei Pylorusverschluß nicht stark variieren, als eine konstante Zahl in Rechnung gestellt wurde. Es ergab sich aus dieser Berechnung, daß die gesamte osmotische Konzentration infolge der Anhäufung von Harnstoff, selbst im Falle tiefer Hypochlorämie unverändert bleibt. An Hand von späteren Arbeiten wurde aber alsbald nachgewiesen, daß dieser nicht direkt ermittelte, als konstant angenommene Anionenrest sich im Verlaufe der Pylorusstenose stark vermehrt (s. S. 656), folglich lag die wahre osmotische Konzentration in HARTMANN'S Fällen höher als die berechnete.

Die Beziehungen zwischen Hypochlorämie und Azotämie versuchte BLUM 1928 in ganz ähnlicher Weise zu erklären. Letzterer beobachtete nach *Abklingen* des diabetischen Komas mitunter Harnstoffhöhung, die sowohl durch NaCl -, als wenn auch etwas langsamer, durch NaHCO_3 -Verabreichung zum Schwinden gebracht werden konnte. Da beide Salze sich als wirksam erwiesen,

dachte BLUM, daß hier eine allgemeine Salzwirkung osmotischer Natur vorliegt. Die durch Salz-mangel herbeigeführte Erniedrigung der osmotischen Konzentration sollte durch Harnstoff-erhöhung kompensiert werden, letztere verschwindet, wenn das osmotische Defizit durch ein anderes Salz ersetzt wird. Die Theorie BLUMs fand sich rasch Anhänger und Gegner. Letztere bezweifelten vor allem die Zweckmäßigkeit eines Vorganges in dem eine alle Membrane frei passierende Substanz, der Harnstoff, zwecks Erhaltung der osmotischen Konzentration retiniert werden sollte (RATHERY, ACHARD, MEYER, BORST u. a.). KERPEL-FRONIUS fand *Gefrierpunkte bis $-0,42^{\circ}$ im Blutserum von Säuglingen und Versuchstieren mit normalem Reststickstoff*. Letztere Beobachtung konnte v. MÓRITZ im hyposalämischen Endstadium der tuberkulösen Meningitis bestätigen.

Die Anhänger der „Kompensationstheorie“ der Salz-mangelazotämie modifizierten, L. BLUM mitinbegriffen, alsbald ihre Auffassung in der von RATHERY bereits 1904 angegebenen Richtung.

4. Azotämie durch Hypochlorämie. RATHERY erklärte bereits 1928, zurückgreifend auf seine früheren tierexperimentellen Beobachtungen (CASTAIGNE und RATHERY), daß die Salz-mangelazotämie eine durch Nierenstörungen infolge Herabsetzung der Salzkonzentration entstandene *Retentionsazotämie* ist. Da in der Folgezeit die größte Zahl der Fälle mit nichtnephritischer Azotämie im Anschluß an Erbrechen beschrieben wurde, und da Erbrechen immer beträchtliche Hypochlorämie nach sich zieht, bürgerte sich rasch die Auffassung ein, daß die normale Ausscheidung des Harnstoffes an eine normale Blutchlor-konzentration gebunden ist. Die „Azotémie par manque de sel“ BLUMs erhielt nun den Namen „Hypochlorémie“ (RUDOLF) oder „Chloroprive“ bzw. „Hypochlorämische“ Azotämie (STRAUSS), womit betont wird, daß neben der nephritischen Form der Azotämie noch eine mit Hypochlorämie verbundene bzw. *durch Hypochlorämie entstandene* Form der Azotämie vorkommt.

Störungen der Nierenfunktion sind bei allen Formen erschöpfenden Salzverlustes gefunden worden. Wir wollen hier nicht auf die von fast allen Autoren angegebene Albuminurie und Cylindurie, bloß auf die *Eliminationsstörung* der Niere im Salz-mangelzustande näher eingehen. MC QUARRIE und WHIPPLE zeigten, daß im Verlaufe des hohen Darmverschlusses das Verhältnis

$$\frac{\text{Harnstoff in 1stündigem Harn}}{\text{Harnstoff in 100 cem Blut}}$$

d. h. die *Konzentrationskraft der Niere* herabsinkt. Gleichzeitig vermindert sich auch die *Phenolsulphonephthaleinausscheidung* (MC QUARRIE und WHIPPLE, BROWN, EUSTERMAN, HARTMAN und ROWNTREE). Letzteren Befund, sowie eine Erhöhung der *AMBARDSchen Konstante* erhoben SCHLOSS, KOCH, SCHOENTHAL und Mitarbeiter bei schwerem Brechdurchfall der Säuglinge. Veränderung der Konstante, als Zeichen mangelhafter Nierenfunktion wird häufig nach Brechzuständen beobachtet (BLUM, RUDOLF u. a.). Als weiteres Zeichen einer unterwertigen Nierenarbeit wird fernerhin die *Verminderung der Diastaseausscheidung* durch den Harn angegeben (MELLINGHOFF). Die *Konzentration des Harnstoffes bzw. des Stickstoffs erreicht* im Harn nach AMBARD, STAHL und KUHLMANN gesetzmäßig bloß $\frac{1}{3}$ des maximal möglichen Wertes. Diese *Hyposthenurie* für Stickstoff kann nach schweren Brechzuständen und Durchfällen häufig beobachtet werden (BRUBERGER, KLINGNER, MEYER, OERTEL u. a.). In Tierexperimenten begleiten die Salz-mangelazotämie scheinbar konstant niedrige

Harnstickstoffkonzentrationen (AMBARD, GLASS, KERPEL-FRONIUS, LOEB, ATCHLEY und Mitarbeiter, HARROP und Mitarbeiter). In klinischen Fällen findet man jedoch ab und zu Angaben über gut erhaltene Konzentrationskraft der Nieren bei vermeintlicher Salzmangelazotämie (VARELA und RUBINO). Auch bei Azotämie durch hohen Darmverschluß kommen hohe spezifische Gewichte vor (LOURIA). Es würde die Mühe lohnen, die im Tierexperiment so konstante Stickstoffhypostenurie an größerem klinischen Material nachzuprüfen. Oligurie, wie bereits mehrfach erwähnt, kommt bei Salzmangelazotämie häufig, jedoch nicht immer vor. CHABANIER charakterisiert die funktionelle Nierenschädigung als ein Zustand der „relativen Oligurie“. „Relative Oligurie“ besteht in allen Fällen, in welchen die Wasserdiurese ungeachtet ihrer absoluten Größe, zur Eliminierung der totalen Menge des im Organismus gebildeten oder eingeführten Stickstoffs unzureichend ist. Dieser Fall kann einerseits durch verminderte Wasserdiurese («Oligurie relative par chute de la diurèse aqueuse»), andererseits durch Herabsetzung der maximalen Konzentration des Harnstoffs, bei scheinbar normalen, relativ jedoch unzureichenden Harnvolumina eintreten («Oligurie relative par néphrite fonctionelle»).

Auf welchem Wege nun die Hypochlorämie diese Funktionsstörungen der Niere verursacht, darüber sind die Meinungen geteilt. RATHERYs sowie CHABANIERs diesbezügliche Ansicht haben wir bereits besprochen (s. S. 686). BUINOWITSCH erklärt das Auftreten der Azotämie als Folge der Störung des Molekularaustausches in den Glomeruli im Sinne seiner Theorie der Harnbildung. Die größte Zahl der Autoren, die die funktionelle Nierenschädigung auf Hypochlorämie zurückführt, scheint mehr oder weniger der Ansicht RATHERYs beizupflichten.

Der ziemlich enge Parallelismus zwischen sinkendem Chlor und steigendem R.N. bei Brechzuständen, besonders auch in Tierexperimenten nach Magensaftentziehung (VAN CAULAERT und MANGUIO, GLASS u. a.) dient als Hauptstütze der Auffassung der Salzmangelazotämie als direkte Folge der Hypochlorämie.

Es gibt aber *Hypochlorämiefälle ohne Azotämie* (THIERS, RUDOLF, KERPEL-FRONIUS, KALAPOS, MACH). Zahlreiche Beispiele können auch angeführt werden, in denen der Parallelismus zwischen Grad der Hypochlorämie und Höhe der Azotämie äußerst mangelhaft ist. Bei Pylorusspasmus der Säuglinge erschien die Azotämie in den von PHÉLIZOT veröffentlichten Fällen bei einer 50%igen Verminderung des Serumchlors, bei Cholera infantum demgegenüber trat eine ungefähr gleich so große Vermehrung des Harnstoffs schon bei viel geringerer Hypochlorämie ein. AMBARD teilte zwei interessante Beispiele dieser Art mit. In einem Falle von Schwangerschaftserbrechen wurden reichliche Mengen von Dextroselösung verabreicht, im Blute fand man Hypochlorämie ohne Azotämie. Der zweite Fall ist eine Durchfallsazotämie mit Exsikkose, doch ohne Hypochlorämie. MEYER sowie KLINGNER heben auch im Verlauf von Brechzuständen den mangelnden Parallelismus zwischen Grad der Hypochlorämie und Erscheinen der Azotämie vor. RATHERY glaubt den fehlenden Parallelismus auf die individuell verschiedene Empfindlichkeit des Nierenepithels zurückführen zu dürfen. Es geht aber nicht an das Fehlen des Parallelismus einfach auf „individuelle Verschiedenheiten“ zu beziehen, denn untersucht man die Blutchlor-R.N.-Relation in ihrer Abhängigkeit von der jeweiligen Entstehungsursache, so verschwindet der Chaos und man wird einer höheren Gesetzmäßigkeit gewahr.

Tabelle 2.

Form der Salzentziehung (Autor)	Tierart	Serum Cl Mäq. p. L.	R.N. mg-%
1. Normalwert		104	—bis 40
2. Magensaftentziehung (GLASS)	Hund	65	34
3. Dasselbe, späteres Stadium		53	196
4. Pylorusverschluß (PORGES)	Mensch	54	150
5. Chloropenie ohne Alkalopenie (KERPEL- FRONIUS)	Kaninchen	65	40
6. Entziehung von Pankreassaft (GAMBLE)	Hund	94	200
7. Durchfall (GSELL)	Mensch	94	67
8. Diabetisches Koma (KALAIPOS)	Mensch	90	134
9. Nebennierenrindeninsuffizienz (LOEB, ATCHLEY und Mitarbeiter)	Hund	100	185
10. Na + Cl-Entziehung mittels Dextrose (KERPEL-FRONIUS)	Kaninchen	100	135
11. Hundeexsikkose (KERPEL-FRONIUS)	junger Hund	160	192
12. Dilutionshypochlorämie (KERPEL-FRONIUS)	junger Hund	67	15

Ein Blick auf Tabelle 2 zeigt uns, daß in den wiedergegebenen verschiedenen Formen erschöpfenden Salz mangels jede *direkte* Relation zwischen Grad der Hypochlorämie und der Azotämie fehlt. Geht man aber einen Schritt weiter und berücksichtigt auch die Ätiologie des Salz mangelzustandes, so stellt sich heraus, daß Hypochlorämie bloß geringen Grades von Azotämie begleitet wird bei enteralen und renalen Salzverlusten. Da die Anhydrämie bei diesen Formen des Salzverlustes mit einer bloß mäßigen Hypochlorämie einhergeht (s. S. 663 f.), so wird es verständlich, daß die durch die Anhydrämie bedingte Azotämie bei schon mäßiger Hypochlorämie erscheint.

Prinzipiell anders gestalten sich die Verhältnisse bei Verlust von chlorreichem und relativ natriumarmen Magensaft. Eine Anhydrämie solchen Ausmaßes, die die Stickstoffausscheidung bereits beeinträchtigt, entsteht hier bloß zu einem Zeitpunkte, in welchem die Chlorvorräte des Körpers schon gewaltig reduziert worden sind. Nimmt man an, daß das Auftreten der Azotämie auch in diesem Falle der Anhydrämie folgt, so ist es klar, daß diese Form der anhydrämischen Azotämie mit tiefer Hypochlorämie und Alkalose einhergehen muß.

Diese Auffassung der Dinge bekräftigen Versuche von KERPEL-FRONIUS, in denen ein durch isolierte Chloropenie (ohne Alkalopenie) geschaffener Zustand mit einem alkalopenisch-chloropenischem Zustande verglichen wurde. Die isolierte Cl- bzw. die Na + Cl-Entziehung geschah nach der Methode DARROWS und YANNETS (s. S. 648) durch intraperitoneale Na-Lactat- bzw. Dextroseinjektion und nachheriger Peritonealpunktion. Zufolge des in der Peritonealhöhle stattfindenden Ionenaustausches konnten im ersten Fall isoliert Cl-Ionen, im zweiten Fall Na + Cl-Ionen entzogen werden. Der Chlorverlust war in beiden Versuchsanordnungen gleich groß. In den Experimenten ohne Alkalopenie entstand jedoch Hypochlorämie und Alkalose ohne Exsikkose und Azotämie, in den Dextroseexperimenten hingegen Exsikkose und Azotämie bei geringfügiger Hypochlorämie. In letzterem Versuch sank die N-Konzentration des Harnes auf etwa $\frac{1}{3}$ der maximalen Konzentration für Stickstoff, in ersterem blieb die N-Konzentration normal. Für die Entstehung der Azotämie scheint demnach die an Na-Verlust sich anschließende Anhydrämie, nicht die Hypochlorämie verantwortlich zu sein. Azotämie wird auch bei der mit Hyperchlorämie einhergehenden Hundeexsikkose (Tabelle 2, Punkt 11) gefunden, bei der „Dilutionshyposalämie“ (s. S. 647) junger Hunde hingegen, trotz tiefer Hypochlorämie, vermißt.

AMBARD, STAHL und KUHLMANN versuchten gleichfalls im Tierexperiment den Effekt der Cl-Verarmung auf die Nierenfunktion von demjenigen der konkomittierenden An-

hydrämie loszulösen, weil in klinischen Fällen beide Störungen voneinander unzertrennlich sind. Es wurde Hunden, bei freier Zufuhr von Wasser, Magensaft mittels Histamin entzogen. Der Wasserverlust *durch Durst* wurde somit ausgeschaltet. Trotz freier Zufuhr von Wasser folgte der „Dechloruration“ eine Exsikkose; es fand sich stets eine Serumproteinvermehrung, sowie Gewichtsverlust, letzterer betrug in dem einen Fall, in welchem das Körpergewicht zahlenmäßig angegeben wurde, 10% des Anfangsgewichtes. Bedenkt man nun, daß die Gesamtmenge des NaCl-haltigen Wassers etwa 20% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht (S. 644), so muß geschlossen werden, daß bloß der *Durst*, nicht *aber die Anhydrämie* durch obige Versuchsanordnung ausgeschlossen werden konnte. Aus den Kurven AMBARDS sieht man genau, daß die Azotämie zwar bei tiefem Serumchlor, jedoch gleichzeitig auch bei höchstem Serumproteinwert auftrat.

5. Azotämie durch Anhydrämie. Wir erwähnten bereits, daß ein Teil der auf diesem Gebiet tätigen Forscher nicht dem Chlorverlust, sondern der Anhydrämie die führende Rolle in der Azotämieentstehung einräumt (PETERS, GAMBLE, VERSPLJCK und VAN MATTHUIS, KERPEL-FRONIUS, früher auch AMBARD). *Es sei hervorgehoben, daß unter Exsikkose nicht Durst verstanden sein soll.* Unter Exsikkose wird eine Verminderung des Körperwasserbestandes in Relation zu fester Substanz, nicht die Aufhebung der Wasserzufuhr verstanden. Der schwerste Grad der Exsikkose ist die Anhydrämie (Bluteindickung), letztere entsteht bloß nach sehr weit getriebenem Durst, gesellt sich aber fast immer zu erschöpfenden Salzverlusten. So fanden HADEN und ORR, sowie HÄBLER, daß nach gleicher Versuchsdauer die Verminderung der Blutmenge, der Anstieg der Viscosität und der Serumproteine bei nur durstenden Hunden viel geringfügiger bleibt, als bei Hunden nach Unterbindung des Pylorus. Aus letzteren Beobachtungen erhellt sich eben die führende Rolle des Kochsalzverlustes für den Ablauf der Störungen im Wasserhaushalt; Kochsalzverluste führen zu Verlust von extracellulärer Flüssigkeit, deren physiologische Aufgabe die Konstanterhaltung der Blutmenge ist (s. S. 649); Durst greift den Wasserbestand beider Flüssigkeitsräume an (KERPEL-FRONIUS), daher wird die Anhydrämie durch Durst erst bei größerem absoluten Wasserverlust erscheinen, als die Anhydrämie durch Wasserverlust ausschließlich extracellulärer Herkunft. Die Anhydrämie durch Salzverlust kann durch Wasserzufuhr allein, falls letztere nicht exzessiv ist, höchstens vorübergehend behoben werden, da das zugeführte Wasser rasch den salzarmen Organismus durchläuft (s. S. 646).

Die Entstehung der Azotämie in klinischen Bildern, die heute als „Salzmangelzustände“ zusammengefaßt werden, führten bereits ältere Autoren (besonders LIEBERMEISTER) auf anhydrämisch bedingte Kreislaufstörung zurück. Wir widmeten der Entstehung und dem Wesen letzterer Abschnitt V dieser Arbeit, wo gezeigt wurde, daß Kreislaufstörungen bzw. Bluteindickung fast konstante Erscheinungen schwersten Salz mangels sind. Betrachten wir zunächst den *Einfluß der Blutdruckverminderung, sowie der Erhöhung der Eiweißkonzentration auf die Nierenfunktion.* MEDES und BELLIS verfolgten die Änderungen in der Menge des Glomerulusfiltrats (bestimmt nach REHBERG's Methode) bei Variierung des Blutdrucks. Nach Konstriktion der Aorta von Hunden unmittelbar über die Verzweigungsstelle der Arteria renalis, fiel der Blutdruck in letzterer von 135 auf 80 Hg mm; sofort sank die Menge des Glomerulusfiltrates von etwa 100 ccm pro Minute auf 20 ccm. LASSEN und HUSFELDT riefen durch spinale Anästhesie mittels Novocain bei gesunden Menschen beträchtliche Blutdruckverminderung hervor. Dieser folgte eine gewaltige Verminderung des Glomerulusfiltrats.

	Blutdruck		Menge des Glomerulusfiltrats	
	Fall I	Fall II	Fall I	Fall II
Vor der Anästhesie	130 mm	120 mm	123 ccm	190 ccm
Nach der Anästhesie	73 mm	79 mm	32 ccm	87 ccm

Besonders hervorgehoben wird, daß bei Blutdruckverminderung der *effektive Filtrationsdruck* (hydrostatischer Druck — onkotischer Druck), von dem die Menge des gebildeten Glomerulusfiltrats eigentlich abhängt, perzentueller viel stärker fällt als der Blutdruck. Fällt z. B. bei konstant bleibendem onkotischem Druck von 30 Hg mm der Blutdruck von 100 auf 50 Hg mm, d. h. um 50%, so vermindert sich der Filtrationsdruck von 70 Hg mm auf 20 Hg mm. Einer 50%igen Blutdrucksenkung entspricht folglich bei konstant bleibendem onkotischen Druck eine etwa 70%ige Verminderung des effektiven Filtrationsdruckes. Die Autoren sind daher der Meinung, daß einer Blutdrucksenkung unter 70 Hg mm ein fast völliges Versiegen der Harnsekretion folgen muß.

In der klinischen Praxis gibt es Azotämiefälle infolge Blutdrucksenkung. EVANS beobachtete 5 Tage einer Appendektomie folgend das Auftreten eines Kollapszustandes mit Blutdruckerniedrigung auf 50 Hg mm, der Blutharnstoff stieg in wenigen Tagen auf 170 mg-%. Die Sektion der Nieren ergab keine histologischen Veränderungen. McCANCE beschreibt einen Selbstversuch, in dem gewisse Effekte der Hyperventilation auf die Nierenleistung studiert werden sollten. Plötzlich trat während des Versuches ein 2 Stunden dauernder Kollapszustand ein. Die Diurese verminderte sich in diesem Zustand auf 0,25 ccm pro Minute (täglich 360 ccm). Die Urea „clearance“ sank von 107% auf 17%. Neuere hochinteressante Beobachtungen über das Auftreten von Azotämie im Anschluß an ausgiebige Magenblutungen (SUČIĆ, MEYLER, ALTSTEDT) scheinen nach einem ähnlichen Mechanismus zu entstehen. Bei den tödlich verlaufenden Fällen ALTSTEDTs stieg der Harnstoffwert des Blutes in 3 Tagen auf über 200 mg-%. Es ist durchaus möglich, schreibt ALTSTEDT, daß infolge der starken Blutdrucksenkung bis auf 70, ja 60 Hg mm eine bedeutende Verminderung der Menge des Glomerulusfiltrats eingetreten war. In MEYLERs Fällen handelt es sich gleichfalls um Kollapszustände mit Blutdrucksenkung und Azotämie. Die tägliche Stickstoffausscheidung eines Patienten von 15—18 g sank im Anschluß an eine durch Kollaps gefolgte Magenblutung sogleich auf 8 g pro Tag. Der Blutharnstoff stieg auf 100 mg-%. Nun stieg der Blutdruck wieder auf 150/80 an, dem folgte eine N-Ausscheidung von 32 g N. Bei Nebennierenrindeninsuffizienz bewies SWINGLE überzeugend die Verbundenheit der Azotämie mit dem Sinken des Blutdrucks.

Außer der nicht immer zu beobachtenden Blutdrucksenkung, kommt es in dem schweren kollapsähnlichen Dekompensationsstadium erschöpfenden Salz-mangels fast konstant zu *Hyperproteinämie* (s. S. 689). Die direkte Messung des *kolloidosmotischen Druckes* in einem Falle von an Erbrechen sich anschließender Salz-mangelazotämie ergab z. B. einen onkotischen Druck von 73 ccm Wasser (53 Hg mm). Nach Salz- und Wassertherapie sank dieser Druck bei Verschwinden der Azotämie auf 33 ccm H₂O (24 Hg mm) (P. MEYER). Gesezt auch den Fall, daß der Blutdruck konstant bleibt, muß der effektive Filtrationsdruck bereits infolge der Hyperproteinämie allein herabsinken. SCHLOSS führt die Entstehung der Azotämie im anhydrämischen Zustand der Säuglingstoxikose bereits in

1918 auf folgende Umstände zurück. 1. Die Konzentration der Blutkolloide erreicht infolge der Bluteindickung eine derartige Erhöhung, daß der osmotische Druck der Plasmaeiweißkörper sich dem hydrostatischen Druck in den Nierencapillaren nähert, somit vermindert sich im Sinne STARLINGs der Filtrationsdruck in den Glomeruli. 2. Die anhydrämische Abnahme der Blutmenge führt zu verminderter Nierendurchblutung. 3. Es steht infolge Wasserverknappung nicht genügend Wasser für die Diurese zur Verfügung. GÖMÖRI und PODHRADSKY brachten an Hand ihrer Versuche bei experimentellem Pylorusverschluß bei Katzen ganz überzeugende Beweise über die führende Wichtigkeit der Herabsetzung des Filtrationsdruckes in Entstehung der Salzmangelazotämie. Bei fortschreitender Anhydrämie und Azotämie wird die Größe des Filtrationsdruckes infolge progressiver Abnahme des Blutdrucks und Erhöhung des onkotischen Druckes immer kleiner, 72 Stunden nach der Pylorusligatur *existiert kein Druck mehr, der Wasser aus dem Blut in die Glomeruluskapsel abdrücken könnte*. Beim Vorliegen solcher physikalischen Verhältnisse wie oben, kann die Rolle der Hypochlorämie in der Entstehung der Azotämie verneint, zumindest vernachlässigt werden. Angesichts der häufigen Blutdruckerniedrigung und der fast konstanten Hyperproteinämie ist u. E. die Herabsetzung des Filtrationsdruckes und die damit verbundene Verminderung der Menge des Glomerulusfiltrates von hervorragender Rolle in der Entstehung der Salzmangelazotämie. In manchen Fällen, wie bei der experimentellen Pylorusstenose, überzeugen uns die eben mitgeteilten Versuche GÖMÖRIS und PODHRADSKYS davon, daß hier keine weiteren Faktoren gesucht werden müssen. Die pathogenetische Rolle der Verminderung des Filtrationsdruckes *allein* auf alle Salzmangelazotämien auszubreiten, würde jedoch wahrscheinlich scheitern, da diese Verminderung in vielen Fällen, soweit man heute urteilen darf, nicht immer groß sein dürfte. Außer der Verminderung des Filtrationsdruckes wird nach VAN SLYKE und Mitarbeiter die Menge des Glomerulusfiltrates auch durch die *Blutumlaufszeit* entscheidend beeinflusst. Letztere scheint, soweit Daten vorliegen, im Salzmangelzustande *erheblich* verlangsamt zu sein (s. S. 690).

Die Verminderung der Menge des Glomerulusfiltrates erklärt die Retention von Schlacken auch im Falle einer scheinbar normalen Wasserdiurese. Die Menge des Filtrates determiniert im wesentlichen die Menge eliminerter Substanzen (REHBERG). Erscheint auch z. B. infolge einer mangelhaften Rückresorption von Wasser ein scheinbar normales Harnvolumen, so bleibt die Excretion des Harnstoffs eben als Folge der geringen Filtratmenge noch immer unzureichend.

Ein sehr großer Fortschritt, vielleicht die endgültige Klärung der Pathogenese der chloropriven Azotämie ist u. E. von systematischen Studien über die quantitativen Beziehungen zwischen Blutumlaufzeit, Filtrationsdruck und Nierenfunktion im Salzmangelzustande zu erhoffen.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Abel 125, 148.
 — u. Geiling 125, 147.
 Abrams u. Friedman 40, 58, 74, 77, 80.
 — u. Mitarbeiter 73, 77, 78, 79.
 Abrikosoff 1, 34.
 Achard 624, 683, 696.
 — Ch., M. Bariéty, G. Desbuquois u. Cachera 443, 519.
 — Lévy u. Pacu 219, 233.
 Achelis 550.
 Addis 466, 471.
 Adler, A. 324, 331, 342.
 Adlersberg 125.
 — u. Friedmann 126, 159, 160, 173.
 — u. Noothooven van Goor 126, 147.
 Adnot s. Merklen 632, 670.
 Ado, A. 386.
 Ahlström 126, 161.
 Akai 529.
 Albrecht 7, 40, 79, 80.
 Albright, F. s. R. L. Brown 445, 523.
 Albu 219, 278.
 Alderton 73.
 Alessandrini, P. 532, 543.
 Allen 368.
 — C. M. van s. H. T. Kimm 450, 523, 529.
 Aller 673.
 Almazov, A. 443.
 Alstedt 624, 700.
 Altmann 41, 69.
 Alvarez, G. 443, 523.
 — s. P. Waldorp 456, 515, 522.
 Alving s. van Slyke 635.
 Amagasa 502, 529.
 Amako 529.
 Ambard 219, 240, 624, 640, 649, 650, 681, 682, 690, 694, 697, 699.
 — u. J. Stahl 624, 652, 660, 696, 698.
 — u. Kuhlmann 624, 652, 660, 696, 698.
 Anderson 60, 62, 643.
 — s. Collip 128, 167.
 — u. Leonard 41, 60, 61.
 Andreis 126, 161, 178.
 Andres 401.
 — A. H. u. P. J. Shiwago 386, 400, 401, 404, 406, 415.
 Andrew, F. D. s. G. H. O'Kane 535, 548, 574.
 Andrus, Guest, Gates u. Ashley 624, 658.
 Angeleri, C. s. L. Gedda 388, 432.
 Anselmino, Herold u. Hoffmann 126, 152, 153, 154, 172.
 — u. Hoffmann 126, 153, 154, 155, 172, 176, 367.
 Ardolino, C. 443.
 Arinkine, M. s. Tchistovich 393, 410.
 Arkusky, J. 532.
 Armentano, L., A. Bensáth, A. Hátori u. A. Koranyi 444, 521.
 Armentato, Bentsáth, Bébes, Ruzsnyák u. Szent-Györgyi 219.
 Arneth, A. 386.
 Arnold u. Waldstein 400.
 — O., E. Holtz u. H. Marx 444.
 Aron s. van Canlaert 128, 151.
 — u. Klinke 219.
 Arthus 461, 462.
 Asby 110.
 Ascham 219, 303.
 Aschner 126, 138, 151, 153, 154.
 — B. 444, 507, 511.
 Aschoff I, 4, 5, 6, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 39.
 Ascoli u. Legnani 126, 151.
 Asher u. Collab 421.
 — L. 86, 111.
 Ashley s. Andrus 624.
 Askanasy 186, 214.
 Assmann 497.
 — H. 532, 547, 548, 590, 591, 612.
 — u. Gäbert 592, 593.
 Atchley 624, 648, 655, 658, 673, 687, 690, 691, 697, 698.
 Atchley s. Loeb 225, 253, 631, 641, 646, 647, 672.
 — u. Benedict 624, 657.
 — Richard u. Benedict 624.
 — Loeb, Richards, Benedict u. Driscoll 624, 675, 677.
 Atlas, K. 444.
 Attinger, E. 532, 547, 592.
 Atwell 126, 138, 140, 145.
 — u. Marinus 126, 147.
 Atzler 307.
 Aubertin, Ch., R. Lévy u. Mme. Baclesse 444.
 — u. Patey 624, 670.
 Aubinière 358.
 Austin u. Gammon 624.
 — u. Sundermann 219, 237.
 Austrian, C. R. s. E. R. Sabin 392, 402.
 Awrorow u. Timofejewsky 415.
 Axenow 41.
 Azzolini 624.
 Baader 126, 168.
 Babcock 41, 74, 624, 650.
 Babinski 378.
 — J. u. Boisseau 324.
 Baccelli 542.
 Baccichetti, E. 532, 555, 571, 577, 594.
 Bachrach, E. u. Dhéré 86.
 Baclesse, Mme. s. Ch. Aubertin 444.
 Bacq s. Cannon 127, 182.
 Baena Baena, A. 386.
 — B. 440.
 Baensch s. Schinz 454.
 Bär s. Schreuder 634, 686.
 Baetjer, E. H. u. Ch. A. Waters 444, 500.
 Bäumlner s. Ch. Dhéré 87.
 Bailey u. Bremer 126, 138, 151, 154.
 Bainton, J. H. 532, 573.
 Baker, G. A. u. P. C. Gibson 444, 517.
 Baku 529.
 Ball 624.
 Ballok 525.
 Ballowitz, K. s. K. Klinke 450.
 Balmain s. Burton 41, 60, 61.

- Bamberg, K. u. H. Putzig 532, 573.
 Bancroft, F. W. s. A. J. Quick 453.
 — F. N. Kugelmaß u. M. Stanley-Brown 444.
 Bang 694.
 — s. Ellermann 434.
 Banks 41, 64, 84, 85.
 — u. Makenzie 41, 51, 84.
 Bansi 219.
 Barasch 41, 62, 64, 69, 73.
 Barbillon 495.
 Barcroft 185, 186, 201, 215.
 Bardeen, C. R. 532, 549, 551, 572, 573.
 Bariéty, M. s. Ch. Achard 443, 519.
 Barker, A. 386, 411.
 Barlaro, P. M. 444, 529.
 Barlow 349, 556.
 Barnett, B. 444, 517.
 — s. R. G. Macfarlane 451, 517.
 Barone 412, 419.
 Barron, G. 386, 387, 412.
 — u. G. Harrop 387, 411, 412.
 Barroux, R. s. E. Damade 446.
 Bartels s. Eimer 220.
 Bartsch 515.
 Barwich 41, 58, 74, 80.
 Basir u. Reddy 126, 141.
 Battaglia, F. 387.
 Battistoni, L. 444.
 Baudier 496.
 Bauer 505, 624, 659, 662, 694.
 — J. 126, 157, 158, 159, 177, 181, 591, 602.
 — u. F. Helm 532.
 — H. u. J. Meller 444, 512, 513.
 — K. H. 444, 507.
 — u. E. Wehrfritz 444, 507.
 — R. 126, 158, 219, 248.
 Baum, E. 444.
 Baumann u. Kurland 624, 672.
 — R. s. D. Wirth 393, 434.
 Baumberger, J. P. s. H. Eagle 446.
 Bayer 219, 285.
 Bayne-Jones, St. 444.
 Bayon 435.
 Bazzocchi, G. 532.
 Beard s. Blalock 625, 686.
 Beaumetz s. Dujardin 220.
 Bébes s. Armentato 219.
 Becher 625, 681, 683, 693.
 — E. 387.
 — s. Volhard 635, 683.
 — Enger u. Hermann 625.
 Becht s. Keeton 131, 153.
 Bechterew, W. v. 324.
 — u. Mislawski 334.
 Beck 126, 166.
 — R. C. 387.
 — s. Schwarz 394.
 Becker u. Hermann 418.
 Beckman s. Hartwell 629.
 Beckmann 219, 248, 625, 641.
 Bedford, D. E. u. H. A. Treadgold 532, 572.
 Beer 98.
 Beer, de, Johnston u. Wilson 625.
 Behrend 444.
 Beiglböck u. Faltitschek 219, 309, 312.
 Bellis s. Medes 631, 699.
 Belonoschkin, B. u. E. Wöhlich 444, 522.
 Benedetti, P. 532, 547, 553, 554, 569, 570, 583, 585, 586, 587, 595.
 — u. V. Bollini 532, 545, 547, 548, 558, 559, 560, 569, 570, 571, 591, 595, 619, 620.
 Benedict 219, 322, 625, 650.
 — s. Atchley 624, 657, 675.
 — s. Loeb 631, 672.
 — u. Homans 126, 151, 157.
 Beneke 594.
 Benetato s. Urechia 228.
 Benetti u. Orlandi 126, 170.
 Benevolenskaja, S. s. A. D. Timofejewsky 393, 410, 415, 424.
 Bennat s. Zondek 229, 259.
 Benner s. Bircher 219, 275, 276, 281, 283, 308, 309.
 Bensaith, A. s. L. Armentano 444, 521.
 Bentsáth s. Armentato 219.
 Berard 378.
 Bérard u. Patel 324.
 Berblinger 126, 161.
 Berchtold, E. s. R. Schoen 392, 428, 439.
 Berg, Ragnar 219, 267, 277, 278, 280, 281, 285, 306, 308, 311, 483, 485.
 — s. Röse 227.
 Berger s. Rominger 633, 647.
 — u. Lang 186, 206.
 Bergh 41, 58, 74, 79, 80.
 Bergmann, v. 126, 168, 177, 180.
 Berillon 376.
 Berlin 126, 155.
 Bernard s. Lemierre 631, 692.
 — s. Leulier 225.
 — Claude 219, 247.
 — Laudat u. Maisler 625, 679.
 Bernhardt 126, 166, 181.
 Bernheim, B. M. 444.
 Bernstein 426.
 — M. A. 444, 497.
 — u. Falta 126, 181.
 Bernuth, F. v. 444, 484, 485, 532, 555, 566, 567, 573, 574, 577, 594.
 Berry 7.
 Bertarelli, E. 444, 524.
 Bertelli 428.
 Berthier 219, 232, 494, 495.
 Bertola, A. s. A. Fieschl 388, 419.
 Bertolani 126, 173.
 Bessau 665, 691.
 — Rosenbaum u. Leichtentritt 625, 668.
 Beutz 483.
 Beza 495.
 Bianchini 523.
 Biasotti s. Houssay 130, 145.
 Bickel 219, 284.
 Bidot s. Nobécourt 632, 668, 692.
 Bie u. Larsen 41.
 Biedermann u. Duken 625, 660.
 Biedert 73, 76.
 Biedert-Finley 73.
 Biedl 127, 139, 140, 151, 153, 158, 159, 166, 176.
 Bielschowsky, F. 387, 418.
 Biermer 110.
 Bilbao u. Grabar 625, 671.
 Bigwood, J. s. J. Thomas 91.
 Billard 378.
 Billaud, Ch. 324.
 Bindschedler u. Hauptmann 625, 681.
 Binet 625, 654, 656, 658, 660, 692.
 — s. Gosset 628, 658.
 — Viala u. Burnstein 625.
 Bing 219, 282.
 Bingold, K. 86, 110.
 Binhold, H. 532, 550.
 Birch s. a. Lafleur 524.
 — C. L. 444, 471, 523.
 — u. Leopold 524.
 Bircher u. Benner 219, 275, 276, 281, 283, 308, 309.
 — u. Rey 219.
 Bird, A. A. 444.
 Birk, E. 1.
 Bisch s. Meyer 225, 233, 259, 632, 674, 677.
 Bishop 400.
 — E. L. s. H. Bowcock 387.
 Bix 127, 176.
 Bjorn-Hansen, H. 444, 522.
 Blackfan s. Gamble 627, 647, 648, 672, 679.
 Blake u. Trask 41.
 Blalock, A. 444.
 — Beard u. Johnson 625, 686, 687.
 — u. Morris 220, 236.
 Blau u. Hancher 127, 146.
 Bloom 407, 415.
 Blount 127, 140.
 Bluchdorn s. Jochmann 418.
 Blum 220, 232, 240, 259, 308, 636, 642, 645, 675, 677, 678, 680, 688, 692, 696.

- Blum u. van Caulaert 625, 689.
 — u. Grabar 220, 625.
 — u. Weil 625, 669.
 — v. 324, 331, 343, 350, 360, 368, 377, 378.
 Blumenfeld 220, 239, 378.
 Blumenthal s. Huber 43, 80.
 Blumgarts. Campbell 127, 159.
 — u. Gilligan 671.
 Bly 41, 69, 74.
 Boas, J. 86, 92, 104, 105, 111, 113, 116, 308.
 — s. McCallum 631, 653.
 Bock 625, 641, 674.
 Bockay, v. 41.
 Bodart 127, 179.
 Bode 41, 70.
 — O. B. s. Weber-Parker 393.
 Bodechtel 351, 382.
 — u. Hickl 337.
 Böger, A. u. W. Martin 445.
 — u. H. Schröder 445, 521.
 Böttger 127, 147, 160, 183.
 Boettner 41.
 Bogaert, van 127, 150, 152, 153, 154.
 Boggs, R. 445, 513.
 — s. Marris 419.
 Bohland 420.
 Bohn 127, 161, 321.
 Bohnenkamp s. Enderlen 129, 152.
 Bohrod, M. G. 387.
 Boinot 233.
 Bois, du 401.
 — A. u. F. Sciclounoff 388.
 Boisseau s. Babinsky 324.
 Boldrini, M. 532, 567.
 Bollag 494.
 Boller 220, 279.
 Bollini, V. 532, 549, 552, 553, 560, 561, 573, 597.
 — s. P. Benedetti 532, 545, 547, 548, 558, 559, 560, 569, 570, 571, 591, 595, 619, 620.
 Bonell 41, 65, 66, 67, 68.
 Bonhöfer 127, 173.
 Bonnani, A. 86.
 Bonnier 378.
 Borak 591.
 Borchardt 127, 153, 602.
 — W. 387, 430, 440.
 — s. Kestner 630, 684.
 Borden 73.
 Bordet 458, 459.
 — E. 532, 544.
 — E. s. H. Vaquez 537, 539, 542, 543, 544, 546, 555, 572.
 — u. Lian 542.
 Borghi 432.
 Bormann, v. 41, 48, 55, 56, 58, 59, 69, 74, 81, 82, 83.
 Borruso 127, 156, 176, 179, 180.
 Borruso u. Ruggieri 127, 176.
 Borst 103, 104, 625, 659, 669, 689, 690, 692, 696.
 — M. u. H. Königsdörffer 86, 102, 103, 104, 108, 110, 113.
 Bossa, G. 387, 413.
 Bott s. Landis 630, 683.
 Bottin 625, 665, 689, 690.
 Bouckaert 127, 150.
 Boulin s. Labbé 428.
 Bourdillon s. Lavietes 631.
 Bourdon 324, 377.
 Bournoville, P. s. A. Le Marc' Hadour 452.
 Boutaric, A. 86.
 Boutiron u. Constantino 625, 642.
 Bowcock, H. 387, 400.
 — u. E. L. Boshop 387.
 — u. R. Dickson 387, 400.
 Bowman s. Lucchesi 44, 62, 64, 65, 69, 74, 80.
 Bradlei s. J. E. Gonce 389.
 Braier 127, 154.
 Bramwell, Byrom 138.
 — C. 532.
 Brandberg 625, 657, 658.
 Brandes, W. 445, 481.
 Brandt 625, 659, 683.
 Brat 41.
 Bratusch-Marrain 625, 665.
 Braun-Menéndez 127, 150.
 — u. Fuller 524.
 Bravais 541.
 — u. Pearson 550.
 Bray, E. 532.
 — s. Castaldi 567.
 Breitmann, M. 532, 574.
 Brem, J. u. J. S. Leopold 445.
 Bremer s. Bailey 126, 138, 151, 154.
 Brendler s. Wagner-Brendler.
 Breton, A. 445.
 — s. A. Le Marc'Hadour 452.
 Bretonneau u. Troussau 381.
 Breuel, F. 445.
 Britton 127, 172.
 — s. Silvette 634, 673.
 Broca 381, 495.
 Brock, J. 533.
 Brocq u. Mouchet 580.
 Brömser 197.
 Brogsitta 416.
 — M. u. O. A. Schmidt 387.
 — u. Smitt Ott 417.
 Bronsfolle s. Fiesinger 418.
 Brown 220, 260, 283, 643, 654, 691, 696.
 — J. W. s. M. Greenwood 534, 567,
 — R. L. u. F. Albright 445, 523.
 — u. Rowntree 641.
 Bruberger 625, 652, 663, 696.
 Bruce s. Wiseman Bruce 394.
 Bruckmann, Daland u. Wendt 417.
 Brüning 334.
 Brugg 549.
 Brugsch, Joachim 86, 87, 97, 98, 99, 103, 106.
 — H. s. P. Morawitz 452, 481, 482.
 — Th. 110, 123, 533, 549, 551, 552, 553, 554, 573, 594, 595.
 — Dresel u. Lewy 127, 173.
 — Theodor u. Retzlaff 87.
 — u. Yoshimoto 87.
 — T. u. A. Schittenhelm 387.
 Brumann 220, 258, 306.
 Bruni s. Fusari 533, 592.
 — R. s. C. Forti 388, 410.
 Buckman s. Darrow 626, 689.
 Büchler 127, 181.
 Büchner 127, 162.
 Büller, Souto A. 445.
 Büngeler, W. 387, 432, 436, 437.
 Bürger 412.
 — u. Grauhan 220, 245.
 — M. 324, 369.
 — M. u. W. Schrade 445.
 Bürgers 40, 41, 51.
 Buglia 220, 258.
 Bukner u. Opie 419.
 Buinewitsch 625.
 Bulloch u. Fildes 496.
 Bunge, v. 220, 238, 267, 281, 291.
 Burn 148.
 Burke, J. E. s. J. Tait 455.
 — H. E. u. J. Tait 445.
 Burnstein s. Binet 625.
 Burton 71, 72.
 — u. Balmain 41, 60, 61.
 — H. L. u. H. A. Treadgold 537, 572, 594, 595.
 Busztin s. Waelsch 228.
 Butenandt 127, 146.
 Butler 625, 683.
 — s. Kerpel-Fronius 630, 647, 671.
 — McKhann u. Gamble 625, 647, 668.
 — V. u. W. Garry 387.
 — u. Tuthill 625, 639.
 — Wilson u. Farber 626, 665, 692.
 Byrom 626, 677.
 — Bramwell 127.
 Cachera s. Ch. Achard 443, 519.
 Cahane 233.
 — s. Parhon 226, 232.
 Cahn 626, 652, 656.
 Cajal, v. 127, 144.
 Cajori 220, 278.

- Calhoun 232.
 — s. Pichler 226, 232.
 — Cullen u. Harrison 220.
 — u. Harrison 307.
 — Pilcher u. Harrison 220.
 Camberini, M. 387, 403.
 Cambrook, J. D. 445.
 Camerer u. Schleicher 41, 52.
 Campbell 69.
 — u. Blumgart 127, 159.
 — u. Grant 41.
 Campián, A. 445.
 Camus u. Roussy 127, 138, 151, 154.
 Canigiani, Th. 445, 497.
 Canizio, del. A. u. Morato Cardenan 387.
 Cannon 127, 162, 172.
 — u. Bacq 127, 182.
 Cantas, M. 324.
 Cardenan, Morato, s. A. del Canizio 387.
 Cardiot 435.
 Carel 368.
 Carey s. Darrow 626, 661.
 Carlson u. Martin 127, 149.
 Carlsson 73, 74.
 Carnot u. Dumont 127, 165, 173.
 Caroli 626, 670.
 Carrié, C. 87, 108.
 — s. H. Schreus 91, 97, 104, 106, 107, 108, 111, 115, 117, 123.
 — u. L. Herold 87, 109.
 Carrol 524.
 Carter 377.
 Caselli 127, 144.
 Caspari u. Gläßner 220, 278.
 Cassinis 282.
 — U. 533, 572.
 Castaigne 656.
 — u. Chaumerliac 626.
 — u. Rathery 626, 696.
 Castaldi, L. 533, 594.
 — Bray 567.
 Castan 495.
 Castellino 599.
 Castex 127, 150, 481.
 — M. 387.
 — M. R. u. P. M. Re 445.
 Castillo, del u. Lascano González 128, 171.
 Castle, W. E. 445.
 Castro-Gallardo s. Chabanier 626, 686.
 Castros, de 544.
 Catalanotti, V. 445, 524.
 Cathelin 324, 378.
 Catsaras, J. 387.
 Catz 496.
 Caulaert, van s. Blum 625, 678, 688, 689.
 — s. Mestrezart 133, 147.
 — Aron u. Stahl 128, 151.
 — u. Manguio 635, 660, 697.
 Caulaert, van u. Pétrequin 635.
 — Stahl u. Hofstein 635, 681.
 Cavina, G. 387.
 Cazzamali 626, 686.
 Cedrangolo 128, 177.
 Cekada, E. B. 445.
 — s. W. H. Howell 449, 470.
 Cellina 220, 240.
 Cennedy 377.
 Ceruti, G. u. G. Palomba 445.
 Chabanier 231, 640, 656, 686, 688, 693, 694, 697.
 — u. Lobo-Onell 626.
 — — — Gastro-Galhardo u. Célu 220, 626, 686.
 — — — u. Lélou 626.
 — — — Lieutaud u. Lélou 626, 689.
 — — — Marchant u. Donoso-Barthet 626, 679.
 Chamberlain, C. s. E. U. Scott 455.
 Chang, Harrop u. Schaub 626, 689.
 Chapiro 461, 462.
 Chassel u. Rosenbaum 691.
 — — u. York 626, 691.
 Chaumerliac s. Castaigne 626.
 Chaumet, G. 533, 540, 542, 543, 546, 547.
 Chaves u. Speroni 497.
 Chevallier, P. u. R. Goldberg 445.
 Chew u. Rich 523.
 — W. B. s. R. P. Stetson 455.
 — — G. V. S. Smith u. O. W. Smith 445, 523.
 Chiari 239, 241, 243, 251.
 — H. 445, 497.
 — s. SchlöBmann 496.
 Chittender 276.
 Chrandall u. Anderson 626.
 Christeller 1, 6.
 Christensen 626, 661.
 Christie, R. V. 445, 466, 482, 519.
 — R. W. Davies u. C. P. Stewart 445.
 — u. G. L. Gulland 445.
 Christmann, E. E. u. J. J. Moreda 445.
 Chrometzka s. Heller 371.
 — Fr. 324, 683.
 — u. Stark 626.
 Chuza 41, 51.
 Chvostek 128, 168, 169, 179.
 — s. Krause 420.
 Ciauri, R. 533.
 Cignolini, P. 533, 543, 544, 548, 550, 551, 552, 553, 554, 574, 577, 581, 594.
 — u. Kahlstorf 551.
 Cioran, S. 445.
 Citron u. Leschke 128, 156.
 Ciuca 41.
 Clayton, T. A. u. W. H. Merrill 533, 555, 572.
 Clemens u. Kelaiditis 381.
 Clerk s. Weil 434.
 Climenko, D. 387.
 Coenen 494, 522.
 Cohen s. a. Solis-Cohen 455.
 Cohn, A. E. 533, 572.
 — s. Meyer, L. F. 632, 645.
 Cohnheim, Kreglinger, Tobler u. Weber 626, 644.
 Coleman 626, 658.
 Collab s. Asher 421.
 Collaud 483, 484, 485.
 Collazo s. Marañón 631, 674.
 Collin 128, 140, 411.
 — A. 324, 329.
 Collip 128, 152, 153.
 — u. Anderson 128, 167.
 — Selye u. Thomson 128.
 Colombi u. Porta 128, 147, 149, 161, 166.
 Combemale 496.
 Comby, J. 324, 379.
 Comfort s. Tileston 635, 654.
 Comhaire, S. s. J. Roskam 454.
 — J. Roskam u. R. Vivario 445.
 Condorelli 220, 247.
 Constantino s. Boutiron 625, 642.
 Cooke, J. 387, 418.
 — Rodenbaugh u. Whipple 626, 692.
 Corrigan 377.
 Cortese, F. 445, 446.
 — s. R. Ferrari 447.
 Costa Staricco, G. B. 446, 523.
 Cottenot, P. s. Ch. Lambry 534, 593.
 Cotti, L. u. P. Larizza 446, 521.
 Courtney s. Holt 629, 664.
 Craig 41, 62, 64, 72, 74.
 Craiger 73.
 Cramer 220, 238.
 Crandall 643.
 Crank, F. P. u. G. Furth 387, 436.
 Crawford, J. W. s. M. A. Foulis 447.
 Creveld, S. van 446.
 Crile 128, 180.
 Crimmins, M. L. s. S. M. Peck 453.
 Cristade 360.
 Croll 128, 144.
 Crossen s. Dickman 625, 660.
 Crowe, Cushing u. Homans 128, 154.
 Csapó 639, 657.
 — u. Kerpel-Fronius 626, 640, 668, 681.
 — — — u. Wollek 666.
 — u. Wollek 626, 667.
 Cuinon 381.

- Cullen s. Calhoun 220.
 — s. Pilcher 226.
 Cunninghann, R. S. s. F. R. Sabin 392, 402.
 Curschmann, H. 446.
 Curtis, H. s. H. Jackson 390.
 Cushing, Harwey 41, 58, 62, 128, 138, 139, 140, 141, 145, 147, 150, 151, 153, 157, 158, 160, 161, 162, 167, 177, 180, 181, 182.
 — s. Crowe 128, 154,
 — s. Thompson 137, 163.
 — u. Davidoff 128, 167.
 — u. Goetsch 128, 140, 147, 149.
 Custer, R. P. u. E. B. Krumbhaar 446, 511.
 Czerny 690.
 — u. Keller 626, 643.
 Czimber s. Ernst 221.
 Czoniczer, G. u. St. Weber 446.
 Czubalski, E. 446.
 Czűes s. Ernst 221.

 Dahlström u. Henschen 432.
 Daland s. Bruckmann 417.
 — G. u. R. Isaacs 387.
 Dalitsch, W. W. 446, 515.
 Dalla Volta, A. 533, 594, 595.
 Damade, E., P. Dervillée u. R. Barroux 446.
 Danckworth, P. W. 87.
 Danzer, C. S. 533, 573.
 Darrow 643, 644.
 — s. Harrison 629, 643.
 — s. Hartmann 629, 678, 691.
 — u. Buckman 626, 689.
 — u. Carey 626, 661.
 — u. Yannet 626, 648, 649, 673, 698.
 Dastre 464.
 Dattner 128, 162.
 Davenport, Davenport u. Ranson 220, 232.
 Davidoff s. Cushing 128, 167.
 Davidson s. Marriott 632.
 — E. C. s. H. P. Doub 446, 496, 500.
 Davis 128, 153.
 — s. Marshall 632, 693.
 — H. W. s. R. V. Christie 445.
 — u. Dragstedt 627, 646.
 Davison u. Selby 128, 181.
 Dazzi 428.
 Debré 42.
 Dedic, St. 533, 547.
 Degkwitz 42, 47, 48, 49, 82.
 Deicher 42, 58.
 — s. Friedemann 42.
 Delamare 378.
 Deleonardi 128, 146, 147, 149, 159, 166.
 Delord, E. 446.
 Demel s. Hirsch 130, 160.
 Denis 627, 657.
 — W. s. C. Martin 390.
 Dennig, H. 324, 334, 337, 348.
 Dennstedt u. Rumpff 220, 232, 627.
 Denny s. Minot 468.
 Denzler 128, 166.
 Derrien, E. 87, 101, 102.
 — E. u. Turchini 87, 102.
 Dervillée, P. s. E. Damade 446.
 Dérot s. Rathery 633, 676.
 Desault 377.
 Desbuquois, G. s. Ch. Achard 443.
 Deschamps 358, 377, 378, 380.
 — s. Lemierre 631, 692.
 Deusch 128, 166.
 Deutsch, F. 533.
 — u. Kaup 572.
 — V. 387, 426.
 Dhéré 93, 100, 101, 102.
 — s. E. Bachrach 86.
 — Ch. u. Bäumler 87.
 — C. u. M. Fontaine 87.
 — C., S. Glücksmann u. L. Rapetti 87.
 — C. u. A. Raffy 87.
 — C. u. L. Rapetti 87.
 Dick 47.
 — G. u. G. Dick 42, 80.
 Dickman u. Crossen 627, 660.
 Dickson s. Bowcock 387, 400.
 Diebold, W. s. E. Wöhlisch 456.
 Dienst 68.
 — u. Neter 42, 67.
 Dietl 382.
 Dietlen, H. 533, 555, 572.
 Diesselhorst 460.
 Dieszhowska 495.
 Diez, S. 387.
 Dillon, J. G. u. J. B. Gurewitsch 533, 548, 574.
 Dimmel, H. 429, 446, 518.
 Dionisi 425.
 Dittel 349.
 Divry 128, 143.
 Dixon 128, 146.
 — u. Halliburton 129, 149.
 — u. Marshall 128, 146.
 Doan, C. A. s. F. R. Sabin 392, 402.
 Dochez-Stevens 42.
 Dock, G. 401, 425.
 Döblin u. Fleischmann 128, 157.
 Döhne, E. 87, 103.
 Dolch s. Toomey 45, 62, 64, 69, 71, 74.
 Doljanski s. Roulet 186, 211.
 Domanig 129, 178.
 Domarus, A. von 388, 446, 479, 485, 515, 522.
 Dominici, G. s. F. Micheli 90.
 Donhauser s. Longcope 418.
 Donhoffer, S. u. M. Mittag 388, 412.
 Donoso-Barthet s. Chabanier 626, 679.
 Doric, L. 446, 496, 497.
 Doub, H. P. u. E. C. Davidson 446, 496, 500.
 Doull 49.
 Dowell, M. E. s. M. Richter 391.
 Downey 402, 403, 405.
 — H. s. J. Stasney 392.
 — H. u. A. C. McKyngley 388.
 — H. u. J. Stasney 388.
 — Stasney u. McKyngley 405.
 Doyle s. Robertson 227, 283.
 Dragstedt s. Davis 627, 646.
 Drake, Marsh u. Gamble 627.
 Dresel s. Brugsch 127, 173.
 Dreyfuss, C. 446.
 — J. R. 446, 521.
 Dreyfus, Gilbert s. Labbé 132, 168.
 Driels, A. 446, 522.
 Driscoll s. Atchley 624, 675.
 Drögmüller-Haase 42, 61.
 Duesberg, R. 87, 106, 110, 112, 121, 123.
 — s. H. Fischer 88.
 Dujardin u. Beaumetz 220.
 Dujarier 446, 494.
 Duke 483.
 Duken s. Biedermann 625, 660.
 Dumont s. Carnot 127, 165, 173.
 Dupuytren 379.
 Durand, R. 324.
 Durig 186, 202, 220, 279, 308.
 Duveillier 377.
 Duvoir s. Teissier 45.
 Dysart, B. R. s. A. G. Foord 447, 523.

 Eagle, H. 446, 466, 482.
 — u. J. P. Baumberger 446.
 Ebbecke 488.
 Ebertz und Stürtz 533, 591.
 Ebhardt 129, 163.
 Echegaray, E. s. L. Velasco Blanco 456.
 Eckstein 378.
 — O. 284.
 Ederer u. Kramár 627, 668.
 Edinger 129, 140.
 Edsall s. Musser 418.
 Eggs 627, 650, 655.
 Egyedi, D. 324, 350.
 Ehret 349.
 Ehrich, W. 388.
 Eichelberger s. Hastings 629, 643.

- Eichler, P. 88, 117, 122.
 Eimer 220, 238, 262, 275, 276, 277, 278, 280, 282, 283, 284, 285, 291, 296, 306, 308, 309, 312.
 — u. Bartels 220.
 — u. Paul 220, 277.
 — u. Voigt 221, 280.
 Eirich, F. s. Kaunitz 256.
 Eisenman s. Peter 633, 675, 677.
 Eisler s. Schittenhelm 136, 146, 151, 152, 157, 181.
 Eisner s. Wolff E. 46, 81.
 Eitel, Krebs u. Loeser 129, 152.
 — u. Loeser 129, 157, 181.
 Eley 42.
 — R. C. u. S. H. Clifford 446.
 — A. A. Green u. C. F. McKhann 446.
 Elias, G. s. K. Klinke 450, 460.
 — u. Kaunitz 221, 259, 321.
 — u. Laub 221.
 Eliasberg s. Kostytschew 224, 285.
 — s. Schiff 634, 690.
 Eliçagarray 495, 496.
 Elkeles s. Friedemann 42.
 Ellermann, V. 388, 401, 402, 435.
 — u. Bang 434.
 Elliot, A. H. s. F. R. Nuzum 535, 573.
 Ellis, R. W. B. s. W. G. Wylie 457.
 Ellsworth 673,
 Elschnig 129, 168.
 Elsom s. Landis 630, 683.
 Embden 221, 258, 267, 322.
 — u. Grafe 221, 237.
 — E. u. Kraus 411.
 — u. Schmitz 221.
 — Grafe u. Schmitz 307.
 Emminger, E. s. R. Fikentscher 88, 103.
 Enderlen, E. 446, 524.
 — u. Bohnenkamp 129, 152.
 Endres, G. 388, 434.
 Engel 627, 670.
 Engelbach u. Tierney 129, 160.
 Engelbreth-Holm 437.
 — -Holm, J. s. O. Thomsen 393, 435.
 Engels 497, 499.
 Enger s. Becher 625.
 Eppinger 129, 168, 185, 186, 221, 229, 230, 231, 237, 248, 257, 259, 262, 281, 308, 315.
 — Faltitschek, Kaunitz u. Popper 186, 221.
 — Kaunitz u. Popper 186, 229.
 — Kisch u. Schwarz 221, 309.
 — Laszlo u. Schürmayer 221.
 Eppinger u. Leuchtenberger 186.
 — u. Schürmayer 627, 689.
 Epstein s. Stern 419.
 Erb 265.
 Erben 419.
 — u. Schum 418.
 Erdheim 129, 138, 173.
 Erdos s. Knudson 418.
 Erf, L. A. s. S. M. Pock 453.
 Erhardt s. Schittenhelm 227.
 Erklentz 627, 683.
 Ernst 232, 255, 258.
 — u. Czimber 221.
 — u. Czùs 221.
 — u. Fricker 221.
 — u. Scheffer 221.
 — u. Takács 221.
 Erving s. Harrison 222.
 Esbach 241, 312.
 Escherich 42.
 — -Schick 42, 62, 68, 76.
 D'Esopo s. Lavietes 631.
 Espinasse 129, 141.
 Essen, Kauders u. Porges 627, 653.
 Estrabaut 380.
 Eustermann 654, 691, 696.
 Evans 129, 179, 627, 700.
 —, P. S. u. W. H. Howell 446, 466.
 Eyster, J. A. E. 533, 547, 549, 573.
 — J. A. F. s. P. C. Hodges 534, 569, 570, 575.
 — u. F. G. Eyster 575.
 Faber, P. K. 446.
 Fabrykant, M. s. M. Labbé 390.
 Fagge, H. 627, 636.
 Fairband, H. A. T. 446, 497.
 Falcon, Lesses M. 388, 412.
 Fales 42, 50.
 — s. Holt 629, 664.
 Falkenhausen, M. v. 446.
 — v. s. H. J. Fuchs 448, 459.
 Falkenheim 42, 57.
 Falta 221, 279.
 — s. Bernstein 126, 181.
 — u. Högler 129, 169, 180.
 — u. Schweeger 428.
 Faltitschek s. Beiglböck 219, 309, 312.
 — s. Eppinger 186, 221.
 Faludi 495.
 Fanconi 42, 48, 54, 55.
 Fanjul, L. 446.
 Farber, J. E. 447.
 — s. Butler 626, 665, 692.
 Farez 377.
 Farkas 627, 680, 683, 684.
 Farnham s. Mason 90.
 Farrant 186, 214.
 Fedinski 42, 69.
 Feissly 466, 472, 473, 477, 481, 496, 518, 519.
 — R., Fried u. H. A. Oehrli 447, 481.
 Feldhege 42.
 Fellinger 129, 170.
 Fellner 333.
 Felty u. Murray 627, 654.
 Fenz 129, 168.
 — u. Zell 129, 152.
 Ferari s. Zenoni 382.
 Ferguson, J. H. 447.
 Ferrannini, L. 447.
 Ferrari, R. 447.
 — R. u. F. Cortese 447.
 Ferrata, A. 388, 394, 403, 404, 405, 418, 422, 437, 441, 442.
 Fey s. Legueu 631, 686.
 Fick 197.
 Fiedler 7.
 Fielding s. Popa 134, 140, 141.
 Fieschl, A. 388, 405.
 — s. F. Flarer 388, 402.
 — u. A. Bertola 388, 419.
 — u. E. Storsi 388, 399, 401.
 — u. Zelaschi 428.
 Fiesinger u. Bronsfolle 418.
 Fikentscher, R. 88, 92, 98, 103, 104, 109, 111, 114.
 — R. s. K. Franke 89, 107.
 — H. Fink u. E. Emminger 87, 103.
 — u. K. Franke 88, 98, 106, 107.
 Fildes s. Bulloch 496.
 Filippi, P. de s. E. Storti 392, 410, 434.
 Fink, H. 88, 105.
 — s. R. Fikentscher 88.
 — u. W. Hoerbürger 88.
 — s. J. Waldenström 92.
 Finkelstein 282.
 Finley s. Biedert 73.
 Fischer 404.
 — u. I. Brugsch 98.
 — -Saillet 98.
 — -Wasels, B. s. J. Tannen- berg 456, 488, 489.
 — A. 447.
 — B. 129, 165.
 — H. 88, 93, 94, 95, 96, 97, 101, 103, 104, 106, 107, 109, 114.
 — u. Duesberg 88.
 — u. Hendschel 88, 106.
 — s. R. Hess 88, 106.
 — u. Hilger 88.
 — u. H. Hilmer 88, 102, 107, 112.
 — H. Hilmer, Lindner u. Pützer 88.
 — u. Kögl 88.
 — u. F. Lindner 88.
 — u. H. J. Riedel 88, 100.

- Fischer u. O. Schaumann 88.
 — u. Schneller 88.
 — u. W. Siedel 88.
 — u. Zerweck 88.
 — J. F. 324, 348.
 — L. 201, 285.
 Fisher, Ingram u. Ranson 129, 148.
 Flarer, F. s. A. Fieschl 388, 402.
 Fleischmann, W. 388, 411.
 — s. Döblin 128, 157.
 — W. u. F. Kubowitz 388, 411, 412.
 Flemming 400.
 Flessinger 495.
 Fletcher s. Hopkins 186, 192.
 Fleury s. Ribadeau-Dumas 633.
 Flexner, S. u. H. Noguchi 447.
 Florentin 129, 142.
 Flury u. Zangger 129, 168.
 Foà, P. 388, 428, 439.
 Foeldes 221, 308, 309, 674.
 Förster 334.
 Folling 221, 322.
 Foncet 496.
 Fonio, A. 443, 447.
 — A. u. A. Vannotti 447, 486.
 Fontaine, M. s. C. Dhéré 87.
 Foord, A. G. u. B. R. Dysart 447, 523.
 Foresti 447, 529.
 Forfota, E. 447, 496, 500.
 Forkner 523.
 — C. E. s. R. P. Stetson 455.
 Forselles 497.
 Forster 221, 236.
 Forti, F. s. A. Lunedei 390.
 — C., A. Zingler u. R. Bruin 388, 410.
 Foulis, M. A. u. J. W. Crawford 447.
 Fout, R. 447.
 Fowler s. Hawk 222.
 Fränkel 416, 425.
 — W. K. 447, 495.
 Fraenkel, E. 88, 103.
 Franck 627, 660.
 Francke 572, 573.
 Frank 442.
 — u. Hartmann 466, 473, 519.
 — E. 129, 158, 159.
 Franke, K. s. R. Fikentscher 88, 107.
 — u. R. Fikentscher 89, 106, 107.
 — u. Litzner 89, 123, 523, 627, 662, 686.
 Frankenthal 627, 694, 695.
 Frankl-Hochwart 129, 181, 326, 327, 328, 346, 361.
 — — v. s. O. Zuckerkandl 326.
 — — L. v. u. O. Zuckerkandl 324.
 Frankstein, M. s. E. Gelstein 388, 419.
 Frassetto 596.
 Fray, W. W. 533, 540, 548, 574.
 Frazer, u. Mellanby 517.
 Freese, K. s. W. Stockinger 392.
 Frenreisz s. Gömöri 628.
 Freud 358, 379.
 Freund 459, 489, 496, 497, 498, 627, 649.
 — u. Grafe 129, 154, 157.
 Freundlich 460.
 Frey s. Opitz 468.
 — C. 447, 476, 518.
 Fricker s. Ernst 221.
 Fried s. R. Feissly 447, 481.
 Friedberger 221, 275, 280, 309.
 Friedemann 42, 334.
 — u. Deicher 42.
 — u. Elkeles 42.
 Friedgood, H. 388, 426.
 Friedl s. Schinz 454.
 Friedman s. Zeman 636, 691.
 — s. Abrams 40, 58, 74, 77, 80.
 Friedmann s. Adlersberg 126, 159, 160, 173.
 — s. Raab 135, 160, 226.
 Friedrich, H. 447, 525, 527, Fries 411.
 Froboese, V. 89, 106.
 Froelich, M. 447, 495, 497, 498.
 Fröhlich 138, 165.
 Frontali 485.
 Fründ 129, 163, 166.
 Fuchs 327, 330, 343, 345, 346, 352, 373, 375, 378.
 — u. Matauschek 344.
 — A. u. S. Gross 324, 344, 354.
 — H. J. 447, 448, 461.
 — H. J. u. v. Falkenhausen. 448, 459.
 — v. Falkenhausen u. M. u. E. Hartmann 448.
 — J. s. E. Hartmann 448.
 Fürstenheim, W. 324, 329, 377.
 Fürth v. 221, 255.
 Fugmann, W. 533, 574.
 Fuhurata 503.
 Fujii, O. 448, 472, 481, 483, 502, 503, 529.
 Fujita, A. 388, 412, 413.
 Fukuchi 502, 529.
 Fuld 458.
 Fuller 523, s. Braun 524.
 Furth u. Krank 434.
 — u. Parsons 435.
 — G. s. F. P. Crank 387, 436.
 — J. 388, 435.
 — u. P. Reznikoff 388, 436.
 — H. R. Seibold u. R. R. Rathborne 388.
 Fusari u. Bruni 533, 592.
 Gábor, K. A. 448.
 Gabriel 42, 51, 56, 58, 61, 62, 64, 69, 74, 77.
 — u. Zischinsky 42, 61, 62.
 Gabrielli, S. 533, 594.
 Gäbert, D. E. 533, 547; s. Assmann 592, 593.
 — s. Stoerck 592.
 Gänsslen 221, 285.
 Gaffron, H. 89, 101.
 Gaillard 494, 495.
 Galeotti, G. 388, 401.
 Gamble 627, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 655, 656, 658, 668, 681, 682, 691, 698, 699.
 — s. Butler 625, 647, 668.
 — s. Drake 627.
 — Blackfan u. Hamilton 627, 647, 648, 672, 679.
 — u. McIver 627, 652, 654, 656, 664.
 — u. Ross 627, 655.
 — — u. Tisdall 221, 236, 237, 627, 645, 650.
 Gammon s. Austin 624.
 Gardiner 42, 58, 74, 80.
 Gardner, J. E. s. G. B. Lawson 451.
 Garrey, W. s. V. Butler 387.
 Garrod, A. E. 89, 93, 96, 104.
 Gastro-Galhardo s. Chabanier.
 Gates s. Andrus 624, 658.
 Gaudez 381.
 Gaupp 129, 141, 158.
 — s. Scharrer 136.
 — u. Scharrer 129, 143, 151.
 Gavazzeni 427.
 Gayet-Coste 495.
 — u. Hamilton 495.
 Gedda, L. u. C. Angeleri 388, 432.
 Geesink s. Koster 132, 147, 157.
 Geigel, R. 533, 549, 551, 552, 553, 554, 573.
 Geiling s. Abel 125, 147.
 Gelinski 7.
 Gellhorn 222, 259.
 Gelman, J. 89, 123.
 Gelstein, E. u. M. Frankstein 388, 419.
 Genonville 329.
 Gérard 260, 261, 284.
 Gerke 129, 176.
 Gerlach 42, 83.
 Germuth, F. G. 89, 121.
 Gerson, Hermannsdorfer u. Sauerbruch 222, 310.
 Geyer 129, 168.
 Giacomini, C. 533, 592.
 Giannelli, V. 533, 594.
 Gibson 429.
 — P. C. s. G. A. Baker 444, 517.

- Gicklhorn 221, 255.
 — u. Keller 222.
 Gilhepsy s. Harries 42, 74.
 Gille 495, 496.
 Gilligan s. Blumgart 671.
 Gilman 627, 673, 690.
 Gimmel 42, 64, 65, 66.
 Gins 18, 30.
 Ginzberg 118.
 — R. u. L. Heilmeyer 89, 388.
 Giordano, G. 534, 549, 552, 553.
 Giovanni, de 542, 594, 599.
 Gissel, H. 448, 520.
 Giusti s. Houssay 131, 145, 150.
 Glässner s. Caspari 220, 278.
 Glanzmann, E. 42, 448, 457, 462, 468, 470, 516, 522.
 Glaser 42.
 — E. 388.
 Glaserfeld 692.
 Glass 222, 240, 627, 652, 660, 693, 694, 697, 698.
 — s. Landau 630, 681.
 Glatzel 222, 238, 262, 267, 280, 281, 282, 283, 291, 296, 306, 308, 309, 627, 648, 679.
 — u. Mecke 222, 281.
 — u. Schmitt 222.
 Glean 368.
 Glosse 411.
 Glover, E. s. H. Jackson 390, 413.
 — E. C. s. H. L. Schmitz 392, 411, 412.
 Glücksmann, S. s. C. Déhré 87.
 Gocht 496.
 Godden s. Richards 227, 281.
 Godinho, A. P. 89.
 Göbel 129, 170.
 Goeckermann, W. H., A. E. Osterburg u. Charles Sheard 89, 109.
 Gömöri 689, 691.
 — u. Frenreisz 628.
 — u. Marsovszky 628, 657.
 — u. Molnár 628, 642, 684.
 — u. Podhradszky 628, 695, 700.
 Goering 129, 155.
 Goetsch s. Cushing 128, 140, 149.
 Goettsche 42, 62, 64, 69, 74.
 Goetz, O. s. W. Weitz 326, 331, 353, 372.
 Gohs, W. 388, 436.
 Goja 428, 429.
 Goldberg, R. s. P. Chevallier 445.
 Goldinberg 42, 74, 77, 78.
 Goldoever, van s. Mulder 90, 93.
 Goldstein, H. J. 448.
 Goldzieher 28.
 Gollwitzer-Meier 628, 638, 659.
 — s. Straub 634, 655, 657, 679.
 Golovkina, V. G. s. J. v. Jost 449.
 Goñalons, G. R. 448, 529.
 Gonce, J. E., H. C. Middleton, Bradlei u. M. S. Nichols 389.
 Gonzales 523.
 — R. u. L. P. Uribe 448.
 González, Lascano s. del Castillo 128, 171.
 Goodall 42, 55, 76.
 Gordon 42, 58, 62, 64, 72.
 Gorjaew, N. 389.
 Gorter 628, 650.
 Gosio, R. 389, 407, 428, 429.
 Gosset, Binet u. Petit-Du-taillis 628, 658.
 Goto 628, 642.
 Gottdenker 129.
 Gotthardt, P. P. 534.
 Gottler 129.
 Gottlieb 129, 165, 173, 178.
 — s. u. Meyer 90.
 Gounelle s. Merklen 632, 659, 669, 670, 682.
 Govaerts, P. u. A. Gratia 448, 471, 494.
 Gowen 42, 74, 80.
 Grabar s. Bilbao 625, 671.
 — s. Blum 220, 625, 678.
 Grafe 222, 277, 279, 284, 308, 309, 310, 411, 420, 421, 433.
 — s. Embden 221, 237, 307.
 — s. Freund 129, 154, 157.
 Graham u. Hope 529.
 — u. Morris 628, 661.
 Gramen, K. 389.
 Grandidier 497.
 Grant 523.
 — s. Campbell 41.
 — u. Heyter 523.
 Grasso, R. 448.
 Gratia 459.
 — A. s. P. Govaerts 448, 471, 494.
 Grauhan s. Bürger 220, 245.
 Green, A. A. s. R. C. Eley 446.
 Greenwood, M. u. J. W. Brown 534, 567.
 Gregor 129, 169.
 Gremels 130, 149, 381.
 Grenaudier 495.
 Greppi, R. 389, 428.
 Gressot 492.
 Greving 130, 144.
 — s. R. L. Müller 134, 143.
 Groat, W. 389, 401, 404.
 — s. Isaac 401.
 Groc 495.
 Groedel, F. M. 534, 572, 573.
 Grogh 488.
 Gross 222, 237.
 — M. s. P. E. Weil 456.
 — S. 352, 377.
 — s. A. Fuchs 324, 344, 354.
 Grossmann, W. 389, 409.
 Grote 222, 308.
 Grotepass, W. 89, 105, 123.
 — s. Hijmans v. d. Bergh 89, 92, 99, 106.
 Groves, E. W. H. 448.
 Grünbaum 222, 236.
 Grüner u. Schick 222, 236.
 Grünthal, Mulholland und Strieck 130, 152, 154, 182.
 Grünwald 636, 653, 671.
 Grunke, W. 448, 516, 518, 519.
 Gsell 628, 650, 659, 669, 692, 693, 698.
 Gualdi, A. 389.
 Guardabassi, M. 389, 562.
 Gucci, G. 448, 497.
 Gündel, Pagel, Süsbruch 1, 30.
 Günther 222, 309, 602.
 — H. 89, 93, 104, 113, 116, 448, 794, 795.
 Gürsching s. H. Kämmerer 90, 104.
 Guest s. Andrus 624, 658.
 Guglielmo, di 388, 395, 403, 441, 442.
 Guinon 331, 352.
 Guizetti 130, 152, 173, 176, 177.
 Gulland, G. L. s. R. V. Christie 445.
 Gumprecht 409, 410, 416.
 Gunderson, A. H. 389.
 Gurewitsch, J. B. s. J. G. Dillon 533, 548, 574.
 Gutmann 495.
 Gutzeit 284.
 Guyon 331, 352.
 Guzmann 402.
 György, P. s. W. Stepp 455, 521.
 Haase s. Drögemüller 42, 61.
 Haberer, v. 448, 523.
 Haberland, H. F. O. v. 448.
 Habs 222, 287.
 — s. Klewitz 224, 277, 302.
 Hacklaender, Fried. 324, 376.
 Haden u. Orr 222, 240, 628, 636, 654, 655, 656, 657, 658, 686, 690, 692, 694, 695, 699.
 Häbler 628, 650, 690, 699.
 Haenlein, E. u. E. Schliephake 448.
 Hagtvet, J. 448.
 Hahndel s. Lucke 133, 172.
 Hainiss 628, 660, 665.
 Hald s. Peters 633, 675.
 Haldane 628, 684.

- Hallauer, C. 389, 407, 432, 438.
Halliburton s. Dixon 128, 149.
Hamburger 628, 648.
Hamilton 640, 647.
— s. Gamble 627, 647, 648, 672, 679.
— s. Gayet 495.
— Kajdi u. Meeker 628, 639, 666, 668, 689.
— u. Moriarty 628.
— u. Schwartz 628, 667.
Hammarsten 458, 651.
Hammer, G. 534, 566, 567, 573, 577.
Hammerschlag 628, 662.
Hámori, A. s. L. Armentano 444, 521.
Hancher s. Blau 127, 146.
Handley, R. S. u. A. M. Nußbecher 448.
Handschuh 355, 377.
Hann, v. 130, 159.
Hans, Fr. v. Kreß 389.
Hansemann 27.
— D. 389.
Harkin 377.
Harold 347.
Harries 77.
— u. Gilhepsy 42, 74.
Harrison 186, 197, 198, 222, 232, 236, 258.
— s. Calhoun 220, 307.
— s. Lavietes 631.
— s. Pilcher 226.
— Darrow u. Yannet 629, 643.
— u. Pilcher 258.
— — u. Calhoun 232.
— — u. Erving 222.
Harrop 186, 197, 673, 697.
— s. Chang 626, 689.
— Weinstein, Soffer u. Trescher 629.
— G. s. G. Barron 387, 411, 412.
Hartmann 512, 629, 654, 682, 683, 691, 695, 696.
— s. Frank 466, 473, 519.
— u. Darrow 629, 678, 691.
— u. Smyth 629, 660, 661, 663, 668.
— E. s. H. J. Fuchs 448.
— u. J. Fuchs 448.
— M. u. E. s. H. J. Fuchs 448.
Hartwell u. Hoghet 636, 653, 655, 658, 691.
— u. Beckman 629.
Hartwich 43.
Hashimoto 130, 157.
Haskell 679.
Hasse 465.
Hastings 641, 681.
— u. Eichelberger 629, 643.
— Murray u. Murray 629, 653, 655.
- Hastings, Salvesen, Sendroy u. van Slyke 629, 641.
Haubtmann s. Bindschedler 625, 681.
Haud 381.
Haudek, M. 534, 572, 573.
Hauf 43, 62.
Haurowitz, F. 89, 104.
Hausberger 130, 177.
Hausmann, F. M. u. O. Krum-
pel 89.
— W. 89, 101, 108.
— u. F. M. Kuen 89.
Hawk, Miller, Fowler u. Reh-
fuß 222, 284.
Hawkins, J. A. 449.
Hayem 461, 521.
Hays, H. 449, 525.
Hazay s. Tangl 137, 149.
Hechst 130, 179.
Hecht 43, 77, 78, 79, 484, 485.
— A. F. 534, 573.
Heelsberger 435.
Hegler 43, 47, 61.
— s. H. Jochmann 43.
Heiberg 73, 74.
— K. A. 389, 404.
Heidenheim 10, 396.
Heigl, R. 449, 496.
Heilmayer 629, 638, 639, 668.
Heilmeyer 101, 110, 119.
— L. 92, 110.
— s. R. Ginzberg 89, 380.
— s. W. Otto 90.
— u. W. Otto 89.
Heim, R. s. B. Stuber 455.
— de Balsac, R. s. Ch. Laubry 534, 593.
— s. D. Routier 536, 539.
Heirefeld 381.
Heisler s. Schall 227, 290, 321.
— u. Moro 222, 279.
Heiss, F. s. A. Rautmann 536, 574.
Hejda 130, 176.
Hejman, W. s. A. Landau 451.
Hekma 459.
Heller u. Chrometzka 371.
— u. Kusunoki 130, 149.
Hellmuth 629, 640.
Helly 402.
Helm, F. s. J. Bauer 532.
Helmholz 43, 57, 68.
Henderson 629, 640.
Hendschel s. H. Fischer 88, 106.
Henoeh 43, 58, 76, 347, 348, 377.
Henschen s. Dahlström 434.
Henschken 434, 435.
Herbst 222, 239, 275.
Herderschee 43, 51, 69, 70, 73.
Herma 460.
Hermann 329, 358, 629, 636.
— s. Becher 625.
— s. Becker 418.
- Hermannsdorfer s. Gerson 222, 310.
Herold, s. Anselmino 126, 153, 172.
— L. 89, 104, 106.
— s. C. Carrié 87, 109.
Herre 43, 61.
Herrin u. Meek 629, 658.
Herring 130, 139, 140.
Herrmann 377.
— G. s. W. L. Marr 452.
— W. G. s. M. Rona 536, 540, 545.
Herry s. Nolf 459, 466.
Herskey 9.
Hertoghe 381.
Hertz s. Reiss 44.
Hertzka 349.
Herzheimer, H. 401, 534, 573.
Herz, B. 449.
Herzfeld u. Klinger 459, 466.
Herzog 515.
Hess 130, 150, 466, 484.
— R. s. H. Fischer 88, 106.
Hesse, E. 324, 378.
Hetényi 130, 177.
Heubner 68, 76, 222, 330, 629, 639, 642, 645.
Heupke 222, 223.
— u. Thiel 223, 277, 278, 279, 302, 308.
Heuschert s. Mellinghoff 632, 691.
Heydemann s. Lucke 133, 172.
Heyland 466.
Heyter s. Grant 523.
Hickl s. Bodechtel 337.
Hijmans van den Bergh 89, 98, 99, 104, 107, 114, 115.
— u. Grotepass 89, 99, 106.
— — u. Revers 92.
— u. Hijman 89.
Hilgen s. H. Fischer 88.
Hilgermann 30.
Hill 186, 192, 194, 216.
— R. u. D. Keilin 89.
Hiller s. van Slyke 635.
Hilmer, H. s. H. Fischer 88, 102, 107, 112.
Himmelstjerna s. Samson.
Hindhede 223, 276, 320.
Hinman, F. 449, 525.
Hinsberg 307.
— u. Rühl 186, 201.
Hirsch u. Demel 130, 160.
— C. 389.
— J. S. 534, 594.
Hirschberg 43, 69, 70, 548.
Hirschfeld u. Verratti 415.
— s. Wechselmann 418.
— H. 389, 410, 415, 425, 441.
Hirt 377.
Hittmair 402, 428, 430.
Hitzenberger 223, 259.

- Hitzenbergeru. Richter-Quittner 130, 172.
 Hoag u. Marples 629, 640, 666, 668.
 Hoagland, R. 89, 94, 113.
 Hobson 43, 46, 47, 48, 49, 52.
 Hochfeld 223, 259.
 Hochheimer, W. 449.
 Hochwart s. Frankl-H. 129.
 Hodges 64.
 — F. G. u. Eyster 575.
 — P. C. u. J. A. F. Eyster 534, 569, 570, 575.
 — A. Wright u. G. Wayne 534.
 Höber 223, 256, 259.
 Högler 130, 172.
 — s. Falta 129, 169, 180.
 — u. Zell 130, 153, 157, 172.
 Hoekstra 432.
 Hönlinger u. Stricker 130, 170.
 Hoerburger, W. s. H. Fink 88.
 — s. J. Waldenström 92.
 Hoesch, v. 370, 381.
 Hösslin, v. 223, 236.
 Hössly, Tabitha 449, 493, 504, 505.
 Hoff 629, 656, 659, 675, 683, 692.
 — Köck-Molnar u. Urban 130, 162, 163.
 — u. Wermer 130, 145, 150, 159, 160, 171.
 — F. 223, 240, 247, 389, 438, 440.
 — s. Rudzitis 427.
 — u. Linhardt 389, 440.
 — u. F. May 449, 481.
 — H. 263, 265.
 Hoffmann 338.
 — s. Anselmino 126, 153, 154, 155, 172, 176, 367.
 — u. Post 223, 237.
 Hofmeister 10, 256.
 Hofstätter 382.
 Hofstein s. van Caulaert 635, 681.
 Hofstetter, M. 89.
 Hoghet s. Hartwell 629, 636, 653, 655, 658, 691.
 Hohlweg u. Junkmann 130, 146.
 Holden 517.
 Hollboll, S. A. 389.
 — u. Singer 420.
 Holler, G. 389.
 Holm s. Engelbreth-H.
 Holmgren 43, 58, 73, 74, 77.
 Holobut 223, 259.
 Holt, Courtney u. Fales 629, 664.
 Holtz, F. 449, 520.
 — s. O. Arnold 444.
 — u. F. Kramer 449.
 Holzknecht 592, 611.
 Homans s. Benedict 126, 151, 157.
 — s. Crowe 128, 154.
 Hongo, T. u. O. Kashiwamura 449.
 Hope s. Graham 529.
 Hopf 223.
 — s. Keiming 224, 260, 283, 311.
 Hopffe 9, 10.
 Hopkins u. Fletcher 186, 192.
 Horváth s. Jánossy 131, 146, 166.
 Horwitz 629, 689.
 Hoß 632.
 Hottinger-Schloßmann 43, 57, 66, 76.
 Houssay 130, 149, 152, 153, 154, 157, 171.
 — Biasotti u. Sarmartino 130, 145.
 — u. Giusti 131, 145, 150.
 — u. Leloir 131, 153.
 — u. Molinelli 131, 152.
 — u. Sarmartino 131, 152.
 Howell, K. 389.
 — W. H. 449, 458, 459, 460, 466, 470, 471.
 — s. P. S. Evans 446, 466.
 — u. E. B. Cekada 449, 470.
 Howland u. Marriott 629, 668.
 Hoyle 131, 161.
 Hoyne 43.
 Hubble, D. 389, 426, 427, 430.
 Huber u. Blumenthal 43, 80.
 Hühnerfeld, J. 89.
 Hülse 131, 161, 172.
 Huepper, C. V. u. M. Russel 389, 407, 425, 433.
 Hugi 463.
 Hulse, W. 389, 436.
 Humphrey s. Williams 137, 172.
 Hunt 43, 62, 64, 69, 74.
 Hunter 43, 64, 69, 73.
 Husband s. Richards 227, 281.
 Husfeldt s. Lassen 630, 699.
 Hutinel u. Martin 43, 63.
 Hynek, K. 449, 523.
 Iglauer, K. 389, 419.
 Ilishöfer 223, 278.
 Imrie 43, 73.
 Ingram s. Fisher 129, 148.
 Introzzi 421, 425.
 Irañez 131, 173, 176.
 Isaac u. Groat 401.
 Isaacs, R. 390, 436.
 — s. G. Dalaud 387.
 — s. G. R. Minot 391.
 Isenschmid 131, 157.
 Isenschmid s. Krehl 132, 156.
 — u. Schnitzler 131, 156.
 Ishigawa s. Misao 391, 424.
 Isola s. Riccaldoni 135, 166.
 Issekutz, v. 131, 152.
 Iwanaga 502.
 Jaboulay 324, 378.
 Jacobson 131, 140, 149.
 Jackson, u. Parker 413.
 — H., J. Parker u. H. Curtis 390.
 — — u. E. Glower 390, 413.
 — W. P. s. G. B. Lawson 451.
 Jacobsthal, E. 390, 410.
 Jaffa 223, 278.
 Jaffé 1.
 — s. Semsroth 405.
 — R. H. 390, 425.
 — W. 449.
 Jahn 90, 118.
 Jakob 131, 179.
 — H. 449, 522.
 Jakobj u. Römer 131, 157.
 Jakobshagen 7.
 Jaksch, v. 131, 181.
 Jamin 131, 162, 180.
 Janet 330.
 Janke 325, 344.
 Jannelli, G. 390.
 Jánossy 131, 148, 159.
 — s. Horvátk 131, 146, 166.
 Jansen 223, 277.
 Janssen 131, 148, 149, 160.
 Japelli 223, 258.
 Jarmai s. Lüdka 434.
 — K. 390, 435.
 Jaubert de Beaujeu, A. 534, 548.
 Javal 629, 649, 664.
 — s. Widal 229, 644.
 Jeannin 449.
 Jehle 131, 169.
 Jemma, G. 449, 497.
 Jenke, M. s. S. Lauter 390, 417.
 Jenner 470.
 Jensen s. Söltoff-J. 455.
 Jezler 629, 678.
 Jianus, A. s. V. Papilian 391.
 Jochmann-Hegler 43.
 — u. Bluchdorn 418.
 — G. s. F. E. Muller 391, 418.
 Joe 43, 57, 64, 65, 68.
 Johannesen 70.
 John 223, 281, 282, 629, 677.
 Johnson s. Blalock 625, 686.
 Johnsson, V. 90.
 Johnston s. de Beer 625.
 Jokl, E. 390.
 Jolly 410.
 Jones, H. W. u. L. M. Tocantins 449.
 Jongh, C. L. 90.
 Joos u. Mecke 223, 269.
 Jores 131, 157, 162, 171, 367, 371, 381.
 — u. Velde 131, 150.

- Josephson 131, 180.
 Josephy 131, 178, 179.
 Jost, J. v. u. V. G. Golovkina 449.
 Jouret 449, 496, 500.
 Jürgens, R. 449, 457.
 — s. P. Morawitz 452.
 — s. E. A. v. Willebrand 456, 457.
 — u. W. Naumann 449.
 — u. H. Trautwein 449, 468.
 — u. E. A. v. Willebrand 449.
 Jugenburg, A. u. K. Tschotschia 390.
 Juliusberg, Fr. u. K. Stetter 325, 328.
 Jung 223, 629, 678, 692.
 — A. u. Ch. Wild 449, 525.
 Junghans, E. 449.
 Jungmann s. Reiss 44.
 — u. Meyer 223, 247.
 Junkmann s. Hohlweg 130, 146.
 Just, G. 450, 509.
- Kämmerer, H. 90, 94, 102, 104, 108, 115, 120.
 — u. Gürsching 90, 104.
 — u. Weissbecker 90.
 Kahlstorf, A. 534, 547, 550, 551, 552, 573.
 — s. Cignolini 551.
 Kahn 418.
 — M. 450, 496.
 Kajdi s. Hamilton 628, 639, 666, 668, 689.
 Kalapos 629, 684, 697, 698.
 Kaldeweg, W. 90, 122.
 Kalk s. Katsch 630, 652.
 Kamensky, E. A. s. B. M. K. Kuidisch 534.
 Kaminer s. Landau 630, 681.
 Kamm 131, 149.
 Kanai 223, 275.
 Kappis, M. u. E. Mackuth 450, 482.
 Kapsammer, Gg. 325, 352, 378.
 Karplus, J. P. u. A. Kreidl 131, 152, 325, 336.
 — u. Peczenik 131, 145, 147, 149, 150.
 Kary 131.
 — u. Levy 145.
 Kasarinoff 437.
 Kashiwamura, O. s. T. Hongo 449.
 Kastl, O. 450.
 Katase 223, 284.
 Katrakis, K. G. 450.
 Katsch 629, 630, 659.
 — u. Kalk 630, 652.
 — u. Mellinghoff 630, 646.
 Katsuma 502.
- Katz 630, 642.
 — Klein s. Partos 134, 153.
 Katzenstein 131, 163.
 Kauders s. Esser 627, 653.
 Kaufmann 325, 348, 376, 377.
 Kaulbersz-Marynowska 630, 667, 676.
 Kaunitz, s. Elias 221, 259, 321.
 — s. Eppinger 186, 229.
 — u. F. Eirich 256.
 — u. Kren 224, 237, 243, 245.
 — Kren u. Schober 257.
 — u. Schober 224, 317.
 — u. Selzer 186, 215, 224, 261.
 — H. 223, 257, 321.
 Kaup s. Deutsch 572.
 Kawai Hashime 90.
 Keefer, Ch. S. u. W. K. Myers 450, 497, 500.
 Keeton u. Becht 131, 153.
 Keilin, D. s. R. Hill 89.
 Keining u. Hopf 224, 260, 283, 311.
 Keit, N. 390.
 Keith 630, 672, 690.
 Kelaiditis s. Clemens 381.
 Keller, R. 224, 229, 236, 249, 253, 254, 255, 256, 257, 267, 277, 280, 281, 283, 303, 311, 317.
 — s. Gicklhorn 222.
 — s. Czerny 626, 643.
 — u. Klepetar 224, 230.
 Kelly s. Schoenthal 634.
 Kemal I, 14.
 Kempner u. Peschel 414.
 Kendall 630.
 Kerley, P. 534.
 Kerpel-Fronius 630, 649, 663, 665, 667, 672, 691, 694, 696, 697, 698, 699.
 — s. Csapó 626, 640, 666, 668, 681.
 — s. Kiss 630, 661, 683.
 — s. Möriz 632, 682.
 — u. Butler 630, 647, 671.
 Kerschbaum s. Raab 135, 154.
 Kessel 131, 170.
 Kestner 224, 276.
 — u. Borchardt 630, 684.
 Key, J. A. 450, 496, 500, 524.
 Khorazo s. Seegal 228, 260.
 Khouwin 10.
 Kilduffe, R. A. 450.
 Kimm, H. T. u. C. M. van Allen 450, 523, 529.
 Kimura, S. 390, 420, 421.
 Kirch, E. 534, 593, 612.
 Kirk, E. 390.
 Kirmisson, E. 450, 496.
 Kirsch, O. 534, 542, 546, 555, 573, 574, 581, 594, 608.
 Kiser s. Pincus 666.
- Kisch 224, 233.
 — s. Eppinger 221, 309.
 Kiss, v. 630, 663.
 — u. Kerpel-Fronius 630, 661, 683.
 Kisskalt 43, 51, 52, 66.
 Kissling 43, 64.
 Kitahara, Y. 90.
 Kitt, T. 390, 434.
 Kittl s. Waelsch 228, 255.
 Kiyono 131.
 Kizew 43, 51, 62, 64, 69, 74.
 Kjellin u. Kristensson 132, 153, 162, 172.
 — u. Kylin 131, 163.
 Kläsi 358, 379.
 Klaff 450.
 Klason, T. 450, 497, 500, 534, 548.
 Klee, Ph. s. K. Reitlinger 90, 109, 120.
 Kleemann, M. 534.
 Klein 186, 198, 199, 674.
 Kleinschmidt 43, 68.
 Kleist 334.
 Klemperer, F. 450, 497, 515, 522.
 Klepetar s. Keller 224, 230.
 Kleu, W. 450.
 Klewitz 275.
 — Habs 224, 277, 302.
 Klien 132, 152, 169.
 Kling u. Widfeldt 43.
 Klinger 466.
 — s. Herzfeld 459, 466.
 Klinghoffer s. Lavietes 631.
 Klingner 630, 652, 656, 659, 696, 697.
 Klinke 224, 282, 630, 661.
 — s. Aron 219.
 — K. 450, 459, 522.
 — u. K. Ballowitz 450.
 — u. G. Elias 450, 460.
 Klodt 224, 310.
 Klotz, M. 325, 355, 379.
 Knack 377.
 Knudson u. Erdos 418.
 Knuth u. Volkman 434.
 Koch 43, 630, 668, 696.
 Kodoma I, 24, 25.
 Köck-Molnar s. Hoff 130, 162, 163.
 Kögl s. H. Fischer 88.
 Köhler s. Zondek 430.
 König 224, 276, 490, 497.
 — Franz 496.
 Königsdörffer, H. s. M. Borst 86, 102, 103, 104, 108, 110.
 Kohlschütter 630, 672.
 Kolischer 348.
 Kolodny, A. 390.
 Komiya 529.
 Konradi 381, 382.
 Konsensegg, v. 132, 161.
 Korányi, A. v. 224, 274, 281, 282, 630, 644, 649, 679.

- Korányi, A. v. s. L. Armen-
tano 444, 521.
— Andreas 630.
Kornfeld 379.
— u. Politzer 408.
Korschun u. Spirina 43.
Kortzeborn 450, 515, 516, 522.
Kosdoba, A. 450.
Koster u. Geesink 132, 147,
157.
Kostytschew u. Eliasberg 224,
285.
Kovács 425.
— s. Kramár 630.
Krafka, J. 390.
Krainick 417.
Kramár 672.
— s. Ederer 627, 668.
— u. Kováks 630.
Kramer 371.
— F. s. F. Holtz 449.
— s. Pincus 633, 641.
— u. Tisdall 224, 322, 630,
638.
Krank s. Furth 434.
Krantz, C. u. M. Riddle 390,
420, 433.
Kraszewski, W. u. L. Linden-
feld 450, 517, 518.
Kraus 43, 165, 591.
— s. Embden 411.
— u. Selye 630, 678.
— E. J. 132, 145, 151, 163,
165, 172, 177.
— u. Traube 132, 177.
— F. v. 132, 168.
— v. 224, 247.
Krause 497.
— u. Chvostek 420.
— W. 534, 544.
Kraye 132, 152.
Krebs s. Eitel 129, 152.
Kreglinger s. Cohnheim 626,
644.
Krehl u. Isenschmid 132, 156.
Kreidl, A. s. J. P. Karplus
131, 152, 325, 336.
Kreiner, W. 450, 522.
— u. Schürer 522.
Kreitmeyer 521.
Kren s. Kaunitz 224, 237, 243,
245, 257.
Kress 416.
Kretz 14, 18.
Kretzschmar 630, 660.
Kreuzfuchs, S. 534, 573.
Kristenson, A. 450, 461.
Kristensson s. Kjellin 132,
153, 162, 172.
Krötz 224.
Krogh 185, 188, 189, 190.
Krohn s. Zondek 137, 150, 171.
Kroks, B. s. R. Lee Hill 451.
Krotoski 132, 169.
Krüger u. Salomon 416.
Krukenberg 102.
Krumbhaar, E. B. 450.
— s. R. P. Custer 445, 511.
Krumpel, O. s. F. M. Haus-
mann 89.
Kubanyi, A. 450, 501, 502,
503.
Krynśka u. Witanowski 224,
258.
Kubowitz, F. s. W. Fleisch-
mann 388, 411, 412.
Kuczinsky 10, 11, 20, 432.
Kudisch, B. M. 534, 587, 589.
— u. E. A. Kamensky 534.
Kühn u. Witscher 630, 674.
Kuen, F. M. s. W. Hausmann
89.
Küster 93.
Kugelmass, I. N. 451.
— s. F. W. Bancroft 444.
Kuhlmann s. Ambard 624,
652, 696, 698.
Kuhnan 416.
Kulka 132, 163.
Kuriyama 529.
Kurland s. Baumann 624, 672.
Kurusu 529.
Kuschinsky 224, 233.
Kussmaul 630, 636, 655.
Kusunoki s. Heller 130, 149.
Kutschera-Aichbergen 132,
168.
Kwasnieroski 390.
Kydd 630, 676.
— s. Peters 633, 675, 677.
Kylín 132, 141, 151, 153, 162,
167, 170, 171, 172, 180.
— s. Kjellin 131, 163.
Labbé, Boulin u. Petresco 428.
— u. Gilbert Dreyfus 132.
— M., M. Petresco u. M.
Fabrykant 390, 418.
— u. Violle 630, 641.
Labré u. Gilbert 168.
Laederich, L. u. H. Mamou
451.
Läwen 494.
Lafleur, C. 471.
— Birch 524.
Lageder, K. 90, 106.
Lahmann 283.
Laib 43, 58, 74.
Lampert 461.
Lance 451.
Lánczos 132, 157.
Landau, A. u. W. Hejman
451.
— Glaß u. Kaminer 630, 681.
Lande 630, 677.
Landgraf 132, 173.
Landis, Elsom, Bott u. Shiels
630, 683.
Lang 132, 170.
— s. Berger 186, 206.
Lang, s. Stuber 411.
— E. 451, 468, 478, 479, 529.
— K. s. B. Stuber 455, 459,
481.
Lange, V. 325, 348, 378.
Langer 43, 51, 56, 57, 58, 62,
66, 69, 74.
Larizza, P. s. L. Cotti 446, 521.
Larsen s. Bie 41.
Laslo 224, 237.
Lassen u. Hirsfeldt 630, 699.
Laszlo s. Eppinger 221.
Latta 631, 636.
Laub 517.
— s. Elias 221.
Laubell, H. 535.
Laubry 548.
— u. Thiroloix 631, 670.
— Ch., P. Cottenot, D. Rou-
tier u. R. Heim de Balsac
534, 593.
Laudat 631, 661, 680.
— s. Bernard 625, 679.
Launay 495.
Laurell 547, 592.
Lauter 417.
— S. u. M. Jenke 390, 417.
Lavietes 643, 644.
— D'Esopo u. Harrison 631.
— Bourdillon u. Klinghoffer
631.
Lawrence 132, 162, 631, 677.
Lawrenze 349.
Lawson, G. B., W. P. Jackson
u. J. E. Gardner 451.
Lebert s. Legueu 631.
Leder s. Reynold 483.
Lee s. Peters 633, 679.
— R. I. s. G. R. Minot 452,
466, 468.
— u. P. D. White 451.
— Hill, R. u. B. Kroks 451.
Leeder s. Leichtenritt 512.
Leersum, van 90, 103.
Lefler 43, 74.
Le Gendre 381.
Leggett s. McCallum 631, 653.
Legnani s. Ascoli 126, 151.
Legueu 494, 495, 496.
— Fey, Palazzoli u. Lebert
631, 686.
Lehmann 307.
Lehmkuhl, H. 535.
Lehndorff, H. 451.
Leichtenstern 631, 636, 655.
Leichtenritt s. Bessau 625,
668.
— u. Leeder 512.
Leimdörfer 132, 149, 150.
Leiner 278, 304.
Leland s. Loeb 631, 672.
Leloir 132, 171.
— s. Houssay 131, 153.
Lelu s. Chabanier 220, 626,
686, 689.

- Lematte 233.
 Lemierre 661.
 — s. Widal 636.
 — Deschamps u. Bernard 631, 692.
 — Thurel u. Rudolf 631.
 Lenaz, L. 390.
 Lenggenhager, K. 451, 467.
 Leonard s. Anderson 41, 60, 61.
 Leone, R. E. 390.
 Leopold, J. S. s. Birch 524.
 — s. J. Brem 445.
 Leotta 33, 34.
 Leschke 132, 159, 169, 182, 224, 247.
 — s. Citron 128, 156.
 Lesieur 631, 669.
 Lesney 495.
 Le Sourd 461.
 Letulle, R. 451, 525.
 Leuchtenberger s. Eppinger 186.
 Leulier u. Pommé 224, 225, 232.
 — — u. Bernard 225.
 Levandowski 333.
 Levene u. Mayer 411.
 — G. u. W. D. Reid 535, 540, 543.
 Levine, S. s. Solis-Cohen 455, 497, 500.
 Levit, S. C. u. N. N. Malkova 451.
 Levy s. Kary u. Levy 145.
 — Dorn u. S. Moeller 535.
 Lévy 132, 631, 640, 667, 668.
 — s. Achard 219, 233.
 — s. Magnus-Levy.
 — s. Ribadeau-Dumas 633.
 — s. Robineau 633, 686.
 — s. Vignes 635, 660.
 — M. 682.
 — R. s. Ch. Aubertin 444.
 Lewis u. Rubin 415.
 Lewisohn, R. 451.
 Lewson, L. 390.
 Lewy s. Brugsch 127, 173.
 Leyden, v. 83.
 Lhermitte s. Pagniez 133, 165.
 Lhoest, C. s. J. Roskam 454.
 Lian 542, 543, 546.
 — s. Bordet 542.
 Lichtenstein 43, 44, 60, 61, 69, 80.
 — A. 90.
 Lichtenstern 336.
 Lichtwitz 133, 173, 179, 631, 674.
 — L. s. A. Renner 325.
 Liebermeister 631, 636, 688, 689, 690, 691, 699.
 Lilienfeld, A. s. I. S. Wright 457.
 Lieutaud s. Chabanier 626, 689.
 Lightwood 631, 692.
 Lignac, O. 390, 432.
 Lim u. Ni 631, 652, 600.
 Linden, H. s. E. Traum 456, 479, 501, 512.
 Lindenfeld, L. s. W. Kraszewski 450, 517, 518.
 Linder, Lundsgaard, van Slyke u. Stillmann 631, 641.
 Lindner s. H. Fischer 88.
 — s. Salvesen 634.
 Lindsay 44.
 Linds kron 426.
 Lindstrom, G. 390.
 Linhardt s. F. Hoff 389, 440.
 Linsler 497.
 Linton, R. L. 451.
 Lintz 282.
 — s. McCallum 631, 653.
 Lippmann 366.
 Lippross 133, 171.
 Lissler 133, 166.
 — s. Reilly 166.
 Litten 497.
 Litzner, St. s. K. Franke 89, 123, 523, 627, 662, 686.
 Livet 133, 173.
 Livraga, P. 451.
 Llopis, F. 451.
 Lobo-Onell s. Chabanier 220, 626, 679, 686, 689.
 Lock 44.
 Loeb 631, 648, 672, 673, 691, 697, 698.
 — s. Atchley 624, 646, 675.
 — Atchley u. Stahl 225, 253.
 — — u. Palmer 631, 641, 647.
 — — Benedict u. Leland 631, 672.
 — J. 225, 256, 259.
 Loeffler, W. 535, 591.
 Löhr, W. 451, 497.
 Löhrrs 30.
 Loeser s. Eitel 129, 152, 157, 181.
 Loiseleur 225, 233.
 Longcope u. Donhauser 418.
 Lord, J. P. 451.
 Lorenz, H. E. 535.
 Lossen 497, 504.
 — J. s. P. Morawitz 452, 466, 472, 477, 484.
 Louria 631, 697.
 Lucchesi u. Bowman 44, 62, 64, 65, 69, 74, 80.
 Lucke 133, 153, 171, 172, 173.
 — Heydemann u. Hahndel 133, 172.
 Ludke, H. 390, 437.
 Lüdka, Jarmai 434.
 Luithlen 225, 260, 275, 283.
 Lukas 466.
 Lundberg, E. 451, 524.
 Lundin 225, 282.
 Lundsgaard s. Linder 631, 641.
 Lunedei, A. u. F. Forti 390.
 Lurie s. Schoenthal 634.
 Luzzato, A. M. 390.
 Lyubarskaja, T. E. 451.
 McAlpin 420.
 McArthur s. Maizels 631, 606.
 McBurney 32.
 McCallum 427, 636.
 — Lintz, Vermylie, Leggett u. Boas 631, 653.
 McCance 632, 700.
 McCann 653.
 McChutcheon, M. s. M. Strumia 393.
 Macciotta, G. 451.
 Macfarlane, R. G. 451, 517, 518.
 — u. B. Barnett 451, 517.
 McCollum 225, 276.
 — u. Vöglin 225, 248.
 McCrae 73.
 McDowell s. Richter 434.
 — E. C. u. M. N. Richter 390.
 McGowann 435.
 McIver s. Gamble 627, 652, 654, 656, 664.
 McKhann s. Butler 625, 647, 668.
 — C. F. s. R. C. Eley 446.
 McKay u. McKay 631, 672, 694.
 MacKlin, M. T. 451.
 MacKuth, E. s. M. Kappis 450, 482.
 McKynglay, A. C. s. H. Downey 383, 405.
 McLean 133, 147, 149.
 — s. van Slyke 635, 640, 648.
 — u. Weir 411.
 McLeod 411.
 McMunn 90.
 McQuarrie u. Whipple 631, 692, 693, 696.
 Mach 631, 659, 662, 663, 685, 697.
 Mach u. Moser 659.
 — u. Seiclounoff 225, 246, 631, 685.
 Maddock 133, 145, 148.
 Madlener 496.
 Mäder s. Zuntz 229.
 Maestrini, D. 535, 543.
 Magistris 133, 154, 155.
 Magnus 485.
 — Lévy 225, 284, 420, 631, 639, 642, 643, 644.
 Magro, F. s. Aras 452.
 Maier, W. 451, 485.
 Maillet s. Nobécourt 632, 668, 692.
 Mainoldi, P. 535, 544, 545.
 Mainzer 225, 310.
 — u. Rachmilewitz 225.

- Mairans, M. u. St. Teneff 451, 518.
 Maister s. Bernard 625, 679.
 Maizels 640.
 — u. McArthur 631, 660.
 Major 348.
 Makenzie s. Banks 41, 51, 84.
 Malkova, N. N. s. S. C. Levit 451.
 Mallet 548.
 Malone 133, 143.
 Malten 225, 277, 309.
 Mamou, H. s. L. Laederich 451.
 Manàra, M. 535, 573, 594, 595.
 Mandelbaum 44.
 Manes, J. H. 51, 56, 58, 62, 64, 66, 69, 77, 78.
 Mangione 631, 658.
 Manguio s. van Caulaert 635, 660, 697.
 Mann s. Zeman 636, 691.
 Marañon 133, 159, 172.
 — u. Collazo 631, 674.
 Marburg 133, 177.
 Marcano 133, 161.
 Marcantoni, F. 452, 522.
 Marc'Hadour, A. Le, A. Breton u. P. Bournoville 452.
 Marchand 441, 496.
 Marchant s. Chabanier 626, 679.
 March L'Adour 73.
 Mariconda, G. 452.
 Marie, Pierre 138.
 Marine u. Rosen 133, 152, 167.
 Marinoto, S. 390.
 Marinus s. Atwell 126, 147.
 Marizcurrena, S. s. P. Purriel 453, 497.
 Mark 133, 181.
 — u. v. Wacek 259.
 Markees 225, 260.
 Marlow, A. 452.
 Marples s. Hoag 629, 640, 666, 668.
 Marr, W. L. u. G. Herrmann 452.
 Marrack 631, 638.
 Marrison s. M. Bratusch 625.
 Marriott 631, 663, 665, 689, 691.
 — s. Howland 629.
 — u. Davidson 632.
 Marris u. Boggs 419.
 Marschall, J. 452.
 Marsh s. Drake 627.
 Marshall s. Dixon 128, 146.
 — u. Davis 632, 693.
 Marsigli 44, 58, 74.
 Marsovszky s. Gömöri 628, 657.
 Martin 381, 517.
 — W. s. A. Böger 445.
 — s. Carlson 127, 149.
 Martin, s. Hutinel 43, 63.
 — C. u. W. Denis 390.
 Martinet, A. 535.
 Marx 161.
 — s. Weinberg 137, 148.
 — H. s. O. Arnold 444.
 Mas u. F. Magro 452.
 Masi, C. 452.
 Mason 117.
 — u. Farnham 90.
 Massa, M. 90, 103, 109, 123.
 Massard s. Weil 496.
 Matagne, H. 452, 497.
 Matauschek, E. 325.
 — s. Fuchs 344.
 Mathevet, J. s. P. Perrin 536, 544, 572.
 Mathies 44, 70, 79.
 Mathieu s. Ribadeau-Dumas 633.
 Mathuis van s. Verspijck 635, 699.
 Matsuo 529.
 Matsuoka 529.
 Mauro, M. 452, 496, 500.
 Mautner 248.
 — s. Pick 226, 248.
 Maximow 414, 415.
 May, F. s. F. Hoff 449, 481.
 Mayagawa 437.
 Mayer 76, 460, 523, 692.
 — s. Levene 411.
 — A. 133, 166, 650.
 — R. M. 90, 102.
 Mazzeo s. Schiff 634, 690.
 Means, J. H. s. G. R. Minot 391, 420, 426.
 Meansaub 420.
 Mecke s. Glatzel 222, 281.
 — s. Joos 223, 269.
 Medes u. Bellis 632, 699.
 Meek 549.
 — s. Herrin 629, 658.
 Meeker s. Hamilton 628, 639, 666, 668, 689.
 Meier s. Rominger 633, 647.
 Meisles, Stella 322.
 Melkersson, E. 90.
 Mellanby s. Frazer 517.
 Meller, J. s. H. Bauer 444, 512, 513.
 Mellinghoff 632, 691, 696.
 — u. Henschert 632, 691.
 — s. Katsch 630, 646.
 Mendel 225, 276, 308, 309.
 Mendl s. Osborn 226.
 Mendlowiez, L. s. F. Schiff 392.
 Mengler 485.
 Menéndez s. Braun 127.
 Merck 97.
 Merklen 632, 640.
 — u. Adnot 632, 670.
 — u. Gounelle 632, 659, 669, 670, 682.
 Mermingas 497.
 Merrill, W. U. s. T. A. Clayton 533, 555, 572.
 Mertens 106.
 — E. s. O. Schumm 91.
 Merz 133, 170.
 Messedaglia, L. 535, 594.
 Mestrezat u. van Caulaert 133, 147.
 Meyer 186, 378, 656, 659, 683, 688, 696, 697.
 — s. Jungmann 223, 247.
 — s. Schlossmann 45.
 — u. Gottlieb 90.
 — -Bisch 225, 233, 259, 632, 674, 677.
 — Borstel, H. 535, 590, 591.
 — F. 202, 205.
 — H. H. 133, 169.
 — L. F. u. Cohn 632, 645.
 — O., W. Middleton u. E. Thewlis 391.
 — P. 632, 652, 659, 662, 680, 693, 700.
 — S. 44, 48.
 Meyerhof 186, 192, 216.
 Meyler 632, 700.
 Meynert 133, 143.
 Mezey s. Rothschild 135, 184.
 Michaelis 225, 258.
 Micheli, F. u. G. Dominici 90.
 Michelsen 632, 671, 694.
 — s. Talbot 635, 685.
 Michon 495.
 Middleton, H. C. s. J. E. Gonce 389.
 — W. s. O. Meyer 391.
 Miescher 90, 109.
 Miller 281, 307, 632, 658.
 — s. Hawk 222.
 Millet 381.
 Mills, C. A. 452, 459, 466, 473, 477.
 — W. 594.
 Milton, G. B. 391, 403.
 Minot 470, 436.
 — u. Denny 468.
 — G. R. u. R. Isaacs 391.
 — u. R. I. Lee 452, 466, 468.
 — u. J. H. Means 391, 420, 426.
 Mirsky 133, 176.
 Misao, Tomida u. M. Ishigawa 391, 424.
 Mislawski s. Bechterew 334.
 Misske, B. u. G. Schoene 535, 590, 591.
 Mitchel u. Wilson 225, 232.
 Mittag, M. s. Dohnhoffer 388, 412.
 Miura 133, 147, 149.
 Modern 133, 169.
 Moeller, S. s. Levy-Dorn 535.
 Mohr, O. L. 452.
 Molinelli s. Houssay 131, 152.
 Molitor 248.

- Molitor, s. Pick 226.
— u. Pick 133, 148.
- Molnár s. Gömöri 628, 642, 684.
- Mommsen 44.
- Mond u. Netter 225, 232.
- Monro 342.
- Montanari 497.
- Moog 44, 69, 73.
- Moraczewski, v. 225, 232, 237.
- Morawitz 134, 168.
— u. Nonnenbruch 225, 282.
— u. Schloss 632, 683, 689, 694.
— P. 452, 458, 466, 484, 515, 522.
— u. H. Brugsch 452, 481, 482.
— u. R. Jürgens 452.
— u. J. Lossen 452, 466, 472, 477, 484.
- Moreda, J. J. s. E. E. Christmann 445.
- Moreschi 424.
- Morgenstern 55.
- Moriarty s. Hamilton 628.
- Morita 529.
- Moritz, F. 535, 538, 539, 541, 545, 546, 547, 550, 555, 556, 566, 567, 574, 577, 581, 585.
- Móritz 632, 696.
— u. Kerpel-Fronius 632, 682.
- Moro s. Heisler 222, 279.
- Morris s. Blalock 220, 236.
— s. Graham 628, 661.
- Morrison, L. 391.
— J. L. s. C. Riegel 453.
- Mosen 461.
- Moser 44, 80, 440.
— s. Mach 659.
- Mosinger s. Roussy 135, 142, 143.
- Motzfeldt 134, 149.
- Mouchet 496.
— s. Brocq 580.
- Müller 400, 416, 417, 425, 426, 427, 431, 439.
— v. 225, 308.
— F. 432.
— Ottfried 185, 187.
— R. L. 325, 327, 331, 334, 336, 340, 350, 352.
— u. Greving 134.
- Mulder u. van Goldvever 90, 93.
- Mulholland s. Grünthal 130, 152, 154, 182.
- Muller, F. E. 391.
— u. G. Jochmann 391, 418, 419.
— u. W. Peterson 391.
- Mulli, K. u. Fr. Standenath 452.
- Munk 328, 340.
- Murphy 420.
- Murray 134, 138.
— s. Felty 627, 654.
— u. Murray s. Hastings 629, 653, 655.
- Musser u. Edsall 418.
- Mutzemberg 496.
- Myagawa 431.
- Myers, W. K. s. Ch. S. Keefer 450, 497, 500.
- Myrbäck 225.
— u. Roche 322.
- Naegeli, O. 391, 400, 402, 404, 405, 427, 430, 438, 441, 442, 452, 466, 484, 491.
- Naeslund, J. 452.
- Nager 44, 58, 73.
- Narbut 134, 157.
- Nasse 504.
- Natanson s. Ratner 44, 74.
- Natorp 44.
- Navarro Canovas, B. 535, 573.
- Nencki 93.
— u. Zaleski 90.
- Nesnera, E. v. 325, 377.
- Neter s. Dienst 42, 67.
— E. 325, 349.
- Netter 226.
— s. Mond 225, 232.
- Neubauer, O. 90.
- Neufeld s. Török 521, 635, 647.
- Neuhaus, E. s. A. Vanotti 92.
- Neumann, H. O. 452.
- Neuschlosz 226, 255.
— u. Trelles 225.
- Ni s. Lim 631, 652, 660.
- Nichols, M. S. s. J. E. Gonce 389.
- Nicolai u. Zuntz 549.
- Nicolò, F. de 452.
- Niehans, P. 452, 524.
- Niekan 497.
- Niemann 369.
- Nigst 523.
- Nikolotopoulos, N. B. 325, 355.
- Niscevic, L. s. A. Ockin 452.
- Nitschke 632, 661.
- Nobécourt 44, 63.
— Bidot u. Maillet 632, 668, 692.
- Noguchi, H. s. S. Flexner 447.
- Nolf, P. 452, 466, 519,
— u. Herry 459, 466.
- Nolp 464.
- Nonnenbruch 632, 656, 659, 662, 693, 694, 695.
— s. Morawitz 225, 282.
— u. Szyska 522.
— u. Weiser 632.
- Noorden, v. 226, 262, 278, 279, 281, 282, 284, 285, 308, 310, 311, 319.
- Noothooven van Goor s. Adlersberg 126, 147.
- Northrop, H. L. 452.
- Nothaas 226, 307.
— R. 90, 110.
- Nothmann 226, 308, 309.
- Nothnagel 134, 173.
- Novak, E. 452, 524.
- Novelli 134, 171.
- Nussbecher, A. M. s. R. S. Handley 448.
- Nuzum, F. R. u. A. H. Elliot 535, 573.
- Nygaard, K. K. 452.
- Oberrndorfer 9.
- Ockin, A. u. L. Viscevic 452.
- Oczesalski 73.
- Oehme 134, 149, 226, 254, 262, 280, 281, 284, 321, 674.
— C. u. M. Oehme 134, 149.
- Oehrli, H. A. s. R. Feissly 447, 481.
- Oeller u. Wallbach 428.
- Oertel 632, 669, 696.
- Ogilvie, A. G. 452.
- Oistrach 226.
- O'Kane, G. H., F. D. Andrew u. S. L. Warren 535, 348, 574.
- Oliver u. Schaefer 149.
- Olivieri, A. 535, 574.
- Ollino, G. 391.
- Olshausen, W. 452, 522.
- Opie s. Bukner 419.
- Opitz 473, 484.
— u. Frey 468.
— u. Zweig 466, 468, 483, 484, 512.
— H. 453.
— W. 453, 462.
- Oppenheimer 460.
- Orel, H. 453.
- Orgler 632, 648.
- Orlandi s. Benetti 126, 170.
- Orlandini, L. 535, 554, 567, 569.
- Ormond s. Schaaf 227, 282.
- Orr 427.
— s. Haden 222, 240, 628, 636, 654, 655, 656, 657, 658, 686, 690, 692, 694, 695, 699.
- Osborn 276.
— u. Mendl 226.
- O'Shaughnessy 632.
- Osler 68.
- Osterburg, A. E. s. W. H. Goeckermann 89, 109.
- Oswald 134, 168.
— A. 391, 431.
- Otten, M. v. 535, 572, 591.
- Otto, W. s. Heilmeyer 89.
— u. L. Heilmeyer 90.

- Pacu s. Lévy 219, 233.
 Padtberg 632, 642, 643.
 Paessler 325, 378.
 Pagel s. Gündel 1, 30.
 Pagniez s. Lhermitte 133, 165.
 Pagnitz 461.
 Palazzoli s. Legueu 631, 686.
 Pallme König 44, 71.
 Palmer s. Loeb 631, 641.
 Palmieri, G. G. 535, 539, 544, 545, 548, 549, 550, 553, 573, 592.
 Palomba, G. s. G. Ceruti 445.
 Papadato u. Sapkowa 134.
 Papcke 226, 260.
 Papendieck, A. 90, 104.
 Papilian, V. u. S. Jianus 391.
 Pappenheim 134, 179, 441.
 Paraf 44.
 Pardee 134, 162.
 Parhon u. Cahane 226, 232.
 Park 44.
 Parker u. Rhoads 391, 415.
 — s. Weber-Parker 393.
 — J. 390.
 — s. H. Jackson 390, 413.
 Parkins s. Swingle 635, 673.
 — Taylor u. Swingle 632, 673.
 Parnas u. Wagner 322.
 Parreidt 515.
 Parson, L. D. 391.
 Parsons s. Furth 435.
 Partos u. Katz-Klein 134, 153.
 Paschkis, K. 391.
 — u. A. Schwoner 453.
 Pasquali, E. 453.
 Pasteur-Valery-Radot 683.
 — s. Vidal 636.
 Patel s. Bérard 324.
 Patella 405.
 Patey s. Aubertin 624, 670.
 Paul 134, 162.
 — s. Eimer 220, 277.
 Paus, Th. s. K. Voit 456, 494.
 Pavanzo 633, 660.
 Pawlow 633, 664.
 Payne, W. W. u. R. J. Steen 453, 519.
 Paz, B. 453, 524, 529.
 Pearce 497.
 Pearson s. Bravais 550.
 Pebree Sastinel 418.
 Peck, S. M., M. L. Crimmins u. L. A. Erf 453.
 Peczenik s. Karplus 131, 145, 147, 149, 150.
 Pekelharing 458.
 Peller 44, 66, 67.
 Pelzkar, K. 453.
 Pembaur 331.
 Pende, N. 535, 547, 591, 594, 599.
 Pentimalli, F. 391, 431, 432, 433.
 Peracchia, G. C. 453, 496, 497.
 Peritz, G. 325, 344.
 Perona, P. 536, 574, 577, 594.
 — s. A. Rossi 536, 543, 555, 571, 574, 594.
 Perrin 355.
 — P. u. J. Mathevet 536, 544, 572.
 Perthes 7.
 Perussia, F. 536, 573.
 Perutz, A. 90, 108.
 Peschel, E. 391, 413.
 — s. Kempner 414.
 Peterfi 321.
 Peters 633, 641, 643, 667, 677, 619, 680, 682, 684, 689, 699.
 — Kydd u. Eisenman 633, 675, 677.
 — — — u. Hald 633.
 — Wakeman, Eisenman u. Lee 633, 679.
 Petersen, O. H. 453, 496, 499.
 Peterson, W. s. F. E. Muller 391.
 Petit-Dutaillis s. Gosset 628, 658.
 Pétrequin s. van Caulaert 635.
 Petresco, M. s. M. Labbé 390, 418, 428.
 Petri, S. 391, 401.
 Petry 106.
 Pettenkofer u. Voit 420.
 Pezzi, C. 536, 543, 544, 572, 632, 668.
 Pfaundler v. 44, 65, 66, 279, 632, 668.
 Pfeiffer 334, 633, 645.
 Pfenninger, O. H. 453, 501, 502, 515, 520.
 Pfeuffer 48.
 Pfiffner s. Swingle 635, 673.
 Pfister, H. 325, 327, 329, 330.
 Phélizot 633, 668, 697.
 Pherson, J. M. s. E. A. Spiegel 325, 334.
 Phillips 381.
 Pianese 391, 399, 408.
 Piazza, M. 391.
 Pichler 226, 232, 255.
 Pick 226.
 — s. Molitor 133, 148.
 — u. Mautner 226, 248.
 — u. Molitor 226.
 — E. P. 134, 152.
 Pickering, J. W. 453, 459, 466, 473, 477.
 Pierce, M. 391, 415.
 Pighini 134, 151.
 Pilcher 258.
 — s. Calhoun 220.
 — s. Harrison 222, 232.
 — Calhoun, Cullen u. Harri-son 226.
 Piloty 93.
 Pincus u. Kiser 666.
 Pincus u. Kramer 633, 641.
 Pines 134, 144.
 Piney, A. 391.
 Piollet 497.
 Pirquet 486.
 Plassmann s. Sunder-Pl. 137.
 Poczka 417.
 — u. Steigerwald 633, 667, 676.
 Podhradzsky s. Gömöri 628, 695, 700.
 Pohl 30.
 — s. Starkenstein 91.
 Pohlen 44.
 Politzer s. Kornfeld 408.
 Pollak, Jul. 325, 328.
 Pollitzer u. Stolz 421.
 Pommé s. Leulier 224, 225, 232.
 Poncet 498.
 Ponder, E. 391.
 Popa u. Fielding 134, 140, 141.
 Pope 44, 51, 66, 67.
 Popper 226, 231.
 — s. Eppinger 186, 220, 229.
 Poppi 134, 141.
 Porges 226, 240, 633, 656, 659, 692, 698.
 — s. Esser 627, 653.
 Porta s. Colombi 128, 147, 149, 161, 166.
 Pospischill 53, 54, 55, 58, 59, 69.
 — u. Weiss 44, 53, 54, 61, 68.
 Post s. Hoffmann 223, 237.
 Postiglione, A. 536, 542, 544.
 Potter, J. s. Victor 393.
 — J. S. u. M. W. Richter 391.
 Potz 226, 285.
 Poullain, H. s. H. Schreus 91, 108.
 Powilewicz 495.
 Prendergast 325, 379.
 Prerovsky, K. 452.
 Priesel 134, 163.
 Priest, W. M. 453.
 Prima, C. 453, 524.
 Prinzing 44, 62, 65, 66.
 Prip Buus, C. E. 453, 496, 497.
 Prüsener 134, 170.
 Pützer s. H. Fischer 88.
 Pul, du 331.
 Pullarewitsch 44, 64, 69, 71, 73, 74.
 Purriel, P. u. S. Marizcurrena 453, 497.
 Putzig, H. s. K. Bamberg 532, 573.
 Quagliariello 226, 255.
 Quick, A. J. 453.
 — M. Stanley-Brown u. E. W. Bancroft 453.
 Quince 365, 425, 633, 669.

- Raab *134, 135, 154, 155, 156, 157, 163, 165, 166, 167, 168, 172, 173, 176, 177, 178, 180, 181, 182, 285.*
 — u. Friedmann *135, 160, 226.*
 — u. Kerschbaum *135, 154.*
 Rabe u. Salomon 468.
 Rabinowitsch *633, 682.*
 Rachmilewitz *633, 659, 669, 689.*
 — s. Mainzer *225.*
 Raffy, A. s. C. Dhéré *87.*
 Ragnotti, E. *391.*
 Ramond 495, 496.
 Ranson s. Davenport *220, 232.*
 — s. Fisher *129, 148.*
 Rapetti, L. s. C. Dhéré *87.*
 Rappaport *226, 322.*
 Raschewskaja *633, 685, 689.*
 Rathborne, R. R. s. J. Furth 388.
 Rathery *633, 650, 678, 680, 681, 696, 697.*
 — s. Castaigne *626, 696.*
 — u. Rudolf *633, 659, 660, 678.*
 — Sigwald u. Dérot *633, 676.*
 Rathke 139.
 Ratner *135, 166.*
 — u. Natanson *44, 74.*
 — u. Mitarbeiter 78.
 Rautmann, A. *538, 567, 569, 574, 602.*
 — u. F. Heiss *536, 574.*
 Ravdin, J. S., C. Riegel u. J. L. Morrison *453.*
 Ravina, A. *453, 523.*
 Re, Ph. s. M. R. Castex *445.*
 Recanier 495.
 Recklinghausen 344.
 Reddy s. Basir *126, 141.*
 Redtenbacher *226.*
 Rehberg *633, 699, 700.*
 Rehfuß s. Hawk *222.*
 Reichmann *135, 167.*
 Reid, W. D. s. G. Levene *535, 540, 543.*
 Reilly u. Lisser *166.*
 Reinecke 499.
 — s. Stubenrauch 494.
 — u. Wohlwill *489, 494, 496, 498.*
 Reinhardt 440.
 Reiss *44, 135, 168, 226, 248.*
 — u. Hertz *44.*
 — u. Jungmann *44.*
 Reiter *44.*
 Reitlinger, K. u. Ph. Klee *90, 109, 120.*
 Renn 8.
 Renner, A. u. L. Lichtwitz *325.*
 Retezeanu s. Urechia *228, 253.*
 Rettger 459.
 Retzlaff s. Th. Brugsch *87.*
 Reuter, F. s. K. Zeile *92.*
 Reuss, D. Lisbeth v. *322.*
 Revers s. Hijmans v. Bergh *92.*
 Reviglio, G. M. *536, 543, 546.*
 Rey 331.
 — s. Bircher *219.*
 Reye *135, 181.*
 Reyher *135, 168.*
 Reynold u. Leder 483.
 Reynolds u. Spiegel *226, 247.*
 Reznikoff, P. s. E. Schulz *392.*
 Rheindorf, G. u. E. Walter *453.*
 Rhoads s. Parker *391, 415.*
 — s. van Slyke *635.*
 Riabuschinsky *226, 307.*
 Ribadeau-Dumas *667, 683.*
 — — Mathieu Lévy u. Fleury *633.*
 Ribbert 5.
 Riccaldoni u. Isola *135, 166.*
 Riccitelli, R. *391, 440.*
 Rich s. Chew *523.*
 — L. s. R. P. Stetson *455.*
 Richard 425.
 — s. Atchley *624.*
 — Godden u. Husband *227, 281.*
 Richter *44, 79, 135, 148, 151, 160, 435.*
 — s. Starlinger *136, 169.*
 — u. McDowell *434.*
 — u. Sievers *44.*
 — Quittner s. Hitzberger *130, 172.*
 — M. u. M. E. Dowell *391.*
 — M. N. s. E. C. McDowell *390.*
 — M. W. s. J. S. Potter *391.*
 Ricker *1, 21, 22, 23, 30, 31, 489, 494.*
 Riddle 420.
 — M. s. C. Krantz *390, 420, 433.*
 — u. C. Sturgis *392, 420.*
 Riedel, H. J. s. H. Fischer *88, 100.*
 Rieder, W. *453, 520.*
 Riedtmann 378.
 Riegel, C. s. J. S. Ravdin *453.*
 Rieger u. Trauner *135, 166.*
 Riese *135, 168.*
 Rietschel, H. *325.*
 Rietschl *227, 282.*
 Rietti *135, 155.*
 Rigler u. Silberstern *135, 157.*
 Ringler *358, 376.*
 Rioch *135, 143.*
 Ripke 497.
 Risak *135, 168.*
 — E. *453, 521.*
 Robert *227, 309.*
 Robertson u. Doyle *227, 283.*
 Robineau u. Lévy *633, 686.*
 Roccarilla, A. *536, 585.*
 Roche s. Myrbäck *322.*
 Rodenbaugh s. Cooke *626, 692.*
 Röhmann *227, 236.*
 Römer s. Jakoby *131, 157.*
 Röse *227, 276.*
 — s. Berg *227.*
 Rössle *1, 4, 31, 32, 34, 186, 214, 227, 229, 231, 257, 259, 317.*
 Roesler, H. *536, 547, 548, 574, 581, 591, 592, 595.*
 — u. F. Roulet *536.*
 Rogers *135, 157.*
 — L. *633, 689.*
 Rohland *633, 692, 693.*
 Rohnheimer 497.
 Rohde, Gg. Fr. *325, 349.*
 Rohr *44, 73, 80.*
 Rohrer, F. *536, 550, 551, 553.*
 — Kahlstorf *551, 553, 554, 561.*
 Rolleston *45.*
 Romberg 68.
 Rominger, Berger u. Meier *633, 647.*
 Rona, M. u. W. G. Herrman *536, 540, 545.*
 Rondoni 414.
 Rosanow *45, 51, 56, 62, 69, 74, 77.*
 Rosen s. Marine *133, 152, 167.*
 Rosemann *633, 643, 652, 653, 691.*
 Rosenbaum s. Bessau *625, 668.*
 — s. Chassel *626, 691.*
 Rosenow, G. *91, 118, 392, 440.*
 Rosenthal, G. *392.*
 Roskam, J. *453, 454, 481.*
 — s. S. Comhaire *445.*
 — u. C. Choest *454.*
 — u. S. Comhaire *454.*
 — M. *454.*
 Ross *45, 62, 64, 69, 73, 74, 638.*
 — s. Gamble *221, 236, 237, 627, 645, 650, 655.*
 Rossi, A. *440, 536, 574, 577, 594.*
 — u. P. Perona *536, 543, 555, 571, 574, 594.*
 — u. G. Zanon *536, 574.*
 Rost s. Starckenstein 91.
 Roth 123.
 Rothe-Meyer, A. s. O. Thomsen *393.*
 Rothfeld *135, 173.*
 — J. *325, 331, 344, 345, 347, 350, 353.*
 — s. Schwarz *354.*
 — J. s. F. Stawianicek *325, 353.*
 Rothpelz *45, 67.*
 Rothschild, A. *325, 368.*
 — Staub u. Mezey *135, 184.*
 Rotky 424.
 Roulet, F. s. H. Roesler *536.*
 — u. Doljanski *186, 211.*

- Rousseau 378.
 Roussy s. Camus 127, 138, 151, 154.
 — u. Mosinger 135, 142, 143.
 Routier, D. s. Ch. Laubry 534, 593.
 — u. R. Heim de Balzac 536, 539.
 Roversi, A. S. 392.
 Rowntree 634, 636, 651, 654, 658, 684, 689, 691, 696.
 — s. Brown 641.
 Rubin s. Lewis 415.
 Rubino s. Varela 635, 662, 697.
 Rubner 227, 279, 320.
 — s. Zuntz 277.
 Rubnitz, A. 392.
 Rudder, de 45, 49, 50, 71, 79.
 Rudolf 634, 649, 650, 661, 681, 683, 688, 696, 697.
 — s. Lemierre 631.
 — s. Rathery 633, 659, 660, 678.
 Rudzitis u. Hoff 427.
 Rühl 186, 190, 191, 199, 200, 203, 205, 227.
 — s. Hinsberg 186, 201.
 Ruf 1, 21.
 Ruge 227, 304.
 Ruggieri 136, 161, 162, 170.
 — s. Borruso 127, 176.
 Ruhräh 381.
 — J. 454.
 Rulot 464.
 Rummo, G. 536, 541.
 Rumpel-Lehde 484.
 Rumpf 227, 232.
 — s. Dennstedt 220, 232, 627.
 Ruppanner 524.
 Russel 401.
 — H. K. u. Valhalla 392.
 — M. s. C. V. Huepper 339, 407, 425, 433.
 Russfeldts 30.
 Rusznyák 322, 634, 641.
 — s. Armentato 219.
 — u. Szent-György 279.
 Rypins, E. L. 454, 496, 500.
- Sabena, V. 536, 561, 583, 586, 595, 596, 620.
 Sabin, F. R., C. R. Austrian, R. S. Cunningham u. C. A. Doan 392, 402.
 Sack, G. 454.
 Sadzuki 5.
 Sängler 379.
 Sahli 99, 136, 168, 466, 467, 483.
 Saile 227, 285.
 Sakowitsch 136, 157.
 Salge 634, 647, 650.
 Salkowski 91, 227, 236, 464.
 Salomon 227, 285.
 — s. Krüger 416.
- Salomon s. Rabe 468.
 Salomonsen 45, 73.
 Salotti, A. 536, 549, 551, 552, 553, 554, 573, 595.
 Saloz u. Schiff 45.
 Salus 136, 173, 179.
 Salvesen 639.
 — s. Hastings 629, 641.
 — u. Lindner 634.
 Sammartino s. Houssay 130, 131, 145, 152.
 v. Samson-Himmelstjerna, H. v. 454, 523, 524.
 Sanchez de la Cuesta s. E. Zunz 457.
 Sanguinetti 428.
 Santi, M. 454.
 Sapkowa s. Papadato 134.
 Saragea, T. u. V. Walter 392.
 Sarbo 136, 179.
 Sasso, P. s. E. Vigliani 92.
 Sastinel s. Pebree 418.
 Sato 136, 143, 147, 148.
 Sauer, W. 325, 377.
 — u. Schmitz 45, 58, 62, 66, 69.
 Sauerbruch 136, 168.
 — s. Gerson 222, 310.
 Schaaf u. Ormond 227, 282.
 Schaaff, G. s. E. Traum 456, 479, 501, 512.
 Schachter, M. 454.
 Schade 227, 258, 634, 637, 640, 641, 644, 647, 648, 651.
 Schäfer 45, 79.
 Schaefer s. Oliver 149.
 Schall u. Heisler 227, 290, 321.
 Scharnke 325, 331, 344, 350.
 Scharrer 136, 142.
 — s. Gaupp 129, 143, 151.
 — u. Gaupp 136.
 Schaumann, O. s. H. Fischer 88.
 Scheer 634, 640, 660.
 Scheffer s. Ernst 221.
 Schenk 392, 428, 429.
 Schenke 428.
 Scherf, Frieda 322.
 Scherk, G. 454, 494.
 Scheunert 227, 275, 284, 291.
 Schiappoli 431.
 Schiavo, E. 454, 524.
 Schiassi, F. 536, 554, 567, 569, 570, 571, 594.
 Schick 45, 486.
 — s. Escherich 42, 62, 68, 76.
 — s. Grüner 222, 236.
 Schieffer 572.
 Schiff 45, 65, 634, 665, 668, 672, 690.
 — s. Saloz 45.
 — Eliasberg u. Mazzeo 634, 690.
 — F. u. L. Mendlowicz 392.
 Schilling 432.
- Schinz-Baensch-Friedl 454, 497.
 Schittenhelm 136, 167, 168, 169, 227, 233, 276, 310, 382, 429, 522, 634, 659.
 — A. s. T. Brugsch 387.
 — u. Eisler 136, 146, 151, 152, 157, 181.
 — u. Schlecht 634, 650.
 — A. u. R. Ullmann 392, 417.
 — Erhardt u. Warnat 227.
 Schlecht s. Schittenhelm 634, 650.
 Schleichner s. Camerer 41, 52.
 Schliephake, E. s. E. Haeberlein 448.
 Schlössmann, H. 443, 454, 459, 465, 466, 473, 477, 479, 480, 483, 484, 485, 486, 493, 494, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 513, 514, 515, 516, 518, 519, 522, 527.
 — u. Chiari 496.
 Schloss 634, 668, 692, 696, 700.
 — s. Morawitz 632, 683, 689, 694.
 Schlossmann 45, 50, 51, 65, 69, 411, 412, 414, 421.
 — s. Hottinger 43, 57, 66, 76.
 — Meyer 45.
 Schmid 660.
 — M. B. 455.
 Schmidt 634.
 — A. 227, 304.
 — Alexander 458.
 — C. 636.
 — E. 392.
 — O. A. s. M. Brogsitter 387.
 Schmitt s. Glatzel 222.
 Schmitz 227, 277.
 — s. Embden 221, 307.
 — s. Sauer 45, 58, 62, 66, 69.
 — A. s. H. Vollmer 393.
 — H. L. u. E. G. Glover 392, 411, 412.
 Schneegans 634, 668.
 Schneider, R. 455, 525.
 Schneller s. H. Fischer 88.
 Schnitzler s. Isenschmidt 131, 156.
 Schnohr 634, 654, 657, 658.
 Schober 232, 257, 462, 640.
 — s. Keunitz 224, 257, 317.
 Schoen, R. 455.
 — u. E. Berchtold 392, 428, 439.
 Schoene, G. s. B. Misske 535, 590, 591.
 Schoenthal, Lurie u. Kelly 634, 696.
 Scholes 45, 60.
 Scholl s. Starlinger 634, 657.

- Scholtz 227, 233, 255.
— H. G. 227.
Schoorl 227, 281.
Schorstein 228, 257.
Schottlaender 401.
Schottmüller 45, 48, 55, 57, 59, 62, 64, 68, 69, 74, 85.
Schrade, W. s. M. Bürger 445.
Schrader, H. 455, 522.
Schreuder u. Bär 634, 686.
Schreus, H. Th. 92, 98, 106, 108, 110, 111, 120, 123.
— u. C. Carrié 91, 97, 104, 106, 107, 108, 111, 115, 117, 123.
— H. u. H. Poullain 91, 108.
Schröder, C. H. 455, 522.
— H. s. A. Böger 445, 521.
Schülke, H. 455.
Schürer s. Kreiner 522.
Schürmeyer 136, 145.
— s. Eppinger 221, 627, 689.
Schütz 45.
Schulhof 523.
Schultz 136, 165, 166, 333.
Schultze 425.
— W. 45, 455, 483, 508.
Schulz 634, 647, 650.
— E. u. P. Reznikoff 392.
Schum I.
— s. Erben 418.
Schumm, O. 91, 93, 94, 95, 100, 101, 104, 105, 110, 114, 120.
— u. E. Mertens 91.
Schupfer 436.
Schwaab u. Walter 634, 660.
Schwartz 136, 173.
— u. Hamilton 628, 667.
Schwarz 45, 79, 80.
— s. Eppinger 221, 309.
— u. Beck 394.
— u. Rothfeld 354.
— O. 325, 343, 353.
Schwarze, C. 10.
Schweeger s. Falta 428.
Schweitzer 529.
Schwenkenbecher u. Spitta 228, 238.
Schwoner, A. s. K. Parschkis 453.
— J. 325, 328.
Sciounoff 401.
— s. Mach 225, 246, 631, 685.
— F. s. A. du Bois 388.
Scott 45, 58, 62, 69.
— F. H. u. C. Chamberlain 455.
Scriba 136, 161.
Seckel 634, 660, 662, 668, 689, 690.
Sédan, J. 455, 494, 497.
Seddons, H. J. 455, 496.
Seegal u. Khorazo 228, 260.
Seessel 139.
Seggel, K. A. 91, 113.
Seht, L. 392.
Seidel 515.
Seiichi, N. 91.
Seiser 45, 75.
Seitz 377.
Selby s. Davidson 128, 181.
Seligmann 45.
Seligsohn 136, 150.
Selye s. Collip 128.
— s. Kraus 630, 678.
Selzer s. Kaunitz 186, 215, 224, 261.
Semsroth u. Jaffé 405.
Sendroy s. Hastings 629, 641.
Sens Kroth, K. 392.
Serehliiski, J. s. H. Vollmer 393.
Serejski 136, 166.
Serio, F. 455.
Serralach 382.
Seyderhelm, R. 455, 521.
Seyfart 522.
Sfadolini, I. 455.
Shaub s. Chang 626, 689.
Shaugnessy, O. 636.
Shaw 497.
Sheard, Charles s. W. H. Goeckermann 89, 109.
Shiels s. Landis 630, 683.
Shih, H. E. 455, 529.
Shimazono 136, 152.
Shiuga 228, 254.
Shiwago, P. J. s. A. H. Andres 386, 400, 401, 404, 406, 415.
Sicard 495.
Siciliano, L. 536, 542, 544.
Sieber 378.
Siedek 228, 248, 312.
— u. Zuckerkandl 228, 236.
Siedel, W. s. H. Fischer 88.
Siemens, H. W. 455.
Sievers s. Richter 44.
Sigwald s. Rathery 633, 676.
Silberberg, M. u. K. Voit 392, 410, 415.
Silbermann 136, 159.
Silberstern s. Rigler 135, 157.
Silva, E. B. de 455.
Silvette u. Britton 634, 673.
Simchovitz 136, 152.
Simonet 495, 496.
Singer s. Hollboll 420.
Skavlem, J. H. 536, 549.
Slawik 634, 640.
Slyke, van 640, 648, 681, 700.
— s. Hastings 629, 641.
— s. Linder 631, 641.
— Peters 633, 640, 642, 693.
— Rhoads, Hiller u. Alving 635.
— Wu u. McLean 635, 640, 648.
Smetana, H. 91.
Smith 136, 152, 154, 157.
— u. Smith 228, 283.
Smith B. 536, 572.
— G. V. S. s. W. B. Chew 445, 523.
— O. W. s. W. B. Chew 445.
— Ott s. Brogsitta 417.
Smyth s. Hartmann 629, 660, 661, 663, 668.
Snapper, J. 91.
Soffer s. Harrop 629, 673.
— L. J. u. M. M. Wintrobe 392, 412, 413.
Sohn, L. 392.
Solari 136, 157.
Solé, A. 455, 493, 517, 518.
Solis-Cohen, L. u. S. Levine 455, 496, 500.
Soltoff-Jensen, A. M. 455, 523.
Sonnauer s. Suranyi 635, 690.
Soós 136, 166, 173.
Spancanelli, G. 455.
Spark 136, 161.
Speroni s. Chaves 497.
Spiegel s. Reynolds 226, 247.
— E. A. u. J. M. Pherson 325, 334.
Spieler 45, 70.
Spira 45, 79.
Spirina s. Korschun 43.
Spiro 458.
Spitta s. Schwenkenbecher 228, 238.
Spoto, J. S. 455.
Stachan 45, 74, 80.
Stahl 652.
— s. Ambard 624, 652, 660, 696, 698.
— s. van Caulaert 128, 151, 635, 681.
— s. Loeb 225, 253.
Standenath, F. s. K. Mulli 452.
Stanley-Brown, M. s. F. W. Bancroft 444.
— s. A. J. Quick 453.
Starck 136, 166.
— s. Chrometzka 626.
Starkenstein, Rost u. Pohl 91.
Starling 199, 634.
— u. Vischer 186, 199.
Starlinger u. Richter 136, 169.
— u. Scholl 634, 657.
Stasney s. Downey 405.
— J. u. H. Downey 392, 405.
Staub s. Rothschild 135, 184.
Stawianicek 350.
— F., J. Rothfeld u. S. Sutmegie 325, 353.
Steck s. Waldgott 282.
Stefansson 276.
Steiger 481.
Steigerwald s. Poczka 633, 667, 676.
Stein, Mina 322.
Steinitz 634, 659.
Steinmaurer, J. H. 392, 395.
Stengel 136, 144.
Stephan 522.

- Stepp 228, 279, 309.
 — W. u. P. György 455, 521.
 Steppuhn 136, 153, 154.
 Stern 136, 179, 228, 260.
 — u. Epstein 419.
 — R. 325, 342.
 Sternberg 136, 163.
 Stertz 351.
 Stetson, R. P. s. W. B. Chew 445, 523.
 — C. E. Forkner, W. B. Chew u. L. Rich 455.
 Stetter, K. s. F. Juliusberg 325, 328.
 Stevens s. Dochez 42.
 Stewart, C. P. s. V. R. Christie 445.
 Stiefler 136, 173.
 — G. u. R. Volk 325, 327, 360.
 Stillmann s. Linder 631, 641.
 Stockinger, W. 392, 426, 428, 430, 435.
 — u. K. Freese 392.
 Stockvis 91, 103, 121.
 Stöhr 228, 280, 333.
 Stoerck, O. 536.
 — u. Gäbert 592.
 Stolper 379.
 Stolz s. Pollitzer 421.
 Storti 435.
 — E. s. A. Fieschl 388, 395, 399, 401.
 — u. P. de Filippi 392, 410, 434.
 Straub 228, 240, 282, 283, 308, 372, 634, 638, 659, 681, 694.
 — u. Gollwitzer-Meier 634, 655, 657, 679.
 Strauss 228, 231, 259, 262, 279, 281, 284, 308, 416, 634, 644, 659, 688, 696.
 Stricker 488.
 — s. Hönlinger 130, 170.
 Strieck 420, 421.
 — s. Grünthal 130, 152, 154, 182.
 Ström 635, 661.
 Strumia, M. u. M. McChutcheon 393.
 Stubenrauch u. Reinecke 494.
 Stuber, B. 455, 483.
 — u. R. Heim 455.
 — u. K. Lang 455, 459, 481.
 — K. 392, 420, 421, 433.
 — u. Lang 411.
 Stübel 460.
 Stürtz s. Ebertz 533, 591.
 Stützer 45, 51.
 Stumpf 136, 166.
 Sturgis 420.
 — C. s. M. Riddle 392, 420.
 Sturm 137, 169.
 Sučić 635, 700.
 Sülle 635, 689.
 Süßbruch s. Gündel 1, 31.
 Süßkind 228, 276.
 Sugimoto 228.
 Sugita 529.
 Sumegie, S. s. F. Stawianicek 325, 353.
 Sunder-Plassmann 137, 152, 168.
 Sundermann s. Austin 219, 237.
 Sunderson 420.
 Surányi u. Sonnauer 635, 690.
 Swaney 381.
 Swingle 690, 691, 700.
 — s. Parkins 632, 673.
 — Pfiffner, Vars u. Parkins 635, 648, 673, 689.
 Sydenham 46, 48, 53.
 Szenes 523.
 Szent-Györgyi s. Armentato 219.
 — s. Ruzsnyák 279.
 Szilard, P. 393, 432.
 Szontagh, van 45, 58.
 Szyska s. Nonnenbruch 522.
 Tait, J. u. J. E. Burke 455.
 Takács s. Ernst 221.
 Talbot u. Michelsen 635, 685.
 Tanaka, H. 455.
 Taneff 45.
 Tangl u. Hazay 137, 149.
 Tannenberg, F. 489, 490.
 — u. B. Fischer-Wasels 456, 488, 489.
 Tannhauser, S. 393, 400.
 Tappeiner 360.
 Tartter, E. 456, 522.
 Taylor s. Parkins 632, 673.
 Tchistovitch u. M. Arinkine 393, 410.
 Teel 137, 160.
 Teigte, H. 393, 416.
 Teissier 55, 58, 66, 72.
 — u. Duvoir 45.
 Teneff, St. s. M. Mairano 451, 518.
 Teubern, K. v. 536, 572.
 Thaddea 228, 249.
 Thannhauser 137, 179, 228, 309.
 Thewlis, E. s. O. Meyer 391.
 Thiel s. Heupke 223, 277, 278, 279, 302, 308.
 — W. 91, 107, 112, 113, 116, 119.
 Thiemich, M. 326.
 Thiemig 330.
 Thiers 233, 635, 685, 697.
 Thiroloix s. Laubry 631, 670.
 Thoenes 635.
 Thomas 113.
 — H. B. 456.
 — J. u. J. Bigwood 91.
 Thompson u. Cushing 137, 163.
 Thomsen 330.
 — O., J. Engelbrecht-Holm u. A. Rothe-Meyer 393.
 Thomson s. Collip 128.
 — u. Thomson 45, 47.
 Thurel s. Lemierre 631.
 Tichy 523.
 Tienhoven 352.
 Tierney s. Engelbach 129, 160.
 Tileston u. Comfort 635, 654.
 Tillmann 502.
 Timmermanns 1.
 Timofejewsky, A. D. 393.
 — s. Awrorow 415.
 — u. S. Benevolenskaja 393, 410, 412, 415, 424.
 Tisdall 638.
 — s. Gamble 221, 236, 237, 627, 645, 650.
 — s. Kramer 224, 322, 630, 638.
 Titone (Leotta) 1, 33.
 Tobler 635, 646, 665.
 — s. Cohnheim 626, 644.
 Tocantins, L. M. 456.
 — s. H. W. Jones 449.
 Török u. Neufeld 521, 635, 640, 647.
 Tokay 228, 247.
 Tomida s. Misao 391, 424.
 Toninaga 529.
 Toomey 45.
 — u. Dolch 45, 62, 64, 69, 71, 74.
 Trask s. Blake 41.
 Traube s. E. J. Kraus 132, 177.
 Traum 494, 515.
 — E., G. Schaaff u. H. Linden 456, 479, 501, 512.
 Trauner 456, 517.
 — s. Rieger 135, 166.
 Treadgold, H. A. s. D. E. Bedford 532, 572.
 — u. H. L. Burton 537, 572, 594, 595.
 Trembur, F. 326, 350.
 Trendelenburg 137, 143, 146, 147, 148, 150.
 Trescher s. Harrop 629, 673.
 Trömmer 327, 329, 344, 376.
 Troussau s. Bretonneau 381.
 Troutt, J. M. 456.
 Trumpp 635, 689.
 Tschilow 635, 691.
 Tschotschia, K. s. A. Augen-
 burg 390.
 Tsukuda 228, 247.
 Tuch 70.
 Tuffier 495, 496.
 Turchini s. E. Derrien 87, 102.
 Tureen, L. L. 456, 524.
 Turner 46, 67.
 Tuthill s. Butler 625, 639.

- Uhlenbruck 186, 201, 203, 204, 205.
— P. 537, 590.
Ulbrich, O. 393.
Ullmann, K. 326, 327, 329, 331, 344, 345, 346, 347, 350, 358, 360, 366.
— R. s. A. Schittenhelm 392, 417.
Ultzmann 348.
Underwood 379.
Undritz 46, 79.
Unger 683.
Urano 635, 642.
Urbach 228, 260.
Urban 137, 163, 177.
— s. Hoff 130, 162, 163.
Urbantschitsch, E. 46, 58, 73, 78, 79.
Urechia, Benetato u. Retezeanu 223, 253.
Uribe, L. P. s. R. Gonzales 448.
Utchida 345.
Utheim 635, 689.
- Valentin, B. 456, 497.
Valhalla u. H. K. Russel 392.
Vallery-Radot 635.
Vandenbosche 342.
Vannotti 137, 168.
Vanotti, A. 92, 92, 106, 113, 118, 122, 123.
— s. A. Fonio 447, 486.
— u. E. Neuhaus 92.
Vaquez 542.
— H. u. E. Bordet 537, 539, 542, 543, 544, 546, 555, 572.
Varela u. Rubino 635, 662, 697.
Vars s. Swingle 635, 673.
Veil 228, 382, 635, 642, 650.
Veith 555, 572.
Velasco Blanco, L. u. M. Eche-garay 456.
Velde s. Jores 131, 150.
Velden, van den 159, 228, 248.
Veratti, E. 393, 415.
— s. Hirschfeld 415.
Vermyle s. McCallum 631, 653.
Verspijck u. van Mathuis 635, 699.
Vesselovsky, O. s. E. Zunz 457.
Viala s. Binet 625.
Viale, G. 456.
Victor 436.
— u. J. Potter 393.
Vierordt, H. 537.
Vigliani, E. 92, 98, 105, 106, 107, 110, 113, 114, 123.
— u. E. Angelori 92.
— u. P. Sasso 92.
- Vignes u. Lévy 635, 660.
Villa, L. 393, 428.
Vinci 602.
Vines 459.
Viola, G. 537, 538, 544, 547, 555, 556, 558, 561, 571, 572, 574, 577, 578, 581, 582, 583, 587, 594, 598, 599, 602, 620.
Violle s. Labbé 630, 641.
Vischer s. Starling 186, 199.
Vitalyos, A. s. I. Voicu 456, 493.
Vivario, R. s. S. Comhaire 445.
Vögtlin s. McCollum 225, 248.
Vogt, E. 456.
Voicu, I. u. A. Vitalyos 456, 493.
Voigt s. Eimer 221, 280.
Voisin, J. 326, 376.
Voit, K. s. M. Silberberg 392, 410, 415.
— s. Pettenkofer 420.
— u. Th. Paus 456, 494.
Volhard 159, 161, 228, 231, 232, 262, 281, 306, 308, 309, 369, 635, 669, 679.
— u. Becher 635, 683.
Volk, R. s. G. Stiefler 325, 327, 360.
Volkman s. Knuth 434.
Vollmer, H., A. Schmitz u. J. Serehliski 393.
Volta s. Dalla Volta.
Volterra, M. 393, 432.
Voss 137, 168, 169.
- Wacek, v. s. Mark 259.
Wachstein 137, 168.
Waelsch 255.
— u. Busztin 228.
— u. Kittl 228, 255.
Wagner 70.
— s. Parnas 322.
— -Brendler, G. 456.
Wahlburg 137, 180.
Wahlgren 635, 643.
Wakeman s. Peters 633, 679.
Waldenström, J. 92, 97, 101, 103, 106, 111, 113, 117.
— H. Fink u. W. Hoerburger 92.
Waldgott u. Steck 282.
Waldorp, P. u. G. Alvarez 456, 515, 522.
Waldstein s. Arnold 400.
Walkenburg 440.
Wallbach, G. 393.
— s. Oeller 428, 432.
Walter s. Schwaab 634, 660.
— E. s. G. Rheindorf 453.
— V. s. T. Saragea 392.
Waltherhofer 428, 439.
Walthern 495.
- Warburg, O. 215, 393, 413, 414, 421.
Warnat s. Schittenhelm 227.
Warren, S. L. s. G. H. Okane 535, 548, 574.
— s. Zwaluwenberg 542, 543, 546.
Warschawska, B. B. 393.
Wassing 137, 149.
Waters, Ch. A. s. F. H. Baetjer 444, 500.
Watson, C. J. 92, 101, 110, 112, 115.
Wayne, G. s. P. C. Hodges 534.
Weaver 46.
Weber s. Cohnheim 626.
Weber, O. 393.
— St. s. G. Czoniczer 446.
— -Parker u. O. B. Bode 393.
Wechselmann u. Hirschfeld 418.
Wedekind 396, 522.
Wegelin 186, 214.
Wehrfritz, E. s. K. H. Bauer 444, 507.
Weigand 137, 178.
Weil 137, 169.
— s. Blum 625, 669.
— u. Clerc 434.
— u. M. Gross 456.
— E. 393.
— P. E. 456, 466, 495, 496, 497, 516, 519.
— u. Massard 496.
Weinberg 7, 137, 150.
— u. Marx 137, 148.
Weinstein s. Harrop 629.
Weir s. McLean 411.
Weiser s. Nonnenbruch 632.
Weiss 98, 109, 137, 166.
— s. Pospischill 44, 53, 54, 61.
— Erna 322.
— H. 92.
— K. 537, 566.
— M. 92.
Weissbecker 46, 80.
— s. H. Kämmerer 90.
Weitz, W. 46, 52, 71.
— u. O. Goetz 326, 331, 353, 372.
Welcker, E. 456.
Welford 46, 58, 62, 72.
Wendt, v. 229, 281.
Went s. Bruckmann 417.
Wermer 137, 178.
— s. Hoff 130, 145, 150, 159, 160, 171.
Wertheimer 137, 177, 229.
Werthemann, A. 393, 415.
Westergreen 238, 239, 241, 243, 267, 270, 286, 289, 292, 294, 297, 299.
Westphal I, 4, 18, 27.
Wetterstrand 376.

- Whipple 654.
 — s. Cooke 626, 692.
 — s. Mc Quarrie 632, 692, 696.
 — G. H. 92, 110.
 White 654.
 — C. E. 456, 523.
 — P. D. s. R. I. Lee 451.
 Wichmann, E. 393.
 Wiczkowski, G. 393.
 Widal 231, 259, 262, 281, 308, 644, 649.
 — u. Javal 229, 644.
 — Lemierre u. Pasteur-Val-lery-Radot 636.
 Widfeldt s. Kling 43.
 Wiechmann 418.
 Wiechowski 229, 233.
 Wiemer, P. 456, 485.
 Wiesmann, B. K. 393.
 Wightman, J. P. 456.
 Wilbrand 636, 684, 689.
 Wild, Ch. s. A. Jung 449, 525.
 Willbrand, E. A. v. s. R. Jürgens 449, 457.
 — u. R. Jürgens 456.
 Willi 229, 283, 285.
 William 381.
 Williams 46, 58, 74, 80.
 — u. Humphrey 137, 172.
 Williger 515.
 Willis 138.
 Willstätter, R. 92.
 Wilson s. de Beer 625.
 — s. Butler 626, 665, 692.
 — s. Mitchel 225, 232.
 — M. G. 456, 497.
 Windholz, F. 393.
 Winkel 46, 62, 69.
 Winkler 137, 176.
 Winter 636, 654.
 Wintrobe, M. M. s. L. J. Soffer 392, 412, 413.
 Wirth, D. u. R. Baumann 393, 434.
 Wirtz 162.
 Wiseman-Bruce, K. 394.
 Witanowski s. Kryńska 224, 258.
 Wittgenstein 394.
 Wittmaack 46, 72, 79.
 Witscher s. Kühn 630, 674.
 Wittkower 484, 512.
 Witts, H. J. 456.
 Wodak 358.
 Wöhlisch, E. 443, 456, 458, 459, 460, 466, 468, 471, 473, 477, 479, 483, 493, 518, 523.
 Wöhlisch, E. s. B. Belonosch-kin 444, 522.
 — u. H. G. Clamann 456.
 — u. W. Diebold 456.
 Woerdmann 139.
 Wörner 512, 515, 522.
 — A. 457.
 — E. 457.
 Wohlgemuth 473.
 Wohlwill s. Reinecke 489, 494, 496, 498.
 Wolf, J. E. 457, 523.
 Wolff 636, 661.
 — -Eisner 46, 87.
 Wollek s. Csapó 626, 666, 667.
 Wollemborg 428.
 Wolleim 427.
 Wood, F. G. 537, 572, 577.
 Wossnessensky, W. P. 457, 525.
 Wossidlo, K. 394, 440.
 Wright, A. s. P. C. Hodges 534.
 — A. E. 457, 523.
 — I. S. u. A. Lilienfeld 457.
 Wu s. van Slyke 635, 640, 648.
 Wüllenweber 137, 169.
 Wuhrmann 468, 469.
 Wuite 137, 166.
 Wylie 46.
 Wyllie, W. G. u. R. W. B. Ellis 457.
 Yamada 502, 529.
 Yamagata 502.
 Yamakawa 502, 529.
 Yannet s. Darrow 626, 648, 649, 673, 698.
 — s. Harrison 629, 643.
 Yearsley 46, 73.
 York s. Chassel 626.
 Yoshimoto s. Th. Brugsch 87.
 Young, J. 394.
 Zak 459.
 Zaleski 92, 105.
 — s. Nencki 90.
 Zangger s. Flury 129, 168.
 Zanon, G. s. A. Rossi 536, 574,
 Zappert, J. 326, 327, 328, 330, 331, 338, 340, 344, 345, 347, 350, 358, 366, 378, 380.
 Zara, E. 394, 418.
 Zavadier, S. 457.
 Zehbe 550.
 Zeile 115.
 — u. J. Brugsch 92.
 — K. u. F. Reuter 92.
 Zeisl, M. v. 326, 333.
 Zelaschi, C. 394, 429, 430.
 — s. Fieschl 428.
 Zell s. Fenz 129, 152.
 — s. Högler 130, 153, 157, 172.
 Zeman, Friedman u. Mann 636, 691.
 Zerwin u. Ferari 382.
 Zerweck s. H. Fischer 88.
 Zeynek 137, 177.
 Ziegler, K. 437.
 Zingher 46, 50.
 Zingler, A. s. C. Forti 388, 410.
 Zischinsky 46, 57, 63, 64.
 — s. Gabriel 42, 61.
 Zlatagoroff 46.
 Zoeller 46.
 Zondek 229, 247, 258.
 — u. Bennat 229, 259.
 — u. Koehler 430.
 — u. Krohn 137, 150, 171, 179.
 — H., 326, 368, 537, 573.
 Zuckerkandl, O. 327, 328, 350.
 — s. Frankl-Hochwart 324.
 — s. Siedek 228, 236.
 — u. Frankl-Hochwart 326.
 Zuelzer, G. 326, 343.
 Zündel, W. 457, 501.
 Zuntz 282.
 — s. Nicolai 549.
 — u. Mäder 229.
 — u. Rubner 277.
 Zunz, E. 443, 457, 459.
 — C. Mena-Ugalde u. O. Ves-selovsky 457.
 — u. Sanchez de la Cuesta 457.
 — u. O. Vesselozsky 457.
 Zwaluwenberg u. Warren 542, 543, 546.
 Zweig s. Opitz 466, 468, 483, 484, 512.
 Zwemer 672.

Sachverzeichnis.

- ADDISONsche Krankheit und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 170.
— N- und Mineralbilanz bei 250.
Adiuretin 147.
— Vorkommen und Angriffspunkt 183.
Adrenalinwirkung bei Leukämie 428.
Äthioporphyrin, Chemie des 94.
Akromegalie und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
— Kohlehydratstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
— Nebennierenfunktion bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 170.
— Schilddrüsen Symptome bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 167.
Anaemia perniciosa und Porphyrinstoffwechsel 110.
Anämie und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels 190.
— und Porphyrinstoffwechsel 110.
Androstin in der Behandlung der Enuresis 382.
Angina, Beziehungen zur Appendicitis 13.
— bei Scharlach 63.
Angiocolitis calculosa, Azotämie durch Erbrechen bei 662.
Anhydrämie, Azotämie durch 699.
Antikörperbildung bei Leukämie 424.
Antipyrin in der Behandlung der Enuresis 381.
Appendicitis, s. a. Processus vermiformis.
— appendicitischer Infekt, Prädilektionsstellen des 22.
— — — Zustandekommen des 21.
— Beziehungen zur Angina 13.
— chronische und Cholecystopathie und Ulcus ventriculi 33.
- Appendicitis, chronische und chronische Obstipation 27.
— Diagnostik der, Tonsillenhypertrophie in der 15.
— Differentialdiagnose zwischen lymphopathischer und enteropathischer 36.
— als Domestikationsfolge 7.
— enteropathische 29.
— als Ernährungsschaden 6, 21.
— habituelle, Gefahren der 35.
— — Zustandekommen der 30.
— konstitutionelle bzw. lymphopathische, Gefahren der 35.
— als konstitutionsverknüpfte Erkrankung 6.
— perforierende phlegmonöse gangränöse, Ätiologie der 25.
— rudimentäre 28.
— Therapie der verschiedenen Formen der 36.
— tonsilläre Genese (?) der 17.
Appendicitisbereitschaft, habituelle 27.
— konstitutionelle 13.
Appendicitisches Krankheitsgeschehen und lymphopathische Disposition 19.
Arbeitsstoffwechsel im Histamin- und im Vasomotorenkollaps 195.
Arthritis deformans, Differentialdiagnose gegen Blutergelenk 498.
Ascis und Salzverteilung im Körper 685.
Asthma cardiale, Sauerstoffdiffusion bei 216.
A T 10 zur Blutstillung bei Hämophilie 520.
Atrophia musculorum progressiva, N- und Mineralbilanzen bei, nach Na-Belastung 263.
Atropinum sulfuricum in der Behandlung der Enuresis 381.
Augen, Spontanblutungen in den, bei Hämophilie 494.
Azidose und Salzausscheidung 675.
- Azotämie, chloroprive, Pathogenese 691.
— und Salz-mangel 677.
Azotämie durch Salzverlust: — s. a. Salzverlust.
— bei Durchfallerkrankungen Erwachsener 669.
— — der Säuglinge 668.
- Bäderbehandlung der Enuresis 379.
Bakterien, Porphyrin-vorkommen in 102.
BASEDOWsche Krankheit, Capillarwandveränderungen im Skelettmuskel bei 213.
Benzolwirkung bei Leukämie 432.
BIEDLsche Krankheit, Fettstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
— — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
Bindegewebe, anorganische Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit 641.
Blei, Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel 122.
Blinddarm s. Appendicitis, s. Processus vermiformis.
Blut, Anämie und Sauerstoffversorgung des Herzmuskels 190.
— Anhydrämie, Azotämie durch 699.
— Bicarbonaterhöhung im, durch Erbrechen 656.
— Biochemie des, bei Leukämie 416.
— chemische Veränderungen des, bei Salz-mangel 687.
— Erhöhung des Kohlen-säurebindungsvermögens nach Verlust von Magensaft 653.
— Fluorgehalt und Hämophilie 481.
— Milchsäurespiegel bei Leukämie 419.
— Mineralgehalt des, Veränderungen bei Erkrankungen 229.

- Blut, Mineralsalzgehalt bei Hämophilie 483.
- osmotischer Druck, bei Hämophilie 483.
- Porphyrinbestimmung, quantitative 99.
- Regulierung und Selbstregulierung des, in bezug auf die leukämischen Prozesse 437.
- Blutbild bei Hämophilie 491.
- bei Scharlach 54.
- Verteilungsleukocytose 429.
- Blutbildende Organe, Biochemie der, bei Leukämie 416.
- Blutdruck, Hypertonie, arterielle, Kohlehydratstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
- — N- und Mineralbilanz bei, bei vegetarischer Kost 293.
- — vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 309.
- und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 160.
- bei Salz-mangel 680, 689.
- vasopressorische Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 149.
- Wirkung vegetarischer Kost auf den 285.
- Blutdrüsen-sklerose, multiple, N- und Mineralbilanz bei 251.
- Blutfarbstoff, Unterschied zwischen embryonalem und extrauterinem 104.
- Blutfermente bei Leukämie 418.
- Blutgefäße s. a. Capillaren.
- Bedeutung des Gefäßfaktors für die Gelenkblutungen bei Hämophilie 489.
- — — bei der Hämophilie 484.
- Wirkung vegetarischer Kost auf die 285.
- Blutgefäßtonus und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 160.
- Blutgerinnung, Pathologie der hämophilen s. Hämophilie.
- Physiologie der 458.
- Blutgeschwindigkeit, lokale, beim Ödem 198.
- Blutgeschwindigkeit und Sauerstoffverbrauch 197.
- Blutgruppeneugehörigkeit der hämophilen Familien 501.
- Blutkörperchen, rote, anorganische Zusammensetzung 640.
- — Bedeutung für die Blutgerinnung 461.
- — Porphyringehalt der 104.
- — Resistenz bei Hämophilie 483.
- weiße s. a. Leukämie.
- — Hämocytoblasten 424.
- — Lymphocytenproduktion im Processus vermiformis 9.
- — Lymphopenie bei Salz-mangel 680.
- Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit bei Hämophilie 483.
- Blutmenge, Abnahme bei Salz-mangel 689.
- Blutplättchen s. a. Hämophilie.
- Thrombometrie bei Hämophilie 483.
- Blutplasma, anorganische Zusammensetzung, Ionenbilanz 638.
- Basenwerte des 639.
- und extracelluläre Flüssigkeit des Bindegewebsraumes, Beziehungen zueinander 641.
- Veränderungen im Wasserbestand nach Salzverlust 649.
- Blutserum, Porphyrinbestimmung, quantitative 99.
- Porphyrinnachweis, qualitativer, im 97.
- Blutstillung, Fernblutstillung bei Hämophilie 518.
- lokale bei Hämophilie 515.
- bei Operationen an Blutern 524.
- Bluttransfusion als Blutstillungsmittel bei Hämophilie 518.
- gekreuzte, bei Leukämie 421.
- Blutzerfall und Porphyrin-stoffwechsel 110.
- Capillaren, Bedeutung des Gefäßfaktors bei der Hämophilie 484.
- Diffusionsfaktor der 190.
- Einfluß der experimentellen serösen Entzündung auf die 205.
- Capillarisation, zweckmäßige, tätiger Organe 188.
- Capillarödem und Distanzierung 207.
- Capillarschäden, Bedeutung für Zustandekommen der Transmineralisation 257, 259.
- Capillarversorgung des Herzmuskels 189.
- Skelettmuskels 187.
- Capillarwand im normalen und pathologischen Herzen 208.
- im Skelettmuskel bei Morbus Basedow 213.
- Chloralhydrat, Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel 121.
- Chlorophyll, Porphyrin-Ableitung aus 101.
- Chlorophyllabbau im menschlichen Stoffwechsel 106.
- Chlorophyllen, Chemie des 95.
- Cholecystopathie und chronische Appendicitis 33.
- Cholelithiasis, N- und Mineralbilanzen nach NaHCO_3 -Belastung 269.
- „Coma hypochloræmicum“ 659.
- „Crisis gastriques“ Azotämie bei 661.
- CUSHINGSche Krankheit, Fettstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
- — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- — Kohlehydratstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
- — Nebennierenfunktion bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 170.
- Cystitis s. Harnblase.
- Cytochrom, Porphyrin-Ableitung aus 101.
- Darmflora, Beeinflussung durch Lymphocyten des Processus vermiformis 10.
- des Processus vermiformis 30.
- Darmkrankheiten, Porphyrin-stoffwechsel bei 120.
- Darmsaft, Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.

- Darmverschluß, hoher, Bedeutung der chemischen Veränderungen für Eintritt des Todes beim 657.
- — Salz-mangel bei 653.
- — Modifikation des chemischen Bildes beim, durch die Höhe des Sitzes der Obstruktion 657.
- Darmwirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 146.
- Debt bei Herzkranken 200.
- Deuteroporphyrin, Chemie des 94.
- Diabetes insipidus und Enuresis 368, 370.
- — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 158.
- — mellitus und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- — Kohlehydratstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
- — lacto-vegetabile Diät bei 2.
- — Salzverlust bei 674.
- — vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 310.
- — Verhinderung durch Kauterisation des Zwischenhirnbodens 145.
- Diät s. Ernährung.
- „salzfreie“ 649.
- Diätbehandlung der Enuresis 382.
- Dick-Test bei Scharlach, zeitliches Auftreten 60.
- und Scharlachdurchseuchung 49.
- Disposition, lymphopathische, und appendicitisches Krankheitsgeschehen 19.
- Diurese, Salzverlust durch 671.
- Diuresehemmende Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 147.
- Durchfall, Salzverlust bei, Allgemeines 663.
- Durchfallerkrankung der Säuglinge, Salzverlust bei 665.
- Durchfallerkrankungen Er-wachsener, Salzverlust bei 669.
- Dursten und Azotämie 694.
- Dystrophia adiposogenitalis, Fettstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
- — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- Eiweißstoffwechsel s. Stoffwechsel.
- Embolie und Hämophilie 488.
- Endokrine Störungen und Enuresis 343.
- Entzündliche Erkrankungen, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 310.
- Enuresis, Ätiologie, Literaturübersicht über die bisherigen Theorien 328.
- — Rückschlüsse aus der Symptomatologie auf die 337.
- — Allgemeinsymptome 355.
- — als angeborenes Leiden 339.
- — Ausscheidungstypus 364.
- — Definition 328.
- — und Diabetes insipidus 368, 370.
- — Einnäßzeit während des Schlafes 356.
- — und endokrine Störungen 343.
- — und Erkrankungen der Harn- und Geschlechtsorgane 348.
- — extrarenale Wasserabgabe bei 371.
- — Geschlechts- und Altersverteilung 338.
- — und Harnblasenerkrankungen 347, 350.
- — und Intelligenz 357.
- — und konstitutionelle Minderwertigkeit 342.
- — Menge des beim Einnässen entleerten Urins 361.
- — und Myelodysplasie 344.
- — und Neuropathie 358.
- — nocturna und diurna, Art der Urinentleerung bei 360.
- — und Operationen an anderen Körperstellen 348.
- — persistens, recidiva und acquisita, Einteilung 339.
- — Polyurie bei 367.
- — und Prostataaplasie 349.
- — Rassenunterschiede in der Häufigkeit der 340.
- Enuresis und Schlaftiefe und Einschlafzeit 355.
- — pharmakologische Untersuchungen 359.
- — Spina bifida als Ursache der 343.
- — und Statik 366.
- — Symptomatologie 337.
- — Tachyurie bei 369.
- — Therapie 376.
- — Vererblichkeit 340.
- — und Wasserstoffwechsel 363.
- — und Wurmkrankheiten 347.
- Epidurale Injektionen bei Enuresis 378.
- Epilepsie, Einnässen bei 372.
- Epithelkörperchen, Regulation des Mineralhaushaltes durch 248.
- Erbgang, dominanter, der Anlage zur Appendicitis 6.
- — der Hämophilie 504.
- Erbliche Disposition für Scharlachnephritis 70.
- — bei Scharlachotitis 79.
- Erbrechen, periodisches, des Kindesalters, Salzverlust bei 661.
- — Salzverluste durch 652.
- — bei freier Magen-Darm-passage 660.
- — bei gastroduodenaler Stenose 659.
- — bei hohem Darmverschluß 653.
- Ergotin in der Behandlung der Enuresis 381.
- Ernährung und Appendicitis-Entstehung 6, 21.
- — Einfluß der Kost auf die Transmineralisation 259.
- — und habituelle Appendicitis 34.
- — Kostform und Transmineralisation bei Krankheiten; Bilanzversuche 236.
- — Sauermilch-Obst-Diät bei enteropathischer Appendicitis 37.
- Ernährung, vegetarische Kost: — Durchführung 311.
- — Einfluß auf N- und Mineralhaushalt bei Kranken 286.
- — Eiweißumsatz 276.
- — Hemmung der Transmineralisation durch 305.
- — klinische Erfahrungen mit 308.
- — und Kohlehydrat- und Fettumsatz 278.

- Ernährung, vegetarische Kost:
— und Mineralstoffwechsel 274, 280.
— Nährwert der 275.
— Temperaturkurven bei Pleuritis und Endokarditis bei 294.
— Veränderung der Faeces und der Darmgase bei 302.
— Vitamingehalt 279.
— und Wasserhaushalt 280.
— Wirkung auf Blutgefäße und Blutdruck 285.
— — auf Magen-Darmtrakt 284.
- Erstickung, Veränderung des Mineralgehaltes der Gewebe bei 230.
- Erythrocyten s. Blutkörperchen, rote.
- Eunuchoidismus und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- Exsikkoses. a. Wasserhaushalt.
— der Säuglinge bei Durchfallkrankheit, Zusammenhang mit Salzverlust 665.
- Fermentspiegel im Blut bei Leukämie 418.
- Fettstoffwechsel s. Stoffwechsel.
- Fieber, Mineralbilanz im, nach Na-Belastung 267.
— und Porphyriausscheidung 115.
— und Porphyrinstoffwechsel 117.
- Fieberhafte Infektionskrankheiten, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 315.
- Furunkel bei Scharlach 71.
- Galle, Porphyringehalt der 105.
— Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.
- Gallenblasenwirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 146.
- Gallenerkrankungen und Porphyrinstoffwechsel 115.
- Gehirn, „trübe Schwellung“ des und Transmineralisation 259.
— Veränderungen des Mineralgehaltes im Hunger 231.
- Geisteskrankheiten, Porphyrinstoffwechsel bei 117.
- Gelenkblutungen bei Hämophilie, Bedeutung des Gefäßfaktors 489.
- Gelenkerkrankungen, hämophile 496.
- Gelenkrheumatismus, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 315.
- Genitaltrophik und -funktion und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- Geschlechtsverteilung der Enuresis 338.
- Gonadotrope Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 150.
- Grundumsatz bei Leukämie 420.
- Hämatin, Chemie 94.
- Hämin, Chemie 93.
— Vorkommen im Pflanzenreich 102.
- Hämocytoblasten 424.
- Hämoglobin s. Blutfarbstoff.
- Hämophilie, Bedeutung des Gefäßfaktors 484.
— Behandlung, allgemeines 514.
— — Fernblutstillung 518.
— — lokale Blutstillung 515.
— Blutbild bei 491.
— Blutgerinnung bei, Bestimmung der Gerinnungszeit 462.
— — — Fibrinolyse 464.
— — — Koagulumbildung 463.
— — — Minderwertigkeit der Plättchen, Bedeutung 470.
— — — — der Plättchen, Nachweis 468.
— — — Theorien der Pathologie 466.
— — — Thrombin 472.
— — — weitere Theorien 481.
— — Zusammenfassung der biologischen Untersuchungen 480.
— Blutgruppenzugehörigkeit der hämophilen Familien 501.
— Blutungen bei der, Abnahme der Heftigkeit 493.
— — erstes Auftreten 493.
— — Komplikationen der Hämatome 495.
— — Lokalisation der Spontanblutungen 494.
- Hämophilie, Erbgang der 504.
— familiärer Krankheitstypus 500.
— Gelenkblutungen bei, Bedeutung des Gefäßfaktors 489.
— Gelenkerkrankungen bei 496.
— geographische Verbreitung 527.
— Klinik der Blutungen 492.
— latente 477.
— Lebensdauer bei 493.
— postoperative Komplikationen bei, und ihre Verhütung 524.
— Rezidivblutungen, Ursache der 464.
— Spontan- und Verletzungsblutungen, Wesen der 491.
— sporadische 513.
— und Thrombose und Embolie 488.
— Untersuchung der Konduktoren 478.
— — — Blutbild 491.
— — — Blutgruppenzugehörigkeit 502.
— — — Erbgang 509.
— weibliche, bei der hereditären Bluterkrankheit 506.
- Hämopyrrol, Chemie des 94.
- Harn als Blutstillungsmittel bei Hämophilie 516.
— Glykosurie und Salzausscheidung 675.
— Oligurie, Albumin- und Cylindrurie durch Salzverlust nach schwerem Erbrechen 654.
— Polyurie bei Enuresis 367.
— Porphyringewinnung, qualitative, im 96.
— — quantitative, im 98.
— Tachyurie bei Enuresis 369.
- Harnblase, Anatomie 332.
— Druckmessungen und Funktionsproben 352.
— Entleerungstypen 354.
— Kapazität der 338.
— — und Einnäßmenge bei Enuresis 362.
— Physiologie und Pathologie der Blasenerven 333.
— Veränderungen der und Enuresis 331.
- Harnblasenerkrankungen und Enuresis 347, 350.
- Harnrang, Entstehung des 357.

- Harnentleerung, Art der bei Enuresis nocturna und diurna 360.
- Harnmenge bei Enuresis, beim Einnässen entleerte 361.
- Harnröhrenkrankungen und Enuresis 348.
- Harnsäurestoffwechsel bei Leukämie 416.
- Haut, Einfluß der Kost auf den Mineralbestand der 260.
- Salzgehalt der 643.
- Salzverluste durch die 684.
- Veränderungen des Mineralgehaltes bei Erkrankungen 231.
- Hauterkrankungen und Porphyrinstoffwechsel 108.
- Hauttuberkulose, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 310.
- „Heilkrisen“ 278.
- Herz, Endokarditis, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 315.
- Herzbild, morphologisches, individuelle Variabilität bei Gesunden und ihre Hauptgesetze 594.
- — — bei Herzkranken und ihre Auswertung mittels der stetigen Abweichung 599.
- Herzkrankungen, Herzgröße, gesamte, bei verschiedenen 603.
- morphologisches Herzbild bei Arteriosklerose 604, 611.
- — — BASEDOWScher Krankheit 605, 612.
- — — Hypertonie 605, 611.
- — — totaler Arrhythmie 617.
- und Porphyrinstoffwechsel 119.
- Herzermüdbarkeit und Transmineralisation 259.
- Herzform, Auswertung mittels Inspektion 586.
- — mittels Verzeichnis der wichtigsten Merkmale 588.
- Beziehungen zum Geschlecht 596.
- — zum Konstitutionstyp 594.
- Grenzen der Messungen mittels Röntgenuntersuchung 539.
- Herzgröße, absolute (Röntgenuntersuchung):
- Auswertungsbeispiele der individuellen Herzgröße 562.
- Flächenmaße bei dorsoventralem Strahlengang 545.
- lineare Maße bei frontalem Strahlengang 547.
- Mittelnormalwerte und stetige Abweichung der orthodiagraphischen Herzmaße 561.
- sonstige Maße und Indices 546.
- Herzgröße, gesamte, bei verschiedenen Herzkrankheiten 603.
- relative, klinische Auswertung 572.
- — Korrelation zu den Körpermaßen 565.
- — Methode von BENEDETTI 576.
- — — — Auswertung 579.
- Herzinsuffizienz, Bedeutung der Capillaren für die mangelnde Sauerstoffversorgung der Gewebe bei, Zusammenfassung 204.
- — des physikalisch gelösten Sauerstoffes bei 203.
- Bilanzversuche des Mineralhaushaltes bei 237.
- Blutgeschwindigkeit und Sauerstoffverbrauch bei 197.
- Capillarversorgung des Herzmuskels bei 189.
- Debt bei 200.
- Sauerstoffdiffusion bei 202.
- und Sauerstoffverbrauch 199.
- Störungen der Sauerstoffdiffusion an Stellen eines Ödems bei 198.
- vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 308.
- Herzkammer, Bestimmung der Größe mittels Röntgenuntersuchung bei dorsoventralem Strahlengang 542.
- röntgenologische Zeichen der Vergrößerung 593.
- Tiefenindex des linken Ventrikels (bei Röntgenuntersuchung) 546.
- Herzklappenfehler, morphologisches Herzbild bei Aorteninsuffizienz 604, 611.
- — — kombiniertem Mitral- und Aortenfehler 604, 610.
- — — Mitralinsuffizienz 605, 607.
- — — Mitralstenose 605.
- Herzlage 585.
- Herzmuskel, Capillarversorgung 189.
- Capillarwand im normalen und pathologischen 208.
- Myokarditis, Capillarveränderungen im Herzmuskel bei 210.
- Sauerstoffversorgung bei Anämie 190.
- Veränderungen des Mineralgehaltes bei Diphtherie 231.
- — — bei Erstickung 230.
- — — im Hunger 231.
- Herzvolumen, Bestimmung des, Auswertung der rohen Zahlenwerte 554.
- — Methode von BENEDETTI 558.
- — Zahlenverhältnisse 548.
- Herzvorhof, röntgenologische Zeichen der Vergrößerung 593.
- Hirntumoren, Salzverlust durch cerebrales Erbrechen bei 660.
- Histaminkollaps, Arbeitsstoffwechsel im 195.
- Sauerstoffverbrauch im 196.
- Sauerstoffversorgung des Muskelgewebes im 193.
- Veränderung des Diffusionsfaktors der Capillaren im 190.
- Histaminwirkung, lokale auf die Capillarwand 206.
- und Muskelermüdung, Bedeutung des Diffusionsfaktors der Capillaren bei 191.
- ödematöse Durchtränkung der Capillaren bei 199.
- Hodenextrakt in der Behandlung der Enuresis 382.
- Hordeolum bei Scharlach 17.
- Hormon, corticotropes, Vorkommen und Angriffspunkt 183.
- gonadotropes, Vorkommen und Angriffspunkt 183.

- Hormon, kontrainsuläres 153.
 — — Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 — thyreotropes, Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 Hormonbehandlung der Enuresis 381.
 Hormone, endokrine Störungen und Enuresis 343.
 — Entstehung hormonaler Substanzen im Zwischenhirn 141.
 — Wirkung bei Leukämie 426.
 Hunger, Veränderung des Mineralgehaltes der Gewebe bei 231.
 — Wirkung auf Salzbestand 650.
 Hydroa vacciforme und Porphyrinstoffwechsel 109.
 Hyperemesis gravidarum 660.
 Hyperthyreoidismus, pathogenetische Klassifizierung 170.
 Hypertonie s. Blutdruck.
 Hypnose in der Behandlung der Enuresis 376.
 Hypochlorämie s. Salzverlust.
 — Azotämie durch 696.
 „Hypochlorämische Urämie“ 659.
 Hypophysäre Wirkstoffe, Angreifen von, im Zwischenhirn s. Zwischenhirn.
 Hypophyse, diencephale Innervation der 145.
 — Hinterlappensekretion, Beeinflussung durch Keimdrüsen 146.
 Hypophysenextrakt in der Behandlung der Enuresis 382.
 „Hypophysenportalvenen“ 140.
 Hypophysenpräparate, Wirkung bei Leukämie 430.
 Hypophyse-Zwischenhirn, Entwicklungsgeschichtliche Beziehungen 139.
 — Hormone, Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 — Nervenverbindungen 143.
 — Polyurie bei Unterbrechung der Verbindung 148.
 — Sekretionsweg 140.
 Hypophyse-Zwischenhirn, Wechselbeziehungen beim Menschen:
 — Diabetes insipidus 158.
 — Fettstoffwechsel 173.
 — Gefäßtonus 160.
 — Genitaltrophik und -funktion 163.
 — Kohlehydratstoffwechsel 171.
- Hypophyse-Zwischenhirn, Wechselbeziehungen beim Menschen:
 — Nebennierenfunktion 170.
 — Schilddrüsenfunktion 167.
 — Wärmeregulation 181.
 Hypophysen-Zwischenhirnsystem, Geschichtliches 138.
 Hypotonie s. Blutdruck.
- Icterus catarrhalis, Mineralbilanz bei, nach Na-Belastung 268.
 Ikterus und Porphyrinstoffwechsel 114.
 Ileopsoashämatoeme bei Hämphilie 494.
 Ileus s. Darmverschluss.
 Immunisierung bei Scharlach, zeitliches Auftreten 60.
 Immunität und Durchseuchung bei Scharlach 49.
 Immunologische Untersuchungen bei Leukämie 424.
 Infektionskrankheiten, fieberhafte, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 315.
 — und Leukämie 424.
 Inkretdrüsen, Regulation des Mineralhaushaltes durch 248.
 Insulinwirkung bei Leukämie 430.
 Intelligenz und Enuresis 357.
 Intermedin, Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 Ischuria paradoxa und Blasenzentrum 333.
- „Jodthyreotoxikosen“ 169.
- Kachexie, hypophysäre, s. Magersucht.
 Keimdrüsen, Hodenextrakt in der Behandlung der Enuresis 382.
 — Ovarialpräparate zur Blutstillung bei Hämphilie 523.
 — Ovulation durch Verletzung des Zwischenhirns 145.
 Keimdrüsentätigkeit und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
 Klimakuren bei Enuresis 379.
 Knochen, Porphyrin-Vorkommen im wachsenden 102.
 Knochenmark, Abweichungen der leukämischen Zelle von der normalen Zelle des 402.
- Kochsalz s. a. Mineralhaushalt.
 — Bedeutung für Säuren-Basengleichgewicht des Blutplasmas 639.
 — Ersatzsalze für 310.
 — Lebensnotwendigkeit für den tierischen Organismus 281.
 Kochsalzfieber 282.
 Körpermaße, Korrelation zu den Herzmaßen 565.
 Kohlehydratstoffwechsel s. Stoffwechsel.
 Kollaps s. Histaminkollaps.
 — s. Vasomotorenkollaps.
 Konchoporphyrin, Chemie des 96.
 Konstitution, eunuchoider Habitus und Enuresis 342.
 Konstitutionstyp, Beziehung zur Herzmorphologie 594.
 Konstitutionsverknüpfung der Appendicitis 6, 13.
 Koproporphyrin, Chemie des 96.
 Koproporphyrin, Chemie des 94.
 — Vorkommen im normalen menschlichen Stoffwechsel 105.
 — — im Pflanzenreich 102.
 Kotsteine, Bedeutung für das Zustandekommen des appendiciten Infektes 25.
 Kreislaufstörung, diabetische und Salzangel 677.
 Kreislaufstörungen bei Salzangel 688.
 — und Porphyrinstoffwechsel 119.
 Kryptopyrrol, Chemie des 94.
- Larynx, Spontanblutungen im, bei Hämphilie 494.
 LAURENCE-MOON-BIEDLSches Syndrom und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 166.
 Leber, Einfluß der Kost auf den Mineralbestand der 260.
 — und Fettstoffwechsel, Bedeutung des Lipotrin 156.
 — Mineralsalzgehalt bei Erstickung 230.
 — — bei Leberatrophie 231.
 — — im Hunger 231.
 — Regulation des Mineralhaushaltes in der 248.
 — „trübe Schwellung“ der, und Transmineralisation 259.

- Lebererkrankungen und Porphyrinstoffwechsel 113.
 — vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 309.
 Leberkrankheiten, Erbrechen bei und Azotämie 661.
 Leukämie, Abweichungen leukämischer Zellen von der normalen Knochenmarkszelle 402.
 — amitotische Zellteilung bei 402, 409.
 — Beweglichkeit der Lymphocyten 410.
 — Beziehungen zur Parenchymzelle 399.
 — Biochemie des Blutes und der blutbildenden Organe bei 416.
 — biologische Erscheinungen der Zellen bei 406.
 — Bluttransfusion, gekreuzte bei 421.
 — chemische Störungen bei 431.
 — Glykogengehalt der Leucocyten 419.
 — glykolytische Tätigkeit der Zellen 411.
 — Grundumsatz bei 420.
 — Immunologische Untersuchungen bei 423.
 — karyologische Atypien der Zellen bei 404.
 — — Untersuchung 400.
 — Leukolyse bei 410.
 — Modalitäten der leukämischen Hyperplasie 440.
 — phagocytäre Tätigkeit der Zellen 410.
 — Regulierung und Selbstregulierung des Blutes bei 437.
 — Röntgenbestrahlung bei, Wirkungsmechanismus 425.
 — Röntgentherapie und Grundumsatz 421.
 — bei Tieren s. Leukose.
 — Tod der Zelle bei 409.
 — Untersuchungen über die Zellgröße 394.
 — Wachstums- und Wucherungsrhythmus der Zellen bei 405.
 — Wirkung des neuro-endokrinen Systems (funktionelle Untersuchungen) 426.
 — Zellkulturen in vitro 414.
 — Zellstoffwechsel 410.
 — „Zellsturz“ bei 428.
 Leukodiapedese und Appendicitis 18.
- Leukolyse 417.
 Leukose bei Tieren 433.
 Lipoitrin 154.
 — Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 Liquor cerebrospinalis, Hormonvorkommen im, Zusammenfassung 183.
 — — hypophysäre Wirkstoffe im 146.
 Lumbalpunktion bei Enuresis 378.
 Luminal, Wirkung bei Enuresis 360.
 Lungenerkrankungen und Porphyrinstoffwechsel 120.
 Lungenödem und Diffusionsfaktor der Capillaren 191.
 Lungenschwindsucht, N- und Mineralbilanz bei, bei vegetarischer Kost 287.
 Lymphadenitis bei Scharlach, Häufigkeit 62.
 — — zeitliches Auftreten 56.
 Lymphdrüsenabszesse bei Scharlach 71.
 Lymphopathie der Tonsillen und Appendicitis, Beziehungen zueinander 15.
 Lymphopathische Disposition und appendicitisches Krankheitsgeschehen 19.
- Magen, Ulcus ventriculi und chronische Appendicitis 33.
 Magen-Darmblutungen und Porphyrinstoffwechsel 111.
 Magen-Darmkrankheiten, Porphyrinstoffwechsel bei 120.
 Magen-Darmtrakt, Salzverluste durch den 651.
 — Verdauungssäfte, Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.
 — Wirkung vegetarischer Kost auf den 284.
 „Magentetanie“ 659.
 Magersucht, endogene, Fettstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
 Massagebehandlung der Enuresis 379.
 Mastoiditis bei Scharlach 80.
 Menstruation, Einfluß auf die Hämophilie 478.
 — und Porphyrinstoffwechsel 109.
 Menstruationsscharlach 67.
 Mesoporphyrin, Chemie des 95.
- Methämoglobinurie und Porphyrinstoffwechsel 110.
 Milch, Frauenmilch als Blutstillungsmittel bei Hämophilie 517.
 Milchsäureretention im Histaminokollaps 195.
 Milz, Röntgenbestrahlung der, zur Blutstillung bei Hämophilie 522.
 Milzfunktion bei Leukämie 429.
 Mineralhaushalt, Analysen menschlicher Leichen 233.
 — Bilanzversuche 236.
 — Einfluß vegetarischer Kost auf N- und Mineralhaushalt bei Kranken 286.
 — Kochsalz, Lebensnotwendigkeit für den tierischen Organismus 281.
 — Mineralbilanzen bei Nabelastung 262.
 — Mineralstoffwechsel und vegetarische Kost 280.
 — N- und Mineralbilanz bei Pneumonie 238.
 — — — bei Urämie 242.
 — N- und Mineralausscheidung durch den Stuhl bei vegetarischer Kost 303.
 — Regulationsmechanismen des 247.
 — Transmineralisation, Einfluß der Kost auf die 259.
 — — Folgen der 258.
 — — Hemmung der 304.
 — — Mechanismus des Zustandekommens, Bedeutung von Capillarschäden 257.
 — — — — elektrostatische Theorie 254.
 — — und vegetarische Kost, Untersuchungs-methodik 320.
 — Veränderung des Mineralgehaltes der Gewebe bei Erkrankungen 229.
 — Wirkung vegetarischer Kostform auf den, beim Gesunden 274.
- Mineralsalze s. a. Salze.
 — Verschiebung in Herz und Leber bei Erstickung 230.
 Morphinum, Wirkung bei Enuresis 359.

- Muskelermüdung bei Histamingaben, Bedeutung des Diffusionsfaktors der Capillaren für die 191.
- Muskelgewebe, Sauerstoffversorgung bei der Arbeit 188.
- — im Histaminkollaps 193.
- — in Ruhe 187.
- — im Vasomotorenkollaps 193.
- Zerfall des und Porphyrinstoffwechsel 113.
- Muskelleistung und K- und PO_4 -Verluste 258.
- Muskelstoffwechsel im Histaminkollaps 196.
- Muskulatur, Mineralbilanzen der, nach Na-Belastung 262.
- Salzgehalt der 642.
- Myelodysplasie und Enuresis 331, 344.
- Myelose s. Leukämie.
- Myelosen, chronische, Untersuchungen über die Zellgröße 394.
- Nasenpolypen und Enuresis 348.
- Nebennieren, Suprarenin in der Behandlung der Enuresis 382.
- Regulation des Mineralhaushaltes durch 248, 253.
- Nebennierenbeeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im Zwischenhirn 152.
- Nebennierenfunktion und Leukämie 427.
- und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 170.
- Nebennierenrinde, Salzverlust durch Ausfall der Funktion der 672.
- Nephritis und Salzverlust 678.
- bei Scharlach s. Scharlach.
- Nervensystem, vegetatives, und Leukämie 439.
- „Neurocrinie hypothalamique“ 142.
- Neuro-endokrines System, Wirkungen des, bei Leukämie 426.
- „Neuronolyse“ 142.
- Neuropathie und Enuresis 329, 358.
- Neurosen der Harnblase und Enuresis 350.
- Nieren s. a. Diurese.
- Nieren, Regulation des Mineralhaushaltes durch die 254.
- Spontanblutungen in die, bei Hämophilie 494.
- Nierenblutungen bei Hämophilie 490.
- Nierenfunktion und Porphyrinstoffwechsel 119.
- Niereninsuffizienz, vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 308.
- Nierenschädigung, Azotämie bei 691.
- Normurie 354.
- Nykturie s. a. Enuresis.
- Obstipation, chronische, und chronische Appendicitis 27.
- habituelle und Appendicitisbereitschaft 29.
- Ödem, Einfluß auf den lokalen Sauerstoffverbrauch 197.
- Ooporphyrin, Chemie des 96.
- Vorkommen bei Vögeln 102.
- Opsopyrrol, Chemie des 94.
- Orophysin 154.
- Otitis bei Scharlach s. Scharlach.
- Ovarialpräparate zur Blutstillung bei Hämophilie 523.
- Oxytocin 147.
- Vorkommen und Angriffspunkt 183.
- Oxyuren und Enuresis 347.
- Panaritium bei Scharlach 71.
- Pankreassaft, Entziehung von, Salzverlust bei 664.
- Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.
- Phimose und Enuresis 348.
- Phyllopyrrol, Chemie des 94.
- Pigmentwirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 150.
- Pitressin 149.
- Pleuritis exsudativa, N- und Mineralbilanz bei, bei vegetarischer Kost 289.
- vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 316.
- Pneumonie, Bilanzversuche des Mineralhaushaltes bei 237.
- und Salzverteilung im Körper 686.
- vegetarische Kost bei, klinische Erfahrungen 316.
- Pollakisurie 354.
- Polyurie bei Enuresis 367.
- Polyurie bei Unterbrechung der Verbindung Hypophyse Zwischenhirn 148.
- Porphyrie, Calciumbehandlung der 103.
- Porphyrine, Bestimmung, quantitative, beim normalen menschlichen Stoffwechsel 106.
- Bildungsstätte der embryonalen 103.
- biologische Verbreitung 101.
- chemische Eigenschaften 93.
- Erkennung, Trennung und Bestimmung der einzelnen 100.
- Gewinnung, qualitative 96.
- — quantitative 98.
- physiologische Bedeutung der beim Erwachsenen auffindbaren 108.
- Porphyrinstoffwechsel, Bleiwirkung auf den 122.
- und Fieber 117.
- bei Geisteskrankheiten 117.
- bei Herz- und Kreislaufstörungen 119.
- und Lebererkrankungen 113.
- bei Lungenerkrankungen 120.
- bei Magen-Darmkrankheiten 120.
- und Nierenfunktion 119.
- normaler menschlicher 104.
- Schlafmittelwirkung auf den 121.
- sekundäre Störungen bei Blut- und Gewebszerfall 109.
- — — Zusammenfassung 124.
- zentralnervöse Regulation 116.
- Postoperative Zustände, N- und Mineralbilanz bei 243.
- Processus vermiformis: — s. a. Appendicitis.
- Anatomie 4.
- — bei verschiedenen Tierarten 7.
- Bakterienflora im 30.
- Formen des, Bedeutung für den appendicitischen Infekt 23.
- Lymphocyten des, Funktionen der 10.
- Funktionen 8.
- Lymphocytenproduktion im 9.
- Obliterationserscheinungen 5.
- und Tonsillen, Beziehungen zueinander 14.

- Prostataaplasie und Enuresis 349.
 Protoporphyrin, Vorkommen im Pflanzenreich 102.
 Pseudoleukämie 421.
 — Harnsäurestoffwechsel bei 416.
 Psychoanalyse bei Enuresis 379.
 Purinstoffwechsel bei Leukämie 416.
 Pylorusstenose, Azotämie bei 695.
 Pylorusverschluß s. Darmverschluß, hoher.
 Pyrrol, Chemie des 94.
- QUINCKESCHES** Ödem, N- und Mineralbilanz bei, bei vegetarischer Kost 299.
- Rachenmandelvergrößerung und Enuresis 348.
 Rassenunterschiede bei der Hämophilie 478.
 — in der Häufigkeit der Enuresis 340.
 Rekonvaleszenz, Mineralbilanz in der, nach Na-Belastung 267.
 — und vegetarische Kost 306.
 Rheumatoid beim Scharlach s. Scharlach.
 — Serumrheumatoid 85.
 Rhinitis purulenta bei Scharlach 71.
 Röntgenbehandlung der Enuresis 380.
 Röntgenbestrahlung der Milz zur Blutstillung bei Hämophilie 522.
 Röntgenuntersuchung der Herzmorphologie s. Herz.
 Rohkost s. Mineralhaushalt.
 — s. vegetarische Kost.
- Säuren-Basengleichgewicht des Blutes, s. Blutplasma, Ionenbilanz.
 Salz s. a. Kochsalz.
 Salzgehalt des Blutplasmas 637.
 — der extracellulären Flüssigkeit des Bindegewebsraumes 640.
 — des Gesamtorganismus 643.
 — der Haut 643.
 — der Muskulatur 642.
 Salzangel, Allgemeinbild 688.
 — blutchemische Veränderungen bei 687.
 — Kreislaufstörungen bei 688.
- „Salzmangelurämie“ 240.
 Salzretention, „trockene“ 646.
 Salzverlust durch Ausfall der Funktion der Nebennierenrinde 672.
 — bei Diabetes mellitus 674.
 — Dissoziation zum Wasserungsverlust 646.
 — bei Durchfall 663.
 — Entstehung, Allgemeines 649.
 — durch Entziehung von Pankreassaft 664.
 — durch Erbrechen 652.
 — bei freier Magendarmpassage 660.
 — bei gastroduodenalen Stenosen 659.
 — durch die Haut 684.
 — bei hohem Darmverschluß 653.
 — bei Nephritis 678.
 — Parallelismus zum Wasserungsverlust des Körpers 644.
 — renaler Entstehung 670.
 — Veränderungen im Wasserbestand der einzelnen Flüssigkeitsräume nach 647.
 Salzverschiebung durch Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen 685.
 Salzverteilung und traumatischer Shock 686.
 Sauerstoffdiffusion, gestörte, als Ursache der Gewebsinsuffizienz 216.
 Sauerstoffverbrauch und Blutgeschwindigkeit 197.
 — und Herzinsuffizienz 199.
 — der Zelle bei seröser Entzündung 215.
 Scarlatina s. Scharlach.
 Scharlach, Abscesse, Furunkel usw. beim 71.
 — Ätiologie 47.
 — Altersverteilung 70.
 — Blutbild bei 54.
 — Durchseuchung mit und Immunität 49.
 — familiäre Disposition 70.
 — Geschlechtsverteilung 65.
 — Häufigkeit 68.
 — Immunität bei, zeitliches Auftreten 60.
 — Komplikationen, Beeinflussung durch Serumtherapie 81.
 — — bei, zeitliches Auftreten 55.
 — Mastoiditis 80.
 — Menstruationsscharlach 67.
 — Milieueinflüsse und Altersverteilung 50.
 — „ohne Exanthem“ 48.
 — Nephritis 53.
- Scharlach, Otitis, Altersverteilung 77.
 — — erbliche Disposition 79.
 — — Geschlechtsverteilung 78.
 — — Häufigkeit 73.
 — — jahreszeitliche Häufigkeit 72.
 — — Letalität und Mortalität 75.
 — — Seitenverteilung 78.
 — — zeitliches Auftreten 56.
 — Rheumatoid, Geschlechtsverteilung 68.
 — — Häufigkeit 63.
 — — zeitliches Auftreten 56.
 — Rhinitis purulenta 71.
 — Schwere der „Epidemie“ und Erkrankungsalter 51.
 — als selbständige Krankheit 46.
 — Serumtherapie, Anwendungsgebiet 81.
 — — Beeinflussung der Komplikationen 81.
 — — intravenöse 84.
 — — Serumkrankheit 85.
 — Sinusitis bei 72.
 — und Vererbung 52.
 — zeitliches Auftreten 56.
 — „zweites Kranksein“ 53, 59.
 Scharlachherz 53.
 Scharlachrezidiv 59.
 Schilddrüse, Regulation des Mineralhaushaltes durch 248.
 Schilddrüsenextrakt in der Behandlung der Enuresis 381.
 Schilddrüsenfunktion und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 167.
 — und Leukämie 426.
 Schlaf, Tiefe und Einschlafzeit und Enuresis 355.
 — — und Enuresis, pharmakologische Untersuchungen 359.
 Schlafmittelwirkung auf den Porphyrinstoffwechsel 121.
 Schlangengift als Blutstillungsmittel bei Hämophilie 517.
 Schwangerschaft und Porphyrinstoffwechsel 109.
 Serumbehandlung zur Blutstillung bei Hämophilie 519.
 Serumkrankheit bei Serumtherapie des Scharlachs 85.
 Serumtherapie bei Scharlach s. Scharlach.
 Sexualstörungen bei Zwergwuchs und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.

- Sexualzentrum 146.
 Shock s. a. Histaminkollaps.
 — traumatischer und Salzverteilung im Körper 686.
 — Veränderungen des Mineralgehaltes des Blutes im 233.
 Shockähnliche Symptome nach schwerem Erbrechen durch Salzverlust 654.
 SIMMONDSSche Krankheit:
 — Fettstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
 — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
 — Kohlehydratstoffwechsel bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
 — Nebennierenfunktion bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 170.
 — Schilddrüsensymptome bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 167.
 Sinusitis bei Scharlach 72.
 Speichel, Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.
 Spina bifida als Ursache der Enuresis 343.
 — — occulta und Enuresis 330.
 Status lymphaticus und appendicitisches Krankheitsgeschehen 21.
 Stoffwechsel, Aminosäurestoffwechsel bei Leukämie 418.
 — Chlorophyllabbau im menschlichen 106.
 — Eiweißansatz nach Na-Belastung 266.
 — Eiweißstoffwechsel, Beeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im Zwischenhirn 153.
 — Eiweißumsatz, vegetarische Kost und 276.
 — Eiweißzerfall, vermehrter, Azotämie bei 693.
 — Fettstoffwechsel, Beeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im Zwischenhirn 154.
 — — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 173.
 — Grundumsatz bei Leukämie 420.
 Stoffwechsel, Kohlehydratstoffwechsel, Beeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im Zwischenhirn 153.
 — — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 171.
 — — Störung des und Störung des Salzstoffwechsels 675.
 — Kohlehydrat- und Fettumsatz, vegetarische Kost und 278.
 — Mineralstoffwechsel s. Mineralhaushalt.
 — Phosphorstoffwechsel bei Leukämie 418.
 — Porphyrine, physiologische Bedeutung der 108.
 — Porphyrinstoffwechsel s. a. Porphyrinstoffwechsel.
 — — normaler menschlicher 104.
 — — — — endogener und exogener Anteil 107.
 — — physiologische Störungen 109.
 — Purinstoffwechsel bei Leukämie 416.
 — respiratorische Untersuchungen bei Hämophilie 483.
 — spezifisch dynamischer Nahrungswert bei Leukämie 421.
 — Stickstoffwechsel bei Leukämie 417.
 — vegetarische Kost und Vitamingehalt 279.
 — Wasserbilanz bei vegetarischer Kost 291.
 — Wasserhaushalt und vegetarische Kost 280.
 — Wasserstoffwechsel und Enuresis 363.
 — — Wasserabgabe, extrarenale bei Enuresis 371.
 — Zellstoffwechsel der weißen Blutkörperchen bei der Leukämie 410.
 Stoffwechselveränderungen bei Leukämie 433.
 Strychninum nitricum in der Behandlung der Enuresis 380.
 Stuhl, Porphyrinbestimmung, quantitative, im 98.
 — Porphyrine im, unter normalen Verhältnissen 105.
 — Zusammensetzung des, bei vegetarischer Kost 302.
 Sulfonal, Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel 121.
 Suprarenin in der Behandlung der Enuresis 382.
 Tabes, „Crises gastriques“, Azotämie bei 661.
 Tachyurie bei Enuresis 369.
 Temperatur des Blutes und Sauerstoffabgabe bzw. -aufnahme 189.
 — — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 181.
 — Wärmeregulation, chemische, Beeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im Zwischenhirn 156.
 — Erhöhung der und Porphyrinstoffwechsel 115.
 Temperaturkurven bei Pleuritis und Endokarditis bei vegetarischer Kost 294.
 „Tetanie, chloroprive“ 659.
 Theobrominum natrio-salicylicum in der Behandlung der Enuresis 381.
 Thrombose und Hämophilie 488.
 Thyreotrope Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 151.
 Tonephin 149.
 Tonsillarabsceß bei Scharlach 71.
 Tonsillen und Processus vermiformis, Beziehungen zueinander 14.
 Transmineralisation s. Mineralhaushalt.
 Urämie, Bilanzversuche des Mineralhaushaltes bei 237.
 — durch Kochsalzmangel 659.
 — N- und Mineralbilanz bei 242.
 — „Salzmangelurämie“ 240.
 Uroporphyrin, Chemie des 94.
 — Gewinnung aus Harn 97.
 — Vorkommen im normalen menschlichen Stoffwechsel 106.
 Urticaria, N- und Mineralbilanz bei, bei vegetarischer Kost 299.
 Uteruston und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
 Uteruswirkung hypophysärer Wirkstoffe im Zwischenhirn 146.

- Vasomotorenkollaps, Arbeitsstoffwechsel im 195.
 — Sauerstoffversorgung des Muskelgewebes im 193.
 Vasopressin 149.
 — Vorkommen und Angriffspunkt 183.
 Vegetarische Kost s. Ernährung.
 Verdauung, Eiweißspaltung durch Lymphocyten des Processus vermiformis 10.
 Verdauungssäfte, Tagesmenge und anorganische Zusammensetzung 651.
 Vererbung, Erbgang der Hämophilie 504.
 — der Enuresis 340.
 — — als Stigma einer hereditären Neuropathie 329.
 — familiärer Krankheitstypus der Hämophilie 500.
 — Scharlach und 52.
 — sporadische Hämophilie als Mutation 513.
 Vitamin C zur Blutstillung bei Hämophilie 521.
 Vitamingehalt der vegetarischen Kost 279.
 Vulvitis und Enuresis 348.
- Wärmeregulation s. a. Temperatur.
 — und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 181.
 Wasserhaushalt und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 158.
 — Veränderung im Wasserbestand der einzelnen Flüssigkeitsräume nach Salzverlust 647.
 — Wasserverlust, Dissoziation zum Salzverlust 646.
- Wasserhaushalt, Wasserverlust, Parallelismus zum Salzverlust 644.
 Wasserstoffwechsel und Enuresis 363.
 — Wasserabgabe, extrarenale bei Enuresis 371.
 Witterungseinflüsse auf die Hämophilie 478.
 „Wundscharlach“ 67.
 Wurmkrankheiten und Enuresis 347.
- Zentralnervensystem, Harnblasenzentren 333.
 — Myelodysplasie und Enuresis 331, 344.
 — Querschnittsläsion und Harnblasenfunktion 334.
 — Sexualzentrum 146.
 — Veränderungen des Mineralgehaltes bei Erkrankungen des 232.
 — Wirkung des, und Leukämie 440.
 — zentralnervöse Einflüsse auf den Mineralstoffwechsel 247.
 — — Regulation des Porphyrinstoffwechsels 116.
 — Zwischenhirn-Hypophysensystem s. Hypophysen-Zwischenhirnsystem.
- Zwergwuchs, Sexualstörungen bei, und hypophysär-diencephale Wechselbeziehungen 163.
- Zwischenhirn, autochtone Entstehung normaler Substanzen im 141.
 — Beeinflussung der chemischen Wärmeregulation durch Wirkung hypophysärer Stoffe im 157.
- Zwischenhirn, Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch Wirkung hypophysärer Stoffe im 153.
 — — des Fettstoffwechsels durch Wirkung hypophysärer Stoffe im 154.
 — — des Kohlehydratstoffwechsels durch Wirkung hypophysärer Stoffe im 153.
 — diuresehemmende Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im 147.
 — gonadotrope Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im 150.
 — hypophysäre Wirkstoffe im, Uterus-, Darm- und Gallenblasenwirkung 147.
 — Nebennierenbeeinflussung durch Wirkung hypophysärer Stoffe im 152.
 — „Neuronolyse“ im 142.
 — Pigmentwirkung hypophysärer Wirkstoffe im 150.
 — thyreotrope Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im 151.
 — vasopressorische Wirkung hypophysärer Wirkstoffe im 149.
- Zwischenhirn-Hypophyse, Wechselbeziehungen beim Menschen:
 — Diabetes insipidus 158.
 — Fettstoffwechsel 173.
 — Gefäßtonus 160.
 — Genitaltrophik und -funktion 163.
 — Kohlehydratstoffwechsel 171.
 — Nebennierenfunktion 170.
 — Schilddrüsenfunktion 167.
 — Wärmeregulation 181.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / BERLIN

Funktionelle Pathologie. Eine klinische Sammlung von Ergebnissen und Anschauungen einer Arbeitsrichtung von Dr. **Gustav von Bergmann**, ordentl. Professor der Inneren Medizin und Direktor der II. Med. Universitätsklinik Berlin. Zweite, umgearbeitete Auflage. Mit 73 Abbildungen. VII, 547 Seiten. 1936. RM 25.—, gebunden RM 26 60

Herzkrankheiten. Eine Darstellung für praktische Ärzte und Studierende. Von **Sir Thomas Lewis**, Physician in Charge of Department of Clinical Research, University College Hospital, London. Übersetzt von Dr. med. W. Hess, Freiburg i. Br. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. F. Volhard, Frankfurt a. M. („Fachbücher für Ärzte“, Band XVII.) Mit 45 Abbildungen. XVI, 270 Seiten. 1935. Gebunden RM 18.—

Die Bezieher der „Klinischen Wochenschrift“ erhalten einen Nachlaß von 10%.

Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Von Dr. **Ernst Edens**, a. o. Professor an der Universität München. Mit 239 zum Teil farbigen Abbildungen. VIII, 1057 Seiten. 1929. RM 59.40, gebunden RM 62.10

Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Von Professor Dr. **Walter Frey**, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Bern. Mit 67 Abbildungen. V, 342 Seiten. 1936. RM 29.—, gebunden RM 32.60

Über das Asthma cardiale. Versuch zu einer peripheren Kreislaufpathologie. Von Professor Dr. **Hans Eppinger**, Dr. **L. von Papp** und Dr. **H. Schwarz**, I. Medizinische Klinik in Wien. Mit 39 Abbildungen im Text. VII, 217 Seiten. 1924. RM 8.64

Infektionskrankheiten. („Handbuch der inneren Medizin“, dritte Auflage, 1. Bd.) Mit 395 zum Teil farbigen Abbildungen. XVI, 1299 Seiten. 1934. RM 90.—, gebunden RM 96.—

Einleitung. — Sepsis. Von G. Liebermeister=Düren. — Die Anginen. Von W. Schultz=Berlin=Charlottenburg. — Akuter Gelenkrheumatismus. — Erysipel. — Schweinerotlauf beim Menschen. Von C. Hegler=Hamburg. — Influenza, Grippe. Von R. Massini=Basel. — Akute allgemeine Miliartuberkulose. Von R. Staehelin=Basel. — Akute Exantheme. Von E. Glanzmann=Bern. — Pocken (Blattern, Variola). Von A. Eckstein=Düsseldorf. — Diphtherie. Von U. Friedemann=Berlin. — Serumkrankheit und Serumaphylaxie. — Tetanus. Von A. Schittenhelm=Kiel. — Epidemische Kinderlähmung (Polio-myelitis anterior acuta, Heine-Medinische Krankheit). — Meningokokkenmeningitis (übertragbare Genickstarre) und andere Meningokokkeninfektionen. Von P. Morawitz=Leipzig. — Encephalitis epidemica (lethargica). Von W. Löffler=Zürich und R. Staehelin=Basel. — Febris herpetica. Von R. Massini=Basel. — Keuchhusten. — Parotitis epidemica. Von M. Klotz=Lübeck. — Ruhr, Dysenterie. Von A. Schittenhelm=Kiel. — Cholera asiatica. Von H. Elias=Wien und R. Doerr=Basel. — Die typhösen Krankheiten. Von R. Staehelin=Basel. — Febris undulans. Maltafieber und Bangsche Krankheit. — Fleckfieber (Typhus exanthematicus) und andere Erkrankungen der Fleckfiebergruppe. — Wolhynisches Fieber. — Schlammfieber. — Haffkrankheit. — Weilsche Krankheit (Icterus infectiosus). Von A. Schittenhelm=Kiel. — Aktinomykose. Rotz. Maul- und Klauenseuche. Trichinose. Milzbrand. Wut. Von F. Lommel=Jena. — Psittacosis (Papageienkrankheit). Von C. Hegler=Hamburg. — Tropenkrankheiten. Von C. Hegler und E. G. Nauck=Hamburg. — Lepra. Von V. Klingmüller=Kiel. — Pest. — Tularämie. Von C. Hegler=Hamburg.

G. Jochmann's Lehrbuch der Infektionskrankheiten für Ärzte und Studierende. Zweite Auflage. Unter Mitwirkung von Dr. B. Nocht, o. ö. Professor, Direktor des Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten zu Hamburg, und Dr. E. Paschen, Professor, Oberimpfarzt, Direktor der Staatsimpfanstalt zu Hamburg. Neu bearbeitet von Dr. **C. Hegler**, a. o. Professor der Universität, Stellvertretendem Direktor des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg. Mit 464 zum großen Teil farbigen Abbildungen. XI, 1077 Seiten. 1924. RM 48.60

VERLAG VON JULIUS SPRINGER / WIEN

Innersekretorische Störungen und Organotherapie. („Bücher der ärztlichen Praxis“, Band 36). Von Privatdozent Dr. **Wilhelm Raab**. VI, 115 Seiten. 1932. RM 4.80

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe.

Bearbeitet von L. Aschoff, Freiburg, M. Bürger, Kiel, E. Frank, Breslau, H. Günther, Leipzig, H. Hirschfeld, Berlin, O. Naegeli, Zürich, F. Saltzman, Helsingfors, O. Schauman†, Helsingfors, F. Schellong, Kiel, A. Schittenhelm, Kiel, E. Wöhlisch, Würzburg, herausgegeben von A. Schittenhelm. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin“, Spezieller Teil.) In zwei Bänden. Mit 211 Abbildungen. XVIII, 1308 Seiten. 1925.

RM 135.—, gebunden RM 140.64

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.

Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. Dr. jur. h. c. Otto Naegeli, o. ö. Professor der Inneren Medizin an der Universität und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Zürich. Fünfte, vollkommen neubearbeitete und erweiterte Auflage. Mit 104 zum größten Teil farbigen Abbildungen. XVII, 704 Seiten. 1931.

RM 77.40, gebunden RM 80.64

Die Atmungsfunktion des Blutes.

Von Joseph Barcroft, Fellow of Kings College, Cambridge. Ins Deutsche übertragen von Dr. Wilhelm Feldberg, Vol.-Assistent am Physiologischen Institut der Universität Berlin.

Erster Teil: **Erfahrungen in großen Höhen.** Mit 47 Abbildungen. X, 218 Seiten. 1927. RM 13.50

Zweiter Teil: **Hämoglobin.** Mit 63 Abbildungen. VII, 215 Seiten. 1929.

RM 16.74, gebunden RM 17.82

(„Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Bd. XIII u. XVIII.)

Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung.

Von Professor Dr. E. Grafe, Direktor der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg. („Fachbücher für Ärzte“, Band XIV.) Mit 34 Abbildungen und 56 Tabellen. XI, 519 Seiten. 1931. Gebunden RM 26.64

Der Mineralbestand des Körpers.

Von Professor Wolfgang Heubner, Heidelberg. (Sonderausgabe des gleichnamigen Beitrages im „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“, 16. Band, 2. Teil.) 94 Seiten. 1931. RM 7.92

Das Permeabilitätsproblem.

Seine physiologische und allgemein-pathologische Bedeutung. Von Dr. phil. et med. Ernst Gellhorn, a. o. Professor der Physiologie an der Universität Halle a. d. S. („Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“, Band XVI.) Mit 42 Abbildungen. X, 441 Seiten. 1929. RM 30.60, gebunden RM 31.86

Der appendicitische Anfall.

Seine Ätiologie und Pathogenese. Von Geheimrat Professor Dr. Ludwig Aschoff, Freiburg i. Br. Mit einem kurzen Beitrag über die Lymphgefäßverhältnisse am menschlichen Wurmfortsatz von Dr. H. Seng. („Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen“, Band I.) Mit 36 Abbildungen. VII, 125 Seiten. 1930. RM 11.16, gebunden RM 12.60

Die Innervation der Harnblase.

Physiologie und Klinik. Von Dr. med. Helmut Dennig, Assistent der Medizinischen Klinik Heidelberg, Privatdozent für Innere Medizin. („Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie“, 45. Band.) Mit 13 Abbildungen. VI, 98 Seiten. 1926. RM 6.21
