

**ERGEBNISSE  
DER INNEREN MEDIZIN  
UND KINDERHEILKUNDE**

**HERAUSGEGEBEN VON**

**M. v. PFAUNDLER**  
MÜNCHEN

**A. SCHITTENHELM**  
MÜNCHEN

**VIERUNDSECHZIGSTER BAND**

**ZWEITER TEIL**

**MIT 95 ABBILDUNGEN**



**BERLIN  
SPRINGER-VERLAG  
1945**

ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1945 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.

ISBN-13: 978-3-642-88822-9  
DOI: 10.1007/978-3-642-90677-0

e-ISBN-13: 978-3-642-90677-0

SATZ: LANGENSCHIEDT KG., BERLIN-SCHÖNEBERG,  
ICB 481. IX. 48. 800. 10131.

AMERIKANISCHE GENEHMIGUNGS-NR. 11160.

## Inhaltsverzeichnis zum Zweiten Teil.

	Seite
X. zu <i>Jeddeloh</i> , Professor Dr. med. habil. <i>B.</i> , Pathogenese der Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien und Myoglobinurien . . . . .	731
XI. <i>Oettel</i> , Dozent Dr. <i>H.</i> , Degenerative Nierenerkrankungen. Mit 33 Abbildungen	754
XII. <i>Brackhage</i> , Dr. <i>G.</i> , Untersuchungen zur Harnfarbe im Kindesalter. Mit 8 Abb.	952
XIII. <i>Schmidt-Voigt</i> , Dr. <i>J.</i> , Das Körperbild im Reifungsalter. Mit 20 Abbildungen	995
XIV. <i>Apitz</i> , Professor Dr. <i>K.</i> , Die intravitale Blutgerinnung. Teil IV. Die Thrombose. Mit 18 Abbildungen . . . . .	1081
XV. <i>Schulten</i> , Professor Dr. <i>H.</i> , Tularämie. Mit 16 Abbildungen . . . . .	1160
XVI. <i>Zaribnicky</i> , Professor Dr. <i>F.</i> , Die Frauenmilch, ihre Eigenschaften und Zusammensetzung . . . . .	1217
Namenverzeichnis . . . . .	1307
Sachverzeichnis . . . . .	1353
Inhalt der Bände 51—64 . . . . .	1365

# X. Pathogenese der Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien und Myoglobinurien<sup>1</sup>.

Von

*Bruno zu Jeddloh-Erlangen*

## Inhalt.

Literatur . . . . .	731
1. Hämoglobinurien . . . . .	733
Versuche . . . . .	736
a) Kaninchenversuche . . . . .	736
b) Hunderversuche . . . . .	738
c) Menschenversuche . . . . .	741
Hämoglobinurien beim Menschen . . . . .	742
2. Myoglobinurien . . . . .	745
Tierversuche . . . . .	746
Beobachtungen an kranken Tieren . . . . .	747
Beobachtungen an kranken Menschen . . . . .	748
Ergebnisse der Untersuchung . . . . .	751
Zusammenfassung . . . . .	752

## Literatur.

- Amberson, Flexner, Steggerda, Mulder, Tendler, Pankratz und Lang*: On the use of Ringer-Loeke solutions containing hemoglobin as a substitute for normal blood in mammals. Journ. of cell. a. comp. physiol. **5**, 359 (1934/35).
- Blood substitutes. Biol. reviews of the cambridge philos. soc. **12**, 48 (1937).
- Baker u. Dodds*: Obstruction of the renal tubules during the excretion of hemoglobin. Brit. J. of exp. Path. **6**, 247 (1925).
- Barrat u. Yorke*: Über Hämoglobinämie. Z. Immunitätsforsch. **12**, 333 (1912).
- Benczur*: Studien über den Hämoglobingehalt des menschlichen Blutes bei Chlorose und Anämie unter Hämoglobin- und Blutzufuhr. Dtsch. Arch. klin. Med. **36**, 365 (1885).
- Borchardt u. Tropp*: Experimentelle Studien zur Wirkung der einzelnen arteigenen Blutbestandteile in der Zirkulation. Z. exper. Med. **62**, 118 (1928).
- — Experimentelle Beiträge zur Symptomatologie der akuten Blutzerfallskrankheiten. Klin. Wschr. **1928 I**, 1136.
- Bürger*: zit. nach *Schellong* (s. d.).

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Prof. Dr. *Greving*).

- Camus*: Les hémoglobinuries. Diss. Paris 1903.
- Carlström*: Über die Ätiologie und Pathogenese der Kreuzlähme des Pferdes. Skand. Arch. Physiol. **61**, 161 (1931); **62**, 1 (1931); **63**, 164 (1932).
- Foerster*: Über Marschhämoglobinurie. Münch. med. Wschr. **1919**, 554.
- Gilligan, Rourke, Altschule, Katersky*: Studies of hemoglobinaemia and hemoglobinuria produced in man by intravenous injection of hemoglobin solutions. J. clin. Invest. **20**, 177 (1941) (zit. nach Kongr. Zbl. **109**, 157).
- de Gowin, Osterhagen u. Andersch*: Renal insufficiency from blood transfusion. Archives of internal medicine **59**, 432 (1937); **61**, 609 (1938).
- Günther*: Die kryptogenen Myopathien. Erg. Inn. Med. **58**, 331 (1940).
- Haessler*: The effect of flood diuresis on hemoglobinuria. J. of exper. Med. **35**, 515 (1922).
- Hesse*: Über das Wesen und die Behandlung des hämolytischen Schocks nach Bluttransfusion im Lichte experimenteller und klinischer Forschung. Bruns' Beitr. **163**, 390 (1936).
- Hesse u. Filatov*: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion und die therapeutische Beeinflussung desselben. Z. exper. Med. **86**, 211 (1933).
- Hjärre u. Lilleengen*: Wachsartige Muskeldegeneration im Anschluß an C-Avitaminose bei Kälbern. Virchows Arch. **297**, 565 (1936).
- Hobmaier*: Die sog. Hämoglobinuria enzootica des Pferdes und ihr verwandte Krankheiten unserer Haustiere. Arch. wiss. u. prakt. Tierheilk. **54**, 213 (1926).
- Iljin*: Experimentelle Beobachtungen der Nierentätigkeit nach Einführung von heterogenem und autohämolyisiertem Blut. Arch. klin. Chir. **181** (1935).
- Über die Wirkung des Heteroplasmas und der Heteroerythrocyten auf die Nierenfunktion beim Versuchstier. Arch. klin. Chir. **184** (1936).
- u. *Mincev*: Über die Wirkung kleiner Mengen heterogenen Blutes auf die Nierenfunktion beim Versuchstier. Arch. klin. Chir. **184** (1936).
- zu *Jeddelloh*: Haffkrankheit. Erg. inn. Med. **57**, 138 (1939).
- Kast*: Über paroxysmale Hämoglobinurie durch Gehen. Dtsch. med. Wschr. **1884**, 840.
- Kiguchi*: Transfusion mit getrocknetem Blut. Dtsch. Z. Chir. **250**, 83 (1938).
- Knuth*: Die Veränderungen der quergestreiften Muskulatur bei der Haffkrankheit. Diss. Königsberg i. Pr. 1933.
- Kronecker*: Über die den Geweben des Körpers günstigen Flüssigkeiten. Dtsch. med. Wschr. **1882**, 261.
- Kuntzen*: Über Hämoglobininjektion. Münch. med. Wschr. **1888**, 162.
- Lévy*: Untersuchungen über die Nierenveränderungen bei experimenteller Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **81**, 359 (1904).
- Meyer, Erich*: Die paroxysmale Hämoglobinurie. In: *Kraus-Brugsch*: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten **VIII**, 921 (1920).
- Meyer-Betz*: Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenen Fall von Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **101**, 85 (1911).
- Minami*: Über Nierenveränderungen nach Verschüttungen. Virchows Arch. **245**, 247 (1923).
- Morawitz u. Denecke*: Blut und Blutkrankheiten. In: *Bergmann-Staehelin*: Handb. inn. Med. 2. Aufl. 4/I (1926).
- Müller*: Haffkrankheit. Virchows Arch. **307**, 616 (1941).
- Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919.
- Nagayama*: Renal activity and the acid-base equilibrium. Amer. J. Physiol. **51**, Nr. 3 (1920). (Zit. n. *Volhard*, s. d.)
- O'Shaughnessy, Mansell u. Slome*: Hemoglobin solution as a blood substitute. Lancet **1939 II**, 1068. (Zit. n. Kongr. Zbl. **103**, 374 (1940).)
- Pfeiffer*: Das Problem des Verbrühungstodes. Wien 1913.
- Ponjick*: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virchows Arch. **62**, 273 (1875).
- Prior*: Beitrag zur Lehre von dem Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Münch. med. Wschr. **1888**, 495.
- Petroff, Filatov, Bogomolowa, Stroikova*: Die Pathogenese der Veränderungen des Herzens und der Gefäße. Arch. klin. Chir. **181**, 209 (1935).

- Petroff u. Bogomolova*: Über die toxische Wirkung der verschiedenen Bestandteile heterogenen Blutes auf den tierischen Organismus. Arch. klin. Chir. **184**, 522 (1936).
- Rosenthal*: Über paroxysmale Hämoglobinurie nach Gehen. Dtsch. Militärärztl. Zeitschr. **1908**, 585.
- Schellong*: Die paroxysmalen Hämoglobinurien. In: *Schittenhelm*: Handb. d. Krankh. d. Blutes **II**, 1925.
- Schiff*: Das Exsikkoseproblem. Klin. Wschr. **1929**, 1105.
- Schmidt*: Untersuchungen über das Verhalten der Niere bei Hämoglobinausscheidung. Dtsch. klin. Med. **91**, 225 (1907).
- Schwurig*: Über das Schicksal des Hämoglobins im Organismus. Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. **41**, 29 (1898).
- Silbermann*: Über Hämoglobinämie und ihren Einfluß auf die Beschaffenheit und Bewegung des Blutstroms. Z. klin. Med. **11**, 459 (1886).
- Stadelmann*: Über die Folgen subcutaner und intraperitonealer Hämoglobininjektionen. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 93 (1890).
- v. Starck*: Über Hämoglobininjektionen. Münch. med. Wschr. **1898 I**, 69.
- Theorell*: Krystallinisches Myoglobin. Biochem. Z. **252**, 1 (1932); **268**, 46 (1934).
- Vogt*: Die Haffkrankheit. Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 1 (1941).
- Volhard*: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In: *Bergmann-Stachelin*: Handb. d. inn. Med. 2. Aufl. 6/I,
- Wesselkin, Lindenbaum u. Kartaserskij*: Die Rolle des Zentralnervensystems in der Pathogenese der Gefäßstörungen beim hämolytischen Schock. Arch. klin. Chir. **181** (1935).
- Whipple u. Robscheit-Robbins*: Muscle Hemoglobin as a source of bile pigment. Amer. J. Physiol. **78**, 675 (1926).
- Witts*: The paroxysmal hemoglobinurias. Lancet **1936 II**, 115.

Die Anschauung, daß Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien dadurch entstehen, daß ausfallender Blutfarbstoff die Harnkanälchen verstopft, ist auch heute noch allgemein anerkannt. Sie geht auf umfangreiche sorgfältige Untersuchungen von *Ponfick* zurück. Vereinzelt tauchte aber bereits bald nach der *Ponfickschen* Arbeit (z. B. *Prior*) und häufiger in jüngerer Zeit die Meinung auf, daß die Nierenschädigungen nicht so einfach erklärt werden können. Zu dieser Frage gibt es eine größere Zahl tierexperimenteller Arbeiten, die — oft aus anderen Fragestellungen unternommen — manchen Einblick in die Vorgänge bei den Hämoglobinurien gewähren. Eine kritische Auswertung dieses Beobachtungsmaterials sowie einer Reihe von Beobachtungen aus der menschlichen und Tiermedizin führt, wie ich versuchen werde, zu zeigen, notwendig zu dem Schluß, daß die alte *Ponficksche* Theorie die beobachteten Tatsachen nicht befriedigend erklären kann.

### 1. Hämoglobinurien.

Ein hämoglobinurischer Anfall — gleich welcher Ursache — geht offenbar sehr regelmäßig mit einer Störung der Nierentätigkeit einher. So wird eine Oligurie, die gelegentlich sich sogar bis zu kurzdauernder Anurie steigern kann, im hämoglobinurischen Anfall nicht nur bei der Kältehämoglobinurie beschrieben (*Schellong*), sondern z. B. auch bei der Marschhämoglobinurie (*Rosenthal*).

Außerdem wird bei allen Formen paroxysmaler Hämoglobinurie eine Albuminurie nicht nur gleichzeitig mit der Blutfarbstoffausscheidung beobachtet, sondern nicht selten auch vor Beginn der Hämoglobinurie (*Kast*), sie überdauernd und, wenn nur wenig Erythrocyten zerfallen, an Stelle der Hämoglobinurie (*Meyer*). Sowohl bei der Kälte- wie auch bei der Marschhämoglobinurie

des Menschen geht aber die Nierenstörung stets in kurzer Zeit vorüber. Obgleich im Laufe der Jahre viele Hunderte solcher Anfälle beobachtet sind, ist kein Todesfall oder auch nur eine bedenkliche Nierenfunktionsstörung in oder im Anschluß an einen Anfall bekannt geworden. Die Nierenstörung scheint belanglos. Jedenfalls sind diese flüchtigen Nierenstörungen, wenn auch zunächst nicht pathogenetisch, so doch in ihrer prognostischen Bewertung zu trennen von den schweren Nierenschäden, die nach Transfusion artfremden Blutes zum Tode führen können. Ähnliche schwere Nierenschäden werden beim Menschen nicht nur beobachtet nach Transfusion artfremden oder unpassenden artgleichen Blutes, sondern auch wenn das eigene Blut etwa bei Schwarzwasserfieber oder bei Einführung anderer hämolytischer oder methämoglobinbildender Gifte geschädigt wird. Bei all diesen Krankheitsbildern gehen ähnlich wie bei der Gruppe der paroxysmalen Hämoglobinurien plötzlich große Mengen Erythrocyten zugrunde und Hämoglobinurie ist eines der auffälligsten Symptome. Mögen diese verschiedenen Zustände untereinander auch große Ähnlichkeiten haben, so unterscheiden sie sich doch in dem Punkt wesentlich voneinander, daß bei den Vergiftungen und nach unpassenden Transfusionen stets die Gefahr der tödlichen Anurie über den Patienten schwebt, während bei den paroxysmalen Hämoglobinurien mit dieser Komplikation nicht gerechnet zu werden braucht.

Es sind verschiedene Möglichkeiten denkbar, wie die schweren, gefährlichen Nierenschädigungen zustande kommen. Auf *Ponfick* geht, wie wir sahen, die Anschauung zurück, daß ausfallendes Hämoglobin die Harnkanälchen verstopft. Diese Auffassung stammt aus der Zeit des ungeheuren Aufschwunges der histologischen Forschung, die unter dem Eindruck einer Fülle neuer Entdeckungen geneigt war, alles krankhafte Geschehen durch Änderung der Gestalt mechanisch zu erklären. Der Theorie liegt der Befund zahlreicher Pigmentzylinder in den Harnkanälchen zugrunde. Dieser Zylinderbefund ist charakteristisch für die Nierenstörung bei Hämoglobinurien. Die Zahl der Zylinder kann so groß sein, daß der Gedanke naheliegt, sie könnten mechanisch so viele Kanälchen verstopfen, daß die Harnabsonderung dadurch gedrosselt wird. Mit dem häufigen Befund einer Oligurie oder Anurie bei den entsprechenden Zuständen steht die Theorie in guter Übereinstimmung. Besonders gestützt scheint diese Theorie in neuerer Zeit durch eine Arbeit von *Baker* und *Dodds*. An Kaninchen konnten diese Untersucher durch Einspritzung großer Mengen artgleichen Erythrocytensaftes nicht selten Nierenschädigungen erzeugen. Voraussetzung dafür war, daß der Urin bei der Injektion der Blutlösung sauer war und einen gewissen nicht zu geringen Salzgehalt hatte. Beides konnte durch eine besondere Diät erreicht werden. In vitro-Versuche zeigten, daß gelöstes Hämoglobin ausfällt, sobald die Lösungsflüssigkeit einen Säuregrad und eine Salzkonzentration erreicht, wie sie der Urin der nierengeschädigten Versuchstiere aufweist. Bei alkalischem Urin und reichlicher Wasserzufuhr waren die Einspritzungen von Erythrocytensaft ganz unschädlich und unter ähnlichen Bedingungen in vitro fiel kein Blutfarbstoff aus. *Baker* und *Dodds* schließen daraus, daß es bei Hämoglobinurien zu einer Verstopfung der Harnkanälchen kommt, wenn der Urin sauer und konzentriert ist. Diese Versuchsergebnisse scheinen die alten *Ponfickschen* Vorstellungen fest zu unterbauen. Besonders in der Tierheilkunde hat die Arbeit großen Anklang gefunden. Man kann aber gegen sie einige Bedenken haben. Die Nierenschädigung

wird allein aus dem Verhalten des Blutharnstoffes geschlossen. Über die ausgeschiedenen Harnmengen, die doch besonders interessieren, wird nichts mitgeteilt. Außerdem fällt auf, daß bei den *in vitro*-Versuchen die Farbstoffausfällung erst abgelesen wurde, nachdem die Flüssigkeit eine Stunde bei 37° aufbewahrt war. Steigen so schon Bedenken auf gegen die Deutung der Kaninchenversuche, so muß man mit der Übertragung der Versuchsergebnisse auf den Menschen und andere Tierordnungen, die nicht ausschließlich Pflanzenfresser sind, sehr zurückhaltend sein. Könnte man doch überhaupt den Einwand machen, daß durch die säuernde Diät die Kaninchen unter unnatürliche Bedingungen gesetzt wurden. So konnte *Nagayama* zeigen, daß die Nierenleistung beim Kaninchen wesentlich vom Säurebasengleichgewicht im Plasma abhängt. Er spritzte Harnstoff zugleich mit Natriumcarbonatlösung und beobachtete eine geringe Abnahme der Nierenleistung, spritzte er den Harnstoff aber mit saurer Phosphatmischung, so daß das Kohlensäurebindungsvermögen des Plasmas erheblich abnahm, so wurde die Nierenleistung erheblich verringert. Die Versuche von *Baker* und *Dodds* sind vor einigen Jahren von *de Gouvin* und Mitarbeitern an Hunden wiederholt worden. Der Hund scheint aus verschiedenen Gründen, vor allem aber auch, weil er sich nicht rein vegetabil ernährt, als geeigneteres Versuchstier. Die Versuchsanordnungen weichen allerdings in einigen Punkten von denen '*Bakers* und *Dodds*' nicht unwesentlich ab: So wurde nicht artgleicher Erythrocytensaft gespritzt, sondern artgleiche hämolysierte Vollerthrocyten (also einschließlich der Stromata). Die Versuchsergebnisse sind nun bei weitem nicht so eindeutig wie vielleicht bei den Kaninchen. Sowohl bei alkalischem Urin wie bei saurem Urin wurde nach Einspritzung großer Mengen Blutflüssigkeit teilweise erheblicher Anstieg des Blutharnstoffes beobachtet, teilweise aber auch kein wesentlicher Anstieg. Daß Todesfälle nur bei saurer Diät beobachtet wurden, worauf die Verfasser großen Wert legen, besagt nicht viel, da im Versuch mit alkalischer Diät nur 4 Hunde standen gegenüber 23 Hunden mit saurer Diät. Von letzteren starben 7 Hunde an Niereninsuffizienz. Allerdings hat man den Eindruck, daß bei saurer Kost die Blutharnstoffsteigerung gelegentlich höher war als bei alkalischer Kost. Wohl auf Grund dieser Tatsache neigen die Verfasser dazu, in ihren Versuchen eine Bestätigung der Anschauungen von *Baker* und *Dodds* zu sehen. Mit der Annahme einer mechanischen Kanälchenverstopfung als Ursache der Blutharnstoffsteigerung steht aber m. E. in völligem Widerspruch die Tatsache, daß die Verfasser in der Mehrzahl auch der infolge Niereninsuffizienz tödlichen Fälle bis zum Tode eine im wesentlichen normale Diurese beobachteten. Nur zwei der sieben gestorbenen Tiere waren anurisch. Die Verfasser konnten sich dann auch bei der sorgfältigen histologischen Untersuchung der Nieren ihrer Versuchstiere nur in einem Teil der Fälle davon überzeugen, daß tatsächlich eine hinreichende Verstopfung der Harnkanälchen bestand. In den anderen Fällen wurden Epithelnekrosen festgestellt. Auch bei einigen Nieren, die von Menschen stammten, die nach Bluttransfusion an Niereninsuffizienz gestorben waren, war die Kanälchenverstopfung nicht sehr ausgedehnt. Diese Beobachtungen passen also schlecht zu der Kanälchenverstopfungstheorie. Sie können wohl besser so erklärt werden, daß irgendwelche Substanzen die Nierenfunktion schädigen, indem sie entweder unmittelbar den Stoffwechsel der Parenchymzellen beeinträchtigen oder auf den Gefäßapparat der Nieren schädigend einwirken.

### Versuche.

Bleiben wir bei den Blutinjektionsversuchen, so kommt für die schädliche Wirkung von vornherein eine sehr große Zahl von Stoffen in Frage. In vielen Arbeiten wird von eingespritzten Hämoglobinlösungen gesprochen. Diese Bezeichnung ist aber irreführend. Chemisch reine Hämoglobinlösungen sind wohl in keinem Versuch benutzt worden. Selbst Lösungen von Hämoglobinkristallen enthalten daneben noch andere vor allem aus den Erythrocyten stammende Stoffe. Es ist also durchaus nicht von vornherein sicher, daß toxische Wirkungen solcher Lösungen dem Hämoglobin zur Last fallen. Eine ganze Reihe von Arbeiten beschäftigt sich mit dem Problem des giftigen Stoffes bei Einspritzung von Blutlösungen. Allerdings sind kaum zwei Versuchsreihen unter gleichen Bedingungen durchgeführt worden. Es wurden gespritzt: lackfarbenes Vollblut, lackfarbenes defibriniertes Blut und Erythrocytensaft. Diese drei Gruppen sind wieder unterzuteilen, je nachdem ob die Auflösung der Erythrocyten durch Zusatz von Aqua dest. oder durch Gefrieren ohne Zusätze erzielt wurde. Ferner wurden Hämoglobinkristalle gespritzt und Erythrocytenstromata. Das sind schon acht verschiedene Gruppen von Flüssigkeiten. Diese Lösungen wurden gewonnen entweder von demselben Tier oder von artgleichen Tieren oder drittens von Tieren fremder Ordnungen. So ergeben sich bei einem Überblick, der noch nicht einmal alle Möglichkeiten berücksichtigt, bereits 24 verschiedene Versuchsanordnungen, die sich auf 48 erhöhen, wenn man berücksichtigt, daß die Versuche teils an Hunden, teils an Kaninchen gemacht wurden, von Versuchen mit anderen Tieren ganz abgesehen. Diese große Mannigfaltigkeit der Versuchsbedingungen wäre nicht weiter wichtig, wenn nicht die Forscher sehr oft ihre Versuchsergebnisse miteinander verglichen hätten, ohne diese verschiedenen Bedingungen zu berücksichtigen. *Stadelmann* beispielsweise spritzte Hunden kristallinisches Pferdehämoglobin subcutan. Er kam dabei zu wesentlich anderen Ergebnissen als *Ponfick* bei seinen Versuchen, der Hunden artgleiches lackfarbenes Blut intravenös gespritzt hatte. Da *Stadelmann* sich die Unterschiede der Versuchsergebnisse nicht erklären konnte, zweifelt er die Richtigkeit der *Ponfickschen* Beobachtungen an. Daß diese beiden Gruppen von Versuchen nicht ohne weiteres verglichen werden können, wird von *Stadelmann* übersehen.

Wenn ich nun versuche, unter Berücksichtigung dieser Umstände die Ergebnisse der verschiedenen tierexperimentellen Arbeiten zu ordnen, so ist vorher noch die Schwierigkeit zu erwähnen, die den Tieren verabreichten Dosen in den verschiedenen Arbeiten miteinander zu vergleichen. Um solche Vergleiche zu ermöglichen, sind von mir alle eingespritzten Flüssigkeitsmengen — soweit es nicht ausdrücklich anders gesagt wird — entsprechend ihrem Hämoglobingehalt auf Kubikzentimeter natürliches Blut pro Kilogramm Tier umgerechnet. Diese Berechnungen sind die in den Lehr- und Handbüchern angegebenen Zahlen über die Blutzusammensetzung zugrunde gelegt. Solche Berechnungen werden zwar meist nur annähernd richtige Werte geben. Sie genügen aber für unsere Zwecke.

#### a) Kaninchenversuche.

Zunächst die Kaninchenversuche. Abgesehen von wenigen Arbeiten, in denen die Tiere aufgelöste Hämoglobinkristalle vom Pferd oder Rind erhielten, wurden

den Kaninchen in den meisten Versuchen Lösungen gespritzt, die von anderen Kaninchen gewonnen waren. Bei intravenöser Einspritzung lackfarbener Erythrocyten sterben die Tiere einen akuten Schocktod bei Dosen entsprechend etwa 13 ccm Frischblut pro Kilogramm Tier (*Barrat* und *Yorke*). Dieser Tod kann bei Kaninchen fast mit Sicherheit auch bei Einspritzung größerer Mengen vermieden werden, wenn die Lösung lackfarbener Erythrocyten vor der Einspritzung sorgfältig zentrifugiert wird, so daß die Blutschatten aus der Lösung entfernt werden. Eine solche Lösung wird zweckmäßig als Erythrocytensaft bezeichnet. Die kleinste Hämoglobinurie erzeugende Dosis ist nicht konstant. Sie läßt sich beispielsweise durch wiederholte Einspritzungen herabsetzen (*Borchardt* u. *Tropp*), oder durch gleichzeitige Infusion von Kochsalzlösung (*Haessler*). Immerhin liegt sie größenordnungsmäßig um 1 ccm/kg nicht nur beim Kaninchen, sondern auch bei Hund und Pferd, und nicht nur für Erythrocytensaft, sondern auch für alle anderen Arten von Blutlösungen (*Borchardt* u. *Tropp*, *Carlström*, *Ponfick*, *Schmidt*) mit Ausnahme von gelösten Hämoglobinkristallen, die allerdings nicht intravenös gespritzt wurden und deren Nierenschwellendosis wesentlich höher liegt. *Barrat* u. *Yorke* fanden, daß die Verträglichkeit des Erythrocytensafes von der Fütterung der Tiere abhängig ist. Nur wenn die Tiere flüssigkeitsarm ernährt werden oder wenn sie gar hungern, kann sich nach der Einspritzung eine Anurie ausbilden. Weitere Voraussetzung dafür war Einspritzung großer Mengen konzentrierten Erythrocytensafes (etwa 25 ccm bis 30 ccm/kg, was also auf einen Menschen von 75 kg umgerechnet einer eingespritzten Blutmenge von etwa 2 l entsprechen würde). Diese Arbeiten wurden von *Baker* u. *Dodds* aufgenommen. Die Ergebnisse sind oben bereits besprochen. Die Verfasser kamen zu der Überzeugung, daß bei saurer Reaktion und einer gewissen Salzkonzentration des Urins durch Ausfällung des Blutfarbstoffes die Harnkanälchen verstopfen. Auch in diesen Versuchen mußten sehr große Mengen Erythrocytensaft gespritzt werden, damit eine Nierenschädigung zustande kam. (Die Dosis dürfte in manchen Fällen fast die eigene Blutmenge des Tieres erreicht haben.) Ich habe oben bereits meine Bedenken gegen die Deutungsversuche der Verfasser geäußert. Diese Bedenken werden noch verstärkt durch einige von *Barrat* und *Yorke* mitgeteilte Versuche. Sie konnten bei Kaninchen auch Anurie erzeugen durch Einspritzung des Sediments der hämolysierten Erythrocyten, das also vor allem aus dem Blutschatten bestand. Eines ihrer Tiere wurde anurisch, nachdem es 5 ccm Stroma pro Kilogramm Tier erhalten hatte. Allerdings waren die Stromata nicht völlig hämoglobinfrei — das läßt sich technisch kaum erreichen — doch entsprach die gleichzeitig mitgespritzte Hämoglobinmenge nur einer Blutmenge von 5,8 ccm/kg. Das ist also eine Hämoglobinmenge, die als Erythrocytensaft keineswegs ausreicht, ein Tier anurisch zu machen. Dieser Versuch spricht sehr gegen die Bedeutung des Hämoglobins für die Nierenschädigung. Übrigens trat bei diesen Versuchen mit Stroma nicht selten Schocktod ein, und zwar auch bei Anwendung sehr hämoglobinarmer Stromalösungen — mit einem Hämoglobingehalt entsprechend 2,3 ccm/kg. Ein weiterer Hinweis, daß die schockauslösende Wirkung an die Blutschatten gebunden ist.

Einspritzungsversuche mit gelöstem kristallisiertem Hämoglobin wurden subcutan mit Pferdehämoglobin und intraperitoneal mit Rinderhämoglobin gemacht (*Schurig*, *Levy*). Die Nierenschwelle entspricht einer Blutmenge von

7,7 ccm/kg. Ob diese hohe Nierenschwelle, die uns auch beim Hund begegnen wird, nur von der Art der Applikation abhängt, ist unentschieden. Schwere Nierenschäden sind bei diesen Versuchen nicht beschrieben. Allerdings sollen die Tiere bei diesen Versuchen auffällig oft gestorben sein. Näheres wird darüber jedoch nicht mitgeteilt. Auffällig ist, daß bei diesen Versuchen leichte Albuminurien beobachtet wurden, die der Hämoglobinurie vorangingen oder sie überdauerten oder bei kleinen unterschwelligeren Dosen an Stelle der Hämoglobinurie auftraten. Daß ähnliches bei den paroxysmalen Hämoglobinurien des Menschen vorkommt, wurde bereits zu Anfang erwähnt.

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche mit intravenöser Einspritzung artgleicher Blutlösungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Für akuten Schocktod ist das Hämoglobin nicht verantwortlich;
2. schwere Nierenschädigungen — geschlossen aus Blutharnstoffanstieg oder aus Anurie — lassen sich hervorrufen:

a) durch Erythrocytensaft nur in großen Mengen, wobei die Einhaltung besonderer diätetischer Maßnahmen offenbar Voraussetzung ist,

b) durch das Sediment hämolysierter Erythrocyten, das nur einen relativ geringen Hämoglobingehalt hat.

Bei Einspritzung artgleichen aufgelösten Blutes ist bei Kaninchen also der nierenschädliche Stoff wahrscheinlich nicht mit dem Hämoglobin identisch. Etwas Positives läßt sich jedoch über den hypothetischen Stoff nicht aussagen.

#### b) Hundeversuche.

Größer ist die Zahl der mitgeteilten Hundeversuche. Bei den ältesten Tierversuchen zur Hämoglobinurie, den umfangreichen Versuchen *Ponficks*, wurde vorwiegend Vollblut, meist defibriniert von Säugetieren anderer Ordnung intravenös gespritzt. Solches Blut braucht vor der Einspritzung nicht hämolysiert zu werden, da seine Erythrocyten in der Blutbahn des Empfängers alsbald aufgelöst werden. Wie schon gesagt, liegt auch beim Hund die Hämoglobinurie erzeugende Minimaldosis bei 1 ccm/kg. Die tödliche Dosis gibt *Ponfick* je nach der Tierart, von der das Blut stammt, verschieden hoch an: für Lammblut 10 ccm bis 12 ccm/kg, für Menschenblut bereits 3 ccm/kg. Der Nierenschädigung — meist als Anurie — kommt nach *Ponfick* für die Erklärung der Giftigkeit artfremden Blutes eine dominierende Rolle zu. Wie *Ponfick* sich das Zustandekommen der Nierenschädigung vorstellt, wurde bereits erörtert. Durch Ausfällung des Blutfarbstoffes sollen die Kanälchen verstopft werden. Daß der nierenschädliche Stoff sich nicht im Serum befindet, konnte *Ponfick* durch intravenöse Einspritzung von Lammserum, das auch in großen Dosen vertragen wurde, zeigen. Interessant ist besonders im Hinblick auf die schon erwähnten Versuche von *de Gowin* und Mitarbeitern die Tatsache, daß *Ponfick* bei seinen Transfusionsversuchen alkalische Reaktion im Harn feststellte, sobald der Urin rötlich wurde. Erst wenn die Hämoglobinurie vorüber war, schlug die Reaktion wieder ins Saure um. Diese Beobachtungen sprechen jedenfalls nicht sehr für die Bedeutung der sauren Urinreaktion für die Entstehung der Nierenschädigung. Über umfangreiche Einspritzungsversuche mit menschlichem Zitratblut berichtet *Iljin*. Die tödliche Dosis gibt er wesentlich höher an mit 15 ccm/kg. Leider sind die Er-

gebnisse dieser Versuchsreihe wenig eingehend mitgeteilt, so daß man sich kein klares Bild von den beobachteten Krankheitserscheinungen machen kann. Die Urinmenge wird nur für den Tag der Einspritzung angegeben, sie ist meist gleich Null. Da aber die Tiere vielfach die Einspritzungen überlebten, muß man annehmen, daß die Harnabsonderung bald wieder in Gang gekommen ist. Qualitative Urinbefunde werden nicht mitgeteilt. Der Anstieg des Rest-N, der über mehrere Tage kontrolliert wurde, ist in keinem Fall besonders hoch (höchster Wert 90 mg %, Mittelwert der Höchstwerte:  $\bar{M} = 77$  mg %,  $\sigma = 13,6$  mg %). Eingehender ist eine Versuchsserie mitgeteilt, in der die Tiere menschliche Erythrocyten gespritzt bekamen, die in Kochsalzlösung gewaschen waren. Mengen entsprechend 4 bis 10 ccm Vollblut pro Kilogramm hatten merkwürdigerweise im Gegensatz zu den Versuchen mit menschlichem Vollblut keine eindeutige Wirkung auf die Größe der Harnabsonderung. Der Rest-N stieg vorübergehend mäßig an, etwa wie bei nichttödlichen Gaben von Vollblut. Ein Hund dieser Serie, der zum Vergleich 15 ccm/kg menschliches Vollblut erhalten hatte, starb nach 3 Tagen bei abnehmender Harnabsonderung und bis maximal 158,6 mg % ansteigenden Rest-N-werten. Dialysate menschlicher Erythrocyten sowie Filtrate gekochten menschlichen Blutes wirkten in Versuchen von *Petroff* und *Bogomolowa* nicht giftig. Die Versuche mit Blutflüssigkeiten von Säugetieren anderer Ordnungen bestätigen die auch in der menschlichen Pathologie bekannte Tatsache, daß nach Einführung mittlerer oder größerer Mengen von Fremdblut Niereninsuffizienz entstehen kann. Es erscheint möglich, daß dabei neben den Blutkörperchen dem artfremden Plasma eine gewisse Bedeutung zukommt.

Einspritzungen artgleichen Blutes vertragen Hunde nach *Ponfick* und nach *Hesse* gut. Blutgruppenverschiedenheiten scheinen bei solchen Übertragungen keine Rolle zu spielen. *Ponfick* stellte auch Versuche an mit Einspritzung artgleichen, defibrinierten durch Einfrieren lackfarben gemachten Blutes. Er konnte damit dieselben Erscheinungen hervorrufen wie mit ungleichartigem Blut. Auffälligerweise liegt aber die tödliche Dosis mit 18 ccm bis 20 ccm/kg deutlich höher als bei Blut von Tieren anderer Ordnungen. *De Gowin* hat in seinen schon erwähnten Versuchen, durch Zusatz von Aqua dest. hämolysierte artgleiche Vollerythrocyten angewandt. Eine Bedeutung saurer Urinreaktion für die Giftigkeit der gespritzten Lösung erscheint nach diesen Versuchen möglich, aber nicht sicher. Schlüsse bezüglich der Natur der giftigen Substanz können daraus nicht gezogen werden. Auffällig ist die sehr verschiedene Empfindlichkeit der Tiere: Wurde einerseits ein Todesfall infolge Niereninsuffizienz bereits bei 22 ccm/kg beobachtet — eine Dosis, die also der *Ponfickschen* tödlichen Minimaldosis für hämolytisches Vollblut entspricht —, so wurden andererseits einmal bei saurem Urin 55 ccm/kg und einmal bei alkalischer Reaktion 68 ccm/kg vertragen. Das sind also Mengen, die beinahe der eigenen Blutmenge des Tieres entsprechen. Daß bei der Mehrzahl der Hunde, die an Niereninsuffizienz starben, die Absonderung der Harnmenge quantitativ nicht eingeschränkt war, wurde bereits erwähnt. Trotz genügender Harnmenge stieg der Blutharnstoff hoch an. Versuche mit Erythrocytensaft, die bei Kaninchen einen so breiten Raum einnehmen, sind bei Hunden m. W. kaum angestellt. *Carlström* berichtet über einige solche Versuche, beschreibt aber keine Nierenschädigung. *Borchardt* u. *Tropp* konnten beim Hund durch Einspritzung hämoglobinarmer Hundebloodstromata Schüttelfrost und Fieber erzeu-

gen. Die Nierenfunktion haben sie offenbar nicht beachtet. Die Ergebnisse der Hunderversuche mit Blutlösungen artgleicher Herkunft sind: Niereninsuffizienz läßt sich auch durch artgleiches hämolytisches Blut hervorrufen. Es werden dazu aber offenbar größere Dosen als von artungleichem Blut benötigt. Werden die Versuche mit plasmafreiem bzw. mit plasmaarmen Erythrocytenlösungen angestellt, so werden nicht selten ungewöhnlich große Dosen vertragen. Offenbar ist also

1. hämolyisiertes artgleiches Blut weniger giftig als artungleiches und
2. kommt auch bei diesen Versuchen dem Plasma wahrscheinlich eine gewisse nierenschädliche Wirkung zu.

Bei den folgenden Versuchen wurde Blut den Versuchstieren selbst entnommen und ihnen nach Hämolyse wieder eingespritzt. *Iljin* spritzte Hunden solches durch Aqua dest. hämolyisiertes Blut, das vorher mit Zitrat versetzt war, in Mengen bis zu 25 ccm/kg. Es gelang ihm nicht durch solch hohe Dosen ein Tier zu töten. Auch waren alle Krankheitserscheinungen, wie Oligurie, Rest-N-steigerung usw., geringer als nach gleichen Dosen ungleichartigen Blutes. Dabei war die Hämoglobinämie in beiden Versuchsreihen etwa gleich groß. Leider hat *Iljin* keine vergleichenden Versuche mit artgleichem Blut angestellt. Wir wissen also nicht, ob die eigenen aufgelösten Erythrocyten für das Tier weniger giftig sind als artgleiche. *Iljin* führt die geringere Giftigkeit des eigenen aufgelösten Blutes darauf zurück, daß sein Plasma unschädlich sei. Eine Erklärung, die nach den oben mitgeteilten Beobachtungen vielleicht nicht ganz von der Hand zu weisen ist. *Camus* machte einige Versuche mit eigenem Erythrocytensaft. Er beschreibt keine Nierenschädigung, spritzte aber auch nur bis maximal 2 ccm/kg.

Die Versuche mit aufgelösten Hämoglobinkristallen bespreche ich absichtlich als letzte, weil mir scheint, daß bei der Übertragung gerade dieser Versuchsergebnisse auf die Pathologie besondere Zurückhaltung angebracht ist. Denn die Lösungen wurden nicht intravenös gespritzt. Außerdem halte ich es für durchaus möglich, daß nicht nur das Hämoglobin, sondern auch andere beigemengte, aus den Erythrocyten stammende organische Substanzen, — es handelt sich ja nie um chemisch reine Lösungen —, durch die eingreifenden Prozeduren, die bei der Kristallisation angewendet werden, in ihrer biologischen Wirkung verändert werden. *Stadelmann* blieb bei subkutanen Einspritzungen von Pferdehämoglobin unter der Hämoglobinurie erzeugenden Grenze und berichtet nichts von Nierenschäden. Bei ähnlichen Versuchen mit größeren Dosen beobachtete *Benczur* Eiweißausscheidung bereits vor Beginn der Hämoglobinurie. Ein kleiner Hund wurde nach einer solchen Einspritzung, deren Dosis nicht angegeben ist, anurisch. Seine Harnreaktion war vorher alkalisch. Aus den angeführten Gründen möchte ich aus diesem Versuch keine weiteren Schlüsse ziehen. *v. Starck* spritzte in mehreren Versuchen artgleiches Hämoglobin intraperitoneal in Dosen, die Hämoglobinurie machten. Die Nierenschwellendosis entsprach etwa 7,7 ccm/kg. Er beobachtete keine Nierenschädigung: „Die Gefahr einer Schädigung der Nieren durch zur Ausscheidung kommendes freies Hämoglobin scheint nicht groß zu sein“. Ein Tier, das nach Hundehämoglobininjektion an Anurie starb, hatte 5 Tage vorher 18 ccm/kg hämolyisiertes Pferdeblut bekommen, so daß der Tod auch darauf zurückgeführt werden kann.

Das Ergebnis der zahlreichen Hundeversuche möchte ich folgendermaßen zusammenfassen: Die Giftigkeit intravenös gespritzter hämolysierter Blutflüssigkeiten scheint in der Reihenfolge artungleiches, artgleiches, eigenes Blut abzunehmen, derart, daß durch artungleiches Blut leicht eine Niereninsuffizienz zu erzeugen ist, durch artgleiches und durch eigenes Blut aber schwerer, vielleicht durch eigenes überhaupt nicht. Ob eigenes hämolysiertes Blut tatsächlich weniger giftig ist als artgleiches, die Frage ist noch offen. Es scheint, daß das körperfremde Plasma an der Nierenschädigung beteiligt ist. Eine Aussage über die Natur des nierengiftigen Stoffes in den Erythrocyten lassen die Versuche nicht zu.

Über Versuche an Katzen berichten *Amberson* und Mitarbeiter. Sie ersetzen bis 80% des eigenen Blutes ihrer Versuchstiere durch eine Ringer-Locke-Lösung, die etwa 14 g% Hämoglobin enthielt. Diese Lösung wurde aus Rinderblutkörperchen hergestellt, die mit niedrig temperiertem Aqua destillata hämolysiert waren und deren Stromata sorgfältig abzentrifugiert wurden. Während die Verfasser mit Kaninchen und Hunden offenbar weniger günstige Erfahrungen hatten, überlebte die Mehrzahl der Katzen den Eingriff. Die injizierten Hämoglobinmengen entsprachen bis zu 60 ccm Blut pro Kilogramm. Bei all diesen Versuchen kam es bei den Tieren weder zu Fiebersteigerung noch zu Schockererscheinungen. Näheres über beobachtete vorübergehende Nierenschädigungen wird nicht mitgeteilt. Aus den Versuchen gewinnt man den Eindruck, daß Katzen auch nach hochgradigen Hämoglobinämien nicht so leicht eine Urämie bekommen wie Hunde und Kaninchen.

### e) Menschenversuche.

An Menschen sind intravenöse Injektionen hämoglobinhaltiger Lösungen erst ganz vereinzelt gemacht worden. 1939 berichten darüber *O'Shaughnessy* und Mitarbeiter aus England und 1941 aus Amerika *Gilligan* und Mitarbeiter. Beide Arbeiten sind mir nur im Referat zugänglich.

*O'Shaughnessy* und Mitarbeiter konnten feststellen, daß die bereits von den Tierversuchen her bekannte Tatsache, daß die schockerregende Wirkung aufgelöster Erythrocyten an die Blutschatten gebunden ist, auch für den Menschen gilt. *Gilligan* und Mitarbeiter, die die Stromata durch Filtration vom Erythrocytensaft getrennt hatten, sahen allerdings bei zwei von vierzehn Patienten nach Injektion des Filtrats Schüttelfrost und Fieber. *O'Shaughnessy* konnte bis zu 600 ccm einer 4%igen Hämoglobinlösung entsprechend dem Hämoglobingehalt von 160 ccm natürlichem Blut, intravenös infundieren. Sofern er nur langsam genug einspritzte, trat keine unangenehme Reaktion auf. Auf ein angenommenes Körpergewicht der Versuchspersonen von 50 kg berechnet, wurden bis zu 3,2 ccm/kg gespritzt. Die Nierenschwelle läßt sich nach den Angaben des Referats nicht berechnen. Störungen der Nierenfunktion sind anscheinend nicht beobachtet worden. *Gilligan* und Mitarbeiter spritzten ihren Versuchspersonen Erythrocytensaft in Mengen entsprechend 8,7 ccm bis 107 ccm Blut. Auf ein Personengewicht von 50 kg umgerechnet sind das 0,17 ccm bis 2,1 ccm/kg; also verglichen mit den Tierversuchen recht kleine Dosen. Die Nierenschwelle schätze ich auf etwa 0,8 ccm/kg. Sie liegt also der Größenordnung nach etwa so hoch

wie bei den Tierversuchen. Bei einigen Herzkranken soll die Nierenschwelle wesentlich niedriger gewesen sein. Albuminurie wurde neben der Hämoglobinurie gesehen wie bei den spontanen Hämoglobinurien des Menschen. Anhaltende Nierenschädigungen wurden nicht beobachtet.

Bleibe ich bei der Annahme, daß Kanälchenverstopfung für die Nierenschädigung keine entscheidende Bedeutung hat, so könnte die Niereninsuffizienz durch unmittelbare Schädigung der Funktion des sezernierenden Parenchyms im Sinne einer Degeneration zustande kommen oder durch Durchblutungsstörungen. *Petroff* und Mitarbeiter erzeugten bei Hunden, vor allem durch intravenöse Einspritzung kleiner Mengen Menschenblut, weniger sicher mit hämolysiertem Eigenblut, Verkleinerung des Nierenvolums, die auf einem Spasmus der Nierenarterien und -venen beruht. Er dauerte allerdings nur  $\frac{1}{2}$  bis 2 Minuten, seltener bis zu 30 Minuten. In ähnlichen Versuchen beobachteten *Wesselkin* und Mitarbeiter nach Einspritzung hämolysierter Erythrocyten (der eigenen?) entsprechend 3,3 ccm/kg nach 6 Minuten ein Aufhören der Harnabsonderung, die aber nach weiteren 10 Minuten wieder auf den Ausgangswert anstieg. *Iljin* gab einem Hund eine Infusion von 360 ccm Kochsalzlösung. Danach tritt normalerweise eine starke Diurese nach 30 Minuten ein. Spritzte er aber gleichzeitig 3 ccm/kg artfremdes Blut, kam die Diurese nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Anurie erst mit Maximum nach 2 Stunden in Gang. Das sind also alles nur flüchtige Störungen. *Iljin* betont, daß sich die in seinen anderen Versuchen mit höherer Dosierung beobachteten Zeichen von Niereninsuffizienz nicht durch einen so flüchtigen Spasmus erklären lassen, man müsse hier vielmehr eine toxische Parenchymschädigung annehmen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bereits von *Ponfick* mitgeteilt. Er beobachtete, daß beim Hund nach großen, fast tödlichen Dosen artfremden Blutes innerhalb der ersten halben Stunde sehr wenig oder kein Urin gelassen wurde. Dann kommt die Harnflut in Gang, „als wäre das Eis gebrochen“. In den schwersten Fällen sistiert danach die Absonderung aber wieder ganz. Man darf vielleicht diese initialen Störungen für in der Hauptsache vasomotorisch bedingt halten. Jedenfalls sind sie von der eigentlichen Niereninsuffizienz zu trennen. Diese bedrohlichen Nierenerscheinungen beruhen wahrscheinlich auf einer toxischen Parenchymschädigung. Dabei ist es sehr wohl denkbar, daß die flüchtige initiale Durchblutungsstörung die spätere toxische Parenchymschädigung begünstigt. Auch ist es leicht möglich, daß im Einzelfall die beiden Phasen der Nierenschädigung nicht immer scharf getrennt werden können. Die meisten Untersucher vertreten die Ansicht, daß zum mindesten die initialen Störungen nicht durch Hämoglobin bedingt sind. Sie denken vielmehr an die Wirkung irgendwelcher labiler gefäßwirksamer Stoffe. Daß auch die schweren Störungen nicht allein durch Hämoglobin hervorgerufen werden, dafür sprechen unter anderem die Kaninchenversuche mit Erythrocytenstromata.

### Hämoglobinurien des Menschen.

Die gelegentlichen Eiweißbefunde im Urin bei paroxysmalen Hämoglobinurien des Menschen vor Beginn der Farbstoffausscheidung, bei leichten Fällen anstatt der Farbstoffausscheidung und evtl. die Farbstoffausscheidung noch etwas

überdauernd, ebenso wie die initiale Oligurie dürfen vielleicht in Analogie zu ähnlichen Beobachtungen bei den Tierversuchen als im wesentlichen vasomotorisch bedingt angesehen werden, eine Anschauung, für die sich besonders *Prior* eingesetzt hat. Das würde gut übereinstimmen mit dem dabei häufigen Symptom der Lendenschmerzen, die ja auch als typisches Zeichen einer Unverträglichkeit transfundierten Blutes beim Menschen gelten, und die z. B. von *Hesse* als arteriospastische Nierenschmerzen gedeutet wurden. Wenn wir diese vasomotorischen Störungen bei den Tierversuchen wahrscheinlich nicht dem Hämoglobin zur Last legen dürfen, so sind wohl die entsprechenden Symptome bei den paroxysmalen Hämoglobinurien des Menschen auch nicht durch das Hämoglobin bedingt. Versuche von *Bürgers* geben uns da einen Hinweis: „Gesunden Probanden wurde am Unterschenkel eine Stauungsbinde angelegt und das gestaute Bein für 20 Minuten einem Kühlbad von einer Temperatur zwischen 0 und 5° ausgesetzt. Durch laufende Zufuhr von Flüssigkeit wurde die Möglichkeit einer gleichmäßigen Diurese gegeben. Es zeigte sich, daß bereits während der Dauer der Abkühlung in wenigen Fällen sichere Veränderungen der Nierenfunktion in Erscheinung traten. Sobald aber die Staubinde gelöst wurde und das rückgestaute Blut wieder in die Zirkulation eintrat, wurde in fast allen Fällen ein starkes Absinken der Harnsekretionskurve beobachtet, welches zwar nur vorübergehend, aber doch mit solcher Regelmäßigkeit eintrat, daß man an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Stauung und Abkühlung einerseits und den Änderungen der Nierenfunktion andererseits glauben mußte. In vier von fünfzehn untersuchten Fällen trat in der ersten halben bis Stundenportion des Urins eine leichte Albuminurie auf.“ Wenn diese Versuche auch nicht ohne weiteres mit dem Geschehen z. B. bei der Kältehämoglobinurie identifiziert werden dürfen, so zeigen sie aber doch, wie leicht Nierenstörungen, wie sie auch bei den paroxysmalen Hämoglobinurien beobachtet werden, hervorzurufen sind, ohne daß dabei das Hämoglobin eine Rolle spielen mußte.

Es bleibt die Frage, wie es kommt, daß bei den paroxysmalen Hämoglobinurien an die initiale Nierenstörung bei übrigens meist saurerer Harnreaktion sich keine schwere Nierenschädigung anschließt, während es so leicht dazu kommt nach Transfusion unpassenden Blutes oder wenn das eigene Blut bei Vergiftungen hämolysiert wird. Ist dieser Unterschied wirklich grundsätzlich oder kommt er vielleicht nur dadurch zustande, daß bei den Vergiftungen größere Mengen Erythrocyten zerfallen als bei den paroxysmalen Hämoglobinurien? Zwar kann auch bei einem hämoglobinurischen Anfall eine große Zahl Erythrocyten zugrunde gehen. Nach *Morawitz* kann die Erythrocytenzahl in einem Anfall um eine Million und mehr zurückgehen. Aber bei Vergiftungen mit Blutgiften sind nach *Naegeli* viel größere Zerstörungen beobachtet worden. Nun kann aber bei Transfusion unpassenden artgleichen Blutes beim Menschen durch Auflösung wesentlich geringerer Mengen von Erythrocyten Niereninsuffizienz hervorgerufen werden.

So wurde kürzlich in unserer Klinik einer Patientin mit der Gruppe O, infolge eines Bestimmungsfehlers, 120 ccm Blut der Gruppe A gespritzt. Die Patientin litt seit Monaten an einer Meningitis serosa und die Transfusion war als Reizkörperbehandlung gedacht. Die Patientin hatte vor der Behandlung einen Bluthämoglobingehalt von 80%. Der Blutfarbstoffgehalt wurde nach der Transfusion

nicht kontrolliert. Die Patientin bekam eine bedrohliche Anurie mit Rest-N-anstieg bis 128 mg%. Erst am vierten Tage kam die Harnabsonderung allmählich in Gang und die Patientin überlebte den schweren Zustand. Es darf angenommen werden, daß nach der Transfusion nur die eingespritzten Erythrocyten zugrunde gingen.

In diesem Falle wurde also eine schwere Nierenstörung beobachtet bei einem Blutzerfall, der einer Einspritzung von nur 2,4 ccm/kg entsprechen würde. Man könnte einwenden, daß solche Beobachtungen nicht gegen die Annahme von der Bedeutung der Größe des Blutzerfalls sprechen, da bei Transfusionen nicht die eigenen, sondern fremde Erythrocyten zugrunde gehen. Dann müßte man aber annehmen, daß die Bestandteile der Erythrocyten anderer Menschen für einen menschlichen Empfänger wesentlich giftiger sind als die seiner eigenen Erythrocyten. Das ist aber nach den Erfahrungen der Transplantationslehre nicht sehr wahrscheinlich. Offenbar ist nicht die Menge der gelösten Erythrocyten das Wesentliche für die Entstehung einer tiefgreifenden Nierenschädigung. Wichtiger ist, wie die Erythrocyten zerstört werden. Da eine leichte initiale Störung der Nierenfunktion aber anscheinend bei allen Formen der Hämoglobinurie beobachtet wird, erscheint es mir notwendig, auch beim Menschen, ähnlich wie bei den Tierversuchen, diese leichte Störung pathogenetisch grundsätzlich von den schweren Nierenfunktionsstörungen zu unterscheiden. Wir kommen also auch von dieser Seite zu dem Schluß, daß nicht das die Nieren passierende gelöste Hämoglobin schlechthin für die Nieren gefährlich ist. Und auch die übrigen Bestandteile der eigenen aufgelösten Erythrocyten sind offenbar für die Nieren nicht besonders gefährlich. Es ist zeitweise sehr daran gedacht worden, daß die Erhöhung des Kaliumgehaltes des Serums bei Hämolyse für die ganzen Krankheitserscheinungen verantwortlich ist (*Kronecker*). Diese Auffassung läßt sich aber nicht aufrechterhalten. Wie wir sahen, lassen sich die akuten Fieber- und Schockerscheinungen nach Einspritzung gelöster Erythrocyten bei Kaninchen und Katzen trotz Erhöhung des Serumkaliumgehaltes vermeiden, wenn die Stromata nicht mitinjiziert werden. Im übrigen dürfte das überschüssige Kalium so schnell aus dem Blut entfernt werden, daß es für die später auftretende schwere Nierenschädigung kaum verantwortlich gemacht werden kann. Die Tatsache, daß Niereninsuffizienz nicht nur durch hämolytische von außen eingeführte Gifte erzeugt werden kann, sondern auch vorkommt bei intravenöser Injektion artfremden oder beim Menschen auch artgleichen unpassenden Blutes und in Tierversuchen auch durch artgleiche aufgelöste Erythrocyten — und jedenfalls beim Kaninchen — durch artgleichen Erythrocytensaft und durch artgleiche, allerdings nicht ganz hämoglobinfreie Erythrocytenstromata, diese Tatsachen weisen darauf hin, daß hämolytische Gifte nicht unmittelbar auf die Nieren wirken, sondern daß eine gefährliche nierenschädliche Substanz erst aus irgendwelchen Bestandteilen der Erythrocyten und nach Transfusion auch vielleicht des Plasmas gebildet wird. Offenbar kommt es sehr leicht zur Bildung dieser hypothetischen Substanz. Sie wird vielleicht aus artfremden Blutbestandteilen leichter gebildet als aus artgleichen und beim Menschen leichter als beim Hund und Kaninchen und der Katze, wenn man nicht annehmen will, daß die Unterschiede in der Reaktion durch verschiedene Giftigkeit der Stoffe bedingt ist bzw. durch verschiedene Empfindlichkeit der Tiere. Ob es bei autohämolytischen Vorgängen

zur Bildung der gefährlichen nierenschädigenden Substanz kommt, hängt offenbar davon ab, wodurch die Erythrocyten zerstört werden. Offenbar werden die Bausteine der Erythrocyten bei paroxysmalen Hämoglobinurien in anderer Weise vom Körper verarbeitet, als wenn die Blutkörperchen infolge etwa einer von außen wirkenden Schädlichkeit zugrunde gehen. Nach den Tierversuchen ist es wahrscheinlich, daß nicht das Hämoglobin allein die Vorstufe dieser nierenschädlichen Substanz ist. Nähere Angaben über die Natur des Stoffes können noch nicht gemacht werden. Es ist fraglich, ob er chemisch einheitlich ist. Der Gedanke liegt nahe, daß er aus Eiweißkörpern entsteht<sup>1</sup>.

## 2. Myoglobinurien.

Was von den Hämoglobinurien gesagt ist, darf nicht ohne weiteres auf die Myoglobinurien übertragen werden. Gewisse Unterschiede zwischen Hämoglobin und Myoglobin sind schon länger bekannt. Doch haben erst neuere Arbeiten z. B. von *Theorell* gezeigt, daß die Unterschiede beider Stoffe, deren nahe chemische Verwandtschaft ja außer aller Frage steht, in ihrem biologischen Verhalten größer sind, als vielleicht zu erwarten war. Von diesen besonderen Eigenschaften des Myoglobins interessiert hier vor allem sein geringeres Molekulargewicht, das mit 34800 nur halb so groß ist, wie das des Hämoglobins. Man hat wohl mit Recht die sehr viel niedere Nierenschwelle des Myoglobins mit diesem kleineren Molekulargewicht in Zusammenhang gebracht. Daß im Vergleich zum Hämoglobin schon sehr viel kleinere Myoglobinmengen intravenös gespritzt Farbstoffausscheidung im Urin bewirken, ist allen Untersuchern aufgefallen. Während bei Hämoglobinurie wohl in allen Fällen zeitweise eine deutliche Rotfärbung des Blutserums auch ohne Hilfsmittel erkennbar ist, kann solche Verfärbung bei Myoglobinurie ganz fehlen. Aus einer Tabelle bei *Whippel* und Mitarbeitern läßt sich die Nierenschwelle annähernd berechnen. Setzt man zu diesem Zweck einmal Hämoglobin gleich Myoglobin und rechnet, wie bei den Hämoglobinurieversuchen die gespritzte Flüssigkeitsmenge auf Kubikzentimeter Frischblut pro Kilogramm Tier um, so ist Myoglobinurie beobachtet bei intravenöser Muskelsaftspritzen, deren Myoglobingehalt etwa dem Hämoglobingehalt von 0,13 ccm Blut pro Kilogramm entsprechen würde. Regelmäßig kam es zu Myoglobinurie von einer Dosis entsprechend 0,42 ccm/kg an. Die erstgenannte Dosis ist um das Zehnfache kleiner als die entsprechende Nierenschwelle des Hämoglobins (etwa 1 ccm/kg). Ähnliche Werte lassen sich aus einigen Angaben bei *Camus* errechnen (Myoglobinurie bei 0,08 und 0,12 ccm/kg). Werden bei vielen Tierversuchen mit Einspritzung von Blutflüssigkeiten die Verhältnisse bei einigen auch in der menschlichen Pathologie ablaufenden Vorgängen wohl einigermaßen zutreffend nachgeahmt, so können wir das bei Versuchen mit myoglobinhaltigen Flüssigkeiten keineswegs so sicher sagen. Über die feineren Vorgänge, die zur Myoglobinämie führen, sind wir kaum unterrichtet.

<sup>1</sup> Vor kurzem hat *Kiguchi* Untersuchungen mitgeteilt, aus denen er schloß, das hämolytisierte aseptisch bei niedriger Temperatur aufbewahrtes Blut nach 30 Stunden seine Giftigkeit auch gegenüber den Nieren verloren hat. Da die Arbeit in deutscher Sprache nur in einem kurzen Autoreferat erschienen ist, sind mir Einzelheiten der Untersuchung nicht bekannt.

Vorgänge, die zu gleichen oder ähnlichen histologischen Bildern der Muskulatur führen, gehen einmal mit Myoglobinnämie einher, ein andermal nicht, ohne daß wir dafür eine Erklärung haben. Wir wissen nicht, welche Stoffe noch außer dem Myoglobin aus den Muskelfasern gelöst werden oder sind darüber doch nur unvollständig unterrichtet. Auch wissen wir nicht, ob es bei allen Formen der Myoglobinnämien dieselben Stoffe sind. Trotzdem ähneln die Myoglobininurien bei Tierversuchen wie auch die spontanen, in ihren Symptombildern sehr den Hämoglobininurien.

### Tierversuche.

Für Tierversuche wurde der Muskelsaft dadurch gewonnen, daß die Muskeln zunächst in situ von der Arterie aus mit Kochsalzlösung durchspült und so möglichst blutfrei gemacht wurden. Dann wurden die Muskeln entweder gefroren oder in ihrem natürlichen Zustand zerkleinert und mit Aqua destillata, oder von Whippel und Mitarbeitern mit 0,4%iger Ammoniaklösung extrahiert. Vor der intravenösen Einspritzung wurde der Saft mit Kochsalz isotonisch gemacht. Dieser Saft enthält also fast alle löslichen Bestandteile der Muskeln, möglicherweise auch Stoffe, die bei den spontanen Myoglobinnämien nicht im Blut erscheinen. Die Versuche wurden meist an Hunden gemacht, seltener an Kaninchen und Pferd. Der Saft wurde meist von anderen Tieren der gleichen Art gewonnen, seltener vom Versuchstier selbst oder von Tieren anderer Ordnung. Die bei den Tieren beobachteten Erscheinungen sind dieselben wie bei den Hämoglobininurien. Jedoch wurden bei keinem Versuch Erscheinungen von Niereninsuffizienz beschrieben. Das mag an der Dosierung liegen. Aus den meisten Arbeiten kann auch nicht annähernd die verabfolgte Dosis berechnet oder geschätzt werden. Wahrscheinlich sind aber alle Untersucher weit unter der Dosis geblieben, die bei Hämoglobininurieversuchen den Tieren gefährlich war. Das hängt damit zusammen, daß sich eben schon durch viel kleinere Dosen Myoglobininurie erzeugen läßt, und den meisten Untersuchern kam es ja nur darauf an. Außerdem sind große Mengen von Muskelsaft viel schwieriger zu gewinnen als von Blut. Im Ausbleiben der Niereninsuffizienz bei diesen Versuchen darf also kein grundsätzlicher Unterschied zu den Hämoglobininurien gesehen werden. Daß bei diesen Versuchen außerdem kein Schock beobachtet wurde, mag dadurch seine Erklärung finden, daß im Muskelsaft ähnlich wie im Erythrocytensaft die den Erythrocytenstromata entsprechenden Substanzen fehlen und bei den Bluteinspritzungsversuchen sahen wir ja, daß die schockerzeugende Wirkung an die Stromata gebunden ist.

Die ersten vielseitigen Versuche, und zwar am Hund mit eigenem oder artgleichem Muskelsaft, wurden von Camus gemacht. Wiederholt beobachtete Camus, daß Albuminurie der Myoglobininurie vorausging. Spritzte er Muskelsaft, der durch Tierkohle entfärbt war, wurde kein Farbstoff ausgeschieden, wohl aber Eiweiß. Das nämliche konnte er feststellen, wenn er Saft aus „weißen“ Kaninchenmuskeln spritzte. Gab Meyer-Betz artgleichen Muskelsaft subcutan, so beobachtete er keine Myoglobininurie, die bei intravenöser Einspritzung derselben Menge regelmäßig auftrat, aber es wurde etwas Eiweiß ausgeschieden. Diese meist geringen und flüchtigen Albuminurien entsprechen sehr wahrscheinlich den flüchtigen initialen Nierenstörungen, die bei den Hämoglobininurien ausführ-

lich besprochen wurden. Man darf vielleicht in den Versuchen von *Camus* mit farblosem Muskelsaft geradezu einen Beweis dafür sehen, daß die initialen Nierenstörungen nicht durch Myoglobin oder Hämoglobin hervorgerufen werden.

### Beobachtungen an kranken Tieren.

An diese Versuche schließen sich einige Beobachtungen aus der Tierpathologie an. Bei einer Kälbererkrankung, die als „weißes Fleisch“ bezeichnet wird, beobachteten *Hjärre* und Mitarbeiter sehr ausgebreitete Muskeldegenerationen. Diese Muskelerkrankung kommt gelegentlich auch bei älteren Rindern vor. Sie geht bei ihnen mit Myoglobinurie einher, während solche bei dem Krankheitsbild der Kälber fast regelmäßig fehlt. Dieser Unterschied wird von den Verfassern dadurch einleuchtend erklärt, daß die Muskulatur der Kälber normal wesentlich myoglobinärmer ist als die älterer Rinder. Trotz der fehlenden Myoglobinurie enthält aber auch der Kälberurin bei dieser Krankheit Eiweiß. Ob es sich dabei um eine schwere Nierenschädigung handelt, geht aus der Arbeit nicht hervor.

*Hobmaier* beobachtete bei jungen Schafen und Schweinen eine Muskelerkrankung, die nach seiner Ansicht ihrem Wesen nach identisch ist mit der enzootischen Hämoglobinurie der Pferde, einer Muskelerkrankung, die regelmäßig mit Myoglobinurie einhergeht. Bei den Lämmern und Ferkeln fehlt aber dabei die Myoglobinurie, wie *Hobmaier* meint, wegen der Myoglobinarms ihrer Muskeln. „Trotzdem kommt es auch beim Lamm zu schweren Schädigungen des Nierengewebes, die sich wieder vorzüglich durch Epithelnekrose der Tubuli contorti kennzeichnen. An Stelle der Hämoglobinzyylinder finden sich Eiweißzyylinder. Auch die Glomeruli selbst können Umwandlungen eingehen, die von Schwellungen des Glomerulischlingennetzes ausgehen, zu einem Erguß einer eiweißhaltigen Flüssigkeit in den Kapselraum und schließlich zur Obliteration der Glomeruli führen.“ Diese Nierenveränderungen gehen ohne Zweifel weit über die bei den Myoglobineinspritzungsversuchen beobachteten hinaus. Wenn auch nichts darüber bekannt ist, ob die Tiere an einer Niereninsuffizienz gestorben sind, so können diese Schädigungen, wenn man sie mit den bei den Hämoglobinurien vorkommenden vergleichen will, nur mit den schweren toxischen Nierenschädigungen wie beim Schwarzwasserfieber usw. verglichen werden. Da über diese Lämmer- und Ferkelerkrankung noch zu wenig bekannt ist — nach *Hobmaier* liegen über den klinischen Verlauf der Krankheit noch keine Angaben vor —, ist es wohl besser, nicht allzu weitgehende Schlüsse zu ziehen. Immerhin besteht nach diesen Beobachtungen die Möglichkeit, daß auch die schweren Nierenstörungen nicht durch Myoglobin bzw. Hämoglobin hervorgerufen werden.

Das bekannteste mit Myoglobinurie einhergehende Krankheitsbild der Tiermedizin ist die sporadische Kreuzlähme der Pferde. Die Krankheit ist vor allem von *Carlström* in den letzten Jahren eingehend bearbeitet worden. Es handelt sich dabei um plötzlich auftretende degenerative Veränderungen der Skelettmuskulatur vorzüglich der Hinterhand. Die Tiere sind meist schwer krank. Myoglobinurie ist neben unmittelbaren Erscheinungen von seiten der erkrankten Muskeln das auffälligste Symptom. Die Krankheit hat eine hohe Letalität von 20—70% (*Meyer-Betz*). Die Tiere sterben oft an Herzlähmung, auch an Septicämie und nicht selten an Niereninsuffizienz. Pathogenese und Ätiologie der

Krankheit sind noch nicht völlig klar. *Carlström* führt manche Beobachtungen an, nach denen es sich um eine Milchsäureautointoxikation handeln könnte, deren Zustandekommen durch besondere Ernährung und Stallruhe begünstigt wird. Auch bei dieser Krankheit findet sich also die Kombination Farbstoffausscheidung—Niereninsuffizienz ganz ähnlich wie bei manchen Hämoglobinurien des Menschen. Über den Zusammenhang dieser Erscheinungen können ähnliche Überlegungen angestellt werden wie bei den Hämoglobinurien. *Carlström* übernimmt die Erklärung von *Baker* und *Dodds*, die diese Untersucher für die Niereninsuffizienz bei ihren Kaninchenversuchen mit Erythrocytensaft gaben: Verstopfung der Harnkanälchen durch ausgefallenen Blutfarbstoff nur bei saurer Harnreaktion. Angeblich haben nach *Carlström* alle Pferde, die bei der Kreuzlähme an Niereninsuffizienz starben, sauren Urin. Normalerweise hat das Pferd als Pflanzenfresser alkalischen Urin. Ich will hier nicht noch einmal meine Bedenken gegen diese Verstopfungstheorie anführen. Sie sind oben eingehend dargelegt. Im Sinne der oben mitgeteilten Kaninchenversuche von *Nagajana* könnte man sich auch vorstellen, daß die Acidose, falls man eine Wirkung derselben auf die Nierenfunktion überhaupt annehmen will, auf das Krankheitsgeschehen in komplizierter chemischer Weise einwirkt. Auch *Hobmaier* übernimmt die Theorie von *Baker* und *Dodds*, allerdings mit einer sehr bemerkenswerten Einschränkung, zu der er sich auf Grund der obenerwähnten Beobachtungen bei gewissen Erkrankungen der Ferkel und Lämmer genötigt sieht. *Hobmaier* meint, daß auch andere Substanzen außer Hämoglobin bzw. Myoglobin die Nierenveränderungen machen könnten. M. E. wird aber durch solche Einschränkung die ganze Theorie von *Baker* und *Dodds* hinfällig. Denn dafür, daß auch andere, z. B. farblose Stoffe, die Kanälchen verstopfen können, bestehen doch keinerlei Anhaltspunkte! Die Beobachtungen bei den artefiziellen wie bei den spontanen Myoglobinurien der Tiere sprechen eher gegen als für die Kanälchenverstopfungstheorie. Daß auch bei der Kreuzlähme wahrscheinlich gewisse initiale Nierenstörungen von der schweren Insuffizienz getrennt werden können, ist der Tatsache zu entnehmen, daß bei sehr leichten Kreuzlähmanfällen ähnlich wie bei den paroxysmalen Hämoglobinurien des Menschen Eiweiß statt Farbstoff ausgeschieden werden kann (*Carlström*).

### Beobachtungen an kranken Menschen.

Da Myoglobinurien ganz ähnliche Erscheinungen machen wie Hämoglobinurien, ist mehrfach bereits die Vermutung geäußert worden, es könnten sich hinter einem Teil der paroxysmalen Hämoglobinurien der Menschen Myoglobinurien verbergen. Diese Vermutung liegt nahe, da manche der Anfälle sich bekanntlich an Marschleistungen anschließen und da diesen Anfällen solche Erscheinungen der Kältehämoglobinurie fehlen, die, wie Fieber und schockartige Symptome, wahrscheinlich den Blutschatten zur Last zu legen sind. Mir ist nur ein Fall, von *Witts*, bekannt, der bei einem Patienten mit Anstrengungshämoglobinurie spektroskopisch die Herkunft des Farbstoffs aus den Blutzellen nachweisen konnte. Aber allgemein ist diese Frage noch keineswegs geklärt, obgleich das Problem schon lange besteht, und obgleich die spektroskopische Unterscheidung beider Farbstoffe nicht allzu schwierig ist. Solange wir nicht wissen, welcher

Farbstoff bei den Marschhämoglobinurien ausgeschieden wird, ist es für unsere Betrachtungen besser, in diesen Fällen nicht von „Hämoglobin“ zu sprechen, sondern dafür eine Bezeichnung zu gebrauchen, die beide Stoffe: Hämoglobin und Myoglobin unter einen übergeordneten Begriff zusammenfaßt. Da der hierfür benutzte Name „Hämoglobin in übergeordnetem Sinne“ unpraktisch und gar mißverständlich ist, benutze ich hierfür die Wortbildung „Cytoglobin“.

Die Marschcytoglobinurie entspricht auch insofern der Kältehämoglobinurie, als bei ihr bisher keine schweren Nierenschäden beobachtet worden sind. Nehmen wir an, daß die Marschcytoglobinurien tatsächlich Myoglobinurien sind, so gelten für die Frage, wie weit dieser Unterschied zu den nierenschädlichen Formen der Myoglobinurie nur durch die Größe der freigewordenen Myoglobinmenge bedingt ist, ähnliche Überlegungen, wie sie oben für die Hämoglobinurien angestellt sind. Während für die Hämoglobinurien diese Frage ziemlich sicher in dem Sinne beantwortet werden kann, daß quantitative Unterschiede nicht ausreichen, den Unterschied zu erklären, ist die Frage für die Myoglobinurien noch nicht zu beantworten, vor allem da die Menge des freigewordenen Myoglobins viel schwerer zu messen ist. Immerhin liegt der Analogieschluß nahe, daß es bei den Myoglobinurien ähnlich wie bei den Hämoglobinurien nicht in erster Linie auf die Menge des freigewordenen Myoglobins ankommt. Im Gegensatz zu den Hämoglobinämien ist aber bei den Myoglobinämien noch der Fall denkbar, daß aus den funktionsfähig bleibenden Muskels vorwiegend das Myoglobin ausgelöst wird ohne andere differente Stoffe. Für den Fall, daß Myoglobin nicht nierenschädlich ist, was, wie wir sahen, durchaus möglich ist, könnte eine solche Myoglobinämie also für die Nieren vielleicht ganz unschädlich sein. Es ist denkbar, daß manche Marschcytoglobinurien so zu deuten sind.

Ich übergehe hier die äußerst seltenen schweren Muskelerkrankungen des Menschen, die mit Farbstoffausscheidung im Urin einhergehen und bei denen auch teilweise schwerere Nierenveränderungen beschrieben sind. Diese Fälle, die jüngst von *Günther* zusammengestellt wurden, sind in ihrer Ätiologie und Pathogenese meist so unklar, daß auch die Frage ganz offenbleiben muß, wieweit die Nierenschädigungen mit den Muskelveränderungen zusammenhängen. Dasselbe möchte ich von den schweren Niederenschädigungen bei Verschüttungen annehmen. Das Krankheitsbild ist durch umfangreiche Muskelnekrosen, Infarkte in Nieren, Milz und Leber usw. kompliziert, so daß die Pathogenese der Nierenschädigung keineswegs klar ist. *Minami*, der sich ausführlich mit diesen Fragen beschäftigt, kommt zu dem Schluß: „Blutkörperchenzerfall (Methämoglobinämie und Methämoglobinurie) und Nephrose sind koordinierte Zeichen der Auto-intoxikation.“ *Borst* hält die Nephrose für vasomotorisch bedingt.

Die inzwischen am besten erforschte Myoglobinurie des Menschen ist ohne Zweifel die bei der Haffkrankheit. Sie ist dadurch ausgezeichnet, daß bei ihr bis zur Anurie führende tödliche Nierenschädigungen vorkommen. Diese Myoglobinurie verhält sich vielleicht zur Marschcytoglobinurie wie das Schwarzwasserfieber zur Kältehämoglobinurie. Die Untersuchungen von *Vogt* zeigen, daß auch in den Fällen von Haffkrankheit, bei denen bedrohliche, auffällige Nierenveränderungen fehlen, sorgfältige klinische Untersuchung vor allem mit Hilfe des Wasserversuches noch deutliche Störungen der Nierenfunktion aufdecken. Ob ähnliche Störungen auch bei den paroxysmalen Cytoglobinurien vor-

kommen, ist mir nicht bekannt. Meines Wissens fehlen darüber eingehendere Untersuchungen. Immerhin finden sich doch gelegentlich Angaben zu dieser Frage. So schreibt Förster, der mehrere Fälle von Marschcytoglobulinurie mitteilte, daß die Nierenfunktion während der ganzen Behandlungszeit, wie verschiedentlich angestellte Prüfungen ergaben, vollkommen ungestört war. Ich möchte annehmen, daß das im allgemeinen auch für die Kältehämoglobinurien außerhalb der Anfälle gilt, und daß länger anhaltende Funktionsstörungen nur bei Cytoglobinurien zu erwarten sind, bei denen die Gefahr der Urämie besteht. Nach den Tierversuchen mit Muskelsafteinspritzung, vor allem von Camus, muß man damit rechnen, daß auch bei der Haffkrankheit eine initiale Nierenstörung vorkommt, die grundsätzlich von der eventuell folgenden schwereren Schädigung zu trennen ist. Zu solchen leichten Störungen dürfte der seltene Befund einer Eiweißausscheidung vor Beginn der Myoglobinurie gehören, ebenso der Befund einer anfänglichen Harnverhaltung, der ja auch bei den Marschcytoglobinurien häufiger erhoben wird. Die Pathogenese dieser flüchtigen Störungen ist wohl ähnlich vorzustellen wie die der initialen Nierenveränderungen bei Hämoglobinurien. Die anhaltende Schädigung der Nierenfunktion hat so viel Ähnlichkeit mit der entsprechenden bei gewissen Hämoglobinurien, daß sie auch pathogenetisch aufs engste mit ihr verwandt sein dürfte. Vogt meint: „Daß das Myoglobin bei seinem Durchgang durch die Nieren wesentliche Schäden des Organs bis zur Anurie verursachen können.“ An anderer Stelle schreibt Vogt allerdings, daß er mehr an eine toxische Schädigung durch Eiweißzerfallsprodukte denkt, entsprechend der Anurie nach Operationen. Er scheint aber auch nicht abgeneigt, die Kanälchenverstopfungstheorie von Baker und Dodds anzuerkennen. Müller, der die Nieren in drei Fällen histologisch untersuchte, gibt als wesentlichen Befund zahlreiche Zylinder in den Harnkanälchen an. Typische Pigmentzylinder beschreibt Müller aber nicht, wenn er auch annimmt, daß es sich zumindest teilweise um Myoglobinzylinder handelt. Über die Pathogenese der Anurie, der die drei Patienten erlagen, äußert sich Müller nicht.

Die oben mitgeteilten Beobachtungen der Tierheilkunde sprechen sehr dafür, daß auch bei den schweren Nierenschädigungen bei Myoglobinurien nicht eine Verstopfung der Harnkanälchen bedeutungsvoll ist, sondern daß es sich um eine toxische Schädigung der Nierenfunktion handelt. Im Gegensatz zu den Hämoglobinurien kommen bei den Myoglobinurien stromaartige Zellteile als Quellen nephrotoxischer Substanzen nicht in Frage. Daß das Myoglobin schlechthin nierenschädigend wirkt, möchte ich in Analogie zum Hämoglobin nicht annehmen. Auch sprechen die Tierbeobachtungen dafür, daß bei den in Frage kommenden Krankheitsvorgängen die Anwesenheit von Myoglobin im Blut nicht Voraussetzung für die Ausbildung von Nierenschädigungen ist. Wahrscheinlich sind es irgendwelche andere vielleicht eiweißartige Stoffe, die aus den erkrankten Muskelfasern gelöst werden und aus denen dann die nephrotoxischen Substanzen gebildet werden. In Analogie zu den Hämoglobinurien möchte ich ferner annehmen, daß die besondere Art der Muskelschädigung also mittelbar auch z. B. das sog. Haffgift, dafür verantwortlich ist, daß solche toxische Stoffe gebildet werden. Die Annahme einer unmittelbaren nephrotoxischen Wirkung des „Haffgiftes“, wie ich sie früher für möglich hielt, ist wohl nicht aufrechtzuhalten. Sollte es sich erweisen, daß gewisse Marschcytoglobulinurien Myoglobinurien

sind, so könnte auch in Analogie zu den Kältehämoglobinurien angenommen werden, daß bei diesen Kranken die besondere Art der Muskelschädigung im weiteren Verlauf der Abbauvorgänge nicht zur Bildung nephrotoxischer Stoffe führt.

### Ergebnisse der Untersuchung.

Überblicken wir noch einmal die mitgeteilten Beobachtungen, so finden sich unter ihnen mehrere, die im Widerspruch stehen mit den Erwartungen der *Ponfickschen* Harnkanälchenverstopfungstheorie. Die wichtigsten sind folgende. Bei experimenteller hämoglobinämischer Urämie beobachtete *de Gowin*, bei Hunden meist normale Harnmengen. Bei histologischer Untersuchung der Nieren seiner eingegangenen Tiere und auch von Menschen, die an Urämie nach unpassenden Bluttransfusionen gestorben waren, entsprach die Menge der gefundenen Pigmentzylinder oft nicht den Erwartungen. Bei Kaninchen konnten *Barrat* und *Yorke* Anurie hervorrufen auch durch Einspritzung hämoglobinärmer Erythrocytenstromata. Nach *Ponfick* und *Iljin* bestehen beim Hund auffällige Unterschiede in der Nierengiftigkeit von hämolysiertem Eigenblut, artgleichem und artungleichem Blut. Nach eigener Beobachtung wird bei Menschen schon nach relativ kleinen Transfusionen unpassenden Blutes Niereninsuffizienz beobachtet, während bei paroxysmalen Hämoglobinurien auch nach viel größeren Blutzerstörungen keine Niereninsuffizienz beschrieben ist. *Camus* konnte auch durch Injektionen entfärbten Muskelsaftes allerdings nur flüchtige Nierenstörungen hervorrufen. *Hjärre* beobachtete bei der als „weißes Fleisch“ bekannten Muskelerkrankung der Rinder Myoglobinurie und Albuminurie nur bei älteren Tieren, während dieselbe Erkrankung der farbstoffarmen Muskeln bei Kälbern nur Albuminurie machte. *Hobmaier* sah schwere Nierenschädigungen bei Muskelerkrankungen von Lämmern und Ferkeln. Diese Jungtiererkrankungen unterscheiden sich nach *Hobmaier* von gleichartigen Erkrankungen anderer Tiere nur durch das Fehlen der Myoglobinurie, die ebenfalls durch die Myoglobinnarmut der Muskeln der Jungtiere erklärt wird. All diese Beobachtungen scheinen mir nun gewichtig genug, die Harnkanälchenverstopfungstheorie als unbefriedigend aufzugeben.

Die Beobachtung, daß offenbar bei allen Cytoglobinurien, auch bei denen, die erfahrungsgemäß nie zu schwerer Nierenstörung führen, flüchtige Störungen der Nierenfunktion sehr regelmäßig gefunden werden, rechtfertigt es, diese Störungen pathogenetisch von den schweren Nierenschädigungen zu trennen. Tierversuche von *Petroff* und Mitarbeitern machen es wahrscheinlich, daß diese Störungen auf flüchtige Spasmen der Nierengefäße beruhen. Es liegt nahe, dafür labile gefäßaktive Stoffe, die bei der Hämolyse frei werden, verantwortlich zu machen.

Die lebensbedrohlichen, zur Urämie führenden Nierenschädigungen dagegen lassen sich durch einen Spasmus der Nierengefäße kaum erklären. Besonders die Hundeversuche von *de Gowin*, bei denen die Tiere meist bei normaler Harnmenge an Urämie starben, deuten auf eine toxische Schädigung des sezernierenden Parenchyms. Der toxische Stoff ist wahrscheinlich nicht der Farbstoff, denn im Tierversuch waren Lösungen mit gleichem Hämoglobingehalt verschieden giftig je nachdem, ob sie von dem gespritzten Tier selbst stammten oder von anderen

Tierarten. Daß das unterschiedliche Verhalten der menschlichen Nieren bei den verschiedenen Formen der Cytoglobinurien die Annahme notwendig macht, daß die Ursache der Hämolyse einen wesentlichen Einfluß darauf hat, ob sich nierengiffige Stoffe bilden oder nicht, wurde oben ausführlicher auseinandergesetzt. Welcher Stoff oder welche Stoffe die Nieren schädigen, ist unbekannt. Wahrscheinlich sind es Stoffe, die beim Abbau von Eiweißkörpern — evtl. auch von Cytoglobin — oder anderen hochmolekularen Zell- oder Plasmabestandteilen gebildet werden.

Wenn so bei den Anurien der Cytoglobinuriekranken die Nierenschädigung wahrscheinlich durch eine Intoxikation mit Abbauprodukten von Zellbausteinen erfolgt, so würden diese Krankheitsbilder engste Beziehungen haben zur Gruppe der Nierenerkrankungen infolge Autointoxikation. Bereits *Volhard* hatte ja vermutet, daß — allerdings neben einer von ihm noch angenommenen Verstopfung der Harnkanälchen durch Blutfarbstoffzylinder — diese Anurien durch parenteralen Eiweißzerfall hervorgerufen werden. Zu den Eiweißzerfallsanurien rechnet *Volhard* u. a. diejenigen, die nach Verbrennungen, nach Operationen und bei Lebererkrankungen gelegentlich auftreten. Zu diesen Krankheitsbildern sei hier nur folgendes bemerkt: Die Urämien nach Verbrennungen nannte *Pfeiffer* „Überproduktionsurämien“: die vermehrt anfallenden Eiweißspaltprodukte könnten nur durch Ausscheidung mit dem Urin unschädlich gemacht werden. Die Nieren können aber diese großen Mengen nicht bewältigen, weil sie selbst durch diese Stoffe geschädigt werden. Wenn diese Vorstellung richtig ist, so müßten Menschen, deren Nieren bereits vor diesem Ereignis nicht ganz intakt waren, besonders gefährdet sein. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ist es sicher kein Zufall, daß unter den wenigen obduzierten Haffkrankheitsfällen mindestens zwei waren (*Knuth*), deren Nieren Veränderungen im Sinne einer alten Entzündung aufwiesen. Ähnliche Befunde sind übrigens auch bekannt von Personen, die an Transfusionsurämie gestorben sind (z. B. *de Gowin*). Auch die Kaninchenversuche von *Baker* und *Dodds*, die der Harnkanälchenverstopfungstheorie noch einmal einen großen Auftrieb gegeben haben, lassen sich in den größeren Rahmen der Nierenintoxikationstheorie zwanglos einordnen. Die schädliche Wirkung der Acidose auf die Nierenfunktion ist seit *M. H. Fischer* bekannt und hat zu der oft empfohlenen Alkalibehandlung der Anurien geführt. Daß auch ungenügende Wasserzufuhr die Nieren schädigen kann, geht z. B. aus Untersuchungen von *Schiff* hervor. Wenn also im Kaninchenversuch acidotische Kost und Wassermangel die Ausbildung einer Urämie bei Hämoglobinämieversuchen begünstigt, so braucht man sich diese Wirkung keineswegs grob mechanisch durch Ausfällung von Blutfarbstoff entstanden, vorzustellen.

### Zusammenfassung.

1. Eine Schädigung cytoglobin- (d. h. hämoglobin- oder myoglobin-) haltiger Zellen, bei der der Farbstoff ins Blutplasma übertritt, bewirkt meist eine prompt einsetzende flüchtige Schädigung der Nierenfunktion.

2. Diese flüchtige Nierenschädigung wird wahrscheinlich durch Einwirkung labiler Stoffe, die aus den geschädigten Zellen stammen, auf die Nierendurchblutung hervorgerufen.

3. Nur bei einem Teil der Cytoglobinurien schließt sich an diese flüchtige Nierenfunktionsstörung eine lebensbedrohende Anurie bzw. Urämie an.

4. Ob sich eine solche Urämie entwickelt, hängt nicht so sehr ab von dem Umfang als von der Art der Schädigung der cytoglobinhaltigen Zellen.

5. Das nierenschädigende Agens bei den schweren Nierenfunktionsstörungen ist noch nicht sicher bekannt. Vieles spricht dafür, daß es nicht der Farbstoff ist. Wahrscheinlich ist es ein Eiweißzerfallsprodukt.

6. Die in den geschädigten Nieren gefundenen Pigmentzylinder sind für die Diagnose wichtig, ihre pathogenetische Bedeutung ist aber sehr zweifelhaft.

7. Die Urämien bei Cytoglobinurien unterscheiden sich pathogenetisch wahrscheinlich nicht von den übrigen sog. Eiweißzerfallsurämien.

# XI. Degenerative Nierenerkrankungen<sup>1</sup>.

Von

*Hansjürgen Oettel*-Berlin.

Mit 33 Abbildungen.

## Inhalt.

Einleitung . . . . .	755
I. Substrat und klinischer Befund . . . . .	785
A. Einfache degenerative Nierenschädigungen . . . . .	787
1. Erster Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung . . . . .	787
2. Zweiter Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung . . . . .	789
3. Dritter Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung . . . . .	791
B. Bestimmt charakterisierte degenerative Nierenschädigungen . . . . .	798
1. Lipoidnephrose . . . . .	798
2. Die degenerative Nierenerkrankung beim Amyloid . . . . .	804
3. Degenerative Nierenveränderungen bei primärer Glomerulonephrose . . . . .	806
4. Die intercapilläre Glomerulosklerose von <i>Kimmelstiel</i> und <i>Wilson</i> . . . . .	811
5. Epithelveränderung der Niere bei chronischer Nephritis . . . . .	813
6. Degenerative Nierenveränderungen bei Plasmacytom . . . . .	819
7. Degenerative Nierenveränderungen bei Hypoproteinämie . . . . .	823
8. Degenerative Nierenveränderungen bei Dysproteinämie . . . . .	825
C. Degenerative Nierenveränderungen durch Speicherung . . . . .	836
1. Veränderungen der Nieren durch Lipämie . . . . .	837
2. Nierenveränderungen durch Speicherungen von Glykogen . . . . .	838
3. Degenerative Nierenveränderungen durch Harnsäurespeicherung . . . . .	838
4. Degenerative Nierenveränderungen durch Kalkablagerungen . . . . .	838
5. Degenerative Nierenveränderungen durch Hämoglobinspeicherung . . . . .	839
6. Degenerative Nierenveränderungen durch Gallenspeicherung . . . . .	839
II. Die Gangarten der Parenchymkrankungen der Niere auf degenerativer Basis . . . . .	840
A. Die Weiterentwicklung vornehmlich endogener degenerativer Nierenerkrankungen . . . . .	840
B. Pathogenese endogener degenerativer Nierenerkrankungen . . . . .	850
C. Fortschreiten degenerativer Nierenerkrankungen . . . . .	856

<sup>1</sup> Aus der II. Med. Universitätsklinik der Charité, Dir.: Prof. Dr. med. *G. von Bergmann*.

III. Die Albuminurie, die Lipoidurie und die peripheren Symptome	861
A. Die Albuminurie und die Lipoidurie . . . . .	861
B. Hypoproteinämie. . . . .	871
1. Allgemeine Pathogenese und Therapie der Hypoproteinämie . . . . .	871
2. Herkunft und Regulation der Eiweißkörper des Blutplasmas, Beziehungen zu degenerativen Nierenerkrankungen . . . . .	877
3. Art der Störung der Eiweißkörper des Blutplasmas bei degenerativen Nierenerkrankungen . . . . .	880
4. Onkotische Störungen und Abnahme der Vehikelfunktion der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen . . . . .	889
C. Ödembildung bei degenerativen Nierenerkrankungen . . . . .	890
D. Hypercholesterinämie und Lipidämie bei degenerativen Nierenerkrankungen	892
E. Allgemeine Stoffwechselstörungen bei degenerativen Nierenerkrankungen . .	897
F. Das hepatorenale Syndrom . . . . .	907
G. Das extrarenale Syndrom bei degenerativen Nierenerkrankungen . . . . .	920
IV. Die Vorgänge in der Niere, die zum degenerativen Prozeß führen	923
Behandlung degenerativer Nierenerkrankungen . . . . .	931
A. Wirkung von Tätigkeitsstoffen . . . . .	931
B. Übergeordnete Substanzen . . . . .	934
C. Hormone . . . . .	938
D. Therapeutische Möglichkeiten bei den degenerativen Nierenerkrankungen des Menschen . . . . .	942
1. Diuretische Wirkungen bei degenerativen Nierenerkrankungen auch in der Humanpathologie . . . . .	942
2. Beeinflussung der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen	944
3. Beeinflussung der Nierenepithelien . . . . .	946

### Literatur.

- Aberhalden, Emil*: Neue Wege zur Erforschung chemischer Strukturen in Eiweiß-Stoffen. Wien. med. Wschr. **1936**, **1**, 1.
- Achard, Charles, Augustin, Buuutaric et Arthur Arcand*: Über die physikalischen Eigenschaften des Serums und der hydropischen Ergüsse bei der Lipoidnephrose. C. r. Acad. Sci. Paris **193**, 309—314 (1931).
- *Christof et A. Codounis*: Bull. Soc. Med. Hosp.-Paris **III**, 46, 883—898 (1930).
- *et A. Codounis*: Die Eiweißzerfallsprodukte im Blut bei der Lipoidnephrose. Bull. Acad. Med. Paris **III**, 106, 113—123 (1931).
- *et M. Piettre*: Beiträge zur Untersuchung der Serumproteine bei der Lipoidnephrose. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 49—51 (1930).
- Adolph, E. F.*: Der Mechanismus der Diuresehemmung durch Pituitrin bei Fröschen. (*Rana pipiens*.) (Dep. of Physiol. School of Med. a. Dent. Univ. Rochester) **48** Anm. meet. of the Americ. Physiol. Soc. Washington, **III**, 25—28 (1936); Amer. J. Physiol. **116**, 1 (1936).
- Aitken, R. S.*: Die Beziehung der Hypercholesterinämie zur erhöhten Toleranz Schilddrüsenstoffen gegenüber bei Nephrosekranken. (Med. Unit. London Hosp. London) Clin. Sci. **1**, 241—244 (1934).
- Albers u. Petzold*: Über Veränderungen im Elektrokardiogramm nach subcutaner und intravenöser Injektion von Histamin. Beitr. Klin. Tbk. **98**, Heft 4/5. Berlin: Springer 1942.
- Albrecht*: Zur physiologischen und pathologischen Morphologie der Nierenzellen. Verh. d. dtsh. pathol. Ges. München **1899**.
- Albrich*: Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Capillaren, zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritisproblem. Ergebn. inn. Med. **1943**, 264.

- Albrich*: Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Capillaren, zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritisproblem. *Ergebn. inn. Med.* **63**, 264 (1943).
- Aldrich u. Boyle*: Chemische Strukturen der Eiweiß-Stoffe des Körpers. *J. Amer. med. Assoc.* **23**, 3 (1940).
- *Joseph Stokes, W. Price Killingsworth and Aims C. McGuinness*: Konzentriertes Blutserum als Diureticum bei Behandlung von Nephrose. (Nephritic Serv. Chlir. Mem. Hosp., Chicago a. Childr. Hosp., Philadelphia.) *J. amer. med. Assoc.* **III**, 129, 133 (1938).
- Allen*: Über die intercapilläre Glomerulosklerose. *Arch. path.* **52**, 33—51 (1941).
- Alving, Alf. S. u. A. E. Mirsky*: Die Art des Plasmas und der im Urin ausgeschiedenen Proteine bei Nephrosen. (Hosp. Rockefeller Inst. f. Med. Research. New York.) *J. clin. Invest.* **15**, 215—220 (1936).
- Alvingh u. Mirsky*: Die Eigenschaft der Eiweißkörper in Plasma und Harn bei Nephrose. *J. clin. Invest.* **15**, 215—220 (1936).
- Amar, Jules*: Diurese und Stoffwechsel. *C. r. Acad. Sci. Paris* **198**, 1179—1181 (1934).
- Normale Diurese. *C. r. Acad. Sci. Paris* **196**, 1691—1693 (1933).
- Anselmino, Karl Julius u. Friedrich Hoffmann*: Nachweis der antidiuretischen Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons und einer blutdrucksteigernden Substanz im Blute bei Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. *Frauenklin. Med. Akad. Düsseldorf.* *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1438—1441.
- Apfelbaum, Emil*: Einfluß der experimentellen Acidose auf die Entwässerung des Organismus bei Gesunden und bei Leberkranken. *Polskie Arch. Med. wewn.* **10**, 283—297 u. franz. Zusammenfassung 903—904 (1932). (Polnisch.)
- Der Einfluß der experimentellen Acidose auf die Entwässerung des Organismus bei Gesunden und Leberkranken. *II. Clin. Med. Univ. Varsovié Bull. internat. Acad. pol. Sic., Cl. Méd.* **4**, 219—228 (1932).
- Apitz*: Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom.) *Virchows Arch.* **306**, 3, (Schluß)-Heft (1940).
- Arnold*: Über die akuten diffusen Erkrankungen des Gefäßsystems. (Zur Symptomatologie, Behandlung und Pathogenese der sogenannten Feldnephritis.) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **190**, H. 5/6 (1943).
- Aschoff*: Verkalkung. *Erg. Path.* **8 I**.
- Zur Morphologie der Nierensekretion. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Straßburg* **1912**.
- Zur Frage der tropfigen Entmischung. *Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. München* **1914**.
- Über den Begriff der Nephrosen und Sklerosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1917**, 43; *Lehrb. d. pathol. Anatomie* **1926** bei G. Fischer.
- Asher, Leon*: Methodologische Beiträge zur Physiologie der Harnabsonderung. (Physiol. Inst. (Hallerianum) Univ. Bern.) *Z. urol. Chir.* **36**, 167, 171 (1933).
- Audariii*: Über Chlormangel. *Press. Medical* **1938 II**, 1926.
- Averbeck, Meitner u. Schneider*: Über die nervöse Beeinflussung der Nierendurchblutung und der Harnausscheidung. *Z. exper. Med.* **111**, H. 4 u. 5, 436—447 (1942).
- Axenfeld u. Brass*: Klinische und biotische Untersuchungen über den sogenannten Icterus catarrhalis. *Frankfurter Z. Pathol.* **57**, H. 2 (1942).
- Baldacci, Ugo*: Die Wirkung von Calciumguajaglykolat auf die durch intravenöse Injektion einer hypertonen NaCl-Lösung verursachten Diurese. (Istit. di Farmacol. e Terapia Univ. Pisa.) *Arch. Farmacol. exper.* **70**, 1—19 (1940).
- Die Wirkung des Calciumguajacolglykolats auf die Diurese. 2. Wirkung des Calciumguajacolglykolats auf die durch intravenöse Injektion einer hypertonen Natriumsulfatlösung verursachte Diurese. (Istit. di Farmacol. e di Terapia, Univ. Pisa.) *Arch. Farmacol. spr.* **70**, 31—46 (1940).
- Bälint*: Über einen Fall von Hypoproteinämie mit Paraproteinämie. *Klin. Wschr.* **1943**, Nr. 34/35, 529.
- Über eine neue Art der Fraktionierung des menschlichen Serumalbumins. *Klin. Wschr.* **1943**, Nr. 38/39, 598.
- Balzer u. Vogt*: Über essentielle Hypertension bei Jugendlichen. *Z. klin. Med.* **141**, H. 5 (1942).
- Bance, J., et R. Porak*: Periodischer Anstieg der Diurese. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, 147—150 (1932).

- Bansi*: Zur funktionellen Pathologie des Diabetes insipidus. Ein Beitrag zur Nierenphysiologie. *Z. exper. Med.* **111**, H. 4/5, 501—539 (1942).
- Bansi, H. W.*, u. *Richard Repkowitz*: als Gewebe Diurese. I. Diureseuntersuchungen bei kardialem Hydrops. (Inn. Abt. Erwin-Liek-Krkhs., Bln.-Reinickendorf.) *Z. klin. Med.* **139**, 164—181 (1941).
- Barach, Joseph, H.*, and *D. Martin Boyd*: Nephrose und Hypoproteinämie und ihre Behandlung mit Acacia. Bericht über 2 geheilte Fälle. (Med. Serv. Presbyterian Hosp. a. Childr. Hosp. Pittsburgh.) *Amer. J. med. Sci.* **189**, 536—544 (1935).
- De Barbieri, Augusto*: Die endokrine Funktion der Darmschleimhaut bei der Regulierung der Diurese. (Laborat. Soc. Istit. Farmacol. „Serone“ Roma.) *Rass. Clin.* **38**, 322—343 (1939).
- Barker u. Kirk*: Exp. nephrotisches Ödem bei Hunden, Beziehungen zum renalen Ödem bei Patienten. *Arch. int. Med.* **45**, 319 (1930).
- Barone, Vittorio Giuseppe*: Einfluß der aufrechten Haltung, der Ermüdung, des Sonnenbades und des Meerbades auf die spontane und die provozierte Diurese. (Sez. Med. Osp. Mauriziano, Torino.) *Fisiol. e. Med.* **2**, 572—595 (1931).
- La Barre, Jean*, et *Victor Le Clere*: Die Wirkung des Sekretins und seiner Derivate auf die Diurese. (Laborat. de Pharmacodyn et de Therapeut. Univ. et Found. Ella Sachs-Plotz, Bruxelles.) *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 96—97 (1936).
- Batram, Edward A.*: Experimentelle Beobachtungen über die Wirkung verschiedener Diuretica bei direkter Injektion in der Nierenarterie von Hunden. (Med. Clin. Peter Bent Brigham Hosp. a. Dep. of Med. Harvard. Med. School, Boston.) *J. clin. Invest.* **II**, 1197—1219 (1932).
- Bauer, Gunmar*: Behandlung der Hydronephrose und des Nierenschmerzes durch Entnervung der Niere. (Hosp. Mariestad.) *Acta chir. scand.* (Stockh.) **83**, 160—184 (1939).
- Bayliss, Kerridge*, u. *Russell*: Die Eiweißausscheidung durch die Säugetiere. *J. of Physiol.* **77**, 386 (1932).
- Becher*: Pathogenese, Symptomatologie und Therapie der Urämie. *Erg. ges. Med.* **XVIII**, H. 1 (1933).
- Becher, Erwin*: Die Beeinflussung der Ausscheidung harnfähiger Substanzen, insbesondere aromatischer Körper des Harns durch Änderung der Harnmenge. (Med. Klin. Univ. Frankfurt/M.) (43. Kongr. Wiesbaden, Sitzg. v. 13.—16. 4. 1931.) *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 173—175 (1931).
- Beck, M.*, u. *J. Goldberger*: Diureseversuche mit dem Karlsbader Parkbrunnen. (Urol. Abt. St. Hedwig-Krkhs., Berlin.) *Z. urol. Chir.* **38**, 317—325 (1933).
- Bell, E. T.*: Die Pathologie der menschlichen Nephropathien. In: „Die Niere in Krankheit und Gesundheit.“ Philadelphia: Lea u. Febiger 1936.
- Die Beziehungen der Lipoidnephrose zur Nephritis. *Arch. int. Med.* **6**, 167 (1932).
- Die Amyloiderkrankung der Niere. *Amer. J. Path.* **9**, Nr. 2 (1933); **5**, Nr. 6 (1929).
- Bell, Muriell Emma*: Cystin und Nephrose. (Dep. of Physiol. a. Bioch. Univ. Coll., London.) *Biochemic. J.* **27**, 1267—1270 (1933).
- Benedetti, Giuseppe*: Die Fiebertherapie der genuinen Nephrose. *Istit. di Clin. Med. Gen. Univ. Pisa, Minerva med.* **2**, Nr. 40, 12 S. (1934).
- Die Bedeutung der interkurrenten Infekte für den Verlauf der Nephrose. (Istit. di Clin. Med. Gen. Univ. Pisa.) *Minerva med.* **2**, Nr. 40, 12 S. (1934).
- Beněšova*: Über einen ungewöhnlichen Ursprung der linken Kranzarterie aus der Lungenschlagader. *Frankf. Z. Pathol.* **57**, H. 2 (1942).
- Benkö*: Die therapeutische Verwendbarkeit von Nikotinsäureamid. *Dtsch. med. Wschr.* **1942 I**, 271.
- Bennet, T. Izod*: Nephrose. *Lancet* **1931 I**, 115—118.
- — — — *E. C. Dodds* and *J. W. Robertson*: Studie über den Plasmaeiweißverlust mit Ödemen, aber ohne Albuminurie und ihre Beziehung zum Nephrosebegriff. *Lancet* **1930 II**, 1006 bis 1008.
- — — — and *S. L. Baker*: Der Begriff der Nephrose, Beobachtung von 3 letalen Fällen. *Quart. J. Med.* **24**, 239—255 (1931).
- Bennhold*: Die Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper. Aus: „Die Eiweißkörper des Blutplasmas.“ **1938**, 220. Dresden u. Leipzig: Steinkopff.

- Bennhold*: Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbes. bei der Amyloidosis. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 32 (1923).
- Studien über besondere Eigenschaften des Nephrotiker-Serums. Verh. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. **384**, 87 (1939).
- Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Erg. inn. Med. **42**, 272 (1932).
- Bentz, W.*, u. *H. Marx*: Untersuchungen zur Diurese. III. Mitt. Die Wirkung der Diathermiebehandlung der Hypophysengegend auf den Wasserhaushalt. (Med. Klin. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 169—175 (1934).
- u. *K. Schneider*: Untersuchungen zur Diurese. II. Mitt. Über die Auswertung diuretischer und antidiuretischer Substanzen im Tierversuch. (Med. Klin. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 165—168 (1934).
- Bergel, Arthur*: Lipurie und Lipoidnephrose. Med. Klin. **1930 II**, 1073—1075.
- Berglund, Hilding* u. *Björn Sund*: Die Wirkung von Salyrgan, Theophyllin und Coffein auf Diurese, Glomerulusfiltration und Albuminurie. (IV. Med. Serv. St. Erik's Hosp. Stockholm.) Acta med. scand. **86**, 216—232 (1935).
- G. von Bergmann*: Über die Gestosen. Arch. Gynäk. **167**, 191 (1936).
- Funktionelle Pathologie. Berlin: Springer 1936.
- Bernard, Etienne*, et *Guillaumine*: Veränderungen der Körperflüssigkeiten bei Lipoidnephrosen, die bei einer akuten Nephritis auftrat und dem Erscheinen der Ödeme um mehrere Monate vorausging. Bull. Soc. Med. Hosp. Paris III, **48**, 1677—1683 (1932).
- Berning*: Truppenärztlich Wichtiges über die Ödemkrankheit. Der Dtsch. Militärarzt H. **12**, 733—735 (1942).
- Bersin*: Über Apoenzyme, Coenzyme und Antienzyme. In: Handb. d. Enzymol. von *Nord-Weidenhagen*, Leipzig: Akad. Verlagsges. 1940.
- Apoenzyme und Coenzyme. In: Handb. d. Enzymol. von *Nord-Weidenhagen* **1940**, 182.
- Bessau*: Über die Behandlung der Nephrosen. Kinderärztl. Ges. zu Berlin, am 14. Juli 1943.
- Besse, Pierre M.*, et *Karl M. Walthard*: Über einige diuretisch-physiko-therapeutische Maßnahmen. (Inst. Univ. de Physiotherapie Genève.) Rev. Med. Suisse rom. **59**, 667—681 (1939).
- Beumer* u. *Hückel*: Über die nephropathische Wirkung von Cystin und Cystein. Klin. Wschr. **1937**, Nr. 3, 78/79.
- Biancardi, Sergio*: Die Wirkung des Theophyllins, des Thyroxins und des Insulins auf die Diurese nach intravenöser Kochsalzinfusion. (Div. Chir. Osp. Umberto I d. Circolo, Monza.) Fisiol. e. Med. **4**, 133—156 (1933).
- Der NaCl-Stoffwechsel und die Diurese beim Menschen unter dem Einfluß iso- bzw. hypertotonischer NaJl-Injektionen in die Vene. (Div. Chir. Osp. Umberto Id. Circolo, Monza.) Fisiol. e. Med. **3**, 225—253 (1932).
- Bing, Jens*, u. *Ulrik Starup*: Untersuchungen über Hyperlipämie und Cholesterinurie. (Univ. Med. Fysiol. Inst. og VII. Afd. Kommunehosp. Kobenhavn.) Bibl. Laeg. **127**, 332—342 (1935). (Dän.)
- Blackmann*: Lipoidnephrose durch Pneumokokken und die Beziehungen zwischen Nephrose und Nephritis. Bull. Hopkins Hosp. **55**, 85 (1934).
- Über die Pathogenese der Lipoidnephrose und der fortschreitenden Glomerulonephritis. Bull. Hopkins Hosp. **57**, 70 (1935).
- Blanke*: Über plötzlichen Tod im kalten Bade. (Unter besonderer Berücksichtigung des plötzlichen Allergietodes.) Der Dtsch. Militärarzt H. **11**, 735—78 (1942). Berlin: Springer.
- Blatt, Paul*: Über die reflektorische Beeinflußbarkeit der Diurese? (I. Mitt.) (Urol. Abt. Allg. Poliklin. Wien.) Z. Urol. **26**, 225—231 (1932).
- Börger, A.*, u. *M. Mothmann*: Über das Verhalten der Alkalireserve bei der Salyrgandiurese. (Med. Klin. Univ. Breslau.) Klin. Wschr. **1932 II**, 2146—2148.
- Böszörményi* u. *Szarvas*: Beiträge zur Pathogenese des hepatorenen Syndroms. Z. exper. Med. **111**, H. 3, 304—319 (1942).
- Bohn*: Untersuchungen zum Mechanismus des blassen Hochdruckes.
- u. *Hahn*: Über das wahre und falsche Kreatin und Kreatinin des Blutes. Z. klin. Med. **125**, H. 5 (1933).
- *Friedsam* u. *Hahn*: Zur Frage des wahren und falschen Kreatins und Kreatins im Blut und Harn. Zbl. inn. Med. Nr. **22** (1935). Leipzig: Barth.

- Bohnenkamp*: Über Nierenveränderung bei der *Bense-Jones*-Albuminurie. *Virchows Arch.* **232**, 380 (1922).
- Zur Frage der Nephrosen. *Virchows Arch.* **236**, 380 (1922).
- Bojücklysky, Wladimir*, u. *Claus Buchholz*: Über die Einwirkung der natürlichen Kohlensäurethermalsolbäder auf die Diurese und die Wasserstoffionenkonzentration des Harnes. (Balneol. Univ. Inst. u. Dtsch. Kurheim, Bad Nauheim.) *Z. exper. Med.* **90**, 13—21 (1933).
- Bonsmann, M. R.*: Diureseversuche an der Maus. II. Mitt. (Pharmacol. Inst. Univ. Leipzig.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 322—327 (1934).
- u. *G. Brakhage*: Diureseversuche an der Maus. I. Mitt. (Pharm. Inst. Univ. Leipzig.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **174**, 453—455 (1934).
- — Diureseversuche an der Maus. IV. Mitt. Prüfungen auf Tachyphylaxie bei Morphium, Tonephin und Ephetonien. (Pharm. Inst. Univ. Leipzig.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **179**, 72—76 (1935).
- u. *F. Hausschild*: Diureseversuche an der Maus. VII. Mitt. Versuche über die diuretische Wirkung einiger ätherischer Öle an der weißen Maus. *Pharm. Inst. Univ. Leipzig.* *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **179**, 620—624 (1935).
- u. *M. Müller-Neff*: Diureseversuche an der Maus. V. Mitt. Untersuchungen über Scillaglykoside, Salyrgan und Kalium aceticum. (Pharm. Inst. Univ. Leipzig.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **179**, 77—85 (1935).
- Bouyoucos, B. C.*: Die Harnstoffausscheidung während der Hg-Diurese. (Hop. Nouvelle Ionie, Athenes.) *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 528—531 (1933).
- Die Phenosulphophthaleinausscheidung während der Hg-Diurese. (Hop. Nouvelle Ionie, Athènes.) *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 531—533 (1933).
- Brass*: Die Eiweißstoffwechselstörungen des Plasmocytomkranken. *Frankf. Ztschr. f. Pathol.* **57**, Heft 3 (1943).
- Die Eiweiß-Stoffwechselstörungen des Plasmocytomkranken. *Frankf. Ztschr. f. Pathol.* **57**, H. 3, 367 (1943).
- Breu, Wilhelm*: Über neuro-endokrine Grundlagen bei der Lipoidnephrose. (II. Med. Univ. Klin., Wien.) *Wien. klin. Wschr.* **1940** **II**, 848—851.
- Brings, Ludwig*: Über die Wirkung von Pyramidon auf die Diurese von Thalamus- und Vierhügelkaninchen. (Pharm. Inst. Univ. Wien.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **162**, 515—520 (1931).
- u. *Hans Molitor*: Diuresebeeinflussung durch cuti-viscerale Reflexe. I. Mitt. Der Einfluß von Diathermie, Erwärmung und Abkühlung auf die Diurese. (Pharm. Inst. Univ. Wien.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **168**, 684—692 (1932).
- — Diuresebeeinflussung durch cuti-viscerale Reflexe. II. Mitt. Der Einfluß chemischer, elektrischer, mechanischer und aktinischer Hautreize auf die Diurese. (Pharm. Inst. Univ. Wien.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **168**, 684—692 (1932).
- Brock*: Über das Vorkommen des Abnutzungspigmentes in der Niere unter besonderer Berücksichtigung des Glomerulus. *Virchows Arch. path. Anat. u. Physiol.* **295**, H. 3 (1935).
- Brodin, P.*, u. *A. Grigaut*: Ein Fall von reiner Lipoidnephrose nach einer Nahrungsmittelvergiftung. (*Bull. Soc. med. Hop. Paris* **III** **52**, 1147—1148 (1936).
- Bröder*: Zur Frage der Pathogenese und Bedeutung der Albuminurie besonders bei den „einfachen Nephrosen“. *Inaug.-Diss. Düsseldorf* (1935).
- Brull*: Experimentelle Studien über die Uranschädigung der Niere. *Arch. int. Pharmacodynamie* **42** **I** (1932).
- Der Einfluß von Metallsalzen auf die Nieren. *Rev. belg. sci. med.* **6**, 675 (1934).
- Experimentelle Untersuchungen über den Mechanismus der Diuresestörungen und der sich dabei abspielenden Veränderungen des Blutes bei der Schädigung der Nieren durch Urannitrat. *Arch. mal. reins.* **9**, Nr. 1 (1935).
- Brulé et Jean Cottet*: Über die Diuresestörungen im Verlaufe der Gelbsucht. *Presse méd.* **1938** **II**, 1265—1268.
- Bua, Francesco*, e *Carlo Asinelli*: Untersuchungen über die Wirkung einzelner und kombinierter Mittel in ihrem antagonistischen Effekt auf die Diurese. (*Ist. di Clin. Med. Gen. Univ. Torino.*) *Arch. Sci. med.* **59**, 811—846 (1935).

- Buccianti, Ercole, e Paolo Levi*: Die Beziehungen, die zwischen arteriellem Blut und Diurese, die beim Normalen und beim Hypertoniker auftreten. II. Bei der Adrenalinprobe. (Clin. Med. Gen. Univ. Milano.) *Fisiol. e Med.* **4**, 108—119 (1933).
- — Über die Beziehungen zwischen arteriellem Blut und Diurese bei normalen und hypertensiven Individuen. II. Die Adrenalinprobe. (Clin. Med. Gen. Univ. Milano.) *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **7**, 1309, 1312 (1932).
- Bürger*: Über die Lipoidosen. *Neue dtsh. Klin. Ergänzungsbd.* **II** (1934).
- Über Fette und Lipide des Blutes. *Handb. d. allgem. Hämathol.* von *Hischfeld, Hittmair* **2**, 2. Hälfte. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg 1933.
- Der Cholesterinhaushalt beim Menschen. *Ergebn. inn. Med.* **34**, 583 (1928).
- Butenandt*: Fortschritte in der Biochemie der Steroide, insbesondere der Sexualhormone. Separatabdruck a. Veröffentl. d. Berl. Akad. f. ärztl. Fortb. Nr. **6**. Jena: Fischer 1940.
- Über den Stoffwechsel der Steroide und ihre Beziehungen zu cancerogenen Verbindungen. *Sonderdr. a. d. Schriftreihe d. Akad. f. ärztl. Fortbild.* Dresden **2**.
- Probleme der Biologie im Lichte chemischer Forschung. *Sonderdr. aus: Ber. d. dtsh. chem. Ges. H.* **12**.
- u. *Dannenbaum*: Über die Ausscheidung von Cholesterin im Harn. *Hoppe-Seylers Ztschr. f. Physiol. Chem.* *Sonderabdr. a. Bd.* **248**, H. 2 u. 3.
- u. *Suranyi*: Überführung von Steroidhormonen in Methyihomologe des Cyclopentanophenantrens. *Sonderabdr. a. Ber. d. dtsh. chem. Ges. H.* **5**, 597 (1942).
- Bykow, K., u. I. A. Alexejew-Berkmann*: Die Ausbildung bedingter Reflexe auf die Harnausscheidung. II. Mitt. Bedingte Reflexe bei der denervierten Niere. (Physiol. Abt. Inst. f. Exper. Med. Leningrad.) *Pflügers Arch.* **227**, 301—308 (1931).
- Calvi, D. B., George Dechert and Georg Herrmann*: Änderung der Plasmaeiweiße bei der Diurese. (Dep. of Biol. Chem. a. Med., Univ. of Texas, Galveston.) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **44**, 578—579 (1940).
- *Josef K., and H. A. Goldberg*: Die Behandlung des nephrotischen Syndroms. *Arch. of Pediatr.* **48**, 485—501 (1931).
- Campanacci, D., et V. de Fillippis*: Studien über die antidiabetischen Guanidinderivate. (II. Mitt. Synthalin und Wasserstoffwechsel.) (Istit. di Clin. Med. Univ. Parma.) *Fisiol. e Med.* **2**, 251—266 (1931).
- Capo, Rocco*: Mischform von Lipoidnephrose und Glomerulonephritis mit schwerer fettiger Degeneration der Leber. *Folia medica., Napoli* **17**, 471—494 (1931).
- Ceruti, G.*: Änderungen des Basen-Säuregleichgewichtes in Plasma und Harn bei der Novasuroldiurese. (Clin. Med. Gen. Univ., Torino.) *Minerva med. Torino* **1931 II**, 227—230.
- Chabanier, H., C. Lobo-Onell et E. Lélou*: Studien zur Wasser- und Salzdiurese. II. Wasserabsonderung und Theorien der Nierenabsonderung. Versuch einer Deutung der Wasserabsonderung.) *J. Physiol. et Path. gen.* **29**, 52—61 (1931).
- — Studien zur Wasserdiurese und Salzdiurese. Kritische Bemerkungen zur Nierensekretion und zur Sekretion im allgemeinen. *J. Physiol. et Path. gen.* **29**, 62—71 (1931).
- Cherry, J. H., G. S. Eadie and W. P. Frazer*: Untersuchungen zu Cushnys Theorie der Sulfädiurese. (Dep. of Physiol. a. Pharmacol. Duke Univ. School of Med. Durham.) *Amer. J. Physiol.* **102**, 370—374 (1932).
- Clausen, F.*: Über die Diurese der Herzkranken. I. *Med. Klin. Univ. München.* *Ergebn. inn. Med.* **43**, 764—839 (1932).
- Über die Diurese der Herzkranken. I. Tl.: „Vom Wesen der Salygandiurese.“ (I. Med. Univ. München.) *Z. exper. Med.* **83**, 231—280 (1932).
- Cloetta, M.*: Grundsätzliches zur Diuresetherapie. (Pharm. Inst. Univ. Zürich.) *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1101—1103.
- Colle, E.*: Über die durch hyper-, iso- und hypotonische NaCl-Lösung bedingte Diurese bei Tieren mit Nephritis durch Kaliumbichromat. (Istit. di Farmacol. Univ. Padova.) *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **7**, 878—880 (1932).
- Colombi, C., e M. Confalonieri*: Blutdruck und Nierensekretion. (Experimentelle und klinische Untersuchungen.) (Ist. di Clin. Med. Univ. Milano.) *Fol. cardiol. (Milano)* **1**, 5—34 (1940).
- Constam*: Über renale Glykosurie. *Ztschr. klin. Med.* **113**, H. 2 (1930).
- Coronini*: Zur Kenntnis der Frühveränderungen an toxisch geschädigten Nieren. *Wien. klin. Wschr.* **105**, 135 (1930).

- Costopanagiotis, Basilios* Cl: Über die diuretische Wirkung der Digitalis-Glykoside erster und einiger zweiter Ordnung an der isolierten Froschniere. (Pharm. Inst. Univ. Hamburg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **167**, 660—680 (1932).
- Cotti, L., e E. Ziliolo-Reggi*: Diurese und Nierenschwellung der Glykose. Untersuchungen über den Einfluß einiger quecksilberhaltiger Diuretica auf die Zuckerschwelle der Niere. (Ist. di Clin. Med. Gen. Univ. Parma.) Rass. Fisiopat. **9**, 705—712 (1937).
- Cowie, D. Murray, Katharine, M. Jarvis u. Moses Cooperstock*: Stoffwechseluntersuchungen bei Nephrose unter Berücksichtigung der Beziehung der Proteinzufuhr. Stickstoffretention, Ödem und Albuminurie. Amer. J. Dis. Children **40**, 465—483 (1930).
- Dannheisser, Fritz*: Nephroseversuche an Parabioseratten. Dtsch. Z. Chir. **232**, 688—691 (1931).
- D'Antona, Leonardo*: Mechanismus der Wirksamkeit quecksilberhaltiger Diuretica und Diabetes insipidus. (Istit. di Pat. Spec. Med. Univ. Siena.) Minerva med. Torino **1931 II**, 449—453.
- Mechanismus der Wirksamkeit quecksilberhaltiger Diuretica und Diabetes insipidus. Istit. di Pat. Spec. Med. Univ. Siena.) Minerva med. Torino **1931 II**, 449—453.
- Dautrebande, Lucien*: Einfluß längerer und wiederholter Einatmungen von Kohlensäureanhydrid auf den Kreislauf, die Zusammensetzung des Blutes und die Diurese. 12 réun. de l'accoc. des Physiol. Louvain, 25 à 27. IV. 1938; Ann. Physiol. **14**, 516—521 (1938).
- Debusmann, Max, u. Arthur Leinbrook*: Organanalysen bei sogenannter genuiner Lipidnephrose im Kindesalter. (Univ. Kinderklin. Bonn.) Klin. Wschr. **1939 I**, 740—742.
- Deleocardi, Stenio, e Paolo Figini*: Einfluß des Adrenalins auf den Wasserstoffwechsel auf die Verteilung des Kochsalzes im Blut. Untersuchungen am Menschen. (Clin. Med. Gen. Univ. Milano.) Fisiol. e Med. **4**, 77—95 (1933).
- Dennig, H., u. E. Krause*: Diurese durch rectale Anwendung von Novurit. (IV. Med. Univ. Klin. Robert-Koch-Krkhs. Berlin.) Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1865—1866.
- Detering*: Einfluß von Peptiden auf die Froschniere. Pflügers Arch. **214**, 744 (1926).
- Dick, W. Mark, Edna Warweg u. Marie Andersch*: Acacia bei der Behandlung der Nephrose. (Dep. of Pediatr. a. Med. State Univ. of Iowa, Iowa City.) J. amer. med. Assoc. **105**, 654—657 (1935).
- Diétrich*: Experimente zur Frage der fettigen Degeneration. Münch. med. Wschr. **1904**, Nr. 34.
- Experimente über Fettbildung. Verhandl. d. dtsh. Pathol. Ges. Meran **1905**.
- Über den Fettgehalt pathologisch veränderter Nieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Dresden **1907**.
- Zur Differentialdiagnose der Fettsubstanzen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Erlangen **1910**.
- Die Störungen des zellulären Fettstoffwechsels. Erg. Path. **1909**, 13. Jahrg.
- Dix, A. S., J. M. Rogoff and B. O. Barnes*: Diurese bei Hyperthyreoidismus. (Dep. of Physiol. Univ. of Chicago, Chicago.) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 616—618 (1935).
- Domini u. Rein*: Kommt Milchsäure als physiologisches Regulans im peripheren Kreislauf in Frage? Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. d. Menschen u. d. Tiere **246**, H. 4, 608—620 (1943).
- Donath, Ferdinand*: Über den Einfluß der Diuresearbeit auf das geschädigte Herz. (Klin. Beobachtungen, Herzstation Wien.) Wien. Wschr. **1932**, 427—430.
- Doré, G.-R., Breuil et Lafferre*: Über das Syndrom der Nephrose mit nephritischem Einschlag, welches sich bei einer Lymphogranulomatose der Leistendrüsen ohne Remission in 30 Monaten entwickelte. Bull. Soc. med. Hosp. Paris **III** s. 52, 1248—1253 (1936).
- Dragstedt, Car, and Seward E. Owen*: Der Mechanismus der Secretindiurese. (Dep. of Physiol. a. Pharmacol. Northwestern Univ. med. School Chacago.) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 565 (1931).
- and *Seward E. Owen*: Der Mechanismus der diuretischen Wirkung von Secretinpräparaten. (Dep. of Physiol. a. Pharmacol. Northwestern Univ. Med. School Chicago.) Amer. J. Physiol. **97**, 286—290 (1931).
- Dunn*: Unterschiede in der Nierenfunktion bei akuter und subakuter Nephritis. Brit. med. J. **1933**, Nr. 3792, 477.
- Nephrose oder Nephritis. J. of Pathol. **39**, 1 (1934).

- Dunn u. J. Schaw*: Nephrose oder Nephritis? Dep. of Path. Univ. a. Roy. Infirm, Glasgow.) J. of Pathol. **39**, 1—25 (1934).
- Dwight, Wilbur*: Der Glomerulus der Niere bei verschiedenen Formen von Nephrose. Sect on Path. Ant. Mayo Clin. Rochester.) Arch. of Path. **18**, 157—185 (1934).
- Die Glomerulusfunktion der Nieren bei verschiedenen Formen der Nephrose. Arch. of Pathol. **18** (1934).
- Ein Fall von Nephrose bei Adenocarcinom der Hypophyse. Arch. of Pathol. **18**, 157 (1934).
- Eagle, Edward*: Bedingte Hemmung der Wasserdiurese. (Dep. of Physiol. Johns Hopkins School of Med. Boston.) Amer. J. Physiol. **103**, 362—366 (1933).
- egger v. Blatten, Paul*: Subacute Phlebitis hepatica bei hepatorenalem Syndrom. Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, H. 3 (1942).
- Ehrich*: Die Nierenerkrankung bei *Bence-Jones*-Proteinämie. Ztschr. klin. Med. **396** (1932).
- Über Nephrosen mit besonderer Berücksichtigung des nephrotischen Einschlags. Virchows Arch. **287**, 333 (1933).
- Ehrich, Wilhelm*: Lipoidnephrose von ungewöhnlich langer Dauer. Arch. int. Med. **45**, 749—759.
- Über Nephrosen mit besonderer Berücksichtigung des nephrotischen Einschlags. Virchows Arch. **287**, 333—347 (1932).
- Ehrström, M. Ch.*: Über veränderte physikalische Eigenschaften der Plasmaproteine bei Nephrosen. (Med. Abt. Städt. Stengard Krkhs. Helsingfors.) Acta med. scand. Stockholm **90**, 427—444 (1936).
- Die Behandlung der Nephrose und des Ödems. (18 nord. Kongr. f. inn. Med. Helsingfors, Sitzg. v. 29. 6.—1. 7. 1937.) Acta med. scand. Stockh. Suppl.-Bd. **89**, 38—49 (1938).
- Ellenbeck*: Über die Nierenveränderungen bei *Bence-Jonesscher* Proteinurie. Münch. med. Wschr. **1937**, Nr. 46, 1804.
- Enesco, J., et Vl. Busila*: Diurese und Hydrämie bei Kranken mit toxischem oder gutartigem infektiösem Ikterus nach Wassergabe und nach intravenöser Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Bull. Acad. Méd. Roum **3**, 308—326 (1937).
- Engel, Karl, u. Tibor Epstein*: Die Quecksilberdiurese. (II. Med. Klinik Graf-Albert-Apponyi-Poliklinik, Budapest.) 187—261 u. 8 Abb.
- Enger, Linder u. Sarrre*: Die Wirkung quantitativ abgestufter Drosselung der Nierendurchblutung auf den Blutdruck. **104**, H. 1 (1938).
- u. *Sachs*: Vakuum-Sauerstoffbestimmung im Harn von Nierenkranken. **182**, H. 1 (1938).
- Eppinger*: Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes. Erg. inn. Med. **51**, 185 (1936).
- Eppinger, H.*: „Die seröse Entzündung.“ Wien: Springer 1935.
- Epstein*: Über die Nephrosen. J. exper. Med. **16**, 719 (1912).
- Über die Nephrosen. Amer. J. Med. Sci. **154**, 638 (1917).
- Über die Nephrosen. Amer. J. Med. **163**, 167 (1922).
- Erb, Karl H., u. Karl Thiel*: Experimentelle Untersuchungen über Beeinflussung von Organfunktionen durch die Paravertebralanästhesie. II. Mitt. Verhalten der Pyelographie. (Chir. Klin. u. Med. Polikl. Univ. Königsberg i. Pr.) Z. exper. Med. **86**, 736—749 (1938).
- Ercklentz, Willh., u. Kurt Wotzka*: Klinik und Therapie der Nephrosen. (Med. Abt. Städt. Krkhs. zu Allerheiligen, Breslau.) Ther. Gegenw. **76**, 529—533 (1935).
- Exchaquet, L.*: Ein Fall von Lipoidnephrose. Rev. méd. Suisse rom. **60**, 477—480 (1940).
- Fabre, Jacques, et Louis Dambrin*: Sympathicusentnervung der Niere: Die Diurese und ihre früheren Abänderungen; histologische Studie der entnervten Niere. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1138—1140 (1933).
- Fahr*: Die Speicherungsnephrosen. Klin. Wschr. **1941**, Nr. 35, 73/75.
- Die Funktionsbehinderung der Niere als hemmendes Moment bei der Entwicklung von Glomerulonephritis und maligner Nephrosklerose. Dtsch. Arch. klin. Med. **191**, H. 1 (1943).
- Über chronische Nephritis und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Virchows Arch. **195**.
- Über die Herkunft des Glykogens in der Diabetikerniere. Zbl. Path. **1911**, 21.
- Beiträge zur Nierenpathologie. Int. Kongr. f. Pathol.. Turin 1911.
- Können wir die Nierenerkrankungen nach ätiologischen Gesichtspunkten einteilen? Virchows Arch. **210**.

- Fahr*: Zur Frage der sogen. hyalintropfigen Zelldegeneration. Verh. d. dtsh. pathol. Ges. München 1914.
- Beiträge zur Diphtheriefrage. Virchows Arch. **221**.
- Über Nephrose. Dtsch. Arch. klin. Med. **125**.
- Zur Frage der Nephrose. Berl. klin. Wschr. **1918**, 42.
- Über Nierenveränderungen bei Eklampsie. Zbl. Gynäk. **1920**, Nr. 36.
- Zur Frage der Nephrose. Z. klin. Med. **134**, H. 5, 533 (1938).
- Die Nierenkrankheiten in: Hdb. spez. Anat. *Henke-Lubarsch*. Berlin: Springer 1925.
- Zur Frage der Nephrose. Z. klin. Med. **134**, H. 5 (1938).
- Fahr, Georg*: Was ist lipämische Nephrose? (Dep. of Med. Univ. of Minnesota a. Minneapolis Gen. Hosp., Minneapolis.) Amer. J. med. Sci. **194**, 449—463 (1937).
- *Th.*: Zur Frage der Nephrose. (Path. Inst. Univ. Hamburg.) Z. klin. Med. **134**, 553—562 (1938).
- Die Speicherungsnephrosen. Klin. Wschr. **1941**, Nr. 35, 873.
- Fankoni*: Die Sulfonamide in der Kinderheilkunde (mit Ausschluß der eitrigen Meningitis). Schw. med. Wschr. **1943**, Nr. 1, 680.
- Die Ernährung des gesunden und kranken Kindes im Kriege. Separ. Vol. **159**, Nr. 4/5, Okt./Nov., 1942, Schweiz.
- Zur Pathogenese und Therapie der Lipoidnephrose. Schweiz. med. Wschr. **1941**, Nr. 8, 184.
- Die klinische und therapeutische Bedeutung des Kochsalzes. Dtsch. med. Wschr. **1940**, Nr. 24 u. 25.
- Parkas, G. v.*: Studien über Nierenphysiologie. I. Mitt. Über Diurese und Blutbeschaffenheit. (Med. Klin. Univ. Breslau.) Pflügers Arch. **230**, 76—93 (1932).
- Studien über Nierenphysiologie. IV. Mitt.: Über die Ausscheidung fester Stoffe bei kleinen Diuresen. (Med. Univ. Klinik Breslau.) Z. klin. Med. **123**, 111—124 (1933).
- Studien über Nierenphysiologie. II. Mitt.: Über Kochsalzausscheidung und Molekular-diurese. (Med. Klin. Univ. Breslau.) Pflügers Arch. **230**, 509—525 (1932).
- u. *F. v. Borbély*: Nierenstudien. III.: Über die Wirkung der Wasserstoffionen auf die Quellung der Nierenzellen. (III. Med. Klin. Univ. Budapest.) Z. exper. Med. **70**, 720—724 (1931).
- Fauvert, René*: Über die Rolle mechanischer Faktoren bei den Diuresestörungen bei der Lebercirrhose. Paris méd. **1938** **1**, 436, 441 (1938).
- Piessinger, Noel, A. Gajdoset, E. Panayotopoulos*: Untersuchungen über die Diurese nach Wasserzufuhr. Amer. Med. **41**, 345—378 (1937).
- Fiorio, Catullo*: Vitamin B und Diurese. (Inst. d. spez. Med. Path. Univ. Turin.) Klin. Wschr. **1938** **II**, 1054—1056.
- Fischer, A.*: Der Ansatz von Eiweißkörpern im Cytoplasma. Naturwiss. **1942**, H. 44/45, 665.
- Fleischhacker*: Über die Plasmazellen und das Reticuloendoteliale System des Knochenmarks. Arch. klin. Med. **186**, 506.
- Über die Herkunft der Plasmaeiweißkörper. Wien. Arch. inn. Med. **34**, 96 (1940).
- Forst*: Zur Wirkung von gereinigtem Nikotin und von Cholin auf den Kreislauf. Arch. exper. Pathol. **201**, H. 3, 262—277 (1943).
- Fortunato, L. di*: Wirkung einiger Hormone auf die Diurese bei Normalen und Kranken mit postencephalitischem Parkinson. Zusammenfassende Mitteilung. (Istit. di Pat. Gen. Univ. Torino e Osp. Neuropsychiatr. Racconigi.) Ormoni **1**, 885—888 (1939).
- Wirkung einiger Hormone auf die Diurese bei Normalen und Kranken mit postencephalitischem Parkinson. Z. Mitt. (Istit. di Pat. Gen. Univ. Torino ed Osp. Neuropsychiatrie, Racconigi.) Ormoni **1**, 885—888 (1939).
- Fortunato, Ludi*: Die Wirkung des Insulins, des Thyreoidins und Parathyroideahormons auf die Diurese bei Normalen und beim encephalitischen Parkinson. Nevrassa **1**, 25 bis 66 (1940).
- Fortunato, Luigi*: Einige Betrachtungen über Nephrosen. Giorn. Accad. Med. Torino **93**, 236—239 (1930).
- Fraser, A. M.*: Die vermutete antidiuretische Wirkung des Pigmenthormons der Hypophyse. (Dep. of Med. McGill Univ. Clin. Roy. Victoria Hosp. Montreal.) J. of Pharm. **60**, 82—88 (1937).

- Fresen*: Lipoideiweißkristalle im interstitiellen Gewebe der Niere. *Virchows Arch.* **308**, H. 2 (1941).
- Die Bedeutung des Lymphgefäßsystems der menschlichen Niere. *Klin. Wschr.* Nr. 44/45 (1943).
- Friedrich-Freska*: Follikelhormon und kancerogene Wirksamkeit.
- Follikelhormon und kancerogene Wirksamkeit. Sonderabdr. aus „Geburtshilfe u. Frauenheilkunde“ H. 5. Leipzig: Thieme.
- Sexualhormone und Entstehung bösartiger Geschwülste. Sonderabdr. aus *Berichte über ges. Gynäk. u. Geburtsh.* **40**, H. 6. Berlin: Springer.
- Fuchs*: Die Speicherung von Glykogen in den Hauptstücken der Niere an Hand von Versuchen an *Salamandra maculosa*. Dissertation 1939.
- u. *Popper*: Blut- und Saftströmung in der Niere. *Erg. inn. Med.* **54**, 1 (1937).
- Fujimoto, Yoshiaki*: Über den Angriffspunkt des Pitiutrins auf die Diuresehemmung sowie auf die Kochsalzausschüttung. *Pharmacol. Ist. Med. Fac. Nagasaki.) Fol. pharmacol. jap.* **15**, H. 3, 19—26 (1933).
- Fux, Felix*: Harnwegetonus und Diurese. (*Urol. Abt. Allg. Poliklin. Wien.*) *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 229—231.
- Gaede*: Kritische Bemerkungen zur Theorie und Praxis der Sulfonamide. *Dtsch. med. Wschr.* **1943**, Nr. 43/44, 757.
- Galdi, Francesco, E. Cataldo Casano*: Zur Frage der Lipoidnephrose. *Riforma Med.* **1930 II**, 1859—1863.
- Gandellini, Aldo*: Das Schicksal des intravenös injizierten Kochsalzes bei Gesunden und bei Nephrotikern. I. *Med. Klin. Univ. Budapest.) Z. exper. Med.* **92**, 361—366 (1933).
- Gaunt, Robert, Hugh E. Potts and Eleanor Loomis*: Die Diurese nach Nebennierenexstirpation. Die Wirkungen von Rinderextrakten, Salz und Estron. (*Dep. of Biol. Washington Square Coll., New York Univ., New York.*) *Endocrinology* **23**, 216—222 (1938).
- Gedda, Luigie, Guiseppe Chiesa*: Über den Mechanismus der antidiuretischen Hypophysinwirkung. (*Clin. Med. Univ. Torino.*) *Endocrinologia* **7**, 256—270 (1932).
- Geipel*: Ein Fall von totaler Anurie. *Zbl. Gynäk.* **1914**, Nr. 14.
- Gerard u. Cordier*: Erklärungen der charakteristischen morphologischen Veränderungen an den Nieren bei der Lipoidnephrose. *Arch. int. med. exper.* **8**, 225 (1933).
- Beobachtungen über resorptive Vorgänge in offenen Nephronen. *C. r. soc. Biol. Paris* **65**, 199 (1933).
- Gerritzen, F.*: Spontane Diurese. *Acta med. scand. Stockholm* **85**, 154—168 (1935).
- Der 24-Stunden-Rhythmus in der Diurese. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 746—748.
- Giesemann*: Die helle Zelle in der Uterusschleimhaut. *Beitr. path. Anat.* **108**, H. 1 (1943).
- Gloor*: Beiträge aus dem Grenzgebiet der inneren Medizin und der Urologie. A. Die herdförmige, hämorrhagische Cystitis. B. Über die Anämie bei chronischer Coliinfektion der Harnwege. *Ztschr. urol. Chir.* **32**, H. 3 u. 4 (1931).
- Über das Vorkommen von pyelovenösem Reflex in pathologisch veränderten Nierenabschnitten. *Z. urol. Chir.* **28**, H. 6 (1929).
- Goetsch, E., and J. D. Lyttle*: Präcipitinstudien bei Nephrose und Nephritis. (*Dep. of Pediatr. Coll. of Physic. a. Surg. Columbia Univ., New York.*) *J. clin. Invest.* **19**, 9—24 (1940).
- and *E. B. Reeves*: Beobachtungen über die Art der Serumweißstoffe bei Nephrosen. (*Dep. of Dis. of Child. Coll. of Phys. a. Surg., Columbia Univ. a. Babies Hosp., New York.*) *J. clin. Invest.* **15**, 173—180 (1936).
- Goldberger, Jaques*: Die diuretische Wirkung von sulfathaltigen Mineralwässern. *Z. Urol.* **25**, 512—521 (1931).
- Goldring, William, u. Irving Graef*: Nephrose mit Urämie nach Transfusion mit unverträglichem Blut. Bericht über 7 Fälle, darunter 3 tödliche. (*Dep. of Med. of Path. New York Univ. Coll. of Med. a. III. Med. Div. a. Path. Laborat., Bellevue Hosp., New York.*) *Arch. int. Med.* **58**, 825—845 (1936).
- Gower, W. E., and J. van de Erve*: Eine anatomische und graphische Methode zur Registrierung der Diurese. (*Laborat. of Physiol. Med. Coll. of the State of South Carolina Charleston.*) *J. Labor. a. Clin. Med.* **19**, 81—84 (1933).

- Grussheim, K.:** Wasser und Kochsalzstoffwechsel beeinflussende Stoffe im Liquor bei Erkrankungen des hypophysären Systems. (I. Med. Klin. Charité, Berlin.) *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1257—1260.
- Gremels:** Einfluß des Eiweißes auf die Wirkung von Arzneimitteln. Aus: *Chemie und Physiologie des Eiweißes*. 30. Dresden: Steinkopff 1938.
- Grieshaber:** Über Beziehungen des Blutcholesterins zum Kohlehydratstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **126**, H. 4 (1934).
- Grigot:** Über den Kreislauf der Cholesterinämie. Paris 1913.
- Groäk, Béla:** Venöser Blutdruck und Diurese. (III. Med. Klin. Univ. Budapest.) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 407—409 (1935).
- Grollmann, Arthur, u. Will. T. R. Rarrison:** Die Wirkung von Nierenextrakten auf den erhöhten Blutdruck. *J. amer. med. Assoc.* **115**, Nr. 14, 1169 (1940).
- Gross:** Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen histologischen Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. *Beitr. path. Anat.* **51**.  
— Über den Zusammenhang zwischen Farbstoffausscheidung und vitaler Färbung der Nieren. *Verh. dtsh. path. Ges. München* 1914.  
— u. **Vorpahl:** Beitrag zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe. *Arch. exper. Path.* **76** (1914).
- Grosse-Brockhoff u. Schoedel:** Über die Änderungen der Erregbarkeit von Atem- und Kreislaufzentrum bei rascher Unterkühlung. *Pflügers Arch. Phys. d. Menschen u. d. Tiere* **246**, H. 5, 664—674 (1943).
- Gwainsbourg, E. M., R. C. Averbouch et W. A. Kostanian:** Einfluß des Nervensystems auf Nephritis, akute, subakute und chronische Nephrosen. (Sec. de Physiol. Path. Inst. d. Med. Exper. et II. Hop. Clin. Moscou.) *Bull. Biol. et Med. exper. URSS* **1**, 385—386 (1936).
- Gukelberger u. Bellac:** Die Bestimmung des Glomerulusfiltrates und der tubulären Wasserrückresorption beim Kaninchen. *Z. exper. Med.* **111**, 405—410 (1942).
- Gutzeit:** Icterus catarrhalis und Hepatitis contagiosa (epidemica). Ein klinisch-epidemiologischer Vergleich mit Ausblicken auf die Kriegs- und Feldnephritis. *Z. klin. Med.* **142**, H. 2 u. 3 (1943).
- Hahn:** Änderungen im Glykogenhaushalt des Herzens als Zeichen kumulativer Digitaliswirkung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **194**, H. 1 (1939).  
— Zur Methodik des Nachweises der zentralanaleptischen Blutdrucksteigerung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **198**, H. 4/5 (1941).  
— Vergleichende Untersuchungen über die Krampf- und Blutdruckwirkung einiger Analeptica an dekapierten Katzen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **198**, H. 4/5 (1941).  
— Unterschiedliche Wirkung von Coramin und Cardiazol auf die Körpertemperatur des Kaninchens. *Klin. Wschr.* **1942**, Nr. 20, 460—461.  
— Vergleichende Untersuchungen über die Krampf- und Blutdruckwirkung verschiedener Analeptica. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **198**, H. 4/5 (1941).  
— Strophanthinempfindlichkeit bei Blutkalkveränderungen (insbesondere durch A.T. 10). *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **190**, H. 6 (1938).  
— Digitaliskumulation und Herzleistung. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **192**, H. 4/5 (1938).
- Hahn u. Antweiler:** Zur Frage der Eignung von Fischen zur Prüfung analeptischer Wirkstoffe. *Z. exper. Med.* **111**, H. 3, 365—369 (1942).
- Halbertsma, Tj.:** Über chronische Lipoidnephrose beim Kinde. (St. Elisabeths of Groote Gasth., Haarlem.) *Mscr. Kindergeneesk.* **10**, 1—16 u. franz. Zusammenfassung **16** (1940). (Holländisch.)
- Handovsky, H., et Adli Saaman:** Einfluß von Hypophysenhinterlappenextrakten auf die Nierendurchblutung und die Diurese bei normalen und narkotisierten Hunden. (Inst. J.-F. Heymanns de Pharmacodyn. et de Therapie, Univ. Gand.) *C. r. Soc. Biol. Paris* **122**, 122—125 (1936).
- Hartmann:** Über das Verhalten der Blutlipide unmittelbar nach Fettzufuhr bei normalen und zuckerkranken Menschen mit und ohne Anwendung von Insulin. *Inaug.-Diss.* 1923.  
— **Nelson u. Perley:** Akazienextrakte in der Behandlung von nephrotischem Ödem. *J. amer. med. Assoc.* **416**, 106 (1936).  
— — — Der Gebrauch von Akazienextrakten bei der Behandlung von Ödemkrankheiten. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 251 (1933).

- Hatafuki, Juzo*: Gewebsquellung bei Nephrose. *Tohoku J. exper. Med.* **21**, 77—93 (1939).  
— u. *Seiichi Takahashi*: Einfluß von Thyroxin auf die Harnabsonderungen. (Studien über Flüssigkeitsaustausch. XVII.) (*Med. Klin. Univ. Sendai*.) *Tohoku J. exper. Med.* **21**, 102—106 (1933).
- Haurowitz*: Einteilung der Eiweißkörper auf Grund ihrer molekularen Form und ihrer Löslichkeit. *Kolloid-Z.* **1936**, 74, 208.
- Havemann*: Experimentelle Untersuchungen über die Speicherung kolloider Substanzen in den Harnkanälchen-Epithelien bei *Salamandra maculosa*. *Z. exper. Med.* **108**, H. 5 (1941).
- Hawes, R. B.*, u. *E. C. Cardy*: Beobachtungen über die Ätiologie nephrotischer Syndrome und die Wirkung des Alkalis dabei. *Quart. J. Med. N. s.* **4**, 1—21 (1935).
- Hegglin* u. *Holzmann*: Elektrokardiographische Befunde beim Parangliom der Nebenniere. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, H. 6 (1937).
- Heim*: Über die Entstehung und Bedeutung der hyalinen Tropfen in den Hauptstücken der Niere auf Grund von Experimenten an *Salamandra maculosa*. *Virchows Arch.* **301**, H. 1/2 (1938).
- Heineke*: Die Veränderungen der menschlichen Niere nach Sublimatvergiftung mit besonderer Berücksichtigung der Regeneration des Epithels. *Beitr. path. Anat.* **45**.  
— Über Beziehungen des renalen Ödems zur Arteriosklerose. *Virchows Arch.* **196**.
- Heller, Hans*, u. *F. H. Smirk*: Studien über die Abhängigkeit der Diurese von Darmresorption und Wassergehalt der Gewebe. V. Mitt.: Der Einfluß operativer Eingriffe auf Darmresorption und Diurese. (*Pharmacol. Inst. Univ. Wien u. Med. Unit. Univ. Col. Hosp. London*.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **169**, 298—312 (1933).  
— Untersuchungen über die Wasseraufnahme aus dem Darm und den Wassergehalt der Gewebe in Beziehung zur Diurese. III. u. IV. (*Univ. Coll. Hosp. Med. School, London*.) *J. of Physiol.* **76**, 283—302 (1932).  
— Studien über Aufnahme von Nahrungswasser und Gewebswasser unter Berücksichtigung der Diurese. I. u. II. (*Pharmacol. Inst. Univ. Wien*.) *J. of Physiol.* **76**, 1—38 (1932).
- Helmholz, Henry F.*, and *Jesse L. Bollmann*: Die intravenöse Rohrzuckerlösungszufuhr als ein Mittel, um eine starke Diurese hervorzurufen. (*Mayo Clin. Rochester*.) *J. Labor. a. clin. Med.* **25**, 1180—1187 (1940).
- Heni*: Der nephrotische Symptomenkomplex, eine klinische und experimentelle Studie. 1942, unveröffentlicht.
- Herr, D. Antoni, Vittorio, Emanio Pisa*: *Klin. Med. ital. N. s.* **64**, 225—248 (1933).
- Herbig*: Ist das Nicotin ein Gefäßgift? Ein Beitrag zur Pharmakologie des Nicotins unter besonderer Berücksichtigung der Wechselwirkung von Nicotin und Nebennierenfunktion auf die Gefäßphysiologie. *Dtsch. Z. Chir.* **257**, H. 8—12, 467—488 (1942).
- Herre, Eckart*: Die diuretische Wirkung der in Naturheilkunde und Volksmedizin angewandten harntreibenden Mittel. (*Pharmacol. Inst. Univ. Gießen*.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **184**, 710—715 (1937).
- Herrmann, George, Georg M. Decherd jr., Peter S. Erhard, Clarence C. Pearson, R. C. Douglas* and *Elise Roberts*: Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Diurese unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung einiger neuerer Diuretica. (*Negro. Med. Serv. of Texas, Galveston*.) *J. Labor. a. clin. Med.* **22**, 767—779 (1937).  
— *C. T. Stone, Edward H. Schwab, W. W. Bondurant, Margaret R. Cate* and *Anna Herrmann*: Die Diurese bei Kranken mit Stauung bei Herzschwäche. (*John Sealy Hosp. a. Dep. of Med. Univ. of Texas, Galveston*.) *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1647—1652 (1932).  
— *E. H. Schwab, C. T. Stone, W. L. Marr, Margret E. Cate* and *Odelia B. Hallauer*: Der Vorteil abwechselnder Behandlung mit Diureticis aus der Gruppe der Purine und der Schwermetalle bei cardialen Ödemen. (*Edward Pandall Laborat. of Clin. Research, Dep. of Med., Univ. of Texas Med. School a. Diuresis Study II, John Sealy Hosp. Galveston*.) *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 902—915 (1933).
- Herzheimer*: Über „Fettinfiltration“ und „Degeneration“. *Erg. Path.* **1914**.  
— Über die sog. hyaline Degeneration der Glomerulonephritis der Niere. *Beitr. path. Anat.* **45**.
- Heubner, Otto*: Über chronische Nephrose im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **77**.  
— Bemerkungen zur Scharlach- und Diphtherieniere. *Münch. med. Wschr.* **1903**, 4.

- Heubner u. Hückel*: Einige Befunde bei oxalvergifteten Hunden. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, H. 6 (1935).
- Hewitt*: Die Zusammensetzung des Serums. Biochemic. J. **30**, 229 (1936).
- Hildebrandt*: Der Gaswechsel bei Überhitzung (Kurzwellen, Fango, Solluxlampe) sowie beim künstlichen „Fieber“. (Wärmestisch u. Pyrufer.) Arch. exper. Path. **201**, H. 3, 278—296 (1943).
- Die diuretische Wirkung der in Naturheilkunde und Volksmedizin angewandten harn-treibenden Mittel. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1266—1268.
- Hirsch*: Experimentelle und anatomische Untersuchungen an der Nierenzelle. Verhandl. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1910.
- Hirsch Hermann*: Kochsalz und Diurese. (Physiol.-Chem. Inst. Univ. Basel.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160**, 220—237 (1931).
- Hirsch u. Maschke*: Experimentelle Untersuchungen über Nephritis. Berl. klin. Wschr. **1912**, Nr. 4.
- Höber*: Neuere Versuche zur Physiologie der Harnbildung. Klin. Wschr. **1927**, Nr. 15.
- Über die sekretorische Konzentrierungsarbeit der Niere und ihren Mechanismus. Klin. Wschr. **1929 I**, Nr. 1.
- Hoegh, Kaj-Ove*: Ein eigentümlicher Fall von Nephrose. (Med. Afd. Kommunehosp., Aarhus.) Nord. Med. (Stockh.) **1940**, 169—174 u. engl. Zusammenfassung 184. (Dänisch.)
- Hotz*: Enterogene Tetanie. Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, H. 3 u. 4 (1941).
- Hoesslin, H. v.*: Über die Beziehungen der Leber zum Wasserstoffwechsel. (Campolon-wirkung bei tubulärer Nephrose mit innersekretorischen Störungen.) Städt. Oskar-Ziethen-Krkhs., Berlin-Lichtenberg. Schw. med. Wschr. **1939 II**, 1265—1268.
- Hotz u. Deucher*: Röntgenologische Dünndarmbefunde bei Sprue. Schw. med. Wschr. **1941**, Nr. 24, 748.
- u. *Zollinger*: Symptomatische Sprue infolge Chylangiom des Mesenteriums. Z. klin. Med. **140**, H. 4—6 (1942).
- u. *Lüthy*: Funikuläre Spinalerkrankung bei einheimischer Sprue. Mitteilungen eines Falles mit pathologisch-anatomischem Befund. Helv. med. Acta **6**, H. 4 (1939).
- Honorato, B.*: Diurese auf Nierenextrakte. (Laborat. de Chim. Physiol. Fac. de Méd. Santiago.) C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 113—114 (1931).
- Howwink*: Elastizität, Plastizität und Struktur der Materie. Dresden: Steinkopff 1938.
- Howland u. Hawkins*: Reserveproteine und Cytoplasmaproteine. J. biol. chem. Am. **123**, 99 (1938).
- Hückel*: Experimentelles zur Pathologie des Nierenkörperchens. Aus: Beitr. path. Anat. **87**, H. 1/2 (1931). Jena: Fischer.
- Zur Frage der Hypertonie. Med. Klin. **1939**, Nr. 2.
- Überraschend zum Tode führende diffuse Glomerulonephritis. (Zugleich ein Beitrag zur Frage der Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis.) Aus: Beitr. path. Anat. **100**, H. 3 (1938). Jena: Fischer.
- Beiträge zur malignen Nephrosklerose. Virchows Arch. **276**, H. 2 (1930).
- Über eine seltene Form von frischester Glomerulonephritis. Virchows Arch. **268**, H. 2 (1928).
- Eigenartige Glomerulusveränderungen bei benigner Nephrosklerose. Aus: Verh. dtsh. path. Ges. Jena: Fischer 1939.
- Experimentelle Glomerulonephritis. Aus: Beitr. path. Anat. **84** (1930). Jena: Fischer.
- Begriff und Wesen der Nephrose. Med. Klin. **1939**, Nr. 30.
- Die Glomerulonephritis im Tierversuch und ihre Beziehungen zur Glomerulonephritis des Menschen. Med. Klin. **1935**, Nr. 8.
- Beitrag zu den Veränderungen im Beginn der diffusen Glomerulonephritis. Virchows Arch. **271**, H. 1 (1929).
- Perakut verlaufende Glomerulonephritiden. Dtsch. med. Wschr. **1938**, Nr. 7, 217.
- Zur Frage der Hypertonie. Med. Klin. **1939**, Nr. 2.
- u. *Wenzel*: Über sklerotische Organveränderungen insonderheit der Arterien. IV. Mitt.: Über die Wirkung des bestrahlten Ergosterins auf die Nierengefäße von Kaninchen. Arch. exp. Path. **141**, H. 5/6.
- Huzella*: Die zwischenzellige Organisation. Jena: Fischer 1941.

- Ingramm, W. R., and R. W. Barris:* Diurese bei direkter Reizung der Hypophyse. (Inst. of Neurol. Northwestern Univ. Med. School, Chicago.) *Endocrinol.* **19**, 432—440 (1935).
- Iversen, Poul, u. Tage Bjerling:* Die Wirkungen des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Wasserausscheidung durch die Niere. (Abt. VII. Städt. Krkhs. Kopenhagen.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **175**, 681—688 (1934).
- Jagic:* Zur Klinik und Therapie der Hochdruckkrankheit.
- Jamaguchi, Tomotaka:* *Tohoku J. Exper. Med.* **16**, 361—365 (1930).
- Jonata, R.:* Die Wirkung der Röntgenbestrahlung der Schläfenregion auf Diurese und Glykosurie. (Istit. di Radiol. e. Terapia Fisina e di Pat. Spéc. Med. Univ. e Osp. Magg., Parma.) *Anm. Radiol. e. Fismed.* **8**, 633—650 (1934).
- Jürgens:* Die Eiweißkörper des Blutplasmas, 41. Dresden: Steinkopff 1938.
- Kantorowitz, A. R., u. Paul Klemperer:* Über Lipoidnephrosen. *Virchows Arch.* **280**, 545—564 (1931).
- — Über Lipoidnephrose. *Virchows Arch.* **280**, 554 (1931).
- Kartagener:* Kasuistischer Beitrag zur Frage der extrarenalen Azotämie. *Klin. Wschr.* **1933**, Nr. 26, 1028/29.
- u. *Fischer:* Untersuchungen über den Lipoid- und Calcium-Stoffwechsel in einem Fall von *Schüller-Christiascher* Krankheit. *Z. klin. Med.* **119**, H. 3/4 (1932).
- Katsura, Shigehiro, Yosizumi Zyunpei, Nanba Kōiti u. Rokuro Kobayasi:* Beitrag zur Kenntnis der Genese der Hyperlipoidämie bei der Nephrose. (Med. Klin. Univ. Sendai.) *Tohoku J. exper. Med.* **34**, 345—356 (1938).
- Kaufheil, Leo, u. Ernst Neubauer:* Über Natriumdehydrocholatriurese. (I. Med. Klin. Univ. Wien.) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **166**, 675—692 (1932).
- Kaufmann:* Die Sublimatintoxikation. Breslau: Köbner 1888.
- Neuer Beitrag zur Sublimatintoxikation nebst Bemerkungen über die Sublimatnieren. *Virchows Arch.* **117**.
- Lehrbuch spez. path. Anat. Berlin 1911.
- Kawamura:* Die Cholesterinverfettung. Jena: Fischer 1911.
- Keckeis, H.:* Über den Wert des *Kaufmannschen* Diureseversuches für die Herzfunktionsprüfung in der operativen Gynäkologie. (Frauenklin. Staatl. Krankenstift u. Forschungsinst. Zwickau i. S.) *Zbl. Gynäk.* **1932**, 1217—1221.
- Keilhack:* Eiweißbild des Blutplasmas und Knochenmarks im normalen Organismus. *Arch. exper. Path.* **180**, 440 (1936).
- Über das Eiweiß im normalen und pathologisch veränderten Knochenmark des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 57 (1938).
- Über die Störungen des Eiweißstoffwechsels beim multiplen Myelom und bei der Plasmazellenleukämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **191**, H. 1 (1943).
- Über Beziehungen der Wasser-, Anionen- und Kationenausscheidung zur Glykosurie beim Diabetes mellitus. *Z. exper. Med.* **89**, H. 1 u. 2 (1933).
- Keith, M. Normann and Melvin W. Binger:* Die diuretische Wirkung der Kaliumsalze. (Div. of Med. Mayo Clin. Rochester.) (*J. amer. med. Assoc.* **105**, 1584—1591 (1935).
- Keller, A.:* Diureseuren mit Mineralwässern und enthärtetem Wasser. *Schw. Ges. Baln.* **33**, 15—19 (1938).
- Kellum, E., Le Roy:* Die diuretische Wirkung der Digitalis. (Div. of Med. Mayo Clin. Rochester.) *Amer. Heart J.* **7**, 342—359 (1932).
- Kerpel-Fronius:* Die pathologische Physiologie toxischer Zustände im Säuglingsalter. *Erg. inn. Med.* **62**, 919 (1942).
- — u. *Audarii:* Das Chlormangelsyndrom. *Erg. inn. Med.* **51**, 623 (1936).
- — and *Allan M. Butler:* Salz- und Wasserabgabe bei Diuretindiurese und deren Beziehung zur RN- und Elektrolytkonzentration im Serum. (Dep. of pediatr., Harvard. Med. School, Boston.) *J. of exper. Med.* **61**, 157—172 (1933).
- Kerridge:* Proteinurie bei chronischer Nephritis. *Lancet* **1934 I**, 675.
- Kiese:* Chemotherapie mit antibakteriellen Stoffen aus niederen Pilzen und Bakterien. *Klin. Wschr.* **1943**, Nr. 32/33, 505.
- Kisch, Franz:* Wassermobilisierung mittels Novurit-Suppositorien. (I. Med. Klin. Univ. Wien.) *Med. Klin.* **1936 I**, 742—743.
- Zur Frage der Wismut-Diurese. (I. Med. Univ.-Klin. Wien.) *Z. klin. Med.* **126**, 197—201 (1933).

- Kleier*: Experimentelle Untersuchungen über den Abbau der hyalinen Tropfen nach Eiweißspeicherung in der Niere von *Salamandra maculosa*. Beitr. path. Anat. **103**, H. 3 (1939).
- Klenk*: Beiträge zur Chemie der Lipoidosen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. Sonderabdr. aus Bd. **267**, H. 3.
- Über die Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typ *Tay-Sachs*. Sonderabdr. aus: Ber. d. dtsh. Chem. Ges. **1942**, H. 12, 1632.
- Über die Ganglioside, eine neue Gruppe von zuckerhaltigen Gehirnlipoiden. Sonderabdr. aus Bd. **273**, H. 1 u. 2 (1942).
- Klenk u. Rennkamp*: Der Zucker im Cerebrosid der Milz bei der *Gaucher*-Krankheit. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. Sonderabdr. aus Bd. **272**, H. 5 u. 6.
- — Über die Ganglioside und Cerebroside der Rindermilz. Sonderabdr. aus Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **273**, H. 6.
- Kliesiecki, A., Mary Pickford, P. R. R. Rothschild and E. B. Verney*: Resorption und Absorption von Wasser beim Säugetier. Tl. II: Faktoren, welche die Antwort der Wassereinfuhr beeinflussen. (Dep. of Pharmacol. Univ. Coll. London.) Proc. roy. Soc. Lond. **112**, 521—547 (1933).
- Klinke*: Nephrose und Tetanie. J. Kinderheilk. **123** (1929).
- Knauer*: Die Nephrose im Spiegel neuerer Befunde. Med. Wschr. **1928**, Nr. 35.
- Neue Befunde bei Lipoidnephrose. Klin. Wschr. **1928**, Nr. 21, 987, 988.
- Ist die Nephrose eine Nierenerkrankung? Med. Klin. **1927**, Nr. 25.
- Ergebnisse der Lipoidstoffwechselforschung mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse im Kindesalter. Habilitationsarbeit. Berlin: Karger 1928.
- Lipoid- und Fettstoffwechselstudien während der Mst. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **176**, H. 3, 4, 5 (1928).
- Lipoidstoffwechsel im Kindesalter. Klin. Wschr. **1929**, Nr. 38, 1745/48.
- Zur Differentialdiagnose nephrotischer und kardialer Ödeme im Kindesalter. Fortschr. Med. **1929**, Nr. 17.
- Fortschritte in der Diagnose und Therapie der Nierenkrankheiten im Kindesalter. Kinderärztl. Praxis **1930**, H. 9/10. Thieme.
- Koch, F.*: Die Amyloidose. Münch. med. Wschr. **1937**, Nr. 11, 401.
- Vergleichende klinische und pathologische anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Krankheitsforsch. **4**, 171 (1927).
- Das Problem der Lipoidnephrose. Klin. Wschr. **1926**, 5, 441.
- Die Amyloidose. Münch. med. Wschr. **1937**, Nr. 11, 401.
- Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Tl. I. Krankheitsforsch. **4**, 171 (1927).
- Das Problem der Lipoidnephrosen. Klin. Wschr. **1926**, 5, 441.
- Kodejszko, Eugeniusz*: Einfluß der Apfel- und Wasserdiät auf dem Wasser-Chlor-Stickstoff- und Eiweißhaushalt und das Säure-Basengleichgewicht bei Nephrosen. Entzündungen und Sklerose der Nieren. (II. klin. chorob. wewn. uniw. Warszawa.) Polskie Arch. Med. wewn **17**, 296—357 (1939). (Polnisch.)
- Korányi, András*: Plasmaeiweißkörper und Albuminurie. Aus: „Die Eiweißkörper des Blutplasmas.“ Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1938, 342.
- Koranyi u. Szenes*: Über die Kallikreinausscheidung bei Nierenkrankheiten. Z. exper. Med. **111**, H. 3, 378—384 (1942).
- Krylow*: Experimentelle Glomerulonephrose und Glomerulonephritis bei Fröschen. Beitr. path. Anat. **94**, 126 (1934).
- Experimentelle Glomerulonephrose und Glomerulonephritis bei Fröschen. (Path. Inst. Univ. Sofia.) Beitr. path. Anat. **94**, 126—143 (1934).
- Kuczynski*: Amyloid und Kaseinfütterung. Virchows Arch. **239**, 185 (1922).
- Kühner, Ludwig*: Hydronephrose unter dem Bilde des Diabetes insipidus. (Univ. Kinderklin. Heidelberg.) Kinderärztl. Praxis **10**, 486—488 (1939).
- Kuschinsky u. Langecker*: Der Einfluß der intravenösen Infusion auf die Grunddiurese des Hundes.
- — Die Filtration der Niere des Hundes unter verschiedenen Belastungen.
- — Über den Einfluß des Atropins auf die Nierenfunktion des Hundes.
- — Einfluß des Atropins auf Wasser- und Chloridausscheidung der Ratte.

- Kuschinsky u. Langecker*: Die Wirkung von Testosteron auf Wasser- und Chloridausscheidung bei Ratte und Hund. Arbeiten *Kuschinsky u. Langecker* im Druck: Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie.
- — Über die Beteiligung der Tubulussekretion an der Harnbildung. Dtsch. med. Wschr. **1943**, 39/40, 695.
- Kushny*: Die Absonderung des Harns. Jena: Fischer 1926.
- Kuszynski*: Die pathologisch-anatomische Beteiligung der Niere bei schweren Fällen von Influenza. Dtsch. Arch. klin. Med. **128**.
- Kylin*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig: Steinkopff 1938.
- Kylin, Askil*: Über das Verhalten des kolloidosmotischen Drucks des Blutserums während der Behandlung zweier Fälle mit nephrotischem Ödem. Z. klin. Med. **114**, 309—314 (1930).
- Zur Frage der Pathogenese des Nephroseödems. Acta med. scand. Stockholm **80**, 403—418 (1933); Naunyn-Schmiedebergs Arch. **168**, 121—138 (1932).
- Ein Nephrosefall mit niedrigem kolloidosmotischem Druck und ohne Ödem. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 581—586 (1933).
- Studien über den kolloidosmotischen (onkotischen) Druck. XXII. Mitt.: Über die Schwankungen des kolloidosmotischen Druckes im Blute nach größerer Wasserzufuhr. (Inn. Abt. Allg. Krankhs. Jönköping.) (Z. exper. Med. **83**, 595—602 (1932).
- Laas*: Glykogen in gewundenen Hauptstückteilen. Zbl. Path. **60**, 369 (1934).
- Die hyalinen Tropfen in der Niere. Virchows Arch. **286**, 426 (1932).
- Lambert*: Über resorptive Vorgänge in offenen Nephronen: hyalintropfige Entartung und Speicherung in den Tubulusepithelien der Niere. C. r. soc. Biol. Paris **114**, 1370 (1933).
- Landau*: Sonderabdr. a. d. Ber. d. Naturforsch. Ges. z. Freiburg i. Br. **20** (1913).
- Zur Morphologie der Sekretion und Resorption in den Nieren. Dtsch. Arch. klin. Med. **115**.
- Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Sonderabdr. a. d. Ber.
- Landis*: Erwägungen bei einer Therapie von Nephrose mit Akazienextrakten. J. amer. Ass. **109**, 2030 (1937).
- Landis, Eugene M.*: Beobachtungen über die Gummi-arabicum-Therapie bei der Nephrose. (Dep. of Med. a. Pharm. Univ. of Pennsylvania School of Med., Philadelphia.) J. amer. med. Assoc. **109**, 2030—2034 (1937).
- Landsberg*: Behandlung von Lebererkrankungen. Kongr. internat. insuff. hepaticque in Vichy **2**, 108 (1937): Über Polypeptidtoxie.
- Landsteiner u. M. W. Chose*: Über künstliche Antikörperbildung. J. exper. Med. **66**, 339 (1937).
- Lang, K.*: Die chemische Zusammensetzung der Urineiweißkörper bei Albuminurien. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **171**, H. 1 (1933).
- Über die Zusammensetzung des Globins bei gesunden und anämischen Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **174**, H. 1 u. 2 (1933).
- Die chemische Zusammensetzung der Serumeiweißkörper bei einem Falle von *Bence-Jones*-Albuminurie. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, H. 3 (1935).
- Eine Mikromethode zur Bestimmung des Histidins. Ztschr. phys. Chem. **222**, 3 (1933).
- Bausteinanalyse des Blutserums. Arch. exp. Path. **145**, 88 (1929); **148**, 22 (1930).
- Über die Möglichkeit eines individuellen chemischen Aufbaues der Bluteiweißkörper. Arch. exper. Path. **148**, 22.
- Über die Möglichkeit eines individuellen chemischen Aufbaues der Bluteiweißkörper. Arch. exper. Path. **145**, 88.
- u. *A. Brawn*: Weitere Untersuchungen über den individuellen chemischen Aufbau der menschlichen Serumeiweißkörper. Arch. exper. Path. **167**, 708.
- u. *Schwiegk*: Die Serumkonserven. Dtsch. Militärarzt **6**, 561 (1941); **7**, 379 (1942).
- Langeron, L. M. Paget, et J. Ledieu*: Hormone, Blutzusammensetzung, Diurese, Niereninsuffizienz. (Clin. Med. et Laborat. de Chim. Biol. Univ. Lill.) Presse méd. **1934** **1**, 17—19.
- Lauer, K.*: Untersuchungen über die antidiuretische Wirkung der Wildunger Helenenquelle und deren künstliche Ersatzproduktion bei gesunder und geschädigter Niere. (Med. Univ.-Klin. Frankfurt/M.) Münch. med. Wschr. **1931** **II**, 1943—1945.
- Lehnberg*: Über die Frühveränderungen der hypochlorämischen Nephrose. Beitr. path. Anat. **105**, H. 3. Jena: Fischer 1941.

- Leiter:** Über Nephrose. (Lasker Fond. F. Med. Rec. a. Dep. of Med. Univ. of Chicago.) Chic. Med. **10**, 135 (1931).  
 — Nephrose. *Medicine* **10**, 135—242 (1931).
- Leone, Gustavo:** Die physikalisch-chemischen Substanzen von Harn und Blut sowie die Alkalireserve bei Fällen von experimenteller Uranacetatnephrose. *Rass. Ter. e. Pat. clin.* **4**, 336—350 (1932).
- Lepeschkin:** *Colloidchemie des Protoplasmas.* Dresden: Steinkopff 1938.
- Lesage, Albert:** Einige Betrachtungen über die Entwicklung und die Behandlung der Lipoidnephrose. *Univ. Méd. Canada* **62**, 775—783 (1933).
- Lesne, E., R. Hazard, Y. B. Boquien et R. Lardé:** Ähnlichkeit zwischen dem Verhalten der normalen oder gesteigerten Ausscheidung von Wasser und von intrapleural eingeführtem Phenolphthalein. *C. r. Soc. Biol. Paris* **III**, 377—380 (1932).
- Levi, Paolo, e Ercole Buccianti:** Die Beziehungen zwischen arteriellem Blut und Diurese, die beim Normalen und beim Hypertoniker auftreten. J. Bei der Wasserprobe. (*Clin. Med. Gen. Univ. Milano.*) *Fisiol. e Med.* **4**, 96—107 (1933).  
 — — Über die Beziehungen zwischen arteriellem Blut und Diurese bei normalen und hypertensiven Individuen. I. Die Wasserbelastung. (*Clin. Med. Gen. Univ. Milano.*) *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **7**, 1305—1308 (1932).
- Lévy-Solal, E. Albert Coen et G. Lauret:** Der Einfluß der Gravidität auf die Diurese bei den Kaninchen. Wirkung von Hinterlappenextrakten. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 294—296 (1935).
- Liang:** Über die Harnbildung in der Froschniere. *Pflügers Arch.* **222** (1929).
- Lichtenstein, L. U., Emanuel u. Z. Epstein:** Die Blutlipide bei Nephrose, chronischer Nephritis mit Ödem. *Arch. int. Med.* **47**, 122—127 (1931).
- Lichtwitz:** Über die Konzentrationsarbeit der Niere. *Arch. exper. Path.* **65**, 128.  
 — Die Nierenkrankheit. Berlin: Springer 1934.
- Lichtwitz, L.:** Nierenerkrankungen. In: *Handb. norm. u. path. Physiol.* 510. Berlin: Springer 1929.
- Lindemann, W.:** Zur Lehre von den Funktionen der Nieren. *Erg. Physiol.* **1914**, 618.  
 — Über die Ausschaltung der Nierenglomeruli. *Z. Biol.* **42**, 161.  
 — Über die Resorption in der Niere. *Beitr. path. Anat.* **37**.
- Linder u. Sarre:** Dekapsulation und Durchblutung der Sublimatniere. *Z. urol. Gynäk.* **45**, H. 1 (1939).
- Liu, Shih-Hao, and I. Chu Hsien:** Eine optimale Diät zur Förderung des Stickstoffansatzes bei Nephrose. (Dep. of Med. Peiping Med. Coll. Peiping.) *J. clin. Invest.* **14**, 293—303 (1935).  
 — and *H. J. Shu:* Optimale Diät zur Verbesserung des Stickstoffansatzes bei Nephrose. *Proc. Soc. exper. Biol.* **30**, 986—988 (1933).
- Löffler:** Nierenkrankheiten und Klima. *Verh. d. klimat. Tagung in Davos 1925, Sonderabdr.*  
 — Zur Therapie des Ödems. *Helvet. med. Acta* **3**, H. 4 (1936).
- Löhlein, M.:** Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. *Virchows Arch.* **180**.  
 — Über die bei pathologisch veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz. *Verh. dtsh. path. Ges. Breslau* 1904.  
 — Über Nephritis nach dem heutigen Stande der pathologisch-anatomischen Forschung. *Erg. inn. Med.* **5**.  
 — Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1918**, Nr. 43.
- Löschke:** Histologische Beiträge zur Frage des Glykogenstoffwechsels in der Diabetesniere. *Zbl. Path.* **21**.
- Löwenburg sr. Harry, and M. J. Freedman:** Nephrose, mit der Osman-Methode behandelt. (*Pediatr. Serv. I, Mt. Sinai Hosp., Philadelphia.*) *Arch. of Pediatr.* **55**, 435—440 (1938).
- Löwenthal:** Zur Frage der Lipoidnephrose. *Virchows Arch.* **261**, 109 (1926).  
 — Über Tubulusveränderungen der Niere. *Virchows Arch.* **261** (1926).  
 — Zur Frage der Lipoidnephrose. *Virchows Arch.* **261**, 109 (1926).
- Longworth, L. G., and D. A. MacLun s:** Eine elektrophoretische Studie an nephrotischen Seren und Urinen. (Rockefeller Inst. f. Med. Research, New York.) *J. of exper. Med.* **71**, 77—82 (1940).

- Lubarsch*: Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren. Hdb. Anat. *Henke-Lubarsch* 6, Tl. 1, 525.
- Glykogen Degeneration. Erg. Path. 1895, 2. Abt.
- Die albuminösen Degenerationen. Erg. Path. 1895, 2. Abt.
- Über Natur und Entstehung der Nierenzylinder. Zbl. Path.
- Hyaline und amyloide Degeneration. Erg. Path. 1899, 4. Jg.
- Ludwig*: Zur Technik und Bewertung der Galaktoseprobe. Z. klin. Med. 141, H. 6 (1942).
- Macheboeuf, M. A.*, et *G. Sandor*: Biologische Untersuchungen über die Lipoidnephrose. Bull. Soc. Chem. Biol. Paris 13, 745—755 (1931).
- et *F. Taveau*: Untersuchungen über die Natur der Serumalbumine bei Kranken mit Lipoidnephrose. C. r. Biol. Paris 130, 478—481 (1939).
- et *R. Wahl*, Biologische Untersuchungen über die Lipoidnephrose. Bull. Soc. Chem. Biol. Paris 13, 486—503 (1931); 13, 504—510 (1931); 13, 511—515 (1931).
- McIntyre, A. R.*, and *H. B. van Dyke*: Verteilung und Konzentration von Wasser und Halogenen in Blut und Urin während der Diureschemmung durch Pituitrinextrakt. (Pharm. Laborat. Univ. of Chicago, Chicago.) J. of Pharmacol. 42, 155—168 (1931).
- Madden, S. C.*, u. *G. H. Whipple*: Über Plasmaeiweißkörper. Physiol. Ref. Am. 29, 194 (1940).
- Major, Ralph H.*: Beobachtungen über die Behandlung der Lipoidnephrose. (Dep. of Intern. Med., Univ. of Kansas School of Med. Kansas City.) Ann. int. Med. 12, 1555—1559 (1939).
- Malaguti, Antonio*: Über einen Fall von Nephrose durch Trypaflavin. (Ist. di Clin. Med. Gen. e Terapia Med. Univ. Padova.) Arch. Sci. med. 68, 305—388 (1939).
- Malaguzzi-Valeri, Claudio*, u. *Nicola Mininni-Montesano*: Untersuchungen über antidiuretische Substanzen im Blute. Ist. di Pat. Spec. Med. Univ. Bari.) Klin. Wschr. 1941 I, 270—273.
- Malméjac, J.*: Nervus depressor und Diurese. Der Anteil der Adrenalin-Sekretion an der Wirkung. (Laborat. de Physiol. Univ. Lyon et Marseille.) C. r. Soc. Biol. Paris 118, 163—166 (1935).
- Depressorische Nerven und Diurese. (Labor. d. Physiol. Univ. Lyon.) C. r. Soc. Biol. Paris 116, 532—543 (1934).
- et *Galloni*: Die Nervi Yagi und Diurese beim Hund. (Labor. de Physiol. Univ.) C. r. Soc. Biol. Paris 116, 534—536 (1934).
- Mann u. Bolmann*: Die physiologischen Abweichungen bei der Hepatektomie. Erg. Physiol. 38, 447.
- Maranon, E. J. Vidal, Friars et Tegenina*: Vom endokrinen Faktor bei der Pathogenese der Lipoidnephrose. Ann. Med. 29, 246—262 (1931).
- Marc Auroi*: Das nephrotisch-hypertonische Syndrom bei Diabetes und die interkapilläre Glomerulosklerose von *Kimmelstiel* und *Wilson*. Schw. med. Wschr. 1943, Nr. 33, 989 bis 995.
- Marcolongo, Fernando*, et *Nicolo Gianetto*: Untersuchungen über den Stickstoffwechsel bei Lipoidnephrosen. I. Klinische Gesichtspunkte. (Istit. di Clin. Med. Gen. e Terapia Med., Univ. Torino.) Arch. ital. Med. sper. 3, 273—306 (1938).
- Marengo, G.*, u. *F. Massimello*: Der Einfluß der Tachidolo-Decholin-Mischspritze auf die Bilirubinämie und die Diurese. (Ist. di Klin. Med. Gen. Univ. Torino.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 178, 486—507 (1935).
- Margitay-Becht, Endre*, u. *Guylla Petronyi*: Diureseuntersuchungen bei adrenaletomierten Ratten nach Wasseraufnahme. (Magy. orv. Arch. 40, 398—401 (1939). (Ungarisch.)
- Marquardt, Peter*: Diurese und Blutgerinnung. Klin. Wschr. 1941 I, 175—176.
- Marquort, Walter*, u. *Jochen Rietz*: Physiologische Untersuchungen und Beobachtungen an Druckluftarbeitern. (Med. Univ.-Klin. Kiel.) Z. exper. Med. 106, 684—703 (1939).
- Marshall u. Crane*: Einflüsse des Nervensystems auf Niere und Harnsekretion. Amer. J. Physiol. 62 (1922).
- Der Einfluß des vorübergehenden Verschlusses der Nierenarterien auf Gehalt und Zusammensetzung des Harns. Amer. J. Physiol. 64 (1923).
- Maréhaux*: Über die Wirkung von Sauerstoff erhöhten Teildruckes auf lungengeschädigte Tiere. Arch. exper. Path. 201, H. 3, 213—233 (1943).
- Martnetti, Renato*: Verhalten des Kreislaufs der Diurese und des Blutzuckerspiegels nach

- intravenöser Anwendung von hypertonischer Traubenzuckerlösung beim Normalen und beim Hypertoniker. (Istit. di Clin. Med. Univ. Siena.) Arch. Fisiopat. ecc. **5**, 33—35 (1937).
- Marx, Hellmut*: Diurese und bedingter Reflex. (Div. of Med. Mayo Clin. Rochester.) Amer. J. Physiol. **96**, 356—362 (1931).
- Untersuchungen zur Diurese. I. Über die Auswertung antidiuretischer Substanzen. (Med. Klin. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **173**, 526—535 (1933).
- u. *K. Schneider*: Untersuchungen zur Diurese. IV. Mitt.: Über den Nachweis antidiuretischer Substanzen im Blute. (Med. Klin. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **176**, 24—28 (1933).
- u. *D. Storch de Grazia*: Untersuchungen zur Wirkung des Salmiaks auf die Diurese. (Med. Klin. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **173**, 525—534 (1933).
- Mascherpa, P.*: Pharmakologische Studien auf dem Átna. Die Wirkung des Diuretins auf die Diurese im Höhenklima. (Pharmacol. Inst. Univ. Catania.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **190**, 376—383 (1938).
- Masugi*: Über das Wesen der spezifischen Veränderung der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin und das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankung. Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933).
- Matthew, Edwin*, and *J. D. S. Cameron*: Über chronische Nephrose. Edinb. med. J. N. s. **40**m, 569—586 (1933).
- Mauerhofer*: Das Verhalten des Blutzuckers bei Diabetikern nach Zufuhr verschiedener Kohlehydratträger per os, ohne und mit Insulin. Z. klin. Med. **105**, H. 5/6 (1927).
- Mayer, Georges*: Anatomisch-klinische Betrachtungen über Nephrosen, Nephritiden und den arteriellen Hochdruck. (Clin. Méd. Univ. Strasbourg.) Rev. Méd. **55**, 253—273 (1938).
- Menon, T., Bhaskara*, and *D. R. Annamalai*: Nephrose bei Malaria. (Dep. of Path. Rayerupuram Med. School, Madras.) J. trop. Med. **36**, 379—381 (1933).
- Mercier, Fernand, A. Krijanowsky*, et *C. Sigal*: Über die experimentelle diuretische Wirkung des Champhosulfates des Sparteins beim Hund. (Labor. de Pharmacol. dyn. et Matière Med. Fac. de Méd. et de Pharm., Marseille.) C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 90—92 (1931).
- *Mering*: Über die Wirkungen des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Arch. Path. **13**.
- Über Diabetes mellitus. Z. klin. Med. **14** u. **16**.
- Mendel*: Beiträge zur funktionellen Nierendiagnostik im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **100** (1922).
- Meyer, Paul*: Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. IV. Wasserdiurese. (I. Med. Abt. Städt. Krkh. Altona.) Z. klin. Med. **117**, 245—259 (1931).
- Untersuchungen über den kolloidosmotischen Druck des Blutes. III. Die Euphyllindiurese. (I. Med. Abt. Städt. Krkhs. Altona/Elbe.) Z. klin. Med. **116**, 687—696 (1931).
- Meyer u. Mark*: Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe. Leipzig 1930.
- Meyler, L.*: Nephrose oder Nephritis. (Gencesk. Clin. Acad. Ziekenh., Groningen.) Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1927**, 2212—2221. (Holländisch.)
- Mircoli, Domenico*: Der Wasserstoffwechsel und die Volhardsche Probe beim Normalen. (Istit. di Pat. Spec. Med. Univ. Bologna.) Arch. Path. e. Clin. med. **13**, 13—42 (1933).
- Molnár u. Petrányi*: Beiträge zum Mechanismus der peripheren Gefäßwirkung des Stilbens. Z. klin. Med. **141**, H. 6 (1942).
- Moore, Henry*, u. *W. R. O'Farrell*: Mitteilung über einen Fall von Lipoidnephrose. Brit. Med. J. Nr. 3632, 242—243 (1930).
- Moracchini, R.*, et *R. Ucheddu*: Der Einfluß der Quecksilberpräparate auf den Kohlenhydratstoffwechsel und die Diurese beim Diabetes mellitus. (Clin. Med. Gen. Univ. Torino.) Gior. Accad. Med. Torino **96**, Pte. 1, 278—294 (1933).
- Moraczewski, W. St. Grzycki* u. *E. Hamerski*: Hofmeistersche Reihe und Diurese. (Inst. f. Exp. Path. u. Physiol. Chem., Tierärztl. Hochschule Lwow.) Klin. Wschr. **1932 II**, 1945—1947.
- Moraczewski, W. V.*, u. *Stefan Grycki*: Über den Einfluß der Diät auf die Harnausscheidung und Blutzusammensetzung. (Inst. f. Allg. u. Physiol. Chem. Tierärztl. Akad. Iwow.) Klin. Wschr. **1931 II**, 1626.
- Marawitz u. Schloß*: Nierenstörungen bei Leptomeningitis. Klin. Wschr. **1932 II**, 1629.

- Müller, Friedr. v.*: Morbus Brightii. Verh. dtsch. path. Ges. **1905**, 64.  
 — Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiet der Nierenkrankheiten. Veröfftl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. H. 65.
- Munk*: Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei Erkrankungen des harnbereitenden Nierengewebes. Sonderabdr. a. Beurteilung d. Leistungsfähigkeit d. Gesunden u. Kranken. Leipzig: Barth.  
 — Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen.
- Munk, F.*: Die Nierenerkrankung. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg. 1925.  
 — Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren. Berlin-Wien 1918.  
 — Über lipoide Degeneration. Virchows Arch. **194**.  
 — Die Nephrosen. Med. Klin. **1916**, Nr. 39, 40, 41.  
 — Doppelbrechende Lipide bei der Kriegsnephritis. Med. Klin. **1917**.  
 — Zur Pathogenese der nephrotischen Schrumpfniere. Virchows Arch. **226**.  
 — Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen. Z. klin. Med. **78**.  
 — Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen. 1. Sekundär degenerativ-primäre Nierenerkrankung. 2. Degenerative Syphilisnieren. Z. klin. Med. **78**, H. 1 u. 2.  
 — u. *Rother*: Beitrag zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe und über die Bedeutung anisotroper Substanzen im Harn für die Diagnose der sog. „Lipoidnephrose“. Dtsch. Arch. klin. Med. Sonderabdr. a. **140**, H. 3 u. 4.
- Muralt v.*: Aneurin und Cocarboxylase, Wirk- und Verbrauchssubstanzen der Nerven. Schw. med. Wschr. **1943**, Nr. 37, 1101.
- Murphy, Francis D., L. M. Warfield, J. Grill and Edw. R. Annis*: Lipoidnephrosis. Eine Studie an 9 Pat. mit bes. Berücksichtigung der Fälle, welche über eine lange Zeit beobachtet wurden. (Dep. of Med. Marquette Univ. School of Med. a. Med. Clin., Milwaukee County Gen. Hosp. Milwaukee.) Arch. int. Med. **62**, 355, 376 (1938).
- Murray, Marg. M.*: Die diuretische Wirkung des Alkohols und ihre Beziehung zu Pituitrin. (Dep. of Physiol. Belford Coll. London.) J. Physiol. **76**, 379—386 (1932).
- Nanton, H., u. B. Sulzbacher*: Über den diuretischen Effekt der Hochlagerung der Beine bei Gesunden und Herzkranken. (II. Inn. Abt. Krkhs. Friedrichshain, Berlin.) Z. exper. Med. **82**, 525—538 (1932).
- Neumann, W., u. N. Hadja*: Beitrag zur Frage der Pathogenese des nephrotischen Symptomkomplexes. (I. Med. Klin. Dtsch. Univ. Prag.) Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 640—657 (1938).
- Newbrough u. Marsh*: Über nephrotoxische Aminosäuren. Arch. int. med. **36**, 682 (1925).
- Newton, W. H., and F. H. Smirk*: Die Beziehungen der Hypophyse zur Polyurie und zur Wasserdiurese. (Dep. of Physiol. Univ. Coll. London.) J. of Physiol., **81**, 172—182 (1934).
- Nitschke*: Über den Einfluß von Aminosäurenverabreichung auf die Struktur der Plasmaeweißkörper sowie auf die Funktionsstörungen bei einigen Nierenerkrankungen. Z. exper. Med. **64**, H. 1 u. 2 (1928).
- Noeggerath*: Krankheiten der Urogenitalorgane. Lehrb. d. Kinderhkl. Jena: Fischer 1942.  
 — Über die akute infantile Nephropathie nebst Vorbemerkungen zur Art der Harnausscheidungsstörungen in den verschiedenen Stufen des Kindesalters. Z. klin. Med. **99**, H. 1/3 (1923).
- Nonnenbruch, W.*: Gefahren und Schädigungen durch diuretische Maßnahmen. Fortschr. Ther. **9**, 722—726 (1933).  
 — Das extrarenale Nierensyndrom. Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, H. 1 (1942).  
 — Das nephrotische Syndrom. Klin. Wschr. **1942**, 37, 805.  
 — Die interne und operative Behandlung chronischer Nierenleiden. Wien. klin. Wschr. **1943**, 23/24, 371—376.  
 — Das hepatorenale Syndrom. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. LI. Kongr. Wiesbaden 1939.  
 — Über die Frühdiagnose und Therapie der Lebercirrhose. Z. ärztl. Fortb. **1943**, Nr. 1.  
 — Neuere Anschauungen über das Krankheitsbild der Nephrose und ihre Behandlung. Ther. d. Gegenw. **1943**, H. 4.  
 — Über die klinische Bedeutung des Reststickstoffes. Wien. klin. Wschr. **1937**, Nr. 7.  
 — Wasserhaushalt. Der Balneologe **1937**, H. 6.  
 — Akutes Leberversagen. Med. Welt **1942**, Nr. 38, 926.

- Nonnenbruch, W.*: Weitere Untersuchungen zur Leberpathologie. (Leberinsuffizienz und Coma hepaticum.) Zbl. inn. Med. **1939**, Nr. 13.
- Da nephrotische Syndrom. Klin. Wschr. **1942**, 37, 805—815.
- u. *Bogendörfer*: Untersuchungen über Serumeiweißkörper. Dtsch. Arch. klin. Med. **133**.
- Nothmann, M.*: Beobachtungen bei der Salyrgandiurese. (Med. Klin. Univ. Breslau.) Z. klin. Med. **120**, 158—170 (1932).
- Oertel, Erika*: Chronische Nephrosen und Pseudonephrosen an der *Volhardschen* Klinik (1918—1938). (Med. Univ.-Klin. Frankfurt/M.) Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 357—391 (1939) und Frankfurt a. M. Diss. 1939.
- Oettel, H. J.*: Über die Dynamik coronarerweiternder Substanzen. Z. exper. Med. **1943**.
- Pathogenese und Therapie der Hypoproteinämie. Dtsch. med. Wschr. **1943**, 11, 241.
- Diuretica mit vornehmlich renalem Angriffspunkt. Klin. Wschr. **1944**.
- Über die Durchblutungsdynamik der Leber. Z. exper. Med. **1944**.
- Der Übertritt von Kochsalz ins Gewebe bei Leber- und Nierenstörungen mit Hypoproteinämie. Z. klin. Med. **140**, H. 1 (1941).
- Der Einfluß von organischen Redoxsystemen auf den Blutzucker. Z. exper. Med. **109**, H. 2 (1941).
- Rheumatoide Sepsis. Z. klin. Med. **138**, H. 6 (1940).
- Der Entstehungsmechanismus von Blutungen bei anikterischen Lebercirrhosen. Z. klin. Med. **140**, H. 1 (1941).
- Die Weiterentwicklung degenerativer Nierenerkrankungen. Arch. exper. Path. **201**, H. 4, 357—365 (1943).
- Über den Ablauf pathologisch funktionellen Geschehens. Klin. Wschr. **1942**, 13, 289—290.
- Einwirkung von Leberextrakten auf die Diurese. Z. exper. Med. **111**, H. 6, 613—624 (1943).
- Hepatogene Toxikose. Z. klin. Med. **141**, H. 4 (1942).
- Relation von Kochsalz und Stickstoff im Serum. Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, H. 5 (1942).
- Funktionsstörungen der Niere bei Hepatopathie. Z. exper. Med. **111**, H. 6, 625—674 (1943).
- Nephrogene Schäden. Arch. exper. Path. **201**, H. 1, 32—45 (1943).
- Über Wirkungswechsel. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 42, 1158.
- Folgen der passageren portogenen Durchblutungsrosselung der Leber. Möglichkeiten der Beeinflussung. Arch. exper. Path. **200**, H. 5, 561—570 (1943).
- Über experimentelle hepatogene Schäden. Z. klin. Med. **141**, H. 6, 775—783 (1942).
- Pathogenese endogener degenerativer Nierenschädigungen. Z. exper. Med. **1943**.
- Funktionsstörungen der Niere bei Hepatopathie. Z. exper. Med. **1942**.
- Folgen der passageren portogenen Durchblutungsrosselung der Leber, Möglichkeiten der Beeinflussung. Arch. exper. Path. **1943**.
- Vorgänge beim Fortschwelen von vornehmlich degenerativen Erkrankungen von Leber und Niere. Z. klin. Med. **1944**.
- Beeinflussbarkeit von hepatogenen und nephrogenen Diuresestörungen sowie der Diuresestörungen nach Di-Toxin. Z. exper. Med. **1943**.
- Über die Durchblutung der geschädigten Leber und Niere. Arch. exper. Path. **1944**.
- Oettel u. Franck*: Desoxycorticosteronacetat. Z. exper. Med. **110**, H. 4/5 (1941).
- u. *Schimert*: Die Einwirkung von Strophanthusglykosiden auf die Coronardurchblutung. Arch. exper. Path. **1943**, Nr. 768.
- Einwirkung von Digilanid C und Uscharidin auf die Coronardurchblutung. Z. exper. Med. **111**, H. 4 u. 5, 428—435 (1942).
- u. *Thaddea*: Die Bedeutung der Hypoproteinämie für das Syndrom Sprue. Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, H. 5 (1941).
- Ohntrup*: Untersuchungen über Epithelkörperchenveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz. Beitr. path. Anat. **105**, H. 3 (1941). Jena: Fischer.
- Olivet, J.*: Hormonartige diuresefördernde und -hemmende Stoffe im Urin von Mensch und Tier. (Inn. Abt. Augusta-Hospital, Berlin.) Z. exper. Med. **78**, 650—694 (1931).
- Owen, Seward E., and A. C. Ivy*: Die diuretische Wirkung von Sekretinpräparaten. Dep. of Physiol. a. Pharmacol. Northwestern Univ. Med. School Chicago.) Amer. J. Physiol. **97**, 276—281 (1931).

- Page Irvine, H., u. Lee E. Farr:* Der Einfluß von fettreicher und fettarmer Diät und von Thyreoidinmedikation auf die Lipoides des Plasmas bei Nephrotikern. (Hosp. Rockefeller Inst. of Med. Research, New York.) I. clin. Invest. **15**, 181—191 (1936).
- Pantin, C. G.:* Eine Studie über die Beziehung zwischen Nephritis und Nephrose. Guy's Hosp. Rep. **88**, 456—481 (1939) u. Cambridge Diss. 1939.
- Pasqualini, R. Q.:* Die Diurese bei Kröten ohne Hypophyse oder ohne Hautlappen. (Inst. de Physiol. Univ. Buenos Aires.) C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 498 (1935).
- Die Diurese hypophysektorsierter Kröten bei Haltung im Trocknen und nach Injektion von Wasser. (Istit. de Physiol. Univ. Buenos Aires.) C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 71—73 (1936).
- Patrassi:* Konstitutionell-familiäre und erworbene Cholämie. Z. klin. Med. **142**, H. 2 u. 3 (1943).
- Pennati, Vittorio:* Thyreoidia und Lipoidnephrose. Giorn. Clin. med. II, 1185—1198 (1930).
- Perakis u. Bakalos:* Klinische Beobachtungen bei Unterernährten. Dtsch. med. Wschr. **1943**, 43/44, 746.
- Pérez-Castro, Enrique:* Kalknephrose bei Pfortner- oder Duodenalstenose. (Krkhs. Friedrichshain, Berlin.) Beitr. path. Anat. **99**, 107—114 (1937).
- Petrén, Gust.:* Ein Beitrag zur Frage der konservativen operativen Behandlung der Hydro-nephrose. (Surg. Clin., Univ. Lund.) Acta chir. scand. (Stockh.) **82**, 243—260 (1939).
- Polak, Daniels:* Über die Nephrosen. Rev. belge Sci. med. **6**, 565—576 (1934).
- Port, Ferd.:* Nephrose. Dtsch. Arch. klin. Med. **174**, 312—329 (1932).
- Postranecky, Ottokar:* Wasserwechsel bei Zuckerkranken. Tätigkeit der Diabetikerniere. Sborn. lek. **40**, 141—204 u. dtsch. Zusammenf. 195—198 (1938). (Tschechisch.)
- Pütter:* Die Drei-Drüsentheorie der Harnbereitung. Berlin: Springer 1926.
- Die Sekretionsmechanismen der Niere. Berlin u. Leipzig: de Gruyter 1929.
- Ramos, Jairo, u. J. Otvavio Nebias:* Beitrag zum Studium der Lipoidnephrose. Ann. Fac. Med. Sao Paulo 197—286 (1932).
- Randerath, Edmund:* Pneumokokkeninfektionen im Kindesalter und ihre Bedeutung für die Pathogenese von Nierenkrankheiten im Kindesalter. Z. Kinderhkd. **43**, 687 (1927).
- Zur normalen und pathologischen Anatomie der Deckzellen des Nierenkörperchens. Z. Zellforsch. **15**, 182 (1932).
- Beitrag zur Frage der Pathogenese der Nierenblutungen bei der Diphtherie. Zbl. Path. **59**, 195 (1933).
- Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenveränderungen bei *Bence-Jonesscher* Proteinurie. Z. klin. Med. **127**, 527 (1934).
- Ausgedehnte Ablagerungen von Lipoideweißkrystallen in der Zwischensubstanz der Niere in einem Fall von Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Dtsch. med. Wschr. **1935 I** (1911).
- Über den Ort der Eiweißausscheidung in der Niere bei nephrotischen Nierenkrankheiten, nebst Bemerkungen über den Begriff und die Einteilung der Nephrosen. Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935).
- Pathologische Anatomie der Nephrosen. Zbl. inn. Med. **57**, Nr. 44, 921 (1936).
- Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. Erg. Path. München: Bergmann 1937.
- Ausgedehnte Ablagerung von Lipoideweißkrystallen in der Zwischensubstanz der Niere in einem Fall von Nephrose bei allgemeiner Amyloidose. Dtsch. med. Wschr. **1935**, 23, 911.
- Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenveränderungen bei *Bence-Jonesscher* Proteinurie. Z. klin. Med. **127**, H. 5 (1934).
- Die Entwicklung der Lehre von den Nephrosen in der pathologischen Anatomie. (Path. Inst. med. Akad. Düsseldorf.) Erg. Path. **32** 91—140 (1937).
- Nephrose-Nephritis. Klin. Wschr. **1941**, 12/13, 281—284.
- Zur normalen und pathologischen Anatomie der Deckzellen des Nierenkörperchens. Z. Zellforsch. **15**, H. 1 (1932).
- Zur Frage des Glomeruloendothels. Beitr. path. Anat. **85** (1930).
- Über den Ort der Eiweißausscheidung in der Niere bei nephrotischen Nierenkrankheiten, nebst Bemerkungen über den Begriff und die Einteilung der Nephrosen. Beitr. path. Anat. **95**, H. 2 (1935).

- Rathery, F.:** Die Lipoidnephrose und ihre Behandlung. (Clin. Therap. Med. Univ. Paris.) 2. int. Med. Woche i. d. Schweiz, Luzern, Sitzg. v. 31. 8. u. 5. 9. 1936. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 853—860.
- et **P. Froment:** Gibt es eine Lipoidnephrose? (Clin. Thérap. Méd. Univ. Paris.) Presse méd. **1938 II**, 1249—1253.
- 3 Fälle von echter Lipoidnephrose. Bull. Soc. Méd. Hop. Paris **III**, s. 54, 741—763 (1938).
- Ravasini, Giorgio:** Untersuchungen über die Diurese. III. Mitt.: Die Diurese nach intravenösen Injektionen hypotonischer NaCl-Lösungen. (Istit. di farmacol. Sperim. Univ. Padova.) Arch. di Fisiol. **31**, 294—309 (1932).
- Untersuchungen über die Diurese. I. Mitt.: Die Diurese infolge intravenöser Injektionen hypertonischer NaCl-Lösungen. (Istit. di Farmacol. Sperim. Univ. Padova.) Arch. di Fisiol. **31**, 219—234 (1932).
- Untersuchungen über Diurese. II. Mitt.: Die Diurese nach intravenöser Injektion isotonischer NaCl-Lösungen. (Istit. di Farmacol. Sperim. Univ. Padova.) Arch. di Fisiol. **31**, 286—293 (1932).
- Über die Wirkung destillierten Wassers auf die Diurese. (Ist. di Farm. Univ. Padova.) Boll. Soc. ital. Biol. sper. **6**, 868—869 (1931).
- Die Wirkung der Gerbsäure auf die durch Aqua destillata hervorgerufene Diurese. (Istit. di Farm. Univ. Padova.) Boll. Soc. ital. Biol. sper. **6**, 870—871 (1931).
- e **Aligi Cossio:** Über die durch hyper-, iso- und hypotonische Glykoselösungen hervorgerufene Diurese. (Ist. di Farm. Univ. Padova.) Boll. Soc. ital. Biol. sper. **7**, 844—846 (1932).
- — Untersuchungen über Diurese. V. Diurese nach intravenöser Injektion hyper-, iso- und hypertonischer Glykoselösung. (Istit. di Farm. Univ. Padova.) Arch. di Fisiol. **33**, 33—66 (1933).
- e **E. Colle:** Untersuchungen über die Diurese bei Tieren mit Nierenschädigungen. I—VI. Die Ausscheidung von Wasser und Chlor, von Sulfat und Glykose nach der Injektion von hyper-, iso- und hypotonen Lösungen bei Tieren mit Bichromat- und Cantaridin-Nephritis. (Istit. di Farm. Sperim. Univ. Pisa.) Arch. di Fisiol. **34**, 1—18 (1934).
- e **Luigi Martini:** Über die durch hyper-, iso- und hypotonische Natriumsulfatlösungen hervorgerufene Diurese. (Ist. di Farm. Univ. Padova.) Boll. Soc. ital. Biol. sper. **7**, 847—848 (1932).
- — Untersuchungen über Diurese. VI. Die Diurese nach intravenöser Injektion hyper-, iso- und hypotonischer Natriumsulfatlösung. (Istit. di Farm. Univ. Padova.) Arch. di Fisiol. **33**, 67—91 (1933).
- e **M. Morollo:** Über die durch hyper-, iso- und hypotonische Natriumsulfatlösung bedingte Diurese bei Tieren mit Nephritis durch Kaliumbichromat. (Istit. di Farm. Univ. Padova.) Boll. Soc. Biol. sper. **7**, 880—881 (1932).
- — Untersuchungen über die Diurese bei Tieren mit Nierenschädigungen. II.
- e **R. de Pruto:** Über die durch hyper-, iso- und hypotonische Lösungen von Glykose bei durch Kaliumbichromat nephritisch gemachten Tieren erzeugte Diurese. (Istit. di Farm. Univ. Pisa.) Boll. Soc. ital. Biol. exper. **8**, 1371—1372 (1933).
- — Untersuchungen über die Diurese bei Tieren mit Nierenschädigungen. III.
- — Untersuchungen über die Diurese bei Tieren mit Nierenschädigungen. VI.
- e **E. Reichel:** Der Einfluß der kohlenensäurehaltigen Stahlquellen des Bades Pyrmont auf die Diurese und Wasserbilanz des Menschen. (Med. Welt **1937**, 549—550).
- Referate über Arbeiten aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie. Chemiedozententagung Mittel- und Ostdeutschland in Danzig am 1.—3. 6. 1938.
- über Arbeiten aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie. Chemiedozententagung in Jena 30. 6.—2. 7. 1939.
- Reichel:** Der Einfluß der kohlenensäurehaltigen Stahlquellen des Bades Pyrmont auf die Diurese und Wasserbilanz des Menschen. Med. Welt **1937**, 549—550.
- Reichstein:** Über die Hormone der Nebennierenrinde. In: Erg. Vitam.- u. Hormonf. Leipzig: Akad. Verl.-Ges. 1939.
- Reilly:** Le role du Systeme nerveux en pathologie rénale. Masson et Cie. Editeurs **1942**.
- Rein:** Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Berlin: Springer 1942.

- Reiners, Hermann*: Zur Pathogenese und Therapie der chronischen Nephrose. (Med. Klin. d. Univ. Köln, Lindenburg.) Z. klin. Med. **134**, 429—434 (1938).
- Rejssek, Josef, u. Ad. Sigmund*: Das Röntgenbild der Pneumonephrose. Fortschr. Röntgenstr. **49**, 267—270 (1934).
- Remotti, R.*: Herzartige Kissen in den Nierenglomeruli und ihre wahrscheinliche Bedeutung bei der Regulation der Diurese und des Blutdruckes. Biol. Mus. e. Labor. Zool. e comp. Univ. Genova **16**, 88 — 3 — 14 (1936).
- Rey*: Die Schwankungen des Blutzuckers beim Gesunden im Laufe des Tages bei normaler Ernährung. Inaug.-Diss. Zürich 1929.
- Robecchi, A.*: Untersuchungen über die diathermische Diurese bei der akuten und chronischen Nephritis. (Clin. Med. Gen. Univ. Torino.) Giorn. Accad. Med. Torino **98**, Ptte. 2, 155 a 158 (1935).
- Roboz, Paul*: Die Wirkung des Tonephins auf die Diurese und Hydrämie in der Narkose. (Pharm. Inst. Univ. Heidelberg.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **163**, 534—540 (1931).
- Rössle*: Störungen der Regeneration von Nierenepithelien. Virchows Arch. **170**.  
— Hypertrophie und Organkorrelation. Münch. med. Wschr. **1908**, Nr. 8.  
— Allgem. Pathologie der Zelle im Lehrbuch der path. Anat. von *L. Aschoff*. Jena: Fischer 1926.
- Rohr*: Bluteiweißkörper und Knochenmarksreticulum. (Helv. med. Acta **1938**, 5, 544.
- Roland, Rud.*: Über hypochlorämische Nephrose. (Path. Inst. Städt. Horst-Wessel-Krkh. Berlin.) Klin. Wschr. **1936 I**, 825—828.
- Rosenmöller*: Zur Prognose der Nierenerkrankungen im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **84**, H. 1 (1928).
- Roth, E., u. N. v. Szent-Györgi*: Die Eiweißfraktionen des Blutplasmas, der kolloidonkotische Druck, die Störung des Säure-Basengleichgewichtes des Organismus bei Sublimatnephrose. (Med. Klin. Univ. Debrecen.) Klin. Wschr. **1934 II**, 1792—1795.  
— Extrarenale Vorgänge bei Sublimatnephrose. Heilung eines Falles. (Med. Univ. Klin. Debrecen.) Klin. Wschr. **1937**, 895—897.
- Rothschild, F., u. H. Staub*: Verhalten von Fett und Lipoidstoffen im Blut und Organen, Blutzucker, Diurese, Kochsalz- und Harnstoffausscheidung nach Zufuhr von thyreo-tropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens bei Kaninchen. (Pharm. Anst. Univ. Basel.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **178**, 189—196 (1935).
- Ribbert*: Die normale und pathologische Physiologie und Anatomie der Niere. Bibl. medica **4** (1896).  
— Die Morphologie und Chemie der fettigen Degeneration. Dtsch. med. Wschr. **1903**, Nr. 44.
- Rusznayak*: Plasmaeiweiße und Ödem. Sonderabdr. aus: Die Eiweiße des Blutplasmas. Dresden, Leipzig: Steinkopff.
- *Barat u. Kürthy*: Untersuchungen über die klinische Bedeutung der Eiweißfraktionen des Blutplasmas. (Z. klin. Med. **98**, H. 5/6.  
— u. *Németh*: Die Entstehung der Albuminurie. Z. exper. Med. **70**, H. 3 u. 4 (1930).
- Ruhbaum u. Gemeinhard*: Der diagnostische Wert des *Kaufmannschen* Diureseversuchs. (Inn. Abt. Staatskrkhs. Landespolizei Berlin.) Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1586—1589.
- Sacchetti, Angelo*: Die Behandlung der *Wellmannschen* Serumkoagulation bei Nephropathien. (Repato Anat.-Pät., Osp. Magg., Novara.) Riforma med. **1938**, 1378—1386.
- Sachs*: Vitamin A und Leberverfettung. Virchows Arch. **309**, H. 3 (1942).
- Saikowsky*: Über einige Veränderungen, welche das Quecksilber im tierischen Organismus hervorruft. Virchows Arch. **37**.
- Salk, Melvin, R., and E. Raymond, Weinstein*: Über die Wirkung plötzlicher intrakranieller Druckerhöhung auf die Diurese des Hundes. (Dep. of Physiol. Univ. of Chicago.) Amer. J. Physiol. **126**, 316—325 (1939).
- Sarre*: Die Durchblutung der Niere bei der experimentellen diffusen Glomerulonephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, H. 5/6 (1939).  
— Über die zentrale Dysregulation bei der Hypertonie. (Zur Frage des Erfordernis-Hochdrucks.) Klin. Wschr. **1943**, 26, 430/34.
- Sas, Lorant*: Über die Verwertung der Stickstoffkomponente des Blutes bei der Diagnose urologischer Erkrankungen. (Urol.-Chir. Privatkl. v. Prof. Dr. *Alexander v. Lichtenberg*, Budapest.) Wien. Arch. inn. Med. **32**, 317—324 (1938).

- Saurer*: Nebennierenfunktionsprüfung nach *Cutler*, *Power* und *Wilder*. Anwendung bei Morbus Addison und anderen Krankheitszuständen. Schweiz. med. Wschr. **1942**, Nr. 13 u. 14.
- Saxl, Paul*, u. *Otto Erlsbacher*: Über die Diurese und Diuretica. Berlin u. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1931.
- Schaare, Udo*: Hämoglobinbestimmung bei Spontandiurese. (Med. Univ. Klin. Göttingen.) Z. exper. Med. **104**, 656—662 (1939).
- Zur Frage der Spontandiurese. (Med. Univ. Klin. Göttingen.) Z. exper. Med. **104**, 610 bis 622 (1938).
- Hämoglobinbestimmung bei Spontandiurese. (Med. Univ. Klin. Göttingen.) Z. exper. Med. **104**, 656—662 (1939).
- Der Na-Cl-Quotient bei der Spontandiurese. (Med. Univ. Klin. Göttingen.) Z. exper. Med. **104**, 663—671 (1939).
- Schade*, Physikalische Medizin. **1926**.
- Physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopff 1923.
- Schätti*: Über den Einfluß verschiedener Kohlehydrate und Aminosäuren auf Blut- und Harnzucker des gesunden Organismus. Biochem. Z. **143**, H. 3/4 (1923).
- Schellack*: Über Epithelkörperchenvergrößerung und Osteodystrophia fibrosa generalisata bei chronischer Niereninsuffizienz. Beitr. path. Anat. **103**, H. 3 (1939).
- Schenck*: Dynamik des Eiweißes. 52. Kongr. inn. Med. Wiesbaden.
- u. *Schlüter*: Untersuchungen über die Eiweißstoffe in Blut und Gewebe sowie im Harn bei Nierenerkrankungen. Arch. exper. Path. **1933**, 169, 343.
- Schenckel*: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Hyper- und Hypothyreosen im nüchternen Zustande und nach Verabreichung von 20 g Glukose per os. Inaug.-Diss. Zürich 1926.
- Schlayer*: Über die Nephrose. Med. Klin. **1918**, H. 3.
- Zur Theorie der Harnabsonderung. Pflügers Arch. **120**.
- Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1910.
- u. *Takayasu*: Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Dtsch. Arch. klin. Med. **98**.
- Schmid, F.*: Der Mechanismus der Wasserdiurese nach dem Trinken. (Inst. de Pharmacol. et de Méd. Exp. Univ. Strasbourg.) C. r. Soc. Biol. Paris **127**, 430—432 (1938).
- Schmidt, Rud.*: Über Hirntumor-Oligurie. (I. Med. Klin. Dtsch. Univ. Prag.) Klin. Wschr. **1933 I**, 105—106.
- *W. J.*: Die Doppelbrechung des Protoplasmas und ihre Bedeutung für die Erforschung seines submikroskopischen Baues. Erg. Physiol. **44**, 27 (1941).
- *Thomé*: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete oestrogenen Wirkstoffe (Follikelhormone). Sonderabdr. aus Erg. Physiol. **39**.
- Schmitz u. Henry Lenz*: Studien zur Diureticawirkung. I. Der Einfluß von Euphyllin und Salyrgan auf die Filtration in den Glomeruli und die Rückresorption in den Tubuli. (Lasker Found. f. Med. Research. a. Dep. of Med. Univ. of Chicago.) J. clin. Invest. **II**, 1075—1097 (1933).
- Schneiderbauer, A.*: Nephrose bei chronischer Polyarthrit. (VI. Med. Abt. Versorgungsheim d. Stadt Wien, Lainz.) Z. klin. Med. **133**, 643—647 (1938).
- Schoen, R.*: Über den Indikationsbereich diuretischer Mittel. (Med. Poliklin. Univ. Leipzig.) Ther. Gegenw. **77**, 53—58 (1936).
- Schönheimer u. Rittenberg*: Untersuchungen über den Intermediärstoffwechsel bei Tieren mit Hilfe von Isotopen. Physiol. Rev. **1940**, 20, 218.
- Schönholzer, G.*: Mineralstoffwechsel und Quecksilberdiurese. (Med. Univ.-Klin. Bern.) Schw. med. Wschr. **1939 II**, 1321—1326.
- Schramm, Gerh.*, u. *Alexander Wolff*: Über die Cholesterinesterasen und ihre Beziehungen zur Fettresorption und zum Fetttransport. Hoppe-Seylers Z. phys. Chem. Sonderabdr. aus Bd. **263**, H. 1 u. 2 (1940).
- Schreyögg, Gg.*: Verlauf der genuinen Nephrose. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 58—71 (1931).

- Schwartz, A., et Bertoliatti*: Die Verbesserung der Ausscheidungskonstanten durch die Diuretica. (Inst. de Pharmacol. et de Méd. Exp. Univ. Strasbourg.) Arch. Mal. Reims **6**, 391—412 (1932).
- Schwiegk*: Schock und Kollaps. Klin. Wschr. **1942**, 741, 765.
- Soz, G.*: Einfluß der Diurese und des Thyroxins auf den endo- und exogenen Eiweißstoffwechsel. (Istit. di Fisiol. Univ. Milano.) Arch. di Sci. biol. **20**, 122—138 (1934).
- Die Wirkung von Diurese und von Tyoxin auf den Eiweißstoffwechsel. (Istit. di Fisiol. Univ. Milano.) Boll. Soc. ital. Biol. exper. **8**, 1718—1720 (1933).
- Secksel*: Heilung einer genuinen Lipidnephrose im Verlauf einer Streptokokkennephritis. Klin. Wschr. **1931 I**, 1019—1022.
- Shanon, James A.*: Harnstoffausscheidung bei normalem Hund während erzwungener Diurese. (Dep. of Physiol. New York Univ. Coll of Med., New York.) Amer. J. Physiol. **122**, 782—787 (1938).
- Shelbourne*: Experimentelles Ödem. Arch. of Path. **17**, 152 (1934).
- Rationelle Anwendung von Acacia bei der Behandlung des nephrotischen Syndroms. (Parkland Hosp., Dallas, Texas.) J. amer. Med. Assoc. **110**, 1173—1176 (1938).
- Siegmund, H.*: Über die doppelseitige Spontanthrombose der Nierenvene bei Nephrosen. (28. Tag. d. Dtsch. Path. Ges., Gießen, Sitzg. v. 28.—30. 3. 35.) Zbl. Path. **63**, Erg.-H. 282—288 (1935).
- Simmel, H.*: Toxische Nekronephrose bei Pneumonie. Kasuist. Mitteilung.) Zbl. inn. Med. **1934**, 385—387.
- Slyke, Donald, D. van, C. F. Rhoads, Alma Hiller, and Alf S. A. Iving*: Die Beziehungen zwischen Harnstoffausscheidungen, Nierenströmung, Nierensauerstoffverbrauch und Diurese. Der Mechanismus der Harnstoffausscheidung. (Hosp. Rockefeller Inst. f. Med. Research New York.) Amer. J. Physiol. **109**, 336—374 (1934).
- Smetana, Hans*: Nephrose bedingt durch Kohlentetrachlorid. (Dep. of Path. of Physic. a. Surg., Columbia Univ., New York.) Arch. int. Med. **63**, 760—777 (1939).
- Smirk, F. H.*: Der Einfluß des Hypophysenhinterlappenhormons auf die Resorption und Verteilung des Wassers beim Menschen. (Med. Unit. Univ. Coll. Hosp. Med. School London.) J. of Physiol. **78**, 147—154 (1933).
- Der Stand der Wasserresorption beim Menschen und die Beziehung des Wassergehaltes der Gewebe zur Diurese. (Med. Univ. Unit. Coll. Hosp.-Med. School, London.) J. of Physiol. **78**, 113—126 (1933).
- Spühler*: Addisonische Krankheit und Kreislaufstörungen. Helv. Med. Acta **8**, H. 3 (1941).
- Die Glomerulusfiltration der Nieren. I. Mitt. Die Inulin-, „clearance“-Methodik. Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, H. 1 (1942).
- u. *Zollinger*: Die diabetische Glomerulosklerose. Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, H. 4, 321 bis 379 (1943).
- Stanojević, Bran., u. Olga Andrić*: Die diuretische Wirkung der gallensauren Salze. (I. int. Klin. Univ. Belgrad.) Münch. med. Wschr. **1935 I**, 416—418.
- Starkenstein, E.*: Über die diuretische Wirkung oral zugeführter Zuckerpflösungen verschiedener Konzentration. (Pharmacol. Pharmakognost. Inst., Dtsch. Univ. Prag.) Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 399—401.
- Bedingungen über das Zustandekommen maximaler diuretischer Effekte. (Pharm. **3**, 1—10, Pharmakognost. Inst., Prag, Dtsch. Univ.) Rev. de Pharmacol. **3**, 1—10 (1934).
- Stefanelli, Corrado*: Die Behandlung der experimentellen Quecksilbervergiftung (Nephrose) mittels Kochsalzinjektionen. (Istit. di Clin. Chir. Gen. Univ. Bologna.) Riv. Pat. sper. **II**, s. 6, 207—220 (1936).
- Steinmann*: Die Bence-Jones-Niere. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **185**, 49 (1939).
- u. *Egloff*: Experimentelles Ödem. Arch. int. Med. **48**, 51 (1931).
- Stewart, Harold J.*: Mechanismus der Diurese: Änderungen des spezifischen Gewichtes des Blutplasmas bei Einsetzen der Diurese von dekompensierten Herzkranken. (Dep. of Med. New York Hosp. a. Cornell Univ. Med. Coll. a. Hosp. Rockefeller Inst. of Med. Research, New York.) J. clin. Invest. **20**, 1—6 (1941).
- Stiepel*: Über die Entstehung der Nierenblutungen bei der Diphtherie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, H. 1 u. 2 (1939).

- Stockton, B.*: Diurese auf Wismutpräparate und die Austauschvorgänge im Blut und im Urin unter klinischen Bedingungen. (Dep. of Pharmacol. a. Med. Stanford Univ. School of Med. San Francisco.) Arch. int. Med. **50**, 142—149 (1932).
- Stolte*: Beziehungen zwischen Niere und Gesamtorganismus. Sonderabdr. aus: Arch. Kinderheilk. **137**, H. 4.
- u. *Knauer*: Zur Ödem- und Nephrosenfrage. J. Kinderheilk. **115**, 1926.
- Strauss, H.*: Nephrose und Glykosurie. Klin. Wschr. **1930 II**, 2388—2389.
- Suzuki*: Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena: Fischer 1912.
- Takayasu*: Über die Beziehungen zwischen anatomischen Glomeruliveränderungen und Nierenfunktion bei experimentellen Nephritiden. Dtsch. Arch. klin. Med. **92**.
- Takehiro, Shigeo*: Die diuretische Wirkung des Nierenrindextraktes. Mitt. med. Akad. Kioto **6**, 2227—2238 u. dtsh. Zusammenfassung 2534—2535 (1932). (Japanisch.)
- Die blutsteigernde Wirkung des Nierenrindextraktes. Mitt. med. Akad. Kioto **6**, 2239 bis 2244 u. dtsh. Zusammenfassung 2535—2536 (1932). (Japanisch.)
- Terbrüggen*: Über das Vorkommen hyaliner Tropfen in der Niere in Abhängigkeit vom Auftreten körperfremden Eiweißes. Ein Beitrag zur Frage der sogen. hyalintropfigen Degeneration. Beitr. zur path. Anat. **86**, 235 (1931).
- Cytologische Untersuchungen zur Frage der Nierenfunktion unter normalen und abgeänderten Verhältnissen. Virchows Arch. **290**, 574 (1933).
- Degeneration, Speicherung und Nephrose. Klin. Wschr. **1935 II**, 1305. 1348.
- u. *Wächter*: Zur Frage der sog. akuten oder einfachen Nephrosen. Zbl. Path. **60**, 241 (1934).
- — Zur Frage der sogen. akuten oder einfachen Nephrosen. (Path. Inst. Univ. Greifswald.) Zbl. Path. **60**, 241—249 (1934).
- Thomas, P.*, et *Gradinescu*: Diuretische Wirkung und Ausscheidung der intravenös injizierten Pentosen. (Inst. de Chem. Biol. et de Physiol. Gén. Univ. Cluj.) C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 415—416 (1933).
- Thompson, W. H.*, *Mildred Ziegler*, and *Irvine McQuarré*: Wirkung der hypophysären Diuresehemmung auf nicht cardial bedingte Ödeme. (Dep. of Pediatr. Univ. of Minnesota Med. School, Minneapolis.) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 16—18 (1932).
- Tiffenau, M.*, *Jeanne Lévy* et *D. Braun*: Einfluß der Schwankungen der Alkalireserve und des Blutes auf die durch den Hypophysenhinterlappenextrakt und Theobromin hervorgerufene Diurese. (Laborat. de Pharmacol. Univ. Paris.) Schweiz. med. Wschr. **1931 II**, 1176—1180.
- Timojeev*: Zur Frage der Pathogenese der nephritischen Ödeme. Arch. exper. Path. **60**, 265.
- Tschebok, Saroff*: Über die Pathologie des Ödems bei Nierenerkrankungen. J. Physiol. **14** (1912).
- Tuchmann, Lester*: Über die Wirkung von Choreton, Paraldehyd und Pituitrin auf die Diurese der entnervten Niere. (Pharmak. Inst. Univ. Wien.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **160**, 269—275 (1931).
- Vallery-Radot, Pasteur, G. Maurice* u. *P. Pauthier-Villars*: Ein über 4 Jahre lang verfolgter Fall von Lipoidnephrose. (Anatomischer und mikroskopischer Befund.) Bull. Soc. med. Hop. Paris **III**, s. 52, 1048—1059 (1936).
- Vannucci, Ferdinando*, e *Walter Melocchi*: Die *Rehbergsche* Probe beim Studium der Diurese durch Diathermie. (Istit. di Clin. Med. Gen. Univ. Parma.) Clin. med. etal. N. s. **66**, 95—104 (1935).
- Verzár*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel: Schwabe 1939.
- Die Physiologie der Nebennierenrinde. Basel: Schwabe 1939.
- Villaret, Maurice*: Der physiologische und pathologische Einfluß der Leber auf die Diurese. (Hop. Necker, Paris.) Presse med. **1934 II**, 1529—1532.
- Volhard*: Hdb. d. inn. Med. **6**, Tl. 1 u. 2. Berlin: Springer 1931.
- Über Wesen und Behandlung der *Brightschen* Nierenkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr. 15 u. 16.
- Nierenerkrankungen und Hochdruck. Leipzig: Barth 1942.
- Volhard, F.*: Die Nephrosen. (Med. Univ.-Klin. Städt. Krkhs. Frankfurt/M.) (Athen, Sitzg. v. 15.—18. 4. 36.) Verh. 3. intern. Kongr. vergl. Path. **1**, Abt. f. Med. 325—392 (1936).
- u. *Fahr*: Klinik, Pathologie und Atlas der *Brightschen* Nierenkrankheit. Berlin: Springer 1913.

- Volini, Italo F.*, and *Roberto Levitt*: Beitrag zur Quecksilberdiurese. 3. Die durch den Cerebrospinalisflüssigkeitsdruck herbeigeführte Änderung. (Cook County Hosp. a. Dep. of Med. Loyola Univ. School of Med. Chicago.) Amer. Heart J. **19**, 566—570 (1940).
- Vollmer, Hubert*: Bemerkungen zur Technik des Diureseversuches, erläutert an Hand einiger Coffeinversuche. (Inst. f. Pharmacol. u. exp. Therapie Univ. Breslau.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **193**, 483—489 (1939).
- u. *Arthur Giebel*: Untersuchungen über die diuretische Wirkung mehrerer Kombinationen von Fructus juniperi und Radix ononidis. (Inst. f. Pharmacol. u. exp. Therapie Univ. Breslau.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **190**, 522—534 (1938).
- Walton, Robt. P.*: Die Hemmung der Diurese durch Hypnotica. (Dep. of Pharmacol. Tulane Univ. School of Med. New Orleans.) Arch intern. Pharm. **46**, 97—104 (1933).
- Watzade*: Wirkung von Peptiden auf die Froschniere. Pflügers Arch. **219**, 694 (1928).
- Wegelin*: Zur Entstehung der Hyperproteinämie. Schweiz. med. Wschr. **1943**, Festschr. zu Ehren von Prof. *Gigon*.
- Weichselbaum*: Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über die anatomischen Veränderungen bei Quecksilbervergiftung. (Zbl. Path. **2** (1891).
- Westphal*: Über die reduktive Umwandlung des Desoxycorticosterons zu Pregnandiol des Kaninchens. Sonderabdr. aus: Hoppe-Seylers Z. Phys. Chem. **273**, H. 1 u. 2.
- Über die Umwandlung des Progesterons in Pregnandiol beim Kaninchen. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem., Sonderabdr. aus **273**, H. 1 u. 2.
- Wezler u. Thauer*: Beiträge zur Frage der Auswertung kreislaufaktiver Stoffe im Tier- und Menschenversuch. Arch. exper. Path. **201**, H. 2, 105—154 (1943).
- Whipple, Belt*, u. *Smith*: Die Funktion der Plasmaeiweißkörper. Amer. J. Physiol. **52**, 54 (1920).
- Wolbach, S. Burt u. Kenneth, D. Blackfen*: Klinische und anatomische Studien an der Nephrose. Amer. J. Med. Sci. **180**, 453—476 (1930).
- Wolff*: Lymphadenitis und Nephritis bei Scharlach. Mschr. Kinderhk., Sonderabdr. aus **71**, H. 5 u. 6.
- Wosika, P. H.*: Nephrosesyndrom und terminale Urämie. (Med. Clin. Peter Bent Brigham Boston a. Dep. of Med., Northwestern Univ. Med. School, Chicago.) Ann. int. Med. **10**, 403—410 (1936).
- Wrinch*: Über die Cyclosierung der Polypeptide. Nat. **137**, 411 (1936).
- Wuhrmann, F.*: Nephrose-Nephritis. (Med. Univ.-Klin. Zürich.) Klin. Wschr. **1939 I**, 529 bis 532.
- Nephrose-Nephritis. Klin. Wschr. Nr. 15, 529/32 (1939).
- u. *Leuthardt*: Über „essentielle“ Hypoproteinämie. Helvet. med. Acta **7**, H. 5/6, (1940/41).
- u. *Wunderly*: Zur Beurteilung des Ablaufes von tuberkulösen Lungenprozessen. Helvet. med. Acta **10**, H. 1/2 (1943).
- — Die nephelometrische Auswertung der Hitzedenaturation im Blutserum als neue Untersuchungsmethode. Schweiz. med. Wschr. **1942**, 4, 90.
- — Über das Nephelogramm der Verdünnungsreihe nach *Weltmann* als neue klinische Untersuchungsmethode der Bluteiweißkörper. Z. klin. Med. **139**, 5. u. 6. Schluß-H. (1941).
- Wulff*: Die Wirkung von Pervitin auf das Zentralnervensystem des Frosches, insbesondere auf das Rückenmark. Arch. exper. Path. **202**, 449 (1943).
- Wullmer, Werner*: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Chinin, Rodoxon und Chinirodoxon auf die Blutbaktericidie und Diurese. (Hyg. Inst. Univ. Marburg a. d. L.) Münch. med. Wschr. **1938 I**, 785—786.
- Wunderly u. Wuhrmann*: Über das Nephelogramm der Verdünnungsreihe nach *Weltmann* als neue klinische Untersuchungsmethode der Bluteiweißkörper. III. Mitt.: Das Nephelogramm des „verbreiterten“ Koagulationsbandes mit herabgesetzten Schwellenwerten bei Krankheitszuständen wie Lebercirrhose, Parenchym-Ikterus, Lymphogranuloma inguinale, akute Hämolyse und diffuses Myelom (Plasmocytom). Z. klin. Med. **141**, H. 4 (1942).
- Zangemeister*: Der Hydrops gravidarum, sein Verlauf und seine Beziehungen zur Nephropathie und Eklampsie. Z. Geburtsh. **81**, 2.
- Zisa, S.*: Betrachtungen über Ätiologie und Patogenese der genuinen Nephrose. Arch. Path. e clin. Med. **9**, 403—420 (1930).

- Zothe, H.*: Glomerulotubuläre Nephropathie bei der Purpura *Schönlein-Henoch*. (II. Med. Klin. Dtsch. Univ. Prag.) Zbl. inn. Med. **1938**, 657—662.
- Zunz, Edgard*: Über Einwirkungen der Isomerie auf dem Gebiete der Diurese. Schweiz. med. Wschr. **1937** **I**, 458—460.
- et *Fernand Jourdan*: Untersuchungen über die Wirkung von Diäthylaminomethyl-3-benzodoixan und verwandter Verbindungen auf die Wasser-Kochsalz- und Harnstoffdiurese. (Laborat. de Pharm. et de Therapeut., Univ. Bruxelles.) Arch. intern. Pharm. **48**, 383—428 (1934).
- et *Tiberin Sparchez*: Wirkung der Oxyphenylmenthylaminoäthanole auf die Wasserdiurese. (Labor. d. Pharm. et le Thér. Univ. Bruxelles.) C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 1257—1260 (1937).
- u. *Olga Vesselovsky*: Die Wirkung des Ergoclavins auf die Diurese. (Labor. d. Pharm. et de Thér. Univ. Bruxelles.) C. r. Soc. Biol. Paris **119**, 534—536 (1935).
- Untersuchungen über die Diuresebeeinflussungen durch den Harnstoff der Aminobenzoylaminophthaleinsulfonsäure und durch polyanetholsulfonsaures Natrium. (Labor. de Pharm. et de Thér. Univ. Bruxelles.) Arch. int. Pharm. **52**, 1—16 (1935).
- et *Simon Lagnov*: Die Wirkung des Ephedrins auf die Diurese. (Labor. de Pharm. et de Thér. Univ. Bruxelles.) C. r. Biol. Paris **112**, 1545—1546 (1933).
- — Untersuchungen über die Ephidrin- und Adrenaleinwirkung auf die Wasser-, Salzwasser- und Harnstoffdiurese. (Labor. de Pharm. et de Thér. Univ. Bruxelles.) Arch. int. Pharm. **46**, 315—346 (1933).
- — Wirkung von Harnstoffderivaten der aminobenzoylaminophthaleinsäuren auf die Diurese. (Labor. de Pharm. et de Thér. Univ. Bruxelles.) C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 1420—1622 (1935).
- Zunz u. Meyerstein*: Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops der Nierenkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **90**.

### Einleitung.

Bei der Betrachtung der Pathogenese degenerativer Nierenerkrankungen ist für Morphologen und Kliniker die Entstehung von Nierenschäden mit geringem oder ohne jeden Harnbefund von großer Bedeutung. Freilich werden formalpathogenetisch degenerative Veränderungen an den Nierenepithelien in gleicher Weise durch Gifte oder durch andere exogene Vorgänge entstehen, wie dies beispielsweise an der Leber der Fall ist. Neben diese Vorgänge treten jedoch endogene Ereignisse, die in manchen Fällen den Anlaß, in anderen den Schrittmacher für die degenerativen Nierenerkrankungen darstellen können. Nicht selten wird die Erkrankung durch Wechselvorgänge zwischen extrarenalen Prozessen und Vorgänge an der Niere aufrechterhalten. Von Wichtigkeit ist weiter die Tatsache, daß exogene wie endogene Diuresehemmungen, zunächst ohne morphologische Zeichen an den Nieren einhergehend, in späteren Stadien erhebliche Zeichen der Schädigung an den Nierenepithelien aufweisen können, wobei es in vielen Fällen ätiologisch und histo-pathogenetisch nicht an der Blutversorgung liegt, daß sie entstehen. Von einigen Aminosäuren darf man annehmen, daß sie das Parenchym der Nieren nicht intakt lassen. Der Vorgang der Hypoproteinämie ist nach den schönen Feststellungen von *Barker* und *Kirk* geeignet, erhebliche Schädigungen der Nierenepithelien zu veranlassen, wobei der Endzustand die Organe nicht unähnlich der nephrotischen Schrumpfnieren erscheinen läßt. Von uns ist auch bei Plasmapherese-Versuchen und bei den degenerativen Nierenschäden bei der Sprue, die mit langdauernder Hypoproteinämie diesen Vorgang reproduzieren, Eiweißausscheidung im Harn niemals gesehen worden.

Von endogen toxischen Vorgängen finden wir bei chronischen Lebererkrankungen besonders dann, wenn sie vom Parenchym ausgehen, Degenerationen der Nierenepithelien. Eine Reproduktion dieser Vorgänge ist durch verschiedene Versuchsanordnungen möglich, wie wir später darlegen werden. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß auch die hepatoprive Diureschemmung, die klinisch unter den Bedingungen der Lebercirrhose oder des Leberparenchymschwundes im allgemeinen Sinne immerhin angedeutet ist, das Nierenbild nicht intakt läßt. Hier dürften intracelluläre Sekretverhaltungen eine Rolle spielen und Minderungen des Nierenzellstoffwechsels bedeutsam sein, da die Leber in manchen Richtungen sicher als übergeordnet für die Nierentätigkeit zu gelten hat. Fehlt der ständige Anreiz durch ein „Leberhormon“, so entwickeln sich zunächst degenerative und später atrophische Vorgänge an den Nieren, die durch lang bestehende *Ecksche* Fisteln an Tieren mit später vorgenommener partieller Leberresektion sich annähernd reproduzieren lassen. Der Mechanismus hierbei dürfte der Atrophie der Inkretdrüsen beim Mangel an glandotropen Hypophysenhormonen gleichkommen.

All diese Hinweise mögen zunächst lediglich verdeutlichen, daß degenerative Parenchymveränderungen an den Nieren und die Bedingungen zu ihrer Entstehung wesentlich häufiger sind, als es sich nach der Symptomatologie und dem klinischen Bild vermuten läßt. Dementsprechend ist die Betrachtung der Parenchymdegenerationen an den Nieren in besonderem Maße auch der morphologischen Analyse zuzuordnen. *Friedrich v. Müller* hat die Unterscheidung von entzündlichen und degenerativen Schädigungen der Niere vornehmlich nach ätiologischen Gesichtspunkten vorgenommen. Als maßgebenden Unterschied zwischen entzündlichen und degenerativen Nierenveränderungen hat *Munk* als erster den Befund der doppelbrechenden Lipotide im Harn angesehen. In eingehender Weise sind dann von *Volhard* und *Fahr* Beobachtungen von primären Parenchymdegenerationen der Nieren im allgemeinen Sinne dargelegt worden, während *Munk* die Syphilis noch als Hauptursache für primär chronische Parenchymdegenerationen der Nieren mit Einlagerung von Lipoiden angesehen hat. *Volhard* hat in seiner großen Monographie über Nierenkrankheiten eine Trennung der Vorgänge am Nierenparenchym vorgenommen, die man nach seinem Vorgehen als Epitheldegenerationen primärer und selbständiger Art von solchen trennen muß, die infolge einer Störung der Glomerulusdurchblutung entstehen. Bis heute ist von allen Morphologen die Klassifizierung von *Volhard* und *Fahr* anerkannt, welche diejenigen Erkrankungen als Nephrose bezeichnen, bei denen die Veränderungen des tubulären Apparates im Vordergrund stehen. Freilich ist es sehr schwierig, sowohl in morphologischer wie pathophysiologischer Hinsicht die Grenze zwischen Degeneration und Veränderungen der Nierenepithelien aus anderen Ursachen zu ziehen. Obwohl auch nach den maßgebenden Darlegungen von *Fahr* Speicherungen in Betracht kommen, dürften die Veränderungen der Nierenepithelien durch diesen Vorgang klinisch keine so große Rolle spielen wie die unmittelbaren hämatogenen Schädigungen der Nierenepithelien. Wie der Vorgang in der Niere im einzelnen ist, welcher das Bild der Nierenepithelien abweichend von der Norm erscheinen läßt, wird vielleicht mehr von der Art der einwirkenden Giftstoffe abhängen, obwohl es nicht vernachlässigt werden soll, daß diese auch auf verschiedenen Wegen einzuwirken vermögen.

Wir werden bei unseren Darlegungen, im Bestreben, morphologische und funktionell-pathologische Vorgänge möglichst in Einklang zu bringen, entsprechend den Darlegungen von *Fahr* unter degenerativen Nierenerkrankungen „alle primär degenerativen Veränderungen im Rahmen des Morbus Brightii verstehen, deren Entstehung doppelseitig hämatogen erfolgt und die Nierenaffektionen veranlassen, die der Niere aus ihrer Funktion als Ausscheidungsorgan erwachsen“.

### I. Substrat und klinischer Befund.

Während es sich bei der *trüben Schwellung* um eine Intensivierung der Umsetzungen im Zellprotoplasma der Nieren handelt, ist die albuminöse Degeneration zweifellos als Zellerkrankung anzusehen. Hierbei ist als geringer Grad im Rahmen dieser Veränderung von *Albrecht* das Ausfallen kleiner Tröpfchen im Zellplasma definiert worden, hierfür wurde die Bezeichnung tropfige Entmischung gewählt. Es muß sich um ein Ausfallen von Tropfen nach Abweichung der Lösungsbedingungen handeln. Die Zellgröße nimmt zu. Eiweißkörper von anderen Aggregatzuständen werden sichtbar und vor allem im Gebiet der Hauptstücke ist die Lagerung der Granula außerordentlich unregelmäßig.

Die hyalin-tropfige Degeneration läßt ebenfalls Tropfen in erster Linie in den Hauptstücken hervortreten; nach den Untersuchungen von *Fahr* handelt es sich um Fällungen aus dem Protoplasma, die unter dem Einfluß der einwirkenden Noxen hyalinartige Natur annehmen. Sie entstehen nach seinen Befunden auch aus dem intergranulären Protoplasma, wobei man sich überlegen muß, ob ein nicht geglückter Versuch vorliegt, Giftstoffe auszuschleiden oder ob durch den Einfluß der Giftstoffe zustande gekommene hyaline Kugeln nicht ohne weiteres aufgelöst und entfernt werden können. Daß die hyalinen Tropfen z. T. unabhängig von den Granulis entstehen, wird dadurch belegt, daß sie sich auch in Zellen nachweisen lassen, welche keine Granula besitzen. Bei Fortschreiten des krankhaften Prozesses bildet sich in den Zellen ein wabiges Aussehen heraus, das von *Kauffmann* als hydropische und von *Rössle* als vakuolige Degeneration dargelegt wird. Die Vakuolen in den Zellen können durch Flüssigkeitsaufnahme, aber auch durch Entfernung vernichteter Bestandteile des Protoplasmas zustande kommen.

Bei besonders intensiven Graden der Schädigung entstehen Nekrosen, welche das Protoplasma unter Schwinden der Kernstruktur als homogene gekörnte und schollige Konglomerate erscheinen lassen. Der Verlust der Kernfärbung ist besonders charakteristisch. Sind die Nekrosen innerhalb des Lebens entstanden, so finden sich an der Basis der Zellgebiete mit Koagulationsnekrose in kurzer Frist schmale endothelähnliche neue Nierenepithelzellen. Nach *Rössle* handelt es sich bei der Koagulationsnekrose um den stärksten Grad der Zellschädigung, oft mit rascher Gerinnung des Zellganzen; der mehr oder weniger starke Zerfall des Koagulats veranlaßt Trümmerbildungen und Abstoßungen toten Materials ins Kanälchenlumen der Nieren.

Die degenerativen Schädigungen verschiedener Intensität sind eng verknüpft mit dem Auftreten von *degenerativer Infiltration von Fett* im Bereich der Nierenzellen, von Fettspeicherung durch regressive Zelltätigkeit und von fettiger oder lipoider Degeneration.

In vielen Fällen handelt es sich bei leichteren Schäden nach den Befunden von *Diétrich* um Resorptionsvorgänge, wobei die geschädigte Zelle das eingeschwemmte Fett nicht mehr zu verarbeiten vermag. Besonders schön ist nach Befunden *Verzár* auch an der Niere die Phosphorintoxikation als Typ schwerer degenerativer Verfettung neben hyalintropfiger und vakuolärer Degeneration oder infolge dieser zu erkennen; daß das Fett eingeschwemmt sein muß, ergibt sich in klarer Weise aus dem Fehlen dieses Befundes bei Störungen der Phosphorylierung nach Epinephrektomie. Der Vorgang der resorptiven Verfettung führt also je nach der Intensität der Zellschädigung der Niere mit Unbedingtheit in den Bereich der Fettüberschwemmung hinein. Die Minderung der Brennintensität der Zelle läßt nach allen Beobachtungen pathologische Fettspeicherungen deshalb nicht vermeiden, weil der herabgesetzte Stoffwechsel genau wie beim Sauerstoffmangel die Fette nicht mehr beseitigen kann. Bei schwereren Schädigungen der Zelle, die gemeinhin auch häufig zur vakuolären Degeneration führen, kommen die Fette durch Entmischungsvorgänge zum morphologischen Nachweis und nehmen hier besonders großtropfigen Charakter an. Neben den Neutralfetten, die sich in der Niere in den basalen Zonen der Epithelzellen lokalisieren, kommen bei der Lipoidnephrose auch Cholesterinester vor, die sogar nicht nur intracellulär sichtbar werden, sondern auch nach den erstmalig von *Munk* erhobenen Befund in den Zellinterstitien nachweisbar sind. Das Auftreten von Cholesterinestern und Lipoiden ist meist bei den Nierenerkrankungen geeignet, den Krankheitsverlauf auch auf extrarenale Vorgänge bezüglich der Entstehung oder der Folgeerscheinungen ausdehnen zu können. Wirken größere Giftdosen sehr rasch auf die Nierenepithelien ein und bildet sich eine Koagulationsnekrose, so ist eine Verfettung in vielen Fällen nicht nachweisbar, weil weder durch degenerative Vorgänge — Störung von Assimilation und Dissimilation — noch durch Entmischung Zellfette primär extracellulärer oder intracellulärer Natur zum Nachweis gelangen.

Die infiltrativen Vorgänge im Bereich der Nierenzellen können ebenfalls, aber selten zu einer *basalen Verfettung* führen, wobei jedoch der Mangel an intracellulärer Dextrose entscheidend für das Liegenbleiben nicht autoxydierter Fette ist, denn zweifellos vermögen Furanosen wie Pyranosen, also alle Erscheinungsformen der Hexosen, als Redoxpuffer zu wirken. Durch einen Mangel an Ausscheidungsvermögen kann des weiteren Harnsäure gespeichert werden, Bilirubin liegenbleiben und Kalk in den Zellen auftreten. Der Nachweis von Kalk ist in vielen Fällen entscheidend dafür, daß die Elimination der Calciumsalze bei erheblicheren Schädigungen der Nierenepithelien nicht ausreichend ist.

Von größtem Interesse bei den degenerativen Nierenveränderungen ist das Auftreten von Amyloid, welches einen im Blut präformierten Körper darstellt. Da sein Zustandekommen leicht durch Fett und Eiweiß von Tieren veranlaßt werden kann, und die falsche Blutzusammensetzung das erste Erscheinungsmerkmal bei diesem Vorgang ist, dürfte durch diese Verhältnisse ein Hinweis auf die Möglichkeit einer Schädigung der Nierenepithelien durch einen Gehalt des Plasmas an Eiweißkörpern gegeben sein, die einen von der Norm abweichenden Aufbau besitzen.

### A. Einfache degenerative Nierenschädigungen.

*Ribbert* und *Herzheimer* haben angenommen, daß die Epithelzellen nicht imstande seien, sich defensiv zu betätigen. Hier ist besonders offenzulassen, ob die trübe Schwellung progressiver oder regressiver Natur ist. Dieser Ansicht schließt sich vor allem *Lubarsch* an. Bei der albuminösen Degeneration wurde die Möglichkeit der Exsudation von *Aschoff* als beweisend dafür erachtet, daß es sich um einen entzündlichen Vorgang handle. Immerhin wird von *Fahr* eindeutig festgelegt, daß gerade bei der Niere das längere Vorhandensein trüber Schwellung in jedem Fall zu regressiven Veränderungen führt. Demnach wird schon von der albuminösen Degeneration angefangen es notwendig sein, diesen Ablauf mehr der Degeneration als einem Abwehrvorgang zuzurechnen, zumal zellige Exsudation und Proliferation fehlen. Der Befund der trüben Schwellung ist nach der Definition von *Fahr* als die leichteste und reversibelste Form der degenerativen Nierenschädigung anzusehen. Es darf erwähnt werden, daß *Munk* für die geringfügigste Form des degenerativen Nierenschadens den Namen Fiebernephrose vorgeschlagen hat. Jedoch können wir die trübe Schwellung der Nierenepithelien auch finden, wenn endokrine Störungen oder Schädigungen allgemeiner Natur im Körper sich abspielen.

#### 1. Erster Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung.

Die akute degenerative Nierenschädigung kann zweifellos bei akuten Infektionskrankheiten vorkommen. Jedoch finden wir sie mit oder ohne Eiweißausscheidung auch bei Leberparenchymerkrankungen leichteren Grades, bei mittelschweren Basedowformen, bei nicht allzu schwerem Myxödem, bei Unterfunktionszuständen der Epithelkörperchen und bei Hunden, bei welchen die Nebenniere gerade bis auf einen lebenserhaltenden Rest operativ entfernt worden ist. Alle diese Erkrankungen lassen sich auch in vorkommende Erscheinungen mit Überfunktion oder Unterfunktion der Hypophyse einordnen, wobei zweifellos mittelbare und unmittelbare Einflüsse für die Niere auf dem Umweg über glandotrope Hormone und Inkretdrüsen entscheidend sind. Wichtig ist die Tatsache, daß deutliche Störungen der Nierenfunktion in der Klinik fast immer fehlen und daß weiterhin auch irgendwelche Harnbefunde ausbleiben können. Die synthetisierende Funktion der Nieren bleibt, soweit meßbar, intakt. Einzig und allein die Sulfat- und Phosphatausscheidung kann gegenüber der Norm etwas absinken.

Besonders häufig findet sich die trübe Schwellung der Niere und die albuminöse Degeneration der Parenchymzellen bei fieberhaften Erkrankungen, wobei auch Schwellungszustände der Zellapparate in den Hauptstücken eine bedeutsame Rolle spielen. Die Intensität der Trübung des Zellplasmas kann wechseln, auftretende Körnungen sind in weitem Umfang in Alkali oder Säure löslich. Hierbei ist die Niere je nach dem Grad der Aufschwellungen der zelligen Apparate vergrößert und bei unveränderter Oberfläche auf dem Schnitt getrübt und von stärkerem Flüssigkeitsgehalt als in der Norm. Nach den Befunden von *Fahr* kann die *Altmannsche* Granula vergrößert und unregelmäßig gelagert sein.

Wichtig ist das vornehmliche Befallensein der Hauptstücke und der unveränderte Zustand der Glomerulusepithelien und der Glomeruluskapillaren. An Befunden am kranken Menschen kann eine Albuminurie in vielen Fällen fehlen,

so daß erst morphologisch die Diagnose gestellt wird. Aus passageren geringen Hemmungen der Wasserausscheidung, die wir in vereinzelt Fällen beobachtet haben, ist die Diagnose deshalb nicht zu stellen, weil die intermittierenden Abweichungen im Wasserstoffwechsel bei endokrinen Erkrankungen nicht renal zu sein brauchen und bei infektiös-toxischen Schäden der extrarenale Wasserverlust eine Rolle spielt. Kommt eine Albuminurie zur Beobachtung, so wird unabhängig von der endogen oder exogen toxischen Ursache leichten Grades vornehmlich Serumeiweiß im Harn ausgeschieden. Die Eiweißausscheidungen nehmen keine hohen Grade an und sind mit dem Rückgang oder der Ausschaltung der infektiösen Noxe bald nicht mehr nachweisbar. Bei endokrinen Erkrankungen stellen albuminöse Degenerationen der Nierenepithelien häufig nur das erste Stadium dar. Zunahmen der degenerativen Prozesse zur hyalintropfigen Degeneration mit mehr oder weniger starker Verfettung und Auftreten von Vakuolen sind sehr häufig.

Wenn auch die Prognose der akuten degenerativen Nierenschädigung geringen Intensitätsgrades im allgemeinen als günstig angesehen werden muß, so ist es doch nicht auszuschließen, daß sie den Ausgangspunkt für weitere Intensivierungen der Nierenepithelveränderungen darstellt. Bei der Schädigung durch Diphtherietoxin läßt sich experimentell zeigen, daß bei Abstufung der Dosen zunehmende Schädigungen bis zur Koagulationsnekrose zustande kommen können. Für die jetzt von uns geprüfte Schädigung der Nieren durch Allylamin und Allylformiat gilt ebenfalls die Feststellung, daß neben Vorgängen im Interstitium sich toxische Schäden der Nierenepithelien ereignen können, die von der albuminösen Degeneration bis zur völligen Auflösung des Nephrons gehen, noch ehe überhaupt die Möglichkeit zur Plasmaexsudation und ihren Folgezuständen gegeben ist. Wenn beim Allylformiat die gleichzeitige Erhöhung der Kapillarpermeabilität eine bedeutsame Rolle spielt, kann es trotzdem für Bakteriengifte nicht ausgeschlossen werden, daß die Einwirkung auf die Zellen des Parenchyms das Primum der Schädigung darstellt und daß der Verlauf der Vorgänge an den Nieren durch das Interferieren mit mehr oder weniger intensiven interstitiellen Prozessen zustande kommt. Im Interstitium spielt sich vielleicht mit der entscheidende Vorgang ab, der schließlich zur Albuminurie führt. Es ist von Belang, daß bei der Eiweißausscheidung nicht nur der Glomerulus (*Mischke, Hirsch, Ribbert*), sondern auch der Tubulus nach *Friedrich v. Müller* und *Gross* eine Rolle spielen kann. *Es ist bekannt, daß ganz allgemein Körperzellen Plasmaeiweiße unmittelbar ohne vorherigen Abbau und ohne vorherige Umformung anzubauen pflegen. Dementsprechend darf es durchaus plausibel erscheinen, daß die Tubuluszellen bei der Unmöglichkeit, diese zu verarbeiten, durch degenerative Schädigung sie unverändert in Richtung des noch vorhandenen Sekretionsstromes also in den Harn hinein abgeben. Es mag sogar daran gedacht werden, daß bereits bei der albuminösen Degeneration die Parenchymzellen der Nieren nicht alles ihnen zuge dachte Plasmaeiweiß aufnehmen und daß ein Teil freilich geringen Grades in den Interstitien liegen bleibt.*

Der vermehrte Flüssigkeitsgehalt findet sich bei Infekten zweifellos manchmal zum Teil in den Interstitien und es darf offengelassen werden, ob er seine Entstehung, wenn auch von geringem Eiweißgehalt, manchmal der Nichtverarbeitung verdankt. Von so großer Bedeutung diese Möglichkeit für den weiteren Verlauf

und den Fortgang des ersten Intensitätsgrades der degenerativen Nierenschädigung wäre, so müßten zur weiteren Klärung Serienuntersuchungen in verschiedenen Graden der Erkrankung gefordert werden. Diese durchgehend zu reproduzieren, gelingt nur in sehr bedingtem Umfange, denn nicht immer ist das morphologische Substrat mit Signalen versehen, welchen Weg die schädigende Noxe gegangen ist. Bei infektiös-toxischen Schäden ist das klinische Bild der einfachen degenerativen Nierenerkrankung durch Albuminurie gekennzeichnet, wie sich klinisch und morphologisch eindeutig nachweisen läßt. Bestimmte Noxen mögen lediglich wie bei einer Inkontinenz einen Abstrom von Eiweißen in den Harn veranlassen, während andere vielleicht neben der Läsion des Epithels auch degenerative Gefäßwandschädigungen mitbedingen; diese zweite Möglichkeit mag überwiegen, da vor allem die Giftstoffe bei Infekten ja allgemein die Durchlässigkeit der Gefäßwandungen erhöhen. Wichtig ist nun die Feststellung von *Fahr*, nach der bei längerer Dauer des schädigenden Gifteinflusses oder bei intensiverem Einwirken des toxischen Agens auf die Zellen ein Übergang des ersten Intensitätsgrades der einfachen degenerativen Nierenschädigung in den zweiten Intensitätsgrad stattfindet.

Klinisch ist bei dem ersten Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschäden von Belang, daß Allgemeinsymptome kaum auftreten. Lediglich kann in manchen Fällen ein Übertritt von Kochsalz ins Gewebe nachgewiesen werden, der zum Teil im Verfolg einer allgemeinen Durchlässigkeitssteigerung der Grenzflächen zu erklären ist. Die Prognose ist im allgemeinen gut, jedoch ist ein Übergang in Nierenveränderungen mit hyalintropfiger Degeneration in den Epithelzellen durchaus nicht selten. Experimentell läßt sich dies an Hunden vor allem durch Dosensteigerung bei i.v.-Gaben von Diphtherietoxin ebenfalls erkennen.

## 2. Zweiter Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung.

Ätiologisch kommen alle Infektionskrankheiten mit erheblichen klinischen Symptomen in Betracht, wie vor allem durch Pneumokokken, Enterokokken, Paratyphus A und B, Lues, Streptokokken, Meningokokken, Masern und seltener Tuberkulose. Besonders häufig sind mit deutlicher Albuminurie einhergehende Nierenschäden bei der Diphtherie, worauf vor allem von *Fahr* hingewiesen wird. Der Befund, der hyaline Tropfenbildung und hyalintropfige Degeneration bis zu Vakuolen zeigen kann, wird durch das Vorhandensein von vorwiegend einfach brechenden Fetteinlagerungen ergänzt. Es handelt sich um degenerative Verfettungsvorgänge, welche bei längerem Verlauf der Erkrankung an Intensität zunehmen. Es sind nun nicht nur exogene Giftstoffe, welche hyalintropfige und vacuoläre Degeneration der besonders empfindlichen Hauptstückepithelien veranlassen, sondern auch endogene Gifte, wie sie beim Coma Basedowicum, bei schweren Acidosen und vor allem beim diabetischen und hepatischen Koma eintreten. Die klinische Beobachtung, welche solche Ereignisse beispielsweise bei der Pankreasautodigestion oder bei großen Gewebszertrümmerungen nach Verletzungen nur selten und in geringem Umfang eintreten läßt, macht es wahrscheinlich, daß Acidose einerseits und Stoffe, die bei Störungen, z. B. der Leber, frei werden, andererseits besonders geeignet sind, die Nieren zu schädigen. Da häufig Parenchymerkrankungen der Leber deutlichen Grades ebenfalls degenerative Veränderungen an den Nierenepithelien verursachen, auch wenn Acidose und

Bilirubinämie fehlen und der Leberstoffwechsel klinisch nicht erheblich oder nicht nachweisbar gestört ist, mußte es möglich erscheinen, daß der Übertritt von Fermentsystemen und Abbaustoffen hepatogener Art das Nierenparenchym schädigend beeinflußt. Bei der Besprechung der endogenen degenerativen Nierenerkrankungen werden weitere klinische Beobachtungen und experimentelle Daten dargelegt werden.

Bei der Lues ist die hyalintropfige Degeneration relativ selten und tritt vornehmlich im Beginn des Stadium II der Lues auf. Die Untersuchung der Nierenveränderung bei Diphtherie läßt nun experimentell erkennen, daß vacuoläre Degeneration und Verfettung nicht von einer bestimmten Intensität der Schädigung an Umfang und Nachweisbarkeit zunehmen. Hierdurch werden die klinischen Hinweise und Beobachtungen von *Fahr* bestätigt, nach welchen gerade bei intensiv tropfig degenerierten Zellen die Verfettungen relativ schwach sein können. Es ist der Erklärung *Fahrs* Folge zu leisten, nach der es sich bei der tropfigen Degeneration um Vorgänge bei zunehmender Zellerkrankung handelt. Auch endogen toxische Abläufe lassen durch Injektionen, z. B. von körpereigenen Leberextraktgaben, die nicht dialysiert waren, diese Verhältnisse erkennen. Je nach der Menge der verabreichten Leberextraktgaben wird die hyalintropfige Degeneration durch mehr oder weniger starken Zellzerfall ergänzt, bis es schließlich zur Abstoßung von Zellen ins Lumen und endlich zur Nekrose kommt. Wie in den Versuchen von *Suzuki* ist eine besondere Empfindlichkeit der Hauptstückepithelien festzustellen. Manchmal sind die Lumina der Hauptstücke angeschwollen, in anderen Fällen enthalten sie abgestoßenes Material und Hyalin. Das Vorhandensein von Eiweißmassen auch in den Glomerulis beschränkt sich auf das Vorkommen von schwächer färbaren Massen im Kapselraum, die aber gerade bei erheblichen degenerativen Epithelveränderungen im Gebiet der Hauptstücke, nicht selten auch völlig frei von irgendwelchem geronnenem Material sein können. Klinisch ist es von Belang, daß die Ausscheidung von Jod nach den Befunden von *Schlayer* langsamer ablaufen kann als in der Norm.

Aus dem klinischen Befund läßt sich im allgemeinen eine Abgrenzung gegenüber der albuminösen Degeneration dadurch vornehmen, daß das Auftreten von Zylindern im Harn die Regel ist. Die nicht rechtzeitige Ausscheidung von Kochsalz ist ebenfalls durchweg vorhanden und wird von *Schlayer* der Veränderung der Tubuli zugeordnet. Je mehr nun eine hydropische Quellung auch der Glomerulusepithelien vor allem bei der Diphtherie eintritt, um so stärker wird neben der Funktionsstörung der Tubuli sich bei der Untersuchung klinischer Daten auch eine relative Durchblutungsinsuffizienz der Nieren hinzugesellen können. Freilich beherrscht erhebliche Albuminurie und Zylindrurie das Bild. Jedoch wird für die Schädigung des Nierenparenchyms insgesamt auch das Einsetzen einer nicht mehr intakten Gefäßfunktion wichtig sein müssen, weil nunmehr auch die Versorgung des Gewebes Not leidet. Eine Retention harnpflichtiger Stoffe kommt freilich nicht vor.

Eine hydropische Quellung vor allem der Epithelien der Hauptstücke, aber auch der Zellauskleidungen der *Henleschen* Schleifen findet sich klinisch weiter bei chronischen Gastroenteritiden. Bei der Sprue können sich die Vorgänge bis zur vacuolären Degeneration steigern. Naturgemäß spielen Ernährungsstörungen bei Minderung der enteralen Resorption wohl die Hauptrolle für das Zustande-

kommen. In jedem Fall sind jedoch langbestehende Hypoproteinämien geeignet, ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Dies wird durch die Plasmapheresversuche von *Barker* und *Kirk* und später von *Doenecke* wie durch eigene Versuche verdeutlicht und durch Untersuchungen am Menschen durch die Befunde bei der essentiellen Hypoproteinämie belegt, wie sie *Wuhrmann* und *Leuthardt* erstmals beschrieben haben und wie sie von uns in einigen Fällen beobachtet werden konnten. Hieraus ergibt sich einwandfrei, daß neben die Ernährungsstörung vom Blut her auch die schädigende Wirkung der Hypoproteinämie tritt. Das allgemeine Prinzip der unmittelbaren Ernährungswirkung der Plasmaeiweißkörper wird hierdurch besonders verdeutlicht. Bei der essentiellen Hypoproteinämie überwiegen nach eigenen Beobachtungen die degenerativen Veränderungen der vacuolären Zelldegeneration an der Niere im Vergleich mit anderen drüsigen Organen bei weitem. An der Leber sind geringgradige atrophische Vorgänge und Störungen der Fettverarbeitung, aber nicht der Fettaufnahme nachweisbar. Es besteht also offensichtlich eine besondere Empfindlichkeit der Nieren gegenüber allen Abweichungen der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper. Die tropfige Degeneration der Nierenepithelien kann fließend in nekrotisierende Zellveränderungen übergehen.

### 3. Dritter Intensitätsgrad der einfachen degenerativen Nierenschädigung.

Bei den Schädigungen der Nieren mit Schwermetallsalzen durch Chrom, Sublimat, Uransalze und Quecksilber, wie sie von *Suzuki*, *Gross*, *Takayasu* und *Schlayer* experimentell vorgenommen wurden, sind bis zu erheblichem Grade als nekrotisierende Zellschädigungen aufzufassen. *Munk* hat in eingehenden anatomischen Untersuchungen hierher auch Typhus und Cholera und weiterhin schwere Formen von Diphtherie gerechnet. Nach den Darlegungen von *Fahr* kommen Nekrosen auch beim Typhus vor. Die Quecksilberschädigung der Nieren ist insbesondere geeignet, nekrotisierende Zelldegenerationen im Nierenparenchym zu veranlassen. Das Aussehen der Schnittfläche der Niere ist gegenüber der mittelstarken Trübung bei der hyalintropfigen Degeneration mehr schmutzig grau-rot, dunkel und völlig verwaschen. Nicht selten sind die Nierenpyramiden als tief dunkel hyperämische Bezirke gegenüber dem homogenisierten Aussehen der Rinde, die auch gelbliche Farbtöne aufweisen kann, abzugrenzen. Histologisch ist die Entkernung der Epithelien durch Abstoßungen und Homogenisierung der abgestorbenen Zellen ergänzt. Besonders intensiv sind wieder die Hauptstücke befallen. Wird die Erkrankung leidlich überstanden, so werden gekörnte abgestoßene Zellmassen allmählich durch die Harnkanälchen entleert, an der Basis der Kanälchenepithelien bilden sich zunächst ganz flach aussehende Zellregenerate. Im allgemeinen überwiegt völlig die Koagulationsnekrose, wenigstens was den Effekt von Schwermetallsalzen anlangt. Gerade bei diesen ist aber nach Abstoßung der nekrotisierten Zellmassen das Nachwachsen von Epithelsprossen nach den schönen Befunden von *Fahr* besonders charakteristisch. Es ist nun von größtem Interesse, daß nach den eingehenden morphologischen Untersuchungen von *Beumer* und *Hückel* durch Cystinfütterung von Ratten und Kaninchen bei größeren Dosen zwar Glomerulodegeneration der Nierenepithelien neben mittelschweren Zellschädigungen der Hauptstücke wohl vorkommt, daß aber in den rindennahen Abschnitten völliger Verlust der Zell- und Kernstruktur mit einer Art Verflüssigung der Epithelien gesehen

werden kann. Die nephrotoxische Wirkung von Cystin ist für *Nager* trotz seiner schlechten Wasserlöslichkeit ebenso stark wie die von Cystein, wie von *Hückel* eingehend dargelegt werden konnte<sup>1</sup>.

In eigenen Versuchen haben auch Dosen von 200 mg pro kg Natriumcitrat bei Ratten eine Verflüssigung der Hauptstückepithelien in weiten Gebieten zur Folge. Von gerinnungshemmenden Mitteln wurde des weiteren von *Heubner* und *Hückel* Natriumoxalat geprüft. Die Dosen betragen bis zu 0,5 g Oxalsäure pro kg. Bei der Aufarbeitung der Organe auf ihren Oxalsäuregehalt war eine Menge von 316 mg% bzw. 394 mg% in den Nieren gegenüber 2 bzw. 3 mg% in Leber und Gallenblase und 5 bzw. 10 mg% im ganzen Magen-Darmkanal nachweisbar. Außerordentlich wichtig ist das Auftreten nur von Spuren von Eiweiß im Harn, was für die Formalpathogenese der Wege, welche die Tubulusepithelzellen schädigen, von größtem Belang sein muß. Bei intakten Glomerulis wurden in den Nierenepithelien weitausgedehnte Nekrosen und in Bezirken der Pränephrose reichliche Mengen von krystalliner Oxalsäure nachgewiesen. Daneben konnten stark geschwollene Bezirke fast nekrotisch veränderter Epithelien im Gebiet der *Henleschen* Schleifen beobachtet werden. Solche nekrotisierenden Vorgänge sind des weiteren auch bei Vergiftungen mit Mineralsäuren, Schwefelsäure und Salzsäure zu beobachten, zusammen mit Verkalkungen konnten sie von *Lubarsch* auch bei Phosphor- und Morphinvergiftung festgestellt werden.

Die Verschiedenheit dieser Bilder von Nekrosen, bei welchen nach eigenen Beobachtungen auch Verflüssigungsvorgänge mit hineinspielen können, gegenüber der Nierennekrose mit Verkalkung ist bereits von *Saikowski* dargelegt worden. Die Beobachtung bezieht sich auf Vergiftungen mit Sublimat und wird später durch *Gross* und *Suzuki*, ferner von *Mering*, von *Karuffmann*, *Heineke* und *Weichselbaum* ergänzt. Die besonders intensiven Degenerationsvorgänge sind von *Heineke* geschildert worden. *Fahr* hat besonders deutliche schwerste nekrotisierende Veränderungen der Nierenepithelien beschrieben, an deren Grund bereits Epithelregenerate nachweisbar waren. Das histologische Bild wird von ihm durch das Vorhandensein ausgedehnter Kalkmassen gekennzeichnet, die sich in den Epithelzellen finden, die Lumina der Kanälchen durch Bröckel- und Schollenbildung verstopfen können und sich merkwürdigerweise manchmal auch neben leichten Zellnekrosen finden. Wie bei allen Schwermetallgiften ist der Intensitätsgrad der Nekrosen als unbedingt abhängig von den Dosen des verabreichten Sublimats zu kennzeichnen. In nicht wenigen Fällen sind durch Dauerinfusionen von physiologischen Salzlösungen Diurese und weitere Arbeit der tätigen Nierenparenchyme in Gang zu halten. Weitere verkalkende schwere degenerative Nierenschäden ergeben sich durch den Chlormangel. *Kerpel-Fronius* und *Glatzel* haben das Krankheitsbild der Nierendegeneration mit Chlormangel, die besonders zu verkalkenden Nierendegenerationen führt, klinisch eingehend geschildert. Experimentell sind aus dem Institut von *Büchner von Lehnberg* die Frühveränderungen der hypochlorämischen Nierenschädigung 1940 an Hunden durch Pylorusunterbindung reproduziert worden. Morphologisch fanden sich

<sup>1</sup> *Dobberstein* und *Hock* berichten (*Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chemie* 280, H. 1—2, S. 21 (1944)) über schwere Leber- und Nierenveränderungen auch bei unzureichendem Cystin-gehalt der Nahrung. An der Niere finden sie Glomerulonephrose. Die s-haltigen Aminosäuren sind also im Intermediärstoffwechsel an sich unentbehrlich.

Tröpfchenbildungen in den Epithelien der Tubuli bis zu erheblichen Nekrotisierungen. Da die Tiere zwischen 40 und 80 Stunden nach der Pylorusunterbindung getötet wurden, fehlten Verkalkungen fast ganz. Die am längsten überlebenden Tiere zeigten Kernschrumpfungen und völlige Nekrosen einzelner Hauptstücke, welche unregelmäßig verteilte Herde bildeten und in den Rindengebieten am dichtesten waren. Diese Versuche beweisen für das morphologische Substrat neben den von uns gewonnenen Daten bei der Schädigung durch größere Dosen von körpereigenen Leberpreßsäften, daß die Zeichen der hyalintropfigen Entartung in den Nierenepithelien vor allem im Gebiet der Hauptstücke fließend in Nekrosen mit Karyorhexis übergehen können und daß weiterhin die Kalk-einlagerungen erst sekundär sind. Es muß offengelassen werden, warum die Schädigung durch Mineralsäuren, durch Oxalsäure, ferner durch Cystein und Cystin manchmal eher zur Kolliquationsnekrose führt. Die Verflüssigungsnekrose ist vielleicht, was die Nierenepithelien anlangt, sogar als schwerer zu bewerten, da sie fast stets irreversibel ist. Es muß sich hierbei um eine besonders intensive unmittelbare Giftwirkung handeln.

Dieser mehr verflüssigenden Form der nekrotisierenden Epithelschädigung ist die endogen toxische Beeinflussung der Nierenepithelien durch körpereigene Leberpreßsäfte vergleichbar oder mindestens nahestehend. Sie dürfte vielleicht am ehesten mit dem unmittelbaren Vorgang der Verdauung nahekommen. Bei der Schwermetallschädigung ist der Chlorverlust wohl nicht nur für die Sublimat-schädigung, sondern auch bei der Einwirkung anderer Schwermetallsalze von erheblicher Bedeutung. Auch Goldchlorid und Platinchlorid verursachen einen Chlorverlust zum Teil mit erheblichem Übertritt von Kochsalz ins Gewebe, wie von uns gewonnene Beobachtungen an Katzen zeigten. Je größer die Schwermetalldosis gewählt wird, um so mehr finden sich Übergänge von hyalintropfiger Entartung in Nekrosen der Kanälchenepithelien. Da die Schwermetallsalze zusätzlich einen allgemeinen Eiweißzerfall bedingen, wird das Vorkommen von Gewebspartien mit nicht völliger Koagulationsnekrose mehr dem Einfluß desaggregierter Körpereiwieße auf die Nieren zuzurechnen sein. Ist die Dosis von Schwermetallsalzen groß genug, so beherrscht die Koagulationsnekrose das Bild und das sekundäre Auftreten von Verkalkungen ist die Regel.

Daß die Zunahme von Durchtritt von Calciumsalzen durch die Nieren durchaus nicht für die verkalkende Nierenepithelnekrose verantwortlich zu machen ist, ergibt sich besonders aus den klaren Beobachtungen von *Schellack* ebenfalls aus dem *Büchnerschen* Institut. Bei einem zweijährigen Mädchen mit Epithelkörperchenhyperplasie und Osteodystrophia fibrosa generalisata bestand chronische Niereninsuffizienz mit Phosphatretention. Hierbei ist nach den Beobachtungen anderer Autoren, die vom Verfasser zitiert werden, eine chronische interstitielle Nephritis die Folge des Hyperparathyreoidismus. Freilich wird von *Schellack* das Bestehen einer Epithelkörperchenüberfunktion eher dadurch erklärt, daß die chronische Niereninsuffizienz durch Acidosis zur Epithelkörperchenhyperplasie geführt haben kann. Gleich ob nun die Nierenerkrankung oder der Hyperparathyreoidismus primär war, ist doch festzustellen, daß die Epithelkörperchen hier alle Symptome der Osteodystrophia fibrosa generalisata aufgelöst haben und daß trotzdem die Nieren frei blieben von irgendwelchen Kalk-einlagerungen. Es wird vielleicht zweckmäßig sein, für die Beurteilung der

Hyperparathyreoidismus eine Sonderform mit renal bedingter Ursache aber auch mit Bestehen von Osteodystrophia fibrosa generalisata abzugrenzen. In diesem Zusammenhang sind die Darlegungen von *Ohntrup* von Wichtigkeit, der die Epithelkörperchenveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz untersucht hat. In Fällen mit Urämie bestand fast regelmäßig eine Gewichtszunahme der Epithelkörperchen, wobei das Auftreten besonders vieler wasserheller Zellen in den Glandulae parathyreoidiae auffiel. Neben dem Hinweis, den diese klaren morphologischen Untersuchungen auf die Bedeutung der Organkorrelationen gerade auch bei Nierenerkrankungen liefern, darf immerhin gesagt werden, daß nach allem die Verkalkung der Nierenepithelzellen unabhängig ist von der Möglichkeit der Einschwemmung von Kalksalzen.

Für die verkalkenden Nierendegenerationen ist nun einmal zu sagen, daß sie neben ihrer vornehmlichen Entstehung durch Schwermetallsalze mehr zur Koagulationsnekrose gehören. Nach der Einwirkung von Mineralsäuren, Cystein, Cystin, Oxalsäure, körpereigenen Leberpreßsäften, wie auch nach sehr großen Dosen von Barbitursäuren treten deutliche oder überwiegende Kolliquationsnekrosen auf, deren Prognose weniger gut ist als bei der erstgenannten Gruppe.

Für das klinische Bild ist zunächst zu betonen, daß in allen Fällen von nekrotisierenden Nierenerkrankungen nicht nur der Chlorverlust nach außen, sondern auch in die Körpergewebe hinein eine bedeutsame Rolle spielt. Ödeme kommen jedoch trotzdem bei Kranken mit Nekrosen des Nierenparenchyms relativ selten und häufig nur in geringem Umfang vor. Sowohl bei endogenen wie bei exogenen Ursachen kann Oligurie oder völlige Blockierung der Harnsekretion erfolgen. Das Sistieren der Harnsekretion führt zum Stadium der Niereninsuffizienz und ist meist besonders ungünstig, was die Prognose anlangt, weil es nach unseren Beobachtungen gerade darauf ankommt, daß die Stoffwechselschlacken aus den Zellen entfernt werden, womit wir diesen wohl einen unmittelbar zellschädigenden Einfluß nicht absprechen dürfen. So heilt die Chromatschädigung der Niere in vergleichenden Untersuchungen an Meerschweinchen wesentlich rascher, wenn als Diureticum die recht gut wirksame Trimethylharnsäure oder auch der weit differentere Harnstoff verabfolgt werden. Fehlt eine Anamnese, so ist noch bei relativ niederen Harnstoffwerten im Blut bis 40 mg% und Rest-N-Werten bis 60 mg% das Vorhandensein periodischer Atmung ein häufiges klinisches Zeichen. Es könnte nun zweifellos vermutet werden, daß dieses Signal durch gleichsinnige Giftwirkung auf die Atemzentren sich erklärt. Doch kommt es manchmal erst am zweiten oder dritten Tag und läßt sich besonders durch i.v.-Gaben von körpereigenen Nierenextrakten reproduzieren, wie wir an vielfachen Versuchen an Hunden gesehen haben. Wir möchten daher die Vermutung nicht ausschließen, daß der Übertritt von toxischen Stoffen ins Blut, welche der Niere ihre Herkunft verdanken, schließlich mittelbar durch Wirkung auf die Atemzentren eine periodische Tätigkeit im Sinne der Schädigung veranlaßt (Abb. 1).

Die Blutdrucksteigerungen, welche bei der Nekrose des Nierenparenchyms vorkommen, sind gering und beziehen sich im wesentlichen auf die Fälle mit Anurie. Die Harnbefunde können im Anfang gering sein, jedoch bis zu 20 pro Mill Eiweiß und darüber steigen. Nach der Zusammenstellung *Volhards* finden sich massenhaft granulierte Zylinder und verfettete Epithelien neben Leukocyten. Wesentlich ist die Verzögerung der Jodausscheidung, welche gerade auch von

*Volhard* erwähnt wird. Doppelbrechende Fette sind nach der eingehenden Schilderung von *Munk* niemals nachzuweisen. Langes Bestehen der Anurie führt eine echte stille Azotämie im Sinne von *Becher* herbei, Krampfurämie haben wir bei Kranken mit letalen Barbitursäurevergiftungen, wie bei Sublimatvergiftungen nur sehr selten gesehen.

Das Zustandekommen der Anurie ist für die Physiologie der Nierenfunktion von Bedeutung. Zweifellos wird die Verschließung der Kanälchenlumina durch abgestoßene nekrotische Zellmassen und zähflüssiges Eiweiß eine bedeutsame Rolle spielen, zumal alle Gifte, die zur Nierennekrose führen, auch eine Gefäßparalyse, gerade der Kapillaren veranlassen, so daß man mit *Fahr* von einer

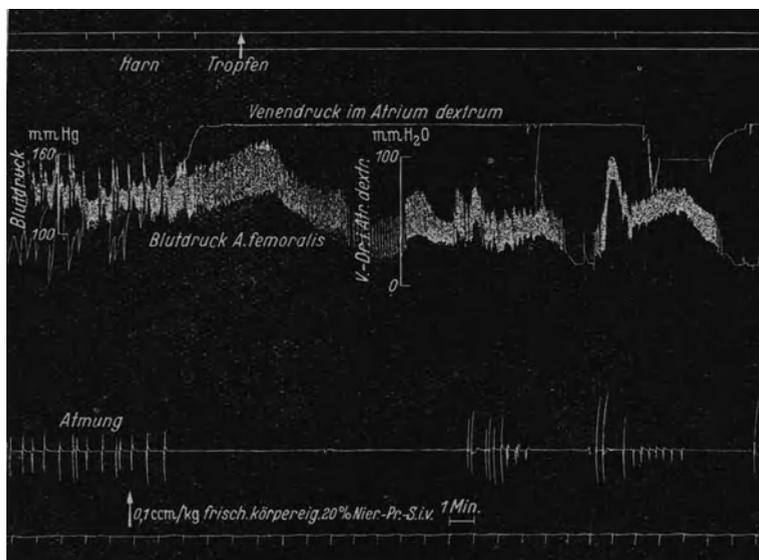


Abb. 1. Periodische Atmung nach 0,1 ccm 20% körpereigenen Nieren-Preßsafftes i.v. pro 10 kg Hund.

Stase in den Glomeruli sprechen darf. In diesem Sinne konnte von *Schlayer* des weiteren gezeigt werden, daß im Tierversuch die Anurie erst dann eintritt, wenn die Nierengefäße nicht mehr zu reagieren vermögen.

Es mag dahingestellt sein, ob in jedem Falle die verschiedenen Intensitätsgrade der einfachen degenerativen Nierenveränderungen ineinander übergehen. Für einige besondere Fälle haben wir darauf hingewiesen und finden die Übergänge gerade auch bei den endogen toxischen Schädigungen der Nierenepithelien durch Leberpreßsäfte. Beim Typhus und bei der Cholera sind nach den Darlegungen von *Munk* ebenfalls Übergänge möglich. Freilich wird es nicht ausgeschlossen sein, daß eine Schädigung der Tubulusepithelien durch interstitielle Vorgänge stattfindet, in diesem Falle wird nicht ohne weiteres der Übergang in die Nekrose der Epithelien gegeben sein, obwohl wir ihn auch hier für möglich halten möchten. Von intrakanalikulären Schäden darf betont werden, daß Speicherungsnephrosen im engeren Sinne wohl nicht ohne weiteres nekrotisierende Tubulusveränderungen veranlassen.

Alle bisher erwähnten degenerativen Veränderungen der Nieren sind als akute Schäden zusammenzufassen. Hierbei ist es natürlich von größter Wichtigkeit, Untersuchungen darüber anzustellen, in welchem Maße akute Degenerationen des Nierenparenchyms zu chronischen Veränderungen führen kann. Die klinische Beobachtung zeigt, daß verschiedene infektiös-toxische Noxen auch längst nach Beseitigung der Ursache subchronische oder chronische Prozesse veranlassen können. Dies gilt vor allem für die Diphtherie, aber auch für die degenerativen Veränderungen der Nieren nach Pneumonie. Freilich ist hierbei auch meist mit einer guten Prognose zu rechnen.

Im Verlauf von bis zu 2 Jahren ist an Symptomen von seiten der Niere ein Abklingen von Zylindrurie und Albuminurie festzustellen. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Jod wird manchmal erst Monate nach Abklingen der Albuminurie normal; von den extrarenalen Zeichen ist der Abstrom von Kochsalz ins Gewebe, der sich auch bei degenerativen Nierenveränderungen ohne Hypoproteinämie findet, meist schon vor dem Abklingen der Albuminurie nicht mehr nachweisbar. Es wäre freilich von größter Bedeutung, Übergänge in chronische degenerative Nierenerkrankungen vom Charakter der Lipoidnephrose in engerem Wortsinn zu finden. Eine Sicherheit über diese Frage scheint bisher nicht ohne weiteres gegeben. Hierfür darf als Ursache genannt werden, daß die Lipoidnephrose wohl sicher kein einheitliches Krankheitsbild darstellt. Bei den Pneumokokkeninfektionen dürfte es aber unsträtig sein, daß verschiedene, vor allem kindliche Verlaufsformen, in die Lipoidnephrose münden. In diesen Fällen sind dann die Erhöhungen der Cholesterinwerte vielleicht als sekundär anzusehen. Für die Möglichkeit der induzierten Entstehung der Hypercholesterinämie spricht auch ihr Vorhandensein bei chronischen Nephritiden, also Erkrankungsformen, bei denen die Veränderungen der Tubulusepithelien sich erst auf Umwegen bilden. Wir möchten jedoch vorwegnehmen, daß es sicher auch primäre Lipoidnephrosen ohne äußere Ursachen gibt, die man als Cholesterinspeicherkrankheiten im Rahmen der von *Bürger* eingehend beschriebenen Lipoidosen auffassen muß. In diesen Fällen ist dann zweifellos die Nierenveränderung das Sekundäre.

Für die Pneumokokkenätiologie als eine Ursache der Lipoidnephrose sprechen nun sehr viele klinische Beobachtungen; bei der Entstehung dieser Form ist es aber wohl unsträtig, daß albuminöse Degeneration und hyalintropfige Entmischung vorangegangen sein können; bei der jetzt zunehmenden Möglichkeit der Heilbarkeit gerade dieser Formen muß ja auch eine relativ anatomische Intaktheit der Niere wieder erzielt worden sein. Von den Möglichkeiten der verschiedenen primär degenerativen Nierenerkrankungen, ineinander überzugehen, ist es also lediglich offenzulassen, wieweit Nekrosen am Nierenparenchym und Lipoidnephrosen ineinander übergehen können. Die Stadien, in welchen die Lipoidnephrosen zur Untersuchung gelangen, bieten freilich insofern keine unmittelbaren Vergleichssymptome, als nach *Terbrüggen* und *Wächter* sich kein Ausscheidungshyalin in den Hauptstücken der Nieren findet. Hypochlorämische Nephrosen, wie sie vor allem auch *Roland* beschrieben hat, gehen mit Wahrscheinlichkeit nicht in Lipoidnephrosen über und werden vielleicht besser als Parenchymdegenerationen bei Hypochlorämie eingeordnet. Überhaupt hat die Klinik bei akuten Nephrosen im Sinne *Fahrs* häufig keine permanenten peripheren Symptome zu verzeichnen. Nicht selten ist beim Fehlen von Albuminurie die Diagnose überhaupt nicht

ohne weiteres möglich. Vor allem die Nierendegenerationen bei Hypochlorämie und Hypoproteinämie entziehen sich ebenso dem Nachweis bezüglich irgendwelcher krankhaften Bestandteile im Harn, wie die endogen toxischen degenerativen Prozesse bei Hepatopathien. Man wird sich im allgemeinen bei der Bezeichnung degenerative Nierenerkrankung oder Nephrose gerade in der Klinik zweckmäßig nach der Nomenklatur von *Fahr* und *Volhard* richten.

Die einfachen degenerativen Nierenerkrankungen sind durch einen mehr akuten oder höchstens subchronischen Verlauf gekennzeichnet und nicht selten lediglich kurze Zeit bestehende Restschäden an den Nieren nach dem Bestehen anderer Erkrankungen. Wählt man für sie die klinische Bezeichnung Nephrosekrankheit, so ist zu viel vom Begriff des nephrotischen Syndroms in die Bezeichnung Nephrose hineingelangt, um es hierbei belassen zu dürfen. Man wird also sicher der Klinik für die weiteren Untersuchungen über Pathogenese und Therapie am besten Rechnung tragen, wenn man die Bezeichnung einfache degenerative Nierenerkrankung — akut oder subchronisch oder einfache akute Nephrose im Sinne von *Fahr* wählt und hinzufügt, daß es sich nach dem Harnbefund, nach den peripheren Zeichen mit Wahrscheinlichkeit um eine albuminöse Degeneration, um eine hyalintropfige Degeneration oder um eine Nekrose der Nierenepithelien handele. Wie bei allen Organerkrankungen wird für die Therapie gerade eine tunlichst auch morphologische Diagnose Vorteile bieten, weil es angestrebt werden muß, die vorliegende Art und Intensität der Störung zu beeinflussen und, wenn möglich, zu beseitigen.

Natürlich können auch viele andere Gifte anorganischer oder organischer Natur Epitheldegeneration verursachen, wie vor allem von den Fettlösungsmitteln Tetrachlorkohlenstoff und Schwefelchorkohlenstoff weiterhin alle Phenole, wobei von den Dioxibenzolen das Hydrochinon besonders langdauernde degenerative Schäden der Hauptstückepithelien hervorruft, die, wie eigene Beobachtungen zeigten, noch andauern, wenn längst alle anderen Symptome abgeklungen sind, und bis zur Nekrose gehen können.

Von pflanzlichen Giften sind viele Pilzgifte geeignet, akute schwere Degenerationen des Nierenparenchyms bis zur Nekrose auszulösen; nach Untersuchungen von *Heubner* haben die Herzgiftgenine ebenfalls Nekrosen der Hauptstückepithelien zur Folge. Sind die Nekrosen nicht disseminiert und die akuten degenerativen Nierenveränderungen nicht allzu schwer, so ist meist im Laufe von Monaten mit einer Ausheilung zu rechnen. Dies gilt auch für das früher viel verwandte Chemotherapeuticum Trypaflavin, wie *Malaguti* festgestellt hat, und wie wir an Katzen beobachten konnten, für einige Sulfoamide, wie Eubasin, Ulliron, Cibazol, Disseptal und die an sich sehr untoxischen Albuzid und Pyrimal bei Dosen, welche 20 g pro 50 kg an Substanz entsprechen (Versuche an Katzen). Ebenfalls relativ gut reversibel sind die toxischen Schäden der Nierenepithelien durch Barbitale und aus der vorgenannten Gruppe durch das Sulfon Tibatin. Morphologisch haben die genannten Chemotherapeutica und Schlafmittel mehr Homogenisierungen und schlechte Zellfärbbarkeit des gesamten Nierenparenchyms zur Folge, während die infektiös toxischen Noxen albuminöse Degenerationen und hyalintropfige Degenerationen in den Vordergrund treten lassen. Diese sind auch bei experimentellen hepatogenen Nierenschädigungen vorwiegend vorhanden und können bemerkenswerterweise nach bisherigen Untersuchungen

bis zu 6 Monaten anhalten, führen jedoch anscheinend nicht zu Nierenerkrankungen mit Hypercholesterinämie. Für den klinischen Befund ist es von Belang, daß sie nicht mit Albuminurie einhergehen, und daß die Albuminurie sich nach sehr massiven Dosen einstellt, nur wenige Tage andauert.

## B. Bestimmt charakterisierte degenerative Nierenschädigungen.

Die bestimmt charakterisierten degenerativen Nierenerkrankungen tragen in der Klinik mehr chronischen Charakter, Sie können in besonderem Maße durch chronische Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose und Lues, hervorgerufen werden, wobei *Munk* den Befund der Lipoidnephrose in engerem Sinne als erster in eindeutiger Weise bei der Lues erheben konnte. *Munk* gibt bereits auch schon Hinweise dafür, daß bei Pneumokokkeninfektionen Lipoidnephrosen vorkommen. In eindeutigen Befunden hat *Randerath* chronische Pneumokokkeninfektionen der Lipoidnephrose besonders des Kindesalters zugrunde gelegt. Chronische degenerative Nierenerkrankungen ohne den Charakter der Lipoidnephrose finden sich beim chronischen Verlauf der Polyarthrit, bei der Lymphogranulomatose, aber auch langdauernden Thyreotoxikosen.

Abweichend von chronischen einfachen degenerativen Nierenerkrankungen und Lipoidnephrosen ist die Entstehung der Amyloidveränderung der Nieren anzusehen. Hierbei sind neben den Amyloiderkrankungen durch chronische Malaria, durch Lymphogranulomatose oder durch chronische Tuberkulose mit Mischinfektion besonders die Formen von Amyloid der Nieren von Interesse, bei denen eine erkennbare Ursache fehlt. Auch chronische Gaben von Goldsalzen können in seltenen Fällen eine Amyloiderkrankung der Nieren auslösen.

### 1. Lipoidnephrose.

Die Lipoidnephrose nimmt unter den chronischen degenerativen Nierenerkrankungen eine besondere Stellung ein, worauf *Munk* als erster hingewiesen hat.

Bereits von *Munk* ist die Lipoidnephrose als eine Allgemeinerkrankung erkannt worden. Die Niere kann hierbei etwas vergrößert und von gelblichweißem Aussehen sein. Die Rinde bietet ein etwas verwaschenes Bild, während das graubräunliche Mark sich gegen die mehr gelbliche Rinde relativ gut abgrenzen läßt. Interessanterweise sind die histologischen Veränderungen wieder an den Hauptstücken besonders deutlich, während von den *Henleschen* Schleifen nur die dicken Schleifenschenkel deutliche Veränderungen aufweisen. Das Bild ist manchmal vornehmlich dem der vacuolären Degeneration vergleichbar, wobei das Auftreten von Wabenbildungen, neben erheblicher Ablagerung von doppelt brechenden Fetten in den degenerierten Zellen, aber auch in den Interstitien und in den Lymphgefäßendothelien sich abspielt. Ständig wechseln Epitheldesquamationen mit Neubildungen flacher endothelartiger Zellen. Die Anhäufung von Cholesterin und Lipoid betrifft weiterhin das Interstitium als Ganzes, womit auf die Bedeutung auch des Vorhandenseins interstitieller Prozesse hingewiesen werden darf. In den akuterer Stadien sind Anschwellungen der Lumina keine Seltenheit. Mit längerem Verlauf der Erkrankung nimmt die Weite der Kanälchenepithelien zu, die Anhäufungen der Edelfette in den Interstitien wirken als Fremd-

körper und lösen das Zustandekommen von lymphozytären Zellulitionen aus. Erst in späten Stadien offenbar bilden sich neben Erweiterungen der Kanälchen und Verbreiterung der Interstitien auch Hyalinisierungen und Verklumpungen der Glomeruluschlingen. Hier handelt es sich nach den Befunden von *Fahr* um gleichsinnige degenerative Veränderungen am Glomerulothel, wie sie primär an den Hauptstücken begonnen haben. In den letzten Stadien kommt es zur Parenchymverödung durch Kanälchenschwund, an dem durchaus der Reiz der sekundär eingelagerten Lipoide und des Cholesterins Schuld sein kann. Abweichend von den akuten und subakuten wie subchronischen einfachen degenerativen Nierenerkrankungen entwickeln sich Schrumpfungen der Interstitien und schließlich Untergänge von Kanälchen, welche als Konsequenz der durchgemachten degenerativen Prozesse aufzufassen sind. Die Verödungsprozesse bedingen die Endstadien, die von *Volhard* und *Fahr* als nephrotische Schrumpfnieren erwähnt sind und die vielleicht mit der tubulären Schrumpfnieren *Aschoffs* verglichen werden dürfen. Freilich ist für den Schrumpfungsvorgang nach *Löhlein* sowie nach *Fahr* auch die degenerative Veränderung der Glomerulothelien verantwortlich: es wird zu einer Minderdurchblutung der Nieren kommen, die einfach eine chronische Unterernährung des Organs zur Folge hat. Für die Ätiologie sind neben den chronischen Infekten, vor allem durch *Lues* (*Munk*), die chronischen Pneumokokkeninfektionen von größtem Interesse. Auch unsere Beobachtungen von Lipoidnephrosen beziehen sich in 14 Fällen auf chronische Pneumokokkeninfektionen bei erwachsenen Menschen, wobei ein Kranker an mehrfach durchgemachte Osteomyelitiden anschließend eine Lipoidnephrose bekam. Hier waren jedoch schließlich alle Infektionsherde beseitigt und die Lipoidnephrose bestand trotzdem fort. Es ist also bei einem nun 10jährigen Verlauf bei diesem Patienten nicht auszuschließen, daß die Niere hier selbst Schrittmacher der Erkrankung geworden ist. Andere Fälle, von denen wir allerdings nur zwei beobachtet haben, zeigen die Cholesterinstoffwechselstörung im Vordergrund, und zwar interessanterweise im Einklang mit Hypoproteinämie noch in einem Stadium, ehe irgendwelche objektiven Nierensymptome klinisch nachweisbar waren, bis auf eine verzögerte Jodausscheidung. Entsprechend den Befunden von *Bürger* ist also anzunehmen, daß auch manche Formen von primärer Cholesterinstoffwechselstörung Lipoidnephrosen verursachen können. Es ist freilich nicht ausgeschlossen, daß die peripheren Symptome bei den Formen mit primär renalen Zeichen in solchen Fällen unbemerkt schon längst voraufgegangen sind, ehe die Krankheit entdeckt wird. Genau aber, wie es eine Amyloiderkrankung des Organismus als primäre Stoffwechselstörung gibt und irgendwelche Ursachen für Speicherkrankheiten bisher nicht gegeben werden können, muß auch eine primäre Stoffwechselanomalie zur Lipoidnephrose führen können. Hierfür ist zweifellos maßgebend, daß die Niere auf Noxen verschiedenster Art nur mit einem bestimmten morphologischen Bild antworten kann. Von den chronischen Infekten dürften *Lues* und chronische Pneumokokkeninfektionen imstande sein, eben diese Stoffwechselanomalie auszulösen. In eigenen Versuchen mit Syphilisgift haben sich zwar keine eindeutigen Befunde ergeben; doch ist für die Lipoidnephrose eindeutig von *Blackmann* gezeigt worden, daß Pneumokokkentoxin imstande ist, experimentell ähnliche Veränderungen hervorzurufen, wie wir sie bei der Lipoidnephrose in der menschlichen Pathologie finden.

Von Symptomen in der Klinik ist nun abweichend von allen anderen degenerativen Nierenerkrankungen die erhebliche Hypercholesterinämie zu erwähnen. Das Krankheitsbild ist oft durch den erheblichen Hydrops beherrscht. Das Gesamteiweiß im Blut kann bis zu 2,2 g% absinken, die Eiweißmengen im Harn betragen nach *Volhard* bis zu 50 pro Mill. Das Auftreten von doppelbrechendem Fett im Harn ist keineswegs ein Reservat der Lipoidnephrose, sondern findet sich auch bei chronischen Nephritiden, sofern die Beteiligung der tubulären Apparate erheblichen Umfang annimmt. Geringe Mengen von Cholesterin hat *Butenandt* neuerdings immer im Harn gefunden, genau wie nach seinen Ergebnissen auch andere Abkömmlinge des Sterangerüsts, wie die Steroidhormone in geringem Umfang stets in den Harn übertreten. Die große Menge von verfetteten Epithelien, kugelförmig gelagerten Fettkörnchen und von granulierten Zylindern sowie von Wachszylindern kennzeichnet die frischeren Stadien der Lipoidnephrose. Im weiteren Krankheitsverlauf können im Sediment oft nur wenige Leukocyten und einige Lipoidtropfen nachweisbar sein. Entscheidend für die Diagnose ist nicht die rasche Abscheidung von Kongorot, die man nach den Angaben von *Bennhold* besser lediglich für die Feststellung der degenerativen chronischen Nierenerkrankungen überhaupt verwendet. Man wird im allgemeinen eine Lipoidnephrose im engeren Wortsinn erst dann annehmen dürfen, wenn die Blutcholesterinwerte einen Betrag von etwa 1000 mg% überschreiten. Nach dem Gesagten ist also die Differentialdiagnose gegenüber der einfachen chronischen degenerativen Nierenerkrankung manchmal nicht ohne weiteres zu stellen, denn auch diese verursachen Steigerungen der Blutcholesterinwerte, wenn auch meist nur in geringem Umfange. Es hat sich nach den Untersuchungen, die von *Heni* neuerdings durchgeführt wurden, und die uns liebenswürdigerweise bei Abfassung dieser Arbeit mit überlassen wurden, sogar herausgestellt, daß auch chronische entzündliche Nierenerkrankungen mit erheblichem Befallensein der Nierenepithelien immerhin erhebliche Veränderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper zur Folge haben können, wenn diese auch wohl nicht den Grad erreichen, wie es bei der Lipoidnephrose der Fall ist. *Heni* hat sich in seiner eingehenden Zusammenfassung über den nephrotischen Symptomenkomplex mit der Möglichkeit befaßt, Lipoidnephrose und degenerative Nierenepithelveränderungen bei chronischen Nephritiden zu unterscheiden. Seine Untersuchungen ergaben zunächst, worauf später einzugehen sein wird, daß die Hypoproteinämie nicht Folge eines Eiweißverlustes durch den Harn sein kann. Abgesehen davon, daß Nephritiden und chronische degenerative Nierenerkrankungen sich in ihrem Verlauf wesentlich unterscheiden, sind die anatomischen Veränderungen an den Glomeruli bei der Lipoidnephrose degenerativer Art. Insbesondere aber möchten wir den Grad der Hypercholesterinämie als wichtig, wenn nicht entscheidend für die Lipoidnephrose ansehen. Interessant ist in dem Zusammenhang die Beobachtung von *Brodinn* und *Grigaut*, die eine 40jährige Patientin nach einem Nahrungsmittelallergen an Urticaria, Ödemen und Albuminurie erkrankten sahen. Hier entwickelten sich im Blute Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie, im Harn trat eine Lipoidurie auf. Es ist möglich, hier an die Einwirkung von Bakterientoxinen zu denken, weil die Versuche von *Blackmann* ebenfalls durch Applikation bakterieller Giftstoffe, nämlich durch Pneumokokkentoxin, Lipoidnephrosen mit Hypercholesterinämie und Hypoproteinämie experimentell ver-

ursachen konnten. Die Untersuchung der Seren von Kranken mit Hypoproteinämie und Ödem bei Harnbefunden, die für chronische degenerative Nierenerkrankungen sprachen, wurde von *Heni* an 19 Kranken auf ihren Aminosäuregehalt in eingehender Weise durchgeführt.

Die Gramm-Prozentwerte der Seren mit chronischen degenerativen Nierenerkrankungen an Aminosäuren zeigten nach den Befunden *Henis* Cystinwerte, die unter denen bei Kranken mit chronischer Nephritis lagen. Wir selbst haben entsprechend den Angaben von *Balint* seinerzeit die Cystinwerte bei Lipoidnephrose nur um 3,6 g% gefunden, möchten aber diese Daten für weniger beweisend bezüglich der Diagnose der Lipoidnephrose halten, als die Anstiege der Gesamtcholesterinwerte. Für die Einordnung der Lipoidnephrose wird es entscheidend sein, möglichst alle Stadien zu erfassen und dies in Übereinstimmung mit der Morphologie zu tun. Die schönen Versuche von *Blackmann* scheinen uns immerhin Wege für die experimentelle Erzeugung auch chronischer Lipoidnephrosen zu eröffnen, so daß die notwendigen Reihenuntersuchungen an größeren Tieren durchgeführt werden können.

Bei längerem Verlauf der Lipoidnephrose können zellige Bestandteile im Harn völlig fehlen und nur noch Lipide neben Eiweiß nachweisbar sein, so daß der Befund dem der chronischen Nephritis mit ausgedehnter Tubulusbeteiligung sehr ähnlich ist. In solchen Fällen müssen wir gerade auf die Kontrollen der Blutcholesterinwerte vorläufig besonderen Wert legen, solange eine genaue chemische Analyse der Plasma- und Gewebseiweiße Schwierigkeiten macht. Denn eine Therapie wird zweifellos nur unter Berücksichtigung des morphologischen Befundes und des Verlaufes, der ihn veranlaßt hat, aussichtsreich sein.

Das Auftreten von nephrotischen Schrumpfnieren ist nach den Feststellungen von *Volhard* zunächst durch eine enorme Verzögerung der Ausscheidung von Milchzucker zu vermuten. Blutdrucksteigerungen fehlen in den meisten Fällen, Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie bleiben aber auch dann unverändert bestehen, wenn die Ausscheidung von Albumen auf sehr geringe Werte zurückgegangen ist. Das Fehlen der Blutdrucksteigerung bei nephrotischen Schrumpfnieren war auch in den eindeutigen Versuchen von *Barker* und *Kirk* festzustellen, so daß man annehmen darf, daß nur der Vorgang der Hypoxie zur Freiwerdung von pressorischen Substanzen seitens der Niere Anlaß gibt. Die Nierenschrumpfung bei Plasmaphereseversuchen führt ebenfalls zu Ödem, allerdings nur zu geringer Albuminurie, dafür aber zu deutlicher Transportlipämie. Interessant ist die Möglichkeit, durch chronischen Entzug von Serumeiweiß auch eine gewisse Einlagerung von Lipoiden in den Epithelien des Nierenparenchyms hervorzurufen.

Für den Verlauf der Lipoidnephrosen sind die Feststellungen von *Zisa* von Wichtigkeit, der ein Auftreten von Thrombosen im Gebiet der Venae iliacae mitteilt. Entsprechend den Befunden der abweichenden Zusammensetzung des Serumeiweißes darf sehr wohl ätiologisch dieser Zustand angeschuldigt werden. Weiter muß es betont werden, daß *Ehrlich* eine kindliche Lipoidnephrose mit über 17jähriger Dauer beobachten konnte, bei welcher die Nieren stark vergrößert waren und Schrumpfungerscheinungen fehlten. Die Veränderungen an den Glomeruli beschränkten sich auf eine geringe Anzahl dieser Apparate und waren nichtentzündlicher Art. Sehr langdauernde Lipoidnephrosen brauchen also durchaus nicht zu Schrumpfnieren zu führen. Es wird von Wichtigkeit sein,

für die Frage des Fortbestehens von degenerativen Nierenerkrankungen ähnliche Krankheitszustände des weiteren zusammenzustellen, um beim Fehlen von auslösenden Ursachen die chronische degenerative Nierenerkrankung im engeren Sinne in all ihren Eigenschaften festzuliegen.

Daß nach der Mitteilung von *Bergel* die Lipoidurie bei Lipoidnephrose zunimmt, kann darauf beruhen, daß die hierdurch bedingte Durchlässigkeitssteigerung zu vermehrtem Übertritt in den Harn Anlaß gibt. In welchem Maße Lebererkrankungen erheblichen Grades ursächlich für die Lipoidnephrose eine Rolle spielen, muß noch als offen bezeichnet werden, zumal *Wohlbach*, *Burt* und *Kenneth* an anatomisch verifizierten Krankenbeobachtungen die Leber nur durch die Hypoproteinämie verändert fanden. Von größerem Interesse ist die Mitteilung von *Achard* und *Piettre*, die durch Acetonwirkung besonderer Eiweißkörper im Serum von Kranken mit Lipoidnephrose auffanden, die den Globulinen nahestehen und von ihnen als Myxoproteine bezeichnet werden. Von *Achard* und *Codounis* wird weiter festgestellt, daß das Bild der Lipoidnephrose durch eine Gleichgewichtsstörung zwischen den Lipoid- und Eiweißsubstanzen des Blutplasmas gekennzeichnet ist. Hierdurch erlangen die Lipoidproteine, die sich aus Leber auch dann gewinnen lassen, wenn das anatomische Bild völlig normal ist, größeres Interesse. Bei der Vermehrung der Lipide wird von ihnen eine besondere Belastung der Nieren angenommen. Die vorkommende Durchlässigkeitssteigerung für Dextrose bei der Lipoidnephrose, die von *Strauss* beschrieben wird, ist ebenfalls von Wichtigkeit, da Milchzucker offensichtlich bei der Lipoidnephrose nicht selten etwas verzögert ausgeschieden wird. Endokrine Erkrankungen vermögen zwar manchmal für die Lipoidnephrose von Belang zu sein, wie die Befunde von *Wilbur Dwight* zeigen, die eine Hypophysenerkrankung zugrunde legen. Daß eine Entfernung der Schilddrüse keine Lipoidnephrose auslöst, ergibt sich aus den Untersuchungen von *Pennati* an Kaninchen mit Schilddrüsenexstirpation.

Allgemein darf eine Stoffwechselstörung in vielen Fällen als übergeordnet für die Lipoidnephrose angesehen werden, wofür auch die Darlegungen von *Galdi* und *Kasano* zu verwerfen sind. Diese Anschauung ist vor allem durch die Beobachtungen von *Bürger* zu stützen, dessen Befunde die Lipoidnephrose als primäre Störung des Cholesterinstoffwechsels ebenso für möglich ergeben, wie die Beobachtung von Mischformen mit Ursachen exogener Art, die *Rocco* beschrieben hat.

Die Literatur über die Lipoidnephrose ist durch den Befund der möglichen Erhöhung des Serumcholesterins bei chronischer Nephritis sehr belastet, so daß einige Autoren, wie *Bernard* und *Guillaumine*, die Lipoidnephrose als eine Mischform von primärer und sekundärer Tubulo-Nephrose ansehen möchten. Jedoch haben die weiteren Entwicklungen der seinerzeit von *Munk* bereits gegebenen Definition recht gegeben: es handelt sich entweder um eine primäre Stoffwechselerkrankung oder um eine kombinierte Störung des Cholesterin- und Eiweißhaushaltes im Einklang mit gleichzeitigem Befallensein der Niere durch exogene Gifte. Wohl nur selten löst die Niere den ganzen Symptomenkomplex aus. *Matthew* und *Cameron* schließen sich dieser Meinung völlig an und legen neben der Beurteilung des Serum-Cholesterin-Spiegels besonders auf den raschen Verlust von Kongorot besonderen Wert. Die von ihnen beobachteten Kranken zeigten Steigerungen der Blutcholesterinwerte meist über 1000 mg%.

Noch offen muß es gelassen werden, ob die Malaria eine Lipoidnephrose hervorrufen kann, worauf deshalb besonders geachtet werden müßte, weil von manchen Seiten die Malariainfektion künstlich aus therapeutischen Gründen versucht wird. *Menon* und *Annamalai* haben bei Malariakranken nur eine fettige Degeneration der Tubulusepithelien beobachtet. Auch die Pneumokokkentoxine vermitteln bei der Entstehung degenerativer Nierenveränderungen nicht immer Lipoidnephrosen, wie sich aus dem Befund von *Simmel* ergibt: es entstand bei einer kurz verlaufenden Pneumonie eine nekrotisierende Nierenerkrankung mit 60stündiger Anurie, die jedoch in Heilung ausging. Für die Pneumokokkengenese haben sich besonders von kinderärztlicher Seite *Bessau* und *Fanconi* ausgesprochen, welche bereits durch Darreichung von Sulfonamiden gute therapeutische Erfolge erzielen konnten. Besonders wesentlich sind die Beobachtungen von *Bessau*, von welchem die behandelten Kinder bereits längere Zeit nachbeobachtet sind.

Die Ausscheidungsverhältnisse der Lipide wurden von *Jens* und *Starup* studiert: nach ihren Befunden verläuft die Ausscheidung von Cholesterin durch den Harn gleichmäßig und parallel mit der Eiweißausscheidung. Diese Beobachtung können wir nicht bestätigen, denn nicht selten wird nur außerordentlich wenig an Cholesterin und doppelbrechenden Fetten ausgeschieden, wenn die Albuminurie zwischen 20 und 60 mg% beträgt und der Blutcholesterinwert um 600—800 mg% oder vielfach darüber ist. Lediglich bei den vorwiegenden Werten von über 1000 mg% scheint ein Übertritt in den Harn in höherem Maße als in der Norm die Regel zu sein. Die Zunahme der Lipoidurie kann in höherem Umfang als ein Anstieg der Albuminurie als Zeichen der Verschlechterung gelten.

Durch exogene Gifte aus der Reihe der Metallsalze ist es bisher offensichtlich nicht gelungen, ähnliche Veränderungen hervorzurufen, wie sie sich bei der Lipoidnephrose finden. Vor allem führen Schwermetallsalze nach unseren Beobachtungen eher zum Amyloid, vorwiegend aber zu nekrotisierenden Nierenschäden.

In gleicher Weise sind die Befunde von Sublimatvergiftungen an Kaninchen von *Corrado* zu werten, die ebenfalls lediglich nekrotisierende Veränderungen an den Nierenepithelien fanden.

An peripheren Zeichen sind besonders die Steigerungen der Durchlässigkeit der Kapillarmembranen hervorzuheben, die *Murphy*, *Warfield*, *Grill* und *Annis* allerdings auf die Glomeruluskapillaren beschränken wollen. Da es sich in den von ihnen beobachteten Fällen lediglich um Untersuchungen der Nieren handelt, kann das Gebiet der Gefäße in der Niere wohl ebenfalls nur als gleichsinnig mit den Parenchymzellen geschädigt angesehen werden. Die Durchlässigkeitssteigerung der Glomeruluskapillaren wird besonders von *Bell* und *Randerath* betont, dürfte sich aber vielleicht auch in ihrem Zustandekommen einem langjährigen Bestehen von Hypoproteinämie zuordnen lassen.

Wichtig sind die Hinweise von *Breu* auf neuroendokrine Bedingungen bei der Lipoidnephrose. Immerhin erscheint es nicht ausgeschlossen, daß hier im Zwischenhirn Steuerungszentren für den Cholesterin-Eiweiß-Haushalt gelegen sein können.

Für die Form der Lipoidnephrose, die als primäre Stoffwechselkrankheit mit sekundärer Nierenbeteiligung entsteht, sprechen vor allem die Untersuchungen

von *Rathery*, der klinisch eine strenge Scheidung gegenüber den degenerativen Erkrankungen der Nierenepithelien bei primär entzündlicher Affektion vornimmt. Wir möchten glauben, daß allein durch eine genaue Unterscheidung ein Fortschritt im therapeutischen Handeln möglich sein wird, der ja in nicht seltenen Fällen den ganzen Weg der Erkrankung von neuem aufrollen muß. Bei der Lipoidnephrose scheint die Erkrankung oft durch die Nieren hindurchzugehen.

Das Cholesterin gelangt bei der Lipoidnephrose mit größter Wahrscheinlichkeit vornehmlich auf dem Blutwege in die Nieren, wofür auch die zahlreichen Ablagerungen in den Interstitien sprechen können, wie sie *Fahr* beobachtet hat, wie sie aber auch in eigenen Beobachtungen festgestellt werden konnten. Es mag nun interessant sein, daß die Ausscheidung von Cholesterin in vielen Phasen der Lipoidnephrosen relativ gering ist. Somit ist zumindest ein unmittelbares Hineingelangen dieser Substanz in die Zellen auf dem Blutweg her möglich. Hier sei auf die älteren Untersuchungen von *Löwenthal* hingewiesen, nach denen Cholesterinfütterung bei Kaninchen morphologisch ähnliche Bilder erzeugten, wie sie bei der Lipoidnephrose beschrieben werden. Auch dieser Befund läßt die Möglichkeit erkennen, daß Hypercholesterinämien in der Lage sind, zu sekundärer Infiltration in den Nieren zu führen, wobei ein Teil durch die Epithelzellen ausgeschieden, ein erheblicher Anteil aber in diesen und in den Interstitien abgelagert werden.

## 2. Die degenerative Nierenerkrankung beim Amyloid.

Viele Erkrankungen sind imstande, eine Amyloidosis hervorzurufen. Vor allem angeborene und erworbene Lues; mylogene und lymphogene Leukosen, Dysenterie, chronische Malaria, chronische Gonorrhöe, langdauernde Staphylokokkeninfektionen sowie Mischinfektionen bei Tuberkulose Hodgkin, langdauernde Terpentindarreichungen und nach eigenen Beobachtungen längerdauernde Applikationen von Goldchlorid und Platinchlorid (Versuche an Hunden). Freilich kann das Amyloid auch ohne erkennbare äußere Ursachen entstehen; jedoch darf in solchen Fällen immerhin an alimentäre Noxen gedacht werden. Dieser Gesichtspunkt ergibt sich daraus, daß länger dauernde Fütterung mit Kasein an Mäusen eine allgemeine Amyloidose hervorrufen kann, die von *Kuczynski* nachgewiesen wurde. Für den Verlauf der Infiltration sind die Festlegungen der morphologischen Daten durch *Fahr* von großer Bedeutung, nach denen sich im ersten Stadium lediglich eine albuminöse Degeneration entwickelt; im zweiten Stadium kommen schwerere degenerative Zeichen zustande und im dritten Stadium entwickeln sich deutliche reparative Vorgänge in den interstitiellen Gebieten, so daß das vierte Stadium durch Schrumpfung des Organs mit weitgehender Verödung von glomerulären und tubulären Apparaten charakterisierbar ist. Die graugelbliche aussehende, zunächst große Niere, mit besonders deutlicher Zeichnung der kastanienbraunen Pyramideneinstrahlungen, geht allmählich in eine Schrumpfniere mit mehr oder weniger feinen Narbenbildungen über. Hierbei wird das Amyloid zunächst an Hauptstücken und in den interstitiellen Gebieten in geringem Maße, in weit deutlicherem Maße an den Interzellularsubstanzen der Glomeruli manchmal in klumpiger Form abgelagert. Man kann manchmal bei der amyloiden Degeneration der Nieren mit einiger Berechtigung schon von einer Glomerulonephrose sprechen, aus der sich später durch die völlige amyloide De-

generation der Glomeruli die Amyloidschrumpfniere entwickelt. Naturgemäß wirkt dieser Vorgang auf die tubulären Apparate mit ein. Aber auch die Tubulusepithelien werden in frühen Stadien sekundär verändert, in ihnen finden sich zwischen hyalintropfigen Degenerationen auch wesentlich dichter erscheinende dunkel färbare Einlagerungen.

*Volhard* hat mit Recht eine Amyloidinfiltration in den Gefäßen allein ohne Parenchymdegenerationen abgegrenzt, bei welcher Symptome am Krankenbett durchaus fehlen können. Als zweites beschrieb er die Möglichkeit der Nierendegeneration mit Amyloid, wobei die Amyloidosis der Gefäße die Glomerulusdurchblutung relativ intakt läßt und lediglich Albuminurien bei den Allgemeinzeichen des Amyloids, die nach den Untersuchungen von *Bennhold* vor allem an einem raschen Kongorotschwund aus der Blutbahn erkennbar sind, vorliegen. Die klinisch ungünstigste Form der Amyloidniere zeigt nach *Volhard* sowohl Glomerulonephrose, wie typisch nephrotische Veränderungen in den Nieren. Solche Fälle kommen nicht selten in relativ kurzer Zeit in das Stadium der Niereninsuffizienz.

Die peripheren Zeichen bei der klinischen Beobachtung werden häufig durch die allgemeine Amyloidosis beherrscht. Nach *Volhard* ist weiter für die Diagnose wichtig, daß im Harn der Albuminwert stärker sinkt als bei anderen Albuminurien. Bei intensiveren Graden von Nierenamyloid stellt sich stets eine Ausscheidungsstörung für Wasser beim *Volhardschen* Wasserversuch für Kochsalz und schließlich für N-Substanzen ein. Je schwerer die Allgemeinamyloidosis ist, um so rascher ist der Kongorotschwund der intravenös verabfolgten 1% Kongorotlösung festzustellen, manchmal kann sogar ein Übertritt in den Harn völlig ausbleiben.

Nach den Caseinfütterungsversuchen an Mäusen stellt die Amyloidose eine Allgemeinerkrankung dar, bei welcher offensichtlich wohl auch unerwünschte Substanzen durch die Niere ausgeschieden werden sollen.

Für die später einsetzende Nierenatrophie spielt also sowohl das Befallensein der Nierenkörperchen wie das Vorhandensein von Amyloid in den Interstitien und den Tubuli eine Rolle, obgleich anders als bei der Lipoidnephrose die erhebliche Einlagerung in die Glomerulus-Interstitien zu einer relativ rasch sich entwickelnden Atrophie des gesamten Nierenparenchyms führt.

An klinischen Symptomen kommen ebenfalls Albuminurie, Ödem und Cylindrurie vor. Jedoch kann trotz der in den Anfangsstadien morphologisch in der Niere oft exorbitanten Zylinderbildung die Cylindrurie in vielen Fällen sehr gering sein. Lipoidurie finden wir nicht in allen Fällen, obgleich eine sekundäre Cholesterineinlagerung immerhin möglich ist. Die Hypercholesterinämie hält sich in bestimmten Grenzen und überschreitet nach unseren Beobachtungen Werte von 280 mg% bis 400 mg% Gesamtcholesterin nicht.

Das Befallensein der Niere durch Ablagerungen von Amyloid kann als mißglückter Versuch gedeutet werden, diese schwer lösliche Substanz auszuschcheiden. Die zähe Konsistenz des Amyloids mag es auch verständlich machen, daß der Gehalt der Zylinder an diesem Stoff eine Ausschwemmung sehr erschweren kann. Die Amyloidosis tritt auf im Rahmen einer Allgemeinerkrankung und kann sich außer dem Befallensein von Leber, Milz, Knochenmark und lymphatischen Apparaten auch besonders an den Nieren durch Infiltrationen in den Gefäßen

kundtun. Dieser Vorgang macht bei zunehmender Störung der Nierendurchblutung ein Ansteigen der Blutdruckwerte in den späteren Stadien verständlich. Freilich fehlt es nicht selten. Das Befallensein der Gefäße durch Amyloid kann zunächst auch ohne einen Übertritt in die Interstitien stattfinden. Ähnlich wie dies bei den Darreichungen großer Cholesterindosen der Fall ist. Bekanntlich finden in der Leber bei den Lipoidosen ebenfalls zunächst erhebliche Parenchymschäden, die später durch Vakattwucherungen des interstitiellen Gewebes bis zu fast cirrhoseähnlichen Bildern zersetzt werden. Das Amyloid wirkt wie Casein oder dessen Abbaustoffe als Fremdkörper und wird durch die Entstehung pathologischer Bluteiweiße ausgelöst. Will man die Meinung vertreten, daß der Organismus diese zu beseitigen trachtet, so erscheinen die Ablagerungen in Leber und Milz verständlich im Sinne des Versuchs, diese Körper abzubauen. Bei der Niere kann es sich um einen mißglückten Versuch der Abscheidung handeln, bei welcher sich zu der unmittelbaren Schädigung der Epithelien der Glomeruli und Hauptstücke noch die schädigenden Wirkungen der gleichsinnig entstehenden Gefäßprozesse addieren. Daß zweifellos Abweichungen der Plasmaeiweißkörper ausgelöst werden, kann aus unseren Versuchen mit Goldchlorid und Platinchlorid abgeleitet werden.

### 3. Degenerative Nierenveränderungen bei primärer Glomerulonephrose.

Die von *Volhard* nachgewiesene Tatsache, daß bei chronischen degenerativen Erkrankungen der Niere die Ausscheidung von Milchzucker oft sehr erheblich verzögert ist, darf Veränderungen degenerativer Natur an den Glomerulusepithelien zugeordnet werden. Bei vielen Fällen von Epitheldegenerationen der Niere werden Epithelien von Glomeruli und Tubuli in gleicher Weise befallen. In den Anfangsstadien der Lipoidnephrose überwiegt das Befallensein der Tubulusepithelien, in den Frühstadien der Amyloiderkrankung der Niere nicht selten die Infiltration im Gebiet der Glomerulus-Interstitien. Hierbei sind Verklebungen der einzelnen Kapselblätter nach den Befunden von *Fahr* keine Seltenheit. Auch Fetteinlagerungen, vornehmlich von Neutralfett, seltener von Lipoiden, kommen an den Glomerulusepithelien vor. Bei langer Dauer der Lipoidnephrose ist in vielen Fällen ein Befallensein der Glomerulusepithelien vorhanden. Der zur Atrophie führende Prozeß mag um so rascher verlaufen, je intensiver gerade die Glomerulusepithelien befallen sind.

Ätiologisch scheint die Form der Lipoidnephrose besonders deutliche Zeichen von Kombination mit Glomerulonephrose aufzuweisen, bei welcher chronische Pneumokokkeninfektionen die Ursache sind. Vom bakteriologischen Standpunkt aus hat *Bessau* immer auf die Möglichkeiten des Übergangs von Pneumokokken in Streptokokken hingewiesen. Es mußte daher von besonderem Interesse sein, wenn *Hückel* 1931 an Kaninchen Injektionsversuche mit Gaben von Streptokokkentoxinen i.v. und subcutan durchgeführt hat. Hier wurden die histologischen Veränderungen geradezu beherrscht durch das Bild der Glomerulonephrose. Entzündliche und exsudative Prozesse konnten nicht nachgewiesen werden. Wichtig ist der Befund, daß *Hückel* Dicktoxin und Filtrat von einer 18stündigen Streptokokkenkultur als wirksamer befand gegenüber Filtration einer 6tägigen Kultur. Erhitzung der Filtrate veranlaßte keine erhebliche Minderung der Wirkungsintensität. Die degenerativen Veränderungen an den

Epithelien der *Baummannschen* Kapseln am Glomerulus wurden durch gleichzeitige oder sekundäre degenerative Prozesse in den Hauptstückepithelien ergänzt.

Verbreiterungen und Quellungen der Schlingenwand und der Epithelien waren charakteristisch. Neben ihrem Vorkommen bei Eklampsie, rezidivierendem Typhus, bei Guajakolvergiftungen und bei Lipoidnephrose ist die Feststellung ihres Zustandekommens nach Streptokokkentoxinvergiftung im Tierversuch von besonderer Wichtigkeit, weil sie die gleichartige Erkrankung der Glomerulusepithelien mit den Tubulusepithelien beweist. Sekundär können Epithelwucherungen eintreten, wobei jedoch die Darreichung von reinen Streptokokkentoxinen nicht ausreicht, um solche sekundär an entzündliche Veränderungen grenzende

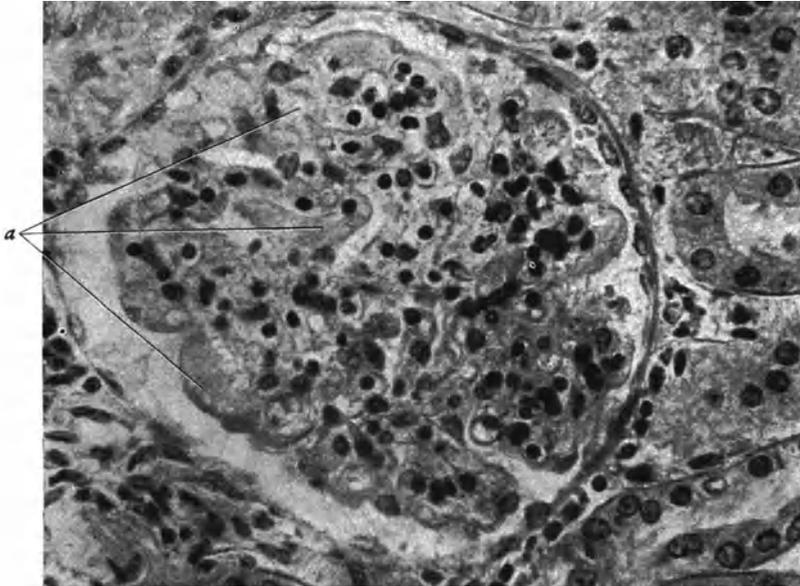


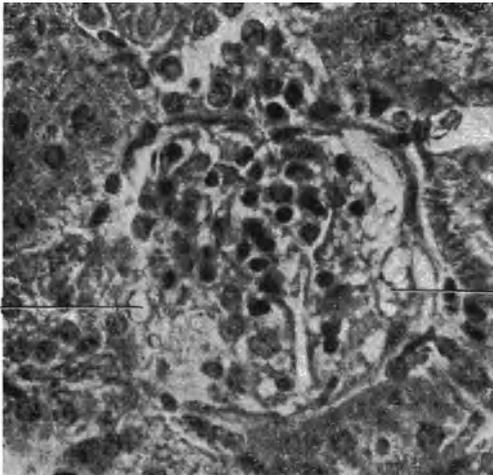
Abb. 2a. Nierenveränderungen nach mehrmaligen Gaben Dick-Toxin.  $\frac{1}{1000}$  Hautdosen i. v. (Nach *Hückel*.)  
a = Herdförmige Homogenisierung einzelner Schlingenabschnitte. Mäßige Schwellung des Kapsel epithels.

Befunde zu veranlassen. Experimentell ist es nach den Befunden von *Hückel* wie von *Coronini* noch offenzulassen, ob beim Tier die Glomerulonephrose auch erheblichen Grades Blutdrucksteigerungen zur Folge hat. Quellungen der Kapsel epithelien, Desquamation und Auflösung sowie Homogenisierungen und Vakuolenbildungen in den gequollenen Epithelien kommen vor. Interessant ist nun, daß bei unmittelbarer Überschwemmung der Niere mit sehr großen Dosen von Dicktoxin durch Injektion in die Arteria oder Vena renalis bereits 1930 von *Hückel* experimentelle Glomerulonephrotiden hervorgerufen werden konnten, deren Bilder sich außerordentlich deutlich von den reinen degenerativen Veränderungen der Kapsel epithelien abgrenzen lassen. Zellreichtum im Kapselraum neben entzündlichen Massen und Erythrocyten dortselbst entwickeln sich dann, wenn die Niere unmittelbar von dem Giftstoff betroffen wird.

Schwere Glomerulonephrosen hat *Randerath* experimentell an Kaninchen durch Injektionen von *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpern hervorgerufen. Er hat

in solchen Versuchen nach i.v.-Gaben von *Bence-Jones*-Eiweiß des weiteren ausgedehnte Lebernekrosen erhalten können. Nach diesen Versuchen darf

es für möglich gehalten werden, daß toxische Eiweißkörper die Drüsenfunktion von Leber und Niere zu schädigen imstande sind, und zwar auch durch unmittelbare Einflußnahme auf die Epithelzellen. In gleicher Weise wurde 1934 von *Randerath* die Glomerulonephrose bei Patienten mit multiplen Myelomen beschrieben. Die hier dargelegten Veränderungen sind durchaus mit den sonst vorkommenden Glomerulonephrosen vergleichbar.



Bezüglich der Symptomatologie imponiert die Glomerulonephrose manchmal klinisch lediglich als eine verzögerte Milchwasserausscheidung. Die Albuminurie kann recht gering sein, wie es sich nach Beobachtungen von Patienten ergibt, welche nach einer Scharlach-Endokarditis oder nach einer Endocarditis

ergibt, welche nach einer Scharlach-Endokarditis oder nach einer Endocarditis

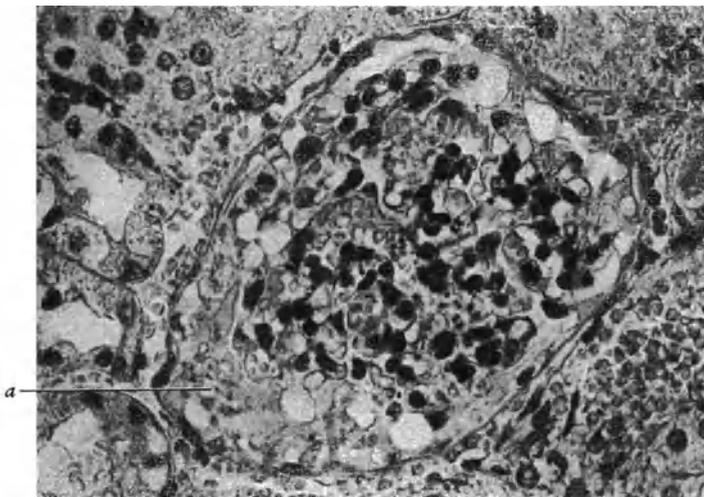


Abb. 2c. Entzündliche Nierenveränderungen nach großen Dosen Dick-Toxin, das in die Nierenvene gegeben wurde. (Nach *Hückel*.) a = Erythrocyten im Kapselraum, Glomerul. Massen und Erythrocyten im Kapselraum (Kaninchen; Injektion von 3ccm Toxin, 2:100, in die linke Nierenvene injiziert. Mikrophoto der linken Niere.)

lenta, bei der wir die Glomerulonephrose ebenfalls manchmal fanden, ihrem Leiden erlagen. In der vorwiegenden Anzahl der Fälle von Lipoidnephrosen ist die Glomerulonephrose sekundär. Mindestens kommt sie später zur Erscheinung als

die degenerative Veränderung an den Epithelien von Hauptstücken und Henleschen Schleifen. Bei der Ausscheidung von *Bence-Jones*-Eiweiß jedoch und bei schleichenden Streptokokkeninfektionen sowie bei langdauernden Infektionen durch Pneumo-Streptokokken kann sie primär sein und nach der Symptomatologie eine leichtere postinfektiöse Nierenschädigung mit Albuminurie vortäuschen. In solchen Fällen ist es notwendig, durch die Ausscheidungsverzögerung von Milchzucker die Diagnose zu stützen. In einigen Krankenbeobachtungen haben wir den Kongorotverlust durch den Harn gegenüber der Norm etwas beschleunigt gesehen und möchten es nicht ausschließen, daß in mancher Hinsicht auch eine Permeabilitätssteigerung der Glomerulusepithelien bei der Erkrankung vorliegt. Aus der Verzögerung der Milchzuckerausscheidung bei der Möglichkeit beschleunigter Farbstoffpermeation ergibt sich bereits, daß die Harnbereitung auch durch die Glomerulusepithelien ein aktiver Vorgang sein kann. Im weiteren Verlauf ist es nach den bisher vorliegenden Beobachtungen anzunehmen, daß die Prognose günstiger liegt als bei einem Befallensein der gesamten Epithelapparate der Niere.

Dies mag auf die Bedeutung der Möglichkeit des Übertrittes von nephrogenen Stoffen in die Blutbahn wenigstens indirekt mit hinweisen können. Blutdrucksteigerungen sind von uns bisher nicht beobachtet worden. Cylindrurie und Ausscheidung von zelligen Bestandteilen fehlten meist. Bei 2 Kranken haben wir mehrjährig eine geringe Albuminurie beobachtet, die sich an eine Staphylokokken-Osteomyelitis anschloß. Da wir in einem Falle freundlicherweise von Herrn Dr. *Scheel* den histologischen Befund erhielten, darf für diese die Diagnose als gesichert gelten. Ob in allen Fällen die Albuminurie geringer ist als bei den disseminierten degenerativen Nierenerkrankungen, ist zur Zeit nicht unbedingt zu entscheiden. Die Empfindlichkeit gegenüber rezidivierenden Infekten mag ebenso groß sein wie bei den Degenerationen, die vornehmlich in den Tubulusepithelien spielen. Bei wiederholten Streptokokkeninfektionen zunehmender Intensität wird man daran denken müssen, daß auch einmal der relativ blande Verlauf der degenerativen Erkrankungen in ein entzündliches Syndrom umschlagen kann. Aus diesem Grunde ist die Beobachtung von *Hückel*, nach welcher die Dosierung für die zustande kommende Organschädigung entscheidend ist, von so großer Wichtigkeit. Bei vielen Giften scheint es so, daß erst sehr große Dosen eventuell in Kombination mit allergischen Vorgängen den Gefäß-Bindegewebs-Apparat zur Reaktion bringen, während kleine Dosen genügen, um degenerative Zeichen an den empfindlichen Glomerulusepithelien zu vermitteln. Von endogenen Erkrankungen darf darauf hingewiesen werden, daß Leberextraktgaben aus körpereigener Leber bei höherer Dosierung auch degenerative Zeichen am Glomerulusepithel zur Folge haben, während durchschnittlich nur die Tubulusepithelien befallen werden.

Trotz des unmittelbaren Zusammenhanges von Glomerulusepithelien und Tubulusepithelien ist also eine besondere Giftempfindlichkeit der Glomerulosepithelien gegen bakteriell toxische Einflüsse manchmal nachzuweisen, während Stoffwechselerkrankungen vornehmlich Erscheinungen an den Tubulusepithelien hervorbringen. Dieser Gesichtspunkt besagt unseres Erachtens auch für die Lipidnephrose wieder die Möglichkeit verschiedener Ursachen: Bei Pneumo-Streptokokkeninfektionen scheint der Prozeß am Glomerulusepithel im all-

gemeinen sehr deutlich, bei primären Stoffwechselerkrankungen wird zunächst ausschließlich das Tubulusepithel befallen.

Die degenerativen Nierenveränderungen an den Glomerulusepithelien sind von *Bell* als an der Grenze befindlich gegenüber entzündlichen Veränderungen angesehen worden. Es sei hier offengelassen, ob man ganz generell durch Erhöhung von Giftdosen degenerative Nierenveränderungen in entzündliche abwandeln kann. In einzelnen Fällen, wie bei Pneumokokkentoxinen, ist dieses Verhalten von *Blackman* besonders klar dargelegt worden. Für die Stoffwechselerkrankung der Lipoidnephrose ist bei Vorhandensein einer primären Eiweiß-Lipoid-Stoffwechselstörung festzustellen, daß die Anfangstadien als reine Tubulodegenerationen verlaufen. Von anderen endogenen degenerativen Nierenschäden bringen klinische Beobachtungen bei Lebererkrankungen fast nur Veränderungen an den Tubulusepithelien bei späterer morphologischer Kontrolle zur Kenntnis. Experimentell sind erst sehr große Dosen von körpereigenen Leberpreßsäften imstande, geringfügige Läsionen auch der Glomerulusepithelien neben solchen der Tubulusepithelien zu vermitteln. Jedoch ist die Darreichung großer Dosen körpereigener frischer Leberpreßsäfte eher imstande, vorwiegende Kolliquationsnekrosen im Gebiet der Hauptstücke und der dicken Abschnitte der *Henleschen* Schleifen zu veranlassen, als die Glomerulusepithelien in steigendem Maße zu lädieren. Nach den Untersuchungen von *Kantrowitz* und *Klemperer* sind jedoch bei Lipoidnephrosen entzündliche Veränderungen an den Glomerulosepithelien bisher nicht festzustellen. *Randerath* hat in den erwähnten schönen Versuchen der gesunden Kaninchen durch Injektionen von *Bence-Jones*-Eiweiß das Bild der Glomerulonephrose auslösen können. Er hat gefunden, daß histologisch auch eine Quellung des Grundhäutchens der Glomeruluskapillaren eine bedeutsame Rolle spielt. Nach seinen Feststellungen liefert die vorkommende zunehmende Quellung der Kapillarwände die Grundlage für Zirkulationsstörungen im Glomerulus vor allem beim Amyloid. Jedoch kommt die Verengerung der Glomeruluskapillaren bei den Glomerulodegenerationen der Epithelien erst sekundär und indirekt zustande. Die Grenze gegenüber entzündlichen Veränderungen ist also gut abzustecken.

Ob bei den degenerativen Erkrankungen der Glomeruli im Sinn der Glomerulonephrose immer Permeabilitätserhöhungen vorliegen, kann nach den Beobachtungen von Amyloiddegenerationen der Nieren offengelassen werden. Immerhin ist es nach den Daten von *Bröder* und *Randerath* möglich, daß durch diesen Vorgang die Albuminurie in solchen Fällen auch glomerulär zustande kommen kann. Wenn bei den von uns beobachteten klinischen und experimentellen Beeinflussungen der Niere durch endogene Giftstoffe alle Veränderungen im Gebiet der Glomeruli fehlen können, so ist jedoch hierbei auch an tubuläre Eiweißausscheidungen zu denken.

Funktionell verläuft die Glomerulonephrose häufig als Albuminurie; in der vorwiegenden Anzahl der Fälle scheint Zylinderbildung selten, bei den sekundär nach Glomerulonephrose eintretenden degenerativen Prozessen in den Tubulusepithelien darf auch an eine Folge der Kompression der Glomerulusschlingen gedacht werden, die sich in einer Minderdurchblutung der Tubuli von seiten der *Vasa efferentia* auswirkt.

#### 4. Die interkapilläre Glomerulosklerose von Kimmelstiel und Wilson,

Die 1936 von *Kimmelstiel* und *Wilson* beschriebene primäre Hyalinisierung der Nierenglomeruli wurde von ihnen als interkapilläre Glomerulosklerose bezeichnet. Histologisch ist das Auftreten von hyalinen Massen im Zentrum eines Glomerulus oder einer Kapillarschlinge festzustellen. Diese geben keine Amyloidreaktion und können seltener herdförmig, häufiger jedoch im Gebiet der gesamten Glomerulusapparate nachweisbar werden. Die auftretenden Hyalinkugeln können einen Teil der Kapillaren komprimieren, in einem anderen Fall geradezu aneurysmatische Erweiterungen bedingen. Durchaus nicht immer ist ein Befallensein der Arteriolen hierbei vorhanden. Da der Prozeß interkapillär spielt, darf eine Trennung gegenüber der Hyalinose der Gefäße, die ja nicht zu den degenerativen Nierenerkrankungen gehört, mit Bedingtheit vorgenommen werden. Dies wird insbesondere dadurch belegt, daß neben der interkapillären Glomerulosklerose sehr wohl einfach nephrosklerotische Prozesse spielen können, die jedoch aber vielleicht eher selten zusätzlich auftreten. Dementsprechend haben *Kimmelstiel* und *Wilson* in der interkapillären Glomerulosklerose auch mehr einen degenerativen Prozeß erblickt, wenn sie auch über die Art der chemischen Störung nichts Endgültiges aussagen. Sehr nahe an die Hyalinose würde vielleicht eine Form der interkapillären Glomerulosklerose kommen, die *Allen* abgrenzen möchte, bei welcher die Sklerose auch von der Wandung der Kapillaren selbst ausgehen kann, sie nimmt ihren Ausgangspunkt dann von der subendothelialen Basalmembran.

Das Vorkommen der interkapillären Glomerulosklerose ist auf Kranke mit diabetischer Stoffwechselstörung beschränkt, bei denen jedoch die Glykosurie fehlt und das Vorhandensein eines Diabetes besonders durch den abnormen Verlauf der alimentär hyperglykämischen Kurve nach Dextrosebelastung zu beweisen ist. Sowohl die Beobachtungen von *Marc Auroi* wie zwei eigene anatomisch verifizierte Krankenbeobachtungen scheinen die Erkrankung auf das Lebensalter jenseits der 40 zu beschränken und bis zu gewissem Grade in das Gebiet des sogenannten Altersdiabetes einzuordnen. Das Krankheitsyndrom ist gekennzeichnet durch Albuminurie und diabetische Stoffwechselstörung neben Ödemen vom Typ, wie er sich bei degenerativen Nierenerkrankungen findet und Hypertonie. Die Hypoproteinämie kann nach unseren Feststellungen sehr beträchtliche Ausmaße annehmen und mit Gesamteiweißwerten von nur 3 g% einhergehen. In den meisten Fällen sind nach der Zusammenstellung von *Marc Auroi* die Kranken anämisch und bieten bei extrakardialen Ödemen, die sehr beträchtliche Ausmaße annehmen können, Hypercholesterinämien bis 800 mg%. *Marc Auroi* konnte Albuminurien bis 26 pro Mill. feststellen. In unseren Fällen, die histologisch charakteristische Zeichen an den Nieren boten, betragen die Eiweißwerte im Harn maximal 20 pro Mill., während in einem Fall das Gesamtcholesterin ebenfalls 620 mg% ausmachte. Das Vorhandensein anderer sekundärer diabetischer Zeichen, wie größerer Gefäßsklerosen, neuritischer Symptome und Hypertension, sind durch den Diabetes bedingt. Es ist wichtig, daß die hypertonische Form des Diabetes mit hoher Nierenschwelle auch ohne die Zeichen der interkapillären Glomerulosklerose gefunden werden kann. Die Prognose scheint in allen Fällen schlecht zu sein, wobei der Ausgang der Erkrankung vornehmlich in Stadien der hypertonischen Herzinsuffizienz oder auch

der Apoplexie mündet. Die Diagnose läßt bei älteren Diabetikern mit Hypertonus und hoher Nierenschwelle bei Ödemen extrakardialer Natur eigentlich nur das *Kimmelstiel-Wilsonsche* Syndrom in Betracht kommen. Klinisch darf erwähnt werden, daß die Lipoidnephrose vornehmlich Jugendliche befällt und daß das Vorhandensein von Amyloid neben dem Befallenwerden auch anderer Organe durch den raschen Kongorotverlust ins Gewebe charakterisierbar ist. Wichtig ist das relativ häufige Befallensein des Fundus durch arteriosklerotische Veränderungen. In unseren Krankenbeobachtungen fanden sich arteriosklerotische Blutungen am Augenhintergrund. *Marc Auroi* erwähnt in seiner Zusammenstellung ebenfalls die Häufigkeit sogenannter hypertonischer Augenhintergrundsveränderungen.

Wichtig ist nun, daß auch nach dieser Zusammenstellung wie nach der einen unserer anatomisch verifizierten Krankenbeobachtungen der Hochdruck fehlen kann. Hieraus ergibt sich, daß es sich zweifellos nicht ausschließlich um einen renalen Hochdruck handelt. Dementsprechend ist die Nierenschädigung als auch degenerativ anzusehen. An Harnbefunden überwiegt die Albuminurie. Geringe Mengen von Lipoiden im Harn können nachgewiesen werden, doch fehlen Zylinder nicht selten. Nur wenige granuliert und hyaline Zylinder beobachteten wir bei einem unserer Kranken, der sekundäre tubuläre Zeichen aufwies, bei dem anderen fehlten sie. Die Generalisation von Hyalinablagerungen in den Glomerulis macht es nun nach den Darlegungen von *Volhard* verständlich, daß funktionell die Störungen der Wasserabscheidung ausgetestet im *Volhardschen* Wasserversuch überwiegen: vornehmliches Fehlen der Apparate, welche die Harnmengen variieren, läßt die Ausscheidung der Flüssigkeit erst sehr verspätet zustande kommen. Die Konzentration bleibt hierbei gut erhalten. Es handelt sich also, wenigstens in den Anfangsstadien wie bei der akuten hämorrhagischen Glomerulonephritis, in funktioneller Hinsicht vornehmlich um einen Ausfall der Verdünnungsfunktionen der Nieren. Dem entspricht histologisch eine generalisierte Degeneration der glomerulären Apparate mit weit ausgedehnten hyalinen Schollen und oft kugligen Ablagerungen zwischen den einzelnen Schlingen. Ein Übergreifen auf die Kapillaren der angrenzenden Schlingen konnte von *Marc Auroi* festgestellt werden, wir haben es bisher nicht beobachtet. *Marc Auroi* hat an den Tubuli desquamative Prozesse bei gleichzeitigem Vorhandensein von Atrophie und Hyalisierungen auch der Membranae propriae beobachtet.

Die Abplattungen der Tubulusepithelien führen zu einem Gewebsschwund, der sich in Vakaturwucherung der Interstitien und lymphozytären Infiltrationen äußern kann. So ist in den Spätstadien auch die Konzentrationsspitze der Nierenfunktion eingeengt. Es darf verständlich erscheinen, daß der Funktionsausfall großer Anteile der filtrierenden Apparate die Tubuli zwingt, ersetzend einzutreten. Der Vorgang entspricht den schönen Versuchen von *Volhard*, in welchen nach einseitiger Nephrektomie die Verkleinerung der verbleibenden Niere durch Arterienunterbindung eine Auskleidung der Tubuli durch abgeplattete Zellen nach sich zog, worin ein Versuch des Organismus zu erblicken ist, den Ausfall flüssigkeitsabscheidender Flächen zu ersetzen. In den früheren Stadien sind nun in einem unserer Fälle besonders starke hyalintropfige Degenerationen auch der Tubulusepithelzellen nachzuweisen gewesen. Dieser Kranke hatte zeitweilig mehrere granuliert Zylinder auch mit Lipoideinlagerungen im Harn, wobei anatomisch die Bilder der Tubuli der Lipoidnephrose nicht allzu unähnlich

waren: größere Mengen doppelbrechender Fette waren nachweisbar. Die Beobachtungen von *Marc Auroi* ließen auch besonders deutliche Hyalinisierungen der Tubulusgrundmembranen erkennen, als deren Konsequenz man die vorwiegende Atrophie auffassen darf. Auf die Bedeutung der interkapillären Glomerulosklerose für die Albuminurie darf an anderer Stelle eingegangen werden.

Die erheblichen Hypercholesterinämien machen es nicht unwahrscheinlich, daß es sich hier um eine Allgemeinerkrankung handelt, die allerdings bei Diabetes besonders häufig vorkommt. Es ist durchaus denkbar, daß die auslösenden Ursachen interkapilläre Glomerulosklerose, Degeneration, lipide Verfettung der Tubuli und extrakardiale Ödembildung vielleicht im Verfolg extrarenaler Vorgänge gleichzeitig auslöst. Daneben kann es freilich möglich erscheinen, daß die Signale an den Tubuluszellen auch mit durch die Minderdurchblutung seitens der *Vasa efferentia* zustande kommen<sup>1</sup>.

### 5. Epithelveränderungen der Niere bei chronischer Nephritis.

Die chronischen entzündlichen Erkrankungen der Nieren, bei denen mehr oder weniger starke Kombinationen mit degenerativen Epithelveränderungen vorkommen, rufen in der Klinik häufig einen Symptomenkomplex hervor, welcher durch massive extrakardiale Ödeme zu kennzeichnen ist. *Friedrich v. Müller* hat bei der Bezeichnung Nephrose besonders sekundäre Parenchymdegenerationen der Nieren mitgeschildert und es ist häufig eine große Schwierigkeit, bei fehlender Anamnese und bei Untersuchung des Kranken erst in schwerstem Ödemzustand mit hochgradiger Hypercholesterinämie die Diagnose in jedem Fall einwandfrei zu stellen. *Löhlein* hat die degenerativen Veränderungen im Parenchym bei chronischen Glomerulonephritiden in überwiegenden Zusammenhang gebracht mit der Störung der Glomerulusdurchblutung. Von *Aschoff* und *Fahr* ist daneben auch die Bedeutung der Giftwirkung auf die peritubulären Kapillaren und deren Weiterwirkung auf die Tubuluszellen sowie auf den schädigenden Effekt der großen Mengen abzuschheidender Giftstoffe hingewiesen worden, mit denen die Tubuluszellen fertig werden müssen, wenn die glomeruläre Abscheidung nicht mehr ausreichend funktioniert.

Die unmittelbare Einwirkung auf die Tubulusepithelien wird bei der unmittelbaren Blutversorgung von Abzweigungen der *Arteria arciformis* aus jedoch ebenfalls plausibel erscheinen müssen. Bei der Einordnung der Krankheitsbilder möchten wir es für wünschenswert halten, die tubulären Degenerationsprozesse, die sekundär oder zusammen mit chronischen Glomerulonephritiden auftreten, nicht ohne weiteres als zur sogenannten Nephrose gehörig zu betrachten. Auch wenn es therapeutisch noch nicht entscheidend ist, in jedem Fall entzündlich und degenerativ unbedingt klar zu trennen, wenn es darüber hinaus auch nicht auszuschließen sein mag, daß sich bei der chronischen Nephritis mit degenerativen Veränderungen an den Tubuluszellen, sogar entzündliche mit degenerativen Zellveränderungen kombinieren, so wird man doch danach streben müssen, diese beiden krankhaften Vorgänge im Zellstoffwechsel tunlichst besonders zu beeinflussen.

<sup>1</sup> *Hückel* hat eine der „interkapillären Glomerulosklerose“ gleichende Glomerulosclerosis *circumscripta* am mit bestrahltem Ergosterin vergifteten Kaninchen gesehen (vgl. *E. Billig*, Beitr. path. Anat. 1928); 1938 zeigte er auf der Pathologentagung Tübingen/Stuttgart diese Veränderungen bei einem *glykosurischen* Diabetiker.

Bei der klinischen Nomenklatur wird es angestrebt werden dürfen, chronische degenerative Nierenerkrankungen primärer Art mit „nephrotischen Ödemen“ von den chronischen Glomerulonephritiden mit „nephrotischen Ödemen“ abzugrenzen.

Anatomisch sind die chronischen Nephritiden nicht selten durch leichte Vergrößerungen der Nieren gekennzeichnet, die Kapsel kann leicht abzulösen sein und die Oberfläche der Nieren bietet ein relativ glattes Verhalten. Bei dem charakteristischen Bild der sogenannten großen weißen Niere finden wir die Zeichnung in der Rinde eigentümlich verwaschen und in ihrer durch gelbliche und weiße Flecken und Streifen unterbrochenen Beschaffenheit gegenüber den primär degenerativen Nierenerkrankungen durch das Vorhandensein kleiner Blutungen unterschieden. Während die bisher geschilderten Veränderungen sich im wesentlichen auf das subakute Stadium der Glomerulonephritis bezogen, ist bei der chronischen Glomerulonephritis vorwiegend eine leichte bis mittlere Granulierung der Oberfläche vorhanden. Im subakuten Stadium der chronischen Nephritis ist sowohl bei der intra- wie extrakapillären Form eine Zunahme der Dicke der Schlingenwandungen der Glomeruli vorhanden, sekundär stellt sich ein atrophischer Prozeß in den Gefäßgebieten mit Verdickung und Hyalinisierung der Intima ein. Daß gleichzeitig oder unabhängig von den entzündlichen Vorgängen sich auch degenerative Prozesse ereignen, ergibt sich bereits aus der weitgehenden Desquamation der Glomerulusepithelien, die fließend in Abstoßungen der Hauptstückepithelien übergehen. *Fahr* unterscheidet folgerichtig zwischen degenerativen und atrophischen Prozessen an den Kanälchen. Das graue Aussehen der Rinde resultiert aus der Blutarmut, das Vorhandensein von gelblichen und fahlen Partien wird durch das Vorliegen von Cholesterin und Neutralfett erklärt. Hyaline Tropfen und Vakuolenbildung haben wir in unseren Fällen ebenfalls gesehen, neben den Ablagerungen von Cholesterin und Lipoiden vornehmlich in den Hauptstückepithelien. Bei den subakuten Verlaufsformen überwiegen die Störungen der Verdünnung beim *Volhardschen* Wasserversuch, was die Beobachtung der Gesamtleistung der Niere anlangt. Die Harnbefunde können außerordentlich bunt sein und bieten neben zelligen permeierenden Elementen aus den Glomeruli wie Erythrocyten und Leukocyten und Eiweißmengen bis zu über 30 pro Mill. auch hyaline und granuliert Zylinder als Symptome des mehr oder weniger intensiven Befallensein der tubulären Apparate können sich finden; häufig sind auch Fettkörnchenzylinder, die Edelfette treten in zahlreichen Fällen in isolierter Form im Harn auf, so daß der Harnbefund, sofern entzündliche Zellen fehlen, dem bei Lipidnephrose gar nicht unähnlich ist. Von den peripheren Zeichen kann die Hypertension eine entscheidende Rolle spielen und besonders bei der extracapillären malignen Form *Löhleins* Werte bis zu 300 mm Hg systolisch erreichen, je nachdem, ob die Gefäßdrosselung in den Glomerulusvenen beträchtliche Ausmaße annimmt oder nicht. Die bereits von *Wandaus* festgestellte Hypercholesterinämie erreicht die Niere sekundär und ist gleichzeitig oder nephrogen hervorgerufen. Werte bis zu 400 mg% und weit darüber nach der Methode von *Schmidt-Thomé* sind durchaus keine Seltenheit. Da wir in nicht wenigen Fällen hyalintropfige und vacuoläre Degenerationen der Tubulusepithelien von ganz beträchtlichen Ausmaßen finden, während der Entzündungsprozeß in den Glomeruli relativ wenig ausgeprägt sein kann, ist es vielleicht nicht ausgeschlossen, daß die ursächlichen Giftstoffe an den empfindlichen Gefäß-

apparaten an den Glomeruli allergisierende Prozesse auslösen, während ihre wiederholt statthabende Wirkung an den Tubuluszellen gleichzeitig degenerative Prozesse zur Folge hat. Sind die Vorgänge an den Glomeruli gering, so ist zweifellos mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen Beeinflussung der Tubuluszellen zu rechnen.

Bei Übergang in das chronische Stadium nimmt histologisch die Vernarbung im Gebiet der Glomeruli zu, so daß schließlich Verödungen entstehen und völlige Ausheilungen in den befallenen Gebieten unmöglich werden. Je mehr die Gefäßverödung in den Glomeruli sich ausprägt, um so stärker entwickelt sich eine Hypoxie der Nieren und eine um so größere Rolle spielt bei der Krankenbeobachtung die Hypertension, für welche nach dem Vorgehen *Volhards* besonders durch *Enger* eindeutige pathophysiologische Beweise erbracht werden könnten. Die Beurteilung der Tubuluszellen kann ganz hochgradige Lipoidablagerungen bei gleichzeitigem oder unabhängigem Bestehen von Vakuolen erkennen lassen. Die Harnbefunde sind gerade in diesen Fällen, bei welchen eine Absonderung entzündlichen, vor allem zelligen Materials auffällt, durch besonders große Lipoidmengen neben Albumen bei Auftreten von granulierten und Lipidzylindern gekennzeichnet. Auch hier kann die Erkrankung der Tubuluszellen sehr schwer sein, während die Halbmondbildungen in den verödenen Glomeruli nur geringe Ausmaße und nicht zu erhebliche Ausdehnungen annehmen. Besonders von *Volhard* und *Fahr* sind chronische Glomerulonephritiden mit intensiven degenerativen Erkrankungen der Tubuli beschrieben worden. Diese verlaufen klinisch unter den Anzeichen des sogenannten nephrotischen Syndroms, nach dessen Abklingen freilich im einfachen Konzentrationsversuch der Konzentrationseffekt gemessen an den Absolutkonzentrationen der Elektrolyte und der N-Substanzen fast normalen Verhältnissen ähnlich ist, während die Verdünnung nach 1500 ccm Flüssigkeit entsprechend dem Vorgehen von *Volhard* häufig mangelhafte und verspätete Ausscheidungen erkennen läßt. Die von der Niere ausgelösten Störungen der Permeabilität zeigen sich einmal in der gespeicherten Tendenz des Abstroms von Kochsalz ins Gewebe. Auch Harnstoff kann mit besonderer Neigung, welche die Norm weit überschreitet, in die Gewebe übertreten, ohne daß schon eine unmittelbar renale Eliminationsminderung gegenüber Harnstoff nachweisbar wäre. Freilich werden Phenole nach der Xanthoproteinreaktion von *Becher* häufig schon erhöht gefunden. Auch der Polypeptid-N kann nach der Methode von *Cremer* nach unseren klinischen Untersuchungen erheblich ansteigen. Im Vordergrund des klinischen Bildes ist jedoch in nicht wenigen Fällen neben den Anzeichen, welche die Tubulusaffektion im Harn vermittelt, das Bestehen der Hypertension. Die Bedeutung der glomerulären Durchblutungsstörung bei intensiverem Befallensein dieser Gebiete tut sich an der Nachweisbarkeit von Gefäßveränderungen degenerativer Art in den Nieren kund, es finden sich hyperplastische Intimaverdickungen und Homogenisierungen der Intima sowie der subintimalen Schichten, welche nach der Definition von *Schürmann* besonders durch die Ernährungsstörung infolge von Durchblutungs-minderung der übergeordneten Gefäßabschnitte in den Glomeruli stattfinden. Bei Belastungen der Nieren mit Harnstoff und Kochsalz zu verschiedenen Zeiten, wie sie besonders *Lichtwitz* vorgeschlagen hat, überwiegt die Eliminationsstörung von Kochsalz, was eher auf die Glomeruli zu beziehen ist und mit der Verzögerung der Flüssigkeitsabscheidung einhergeht, obwohl die Salzabscheidung wohl eher

den dicken Teilen der *Henleschen* Schleifen zuzuordnen ist, also tubulär stattfindet, wofür sich besonders auch *Volhard* ausspricht. Nach einer neueren Zusammenstellung von *Sarre* ist die Prognose besonders schlecht, wenn die Hypertension erhebliche Ausmaße annimmt.

Die hierdurch vermittelte Durchblutungsminde rung schadet in ganz beträchtlichen Ausmaßen den Tubuli, so daß Abplattungen der Epithelien in diesen Bezirken sich abspielen und schließlich im Stadium der entzündlichen Schrumpfniere vorwiegend Isostenurie und Zwangspolyurie sich finden, weil aus vitalen Gründen alles auf die Erhaltung der Abscheidung überhaupt abgestellt wird. Freilich sind auch jetzt noch degenerative Veränderungen in den Tubulusepithelien nachweisbar und nicht Epitheldesquamationen vorhanden, sondern es finden sich auch hyalintropfige und vacuolär-degenerierte Zellen mit an diesen Orten sowie interstitiell intensiv deutlichen Lipoidablagerungen.

Ätiologisch kommen alle bakteriellen Infektionen und alle Giftstoffe bakterieller Art in Betracht. Die Betrachtung der Ätiologie läßt ein gleichsinniges Befallenwerden der Gefäßapparate in entzündlicher Hinsicht und der Parenchymzellen mehr in degenerativer Richtung besonders deshalb in Betracht kommen, weil gerade das Syphilisgift sowohl nephritische Zeichen wie degenerative Symptome auszulösen vermag. Beide stehen nebeneinander, können sich die Waage halten, Reaktionen des Gefäß-Bindegewebs-Apparates oder auch des Parenchyms können wechselseitig überwiegen. Je nach der Intensität der Giftwirkung beherrscht einmal die vornehmlich entzündliche Komponente das Krankheitsbild, um sich für gewisse Zeiträume durch ganz hervorste chende Symptome der Parenchymdegenerationen ablösen zu lassen und um manchmal Rückschläge in die entzündlichen Verlaufsformen zu ermöglichen.

Die Hypercholesterinämie kann nun nach unseren Beobachtungen bis auf Werte von 600—800 mg% ansteigen, so daß eine Auslösung dieses Vorganges von der Niere aus sehr wohl vermutet werden darf. In gleicher Weise ist die Hypoproteinämie zu werten, die durchaus nicht in Abhängigkeit von der Größe des Eiweißverlustes durch die Nieren sich einstellt. Auch hier darf an nephrogene Störungen gedacht werden, sofern Minderungen der Eiweißwerte nicht als gleichsinnig zur Nierenschädigung angesehen werden soll.

*Volhard* hat verschiedene Verlaufsformen der chronischen Nephritiden unterschieden. Die große weiße Niere wird zur extracapillären Glomerulonephritis von *Volhard* und *Fahr* gehörig erachtet. In vier Krankenbeobachtungen haben wir sie als weiße Niere mit bunten Einlagerungen bei Periarteriitis nodosa gesehen, ohne daß freilich hierbei Hypercholesterinämie zustande gekommen wäre, obwohl bei einer Kranken das Gesamteiweiß auf 3,7 g% absank und der Abstrom von Kochsalz ins Gewebe das Krankheitsbild so weit beherrschte, daß auch hypochlorämische Minderungen der Harnsekretion mit eine Rolle spielen. Die intracapilläre Form nach *Volhard* entspricht der chronischen, auch parenchymatösen Nephritis im Sinne der großen oder kleineren blassen, weißen Niere der Anatomen. *Volhard* und *Fahr* haben hier die Lipoidanhäufungen in den Interstitien, aber auch in den Tubuluszellen als recht intensiv befunden. Erst bei der sekundären Schrumpfniere sind die Verödungen einiger Partien durch größere Bezirke von Harnkanälchen mit Epithelabplattungen unterbrochen.

Der Hinweis von *Volhard* auf dumpfe Druckbeschwerden in der Nieren-

gend ist sehr wesentlich, da gar nicht selten subjektive Symptome seitens der Niere als wenig berechtigt angesehen werden kann. Durch die nephrogenen pressorischen Stoffe werden allgemeine Gefäßprozesse ausgelöst, die sich auch an Durchblutungsstörungen des Herzens, des Gehirns und hier besonders deutlich am Augenhintergrund zu erkennen geben. Daß für die so häufigen nicht-kardialen Ödeme bei der chronischen Nephritis auch nephrogene Stoffe eine Rolle spielen mögen, darf sich daraus ermitteln lassen, daß in solchen Fällen eine Herzinsuffizienz noch fehlen kann, und daß die Hypoproteinämie lange nicht ausreicht, um der Entstehung von Flüssigkeitsübertritt ins Gewebe Raum zu geben. *Volhard* selbst hat der möglichen Freiwerdung nephrogener Stoffe bei chronischen Nierenerkrankungen überhaupt eine Bedeutung nicht abgesprochen. Die Durchlässigkeitssteigerung der Gewebe bei chronischen Nephritiden ohne Niereninsuffizienz und ohne erhebliche Hypoproteinämie wird auch dann deutlich, wenn man bei leichter Stauung einer Extremität relativ rasch einsetzende Bluteindickungen ermitteln kann, welche dem Charakter der Bluteindickung nach Allylformiatschädigung gar nicht unähnlich sind. Auch Abstrom von Methylblau ins Gewebe kann beobachtet werden; auch bei guter Nierenfunktion erscheint es verspätet im Harn. Wir finden in akuten Versuchen an Hunden nach i.v.-Gaben von körpereigenen Nierenpreßsäften Bluteindickungen, die einen Anstieg der Hb.- und Erythrocytenwerte bis zu 28% über den Ausgangswert beobachten lassen. Freilich ist infolge der gefäßaktiven Wirkung und der Weitstellung großer Gefäßgebiete in solchen Versuchen das Absinken des Minutenvolumens schon da, noch ehe die Bluteindickung sich ergibt, während nach Allylamin oder Allylformiat die Bluteindickung voraufgeht und die Minderung des Minutenvolumens sich meist zu etwas späteren Zeitpunkten abspielt. Auch für die Atemstörung der Nierenkranken möchten wir nephrogene Stoffe mitanschuldigen, die auch bei rein degenerativen Nierenprozessen freiwerden können, wie sich nach i.v.-Gaben von körpereigenen Nierenpreßsäften im Modellversuch an Hunden zeigen läßt, wofür oben ein Beispiel gegeben werden konnte. Es ist hier weniger von Wichtigkeit auf die Retention der Phenolkörper, von Indikan und von Harnsäure einzugehen, wenn auch nach *Volhard* die Harnsäure vornehmlich tubulär eliminiert wird. Neben der vornehmlich entzündlich bedingten Minderung des Wasserausscheidungsvermögens ereignen sich nun durch die kollateralen oder sekundären degenerativen Prozesse an den Tubuli auch mehr oder weniger geringe Einschränkungen der Elimination von Phosphat und Sulfat, wie sie an Kranken erkennbar sind und experimentell an Tieren deutlich werden, welche an einer chronischen *Masugi-Nephritis* leiden. Neben die Möglichkeit der nephrogenen Genese der Hypoproteinämie auch für die Parenchymdegenerationen der Nierenepithelien bei chronischer Nephritis die besonders deutliche Überhöhung der Blutcholesterinwerte. Hier ist nun zweifellos bisher in eigenen Versuchen durch größere i.v.-Gaben von körpereigenen Nierenpreßsäften ein Anstieg der Blutcholesterinwerte bei langfristiger Kontrolle zu erheben. Es wird von Belang sein, daß bei wiederholten Gaben von körpereigener Nierensubstanz deutliche Anstiege des Blutcholesterins bis zu etwa 40% über dem Ausgangswert zustande kommen.

Hierzu haben wir Nierensubstanz von Hunden 4mal in Abständen von 10 Tagen durch Nierenpunktion gewonnen und hiervon Preßsäfte i.v. ver-

Untersuchungen über die Frühstadien der Nierenveränderungen gezeigt haben, daß hier vornehmlich eine hyalintropfige Degeneration vorliegt. Wir möchten vermuten, daß seine Untersuchungen in der gleichen Richtung liegen wie die Daten von *Fahr*, *Epstein* und früher von *Munk*, welche auch für die Lipoidnephrose die Eiweißausscheidung einem Vorgang zuordneten, welcher die Besonderheit der bestehenden Eiweißzusammensetzungen als Folge eines Fremdkörpereffektes auf die Nieren erklärt. *Heni* hat hier hinzugefügt, daß freilich nicht alle Paraproteine von seiten der Nieren soweit ausgeschieden werden, daß eine normale Zusammensetzung der Serumeiweiße erreicht wird. Die Einflußnahme der abweichend von der Norm zusammengesetzten Paraproteine auf die Nieren liegt klar vor. Vom pathophysiologischen Standpunkt sei es erlaubt, in dynamischem Sinne von einer Dysproteinose als Folgezustand der Paraproteinose zu sprechen. Bausteinanalysen sind neuerdings von *Heni* durchgeführt worden, aus denen sich wieder die Überhöhung der Werte von Tryptophan und Tyrosin gegenüber der Norm ergibt. Tab. 2.

Tabelle 2. Aminosäuregehalt der Paraproteine bei Plasmocytom nach Ergebnissen von *Heni*.

Diagnose	Ges.	g %		%		%			molares Verhältnis				
		Alb.	Glob.	Tryp- tophan	Tyr.	Cystin	Histi- din	Ar- ginin	Tryp- tophan	Tyr.	Cystin	Histi- din	Ar- ginin
Myelom	14,04	1,89	12,15	4,9	5,56	2,8	1,06		12,06	15,25	5,83	3,41	
Myelom	10,67	2,33	8,34	4,6	5,75	2,5	2,43	4,44	11,25	15,88	5,20	7,81	12,5

Der Vorgang der Dysproteinose beim Vorliegen einer Paraproteinkrankheit läßt nun besonders nach *Terbrüggen* in infiltrative und degenerative Einflußnahmen auf die Nieren Unterscheidungen erkennen. Sekretverhaltungen sind nach *Laas* durchaus möglich und es darf darüber hinaus vermutet werden, daß die Nierenparenchymzellen mit der abgelagerten Substanz fertig zu werden sucht. Dies gelingt jedoch nicht, das Auftreten von hyalinen Tropfen ist die Folge.

Bei der Möglichkeit der Abscheidung von Paraprotein kommt es nach *Fahr* und *Laas* zu vornehmlich in bestimmten Stadien nachweisbaren geordneten Einlagerungen in die Nierenepithelzellen. Weiter kann eine Ablagerung der Eiweißsubstanzen auch durch resorptive Vorgänge sich experimentell ereignen, wie es *Randerath* an Versuchen mit Hühnereiweiß und Menschenserum an den offenen Nephronen von Salamandern gefunden hat. Ausgehend von den Beobachtungen, die wir bei Lipoidnephrosen haben, die auch manchmal mit sehr geringer Albuminurie verlaufen können, darf das Hineingelangen der Paraproteine auf dem Blutweg für solche Vorgänge als überwiegend erachtet werden. Hierfür kann die vornehmliche Ablagerung mehr oder weniger großer Zeileinschlüsse in den basalen Abschnitten der Nierenepithelzellen sprechen. Wichtig ist nun, daß ihr Vorhandensein das Auftreten von Hyalinen und hyalintropfigen Bildungen auslöst. Wenn man nicht von einer unbedingt fällenden Wirkung der Paraproteine gegenüber den Nierenepithelzellen sprechen will, so müßte man sagen, daß ihr Vorhandensein in den Nierenepithelien diese zu solchen Bildungen veranlaßt. Dementsprechend tragen auch die Zylinderbildungen verschiedenen Charakter, zumal es in den Zellen überdies zu homogenen bläsigen

abfolgt. Freilich ist diese Versuchsanordnung der menschlichen Pathologie nicht identisch und dementsprechend als Modellversuch zu werten. Bei der chronischen Nephritis des Menschen mit Parenchymdegenerationen der Nieren sind ebenso wie bei den primären Parenchymdegenerationen der Nieren ständige, wenn auch sehr kleine Abströmungen von Nierensubstanz ins Blut hinein anzunehmen. Man kann nun keineswegs ohne weiteres diese Sickerströmung nephrogener Stoffe in die Blutbahn reproduzieren, wobei insbesondere die Versuchsanordnung der *Masugi*-Nephritis oder die Vermittlung bakteriell-toxischer Schädigungen der Nieren die menschliche chronische Nephritis mit Tubulusbeteiligung ebenso wenig unbedingt nachahmt, wie die Beeinflussung der Nieren durch einmalige oder chronische Gaben von Cantharidin und anderen Giften.

Die eingehenden Zusammenstellungen von *Heni* über den sogenannten nephrotischen Symptomenkomplex ergibt als maximale Steigerungen der Cholesterinwerte bei chronischen Nephritiden mit Parenchymdegenerationen der Tubulusepithelien 698 mg% Gesamtcholesterin. Seine Feststellung, daß die Höhe der Hypercholesterinämie nicht der Intensität der Hypoproteinämie entspricht, möchten wir bestätigen. Denn in einzelnen Fällen, die mit höchstens 0,8 pro Mil. Albuminurie verliefen, fanden wir Gesamtcholesterinwerte von 600 mg%. Es ist von Wichtigkeit, daß die Blutdruckwerte sinken können, je intensiver die parenchymatösen Vorgänge werden.

Es kann nicht vernachlässigt werden, in diesem Zusammenhang auf die depressorische Wirkung recht kleiner Dosen von frischen körpereigenen Nierenpreßsäften und auf die bekannte klinische Beobachtung der Hypotension bei primären degenerativen Nierenerkrankungen hinzuweisen. *Grolmann* hat sogar bestimmte Extrakte aus den Nieren mit langfristigen blutdrucksenkenden Eigenschaften gewonnen, und Nierenextrakte wie Nierensubstanz zur Behandlung der Hypertension verwandt. Bei der klaren Versuchsanordnung von *Grolmann* kann nicht daran gezweifelt werden, daß es sich hier um ein wirksames Prinzip aus Niere handelt, das an die Seite der zumindest viel schwieriger zu gewinnenden pressorischen Stoffe aus Niere zu stellen ist. *Heni* hat in seinen weitgespannten mehr patho-physiologischen Untersuchungen über den „Nephrotischen Symptomenkomplex“, was das Cholesterin anlag, sogar bei einer echten Nephrose ein Gesamtcholesterin von nur 230 mg% gefunden, während er bei einer chronischen Nephritis 698 mg% nachweisen konnte.

Für die Bedeutung der Degenerationen der Tubuluszellen in bezug auf das Serumcholesterin ist es wichtig, die langfristigen Kontrolluntersuchungen von *Doeneke* an Kranken mit chronischer Nephritis heranzuziehen. Die Stadien, in welchen degenerative Nierenzeichen überwogen, sind besonders zu kennzeichnen durch Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie. Im Verfolg des Übergangs der gleichen Erkrankungen in das Stadium des Ren granulatus schwindet die Hypercholesterinämie bis auf geringgradige Überhöhungen, ebenso geht die Hypoproteinämie gänzlich zurück, auch wenn die Albuminurie bestehen bleibt. Diese Daten sprechen neben experimentellen Versuchen an Hunden, wie wir sie unternahmen, besonders für die Einflußnahme von Substanzen nephrogener Art auf die Peripherie, wie sie beim degenerativen Geschehen in den Tubuluszellen frei werden. Betrachtet man weiter chronische Nephritiden mit zusätzlicher Parenchymdegeneration, so ist in jedem Fall im EKG eine Störung des

Erregungsrückganges vorhanden, auch wenn der Hochdruck keine beträchtlichen Ausmaße annimmt und eine Herzinsuffizienz völlig fehlt. Des weiteren ist nicht nur die Störung der Atmung besonders auffällig, sondern körpereigene Nierenpreßsäfte steigern zwar die Durchblutung der Nieren, doch setzen sie die Durchblutungsgröße der Leber manchmal herab, so daß geradezu von einer Verschiebung von Leberblut zur Niere hin gesprochen werden darf. Die Injektion körpereigener Nierenpreßsäfte gibt also Hinweise darauf, daß man vielleicht zweckmäßig nicht nur von chronischen Nephritiden mit zuzüglicher Parenchymdegeneration mit Ernährungsstörungen in der Peripherie sprechen sollte, sondern daß auch der Begriff experimenteller nephrogener Schädigung eine Rolle spielt, wie wir ihn von der klinischen Beobachtung ausgehend im Experiment verwirklichen konnten. Denn auch die Durchblutungsminderung der cerebralen Durchblutungsgröße, gemessen an der Carotis interna, kann bis zu 32% unter den Ausgangswert absinken. Solange die chronische Nephritis mit degenerativen Zeichen am Nierenparenchym keine Retention harnpflichtiger Stoffe zur Folge hat, mag es auch nicht ausgeschlossen sein, daß die festzustellenden vermehrten Ausflockungen des Goldsols im Liquor einer Permeabilitätsstörung der Blutliquorschranke zuzuordnen sind.

Auch diese läßt sich im Tierversuch durch i.v.-Gabe körpereigener Nierenpreßsäfte reproduzieren. Es darf hinzugefügt werden, daß bei klinischem Bestehen von „nephrotischen Syndromen“ bei chronischer Nephritis mit Parenchymdegeneration, auch wenn die Albuminurie sehr gering ist, oder vielleicht gerade dann, mit einem Übertritt nephrogener Stoffe ins Blut gerechnet werden kann, da diese Krankenbeobachtungen die Erhöhungen der Polypeptidwerte besonders intensiv zeigen.

Während die Prognose der akuten primär degenerativen Nierenerkrankungen relativ gut sein kann und dies auch für die Lipidnephrose im engeren Wortsinn Gültigkeit hat, ist die Heilungstendenz in dem Augenblick wenig gut, wenn die Glomeruli mitbefallen werden. Schon die Möglichkeit der Mindestdurchblutung der Niere bei der Amyloidose und der interkapillären Glomerulosklerose läßt, abgesehen von der Grundkrankheit, eine Ausheilung nicht erwarten. Bei der chronischen Nephritis kann in vielen Fällen der glomeruläre Prozeß für den Verlauf der Erkrankung als entscheidend angesehen werden, sofern nur die Durchblutungsrosselung ausreicht um Steigerungen der Blutdruckwerte zu bedingen.

#### 6. Degenerative Nierenveränderungen bei Plasmocytom.

Die Nierenbefunde bei drei Plasmocytomträgern, bei denen ein schwerer klinischer Nierenbefund nicht bestanden hatte, wurden 1940 von *Apitz* beschrieben. Bei einem Fall bestand eine geringe Albuminurie neben dem Auftreten von hyalinen Zylindern erst 5 Monate vor dem Tode. Die Untersuchung der Nieren ergab nach den Befunden von *Apitz* vor allem im Gebiet der Hauptstücke hyalintropfige degenerative Veränderungen. Hierbei war auch in einigen Glomerulothelien, und zwar im parietalen Kapselepitel, das Bestehen von hyalinen Tropfen nachweisbar. Nach den Befunden von *Apitz* haben hier die Epithelien vornehmlich das zur Ausscheidung gelangene Eiweiß gespeichert. In einer zweiten von ihm geschilderten Beobachtung betrug die Albuminurie

bis zu 20 pro mille. Im Gegensatz zum ersten Krankheitsfall war hier kein *Bence-Jones*-Eiweiß im Harn nachweisbar. Die Nieren waren in beiden Fällen blaß und trüb mit relativ breiter Rinde. Auch hier wiesen die Hauptstücke Eiweißeinlagerungen von körnig erscheinender Struktur auf, während die Fettfärbung nur in einigen Abschnitten der dicken Schleifenschenkel positive Resultate ergab. *Apitz* hat nun die Eiweißeinlagerungen besonders genau studiert und in den Hauptstückeepithelien Eiweißkristalle von spindelförmiger Gestalt nachweisen können. Bei der *Weigert*-Färbung erwiesen sie sich als dunkelblau tingierbar, während sie andererseits bei der Färbung nach *Masson* und bei Azan sowie bei Eosinfärbung intensiv rot erscheinen. Interessant ist die Feststellung, daß die Anstellung der Amyloidreaktionen lediglich den Kongoroteffekt positiv ergab, während Methylviolett und Jodschwefelsäure negative Befunde zeigten. *Apitz* hat von Herrn Prof. *Ramdohr* Krystalle polarisationsoptisch untersuchen lassen, wobei sie sich als schwach, aber deutlich doppelbrechend erwiesen. Dieser Nachweis der krystallinischen Eiweißablagerungen in den Nierenepithelien, vor allem der Hauptstücke, ist deshalb von so großer Wichtigkeit, weil auch in anderen Plasmocytomzellen vor allem im Knochenmark sowie in anderen Organen solche krystallinen Massen von *Apitz* gefunden wurden. Er hat damit die Erkrankung beim Plasmocytom mit großer Genauigkeit als Paraproteinose kennzeichnen können und es ergab sich die Möglichkeit, die Konsequenz dieser Einlagerungen von Fremdeiweiß in die Nierenzellen des weiteren zu betrachten. In der dritten Beobachtung wurde von ihm ebenfalls die makroskopische Veränderung der Niere, ähnlich wie bei den beiden ersten so definiert, daß die Schnittfläche von leicht gelblichem und blassem Aussehen war. Obwohl auch hier übrigens bei klinisch positiver Nachweisbarkeit von *Bence-Jones*-Eiweiß im Harn die Albuminurie sich klinisch als gering dargestellt hatte, wurden in diesem Falle wieder in den Zellen nadelförmige und prismatische Einschlüsse gefunden. Es ist nach allem für die Form der hyalintropfigen Degeneration der Nieren bei Plasmocytomträgern durch die schönen Befunde von *Apitz* eindeutig gezeigt, daß das Vorhandensein von Fremdeiweiß in den Nierenepithelien schädigende Einflüsse ausübt. Wichtig ist seine Feststellung, daß die Verdickung der Grundhäutchen der Glomeruli sich erst in den Stadien der sekundären Nephrohydrose abspielt, welche auf eine intrarenale Harnrückstauung durch feste Zylinderbildungen zu beziehen ist, die seinerzeit besonders *Bohnenkamp* hervorgehoben hat.

Das Auftreten von Eiweißkristallen innerhalb von *Bence-Jones*-Zellen ist sonst nur von *Steinmann* beobachtet worden, doch wurde in Nierenepithelien die krystallinische Eiweißspeicherung erstmalig von *Apitz* festgestellt. In weiteren Befunden ergab sich nach *Apitz*, daß die Zylinderbildung in den Nieren beim Plasmocytom schubweise verläuft, sogar Hohlzylinder können beobachtet werden, sekundär finden sich Riesenzellbildungen, welche vielleicht die Zylinder schollig verlegen. Diese Verlegung der Harnkanälchen durch Zylinder kann soweit gehen, daß eine Retentionsurämie in gleicher Weise auftritt, wie sie sich bei Verlegung der Ureteren findet. Das Vorhandensein von *Bence-Jones*-Eiweiß ist jedoch über die geschilderten Veränderungen hinaus für die Gewebe von großer Wichtigkeit. Es entstehen auch an anderen Stellen Schädigungen, welche sich durch Ablagerungen von Paramyloid kundtun. Freilich dürfte es sich beim Paramyloid nicht nur um den Folgezustand schädigender Einflüsse handeln, sondern das

Plasmocytomeiweiß selbst kann als pathologisches Eiweißprodukt an allen Orten abgelagert werden. Auf die Bedeutung der Ablagerungen von *Bence-Jones*-Eiweiß in den Nierenzellen für die Albuminurie wird später bei der Betrachtung der Störungen des Eiweiß-Stoffwechsels für degenerative Nierenerkrankungen zurückzukommen sein.

Das Bestehen von Glomerulonephrose bei *Bence-Jones*-Albuminurie infolge von Plasmocytom wird in allen Arbeiten über diese bestimmte Form der Proteinurie hervorgehoben. *Ehrlich* hat zwar die Nierenerkrankung bei *Bence-Jones*-Proteinurie als Nephrohydrose von den anderen degenerativen Nierenerkrankungen abgrenzen wollen. Doch kommt, wie von *Apitz* eindeutig dargelegt, die Nephrohydrose erst in späteren Stadien und sekundär zur Geltung. Ohne auf die Bedingungen der Albuminurie bei der Ausscheidung von *Bence-Jones*-Eiweiß hier schon eingehen zu wollen, möchten wir das Zustandekommen auch von Lebernekrosen nach i.v.-Gaben von *Bence-Jones*-Eiweiß für wesentlich halten, wie es *Randerath* in Versuchen an Kaninchen besonders deutlich finden konnte. Von Belang ist das rasche Zustandekommen der Lebernekrosen nach i.v.-Gaben von *Bence-Jones*-Eiweiß und die Beobachtung auch von endothelüberzogenen Eiweißthromben, die *Randerath* in der Leber hiernach finden konnte. Freilich ist hierbei der Zusammenhang mit den Zentralvenen und den Sublobularvenen, wie ihn *Randerath* nachwies, von Wichtigkeit, da in diesen Venen am leichtesten Fibrinknötchen gefunden werden. Es fragt sich also, ob die Lebernekrosen auch unabhängig von den Gefäßen zustandekommen können. In jedem Fall ist das Betroffenwerden der Niere durch die Einflußnahme des *Bence-Jones*-Eiweiß recht disseminiert, denn die degenerativen Veränderungen in Glomerulothelien und Tubulusepithelien sind entweder gleich intensiv oder kommen mindestens nebeneinander vor. Die Verfettungen in den Nierenepithelien bei *Bence-Jones*-Albuminurie scheinen relativ gering zu sein; offensichtlich tritt infolge der massigen Zylinderbildungen die Nephrohydrose meist schon ein, noch ehe es zur degenerativen Verfettung kommt. Diese Feststellungen liefern jedoch Hinweise darauf, daß die Verfettung der Nierenepithelzellen sich auch sekundär, aber zumindest nach Bestehen der hyalintropfigen Degeneration ereignen kann. Die färbereichen Eigenschaften der Eiweißniederschläge bei Plasmocytom werden von *Apitz* eingehend zusammengefaßt.

Das klinische Bild bei der *Bence-Jones*-Albuminurie kann das Bestehen einer schweren primär degenerativen Nierenerkrankung vollkommen reproduzieren, vor allem sind massive Ödeme recht häufig, können aber auch fehlen. Das Vorhandensein der Ödembildung trotz der Hyperproteinämie dürfte einmal auf der allgemeinen Durchlässigkeitsweigerung der Grenzschränken bestehen, die sich manchmal beim Stauungsversuch beim *Bence-Jones* besonders deutlich nachweisen lassen; des weiteren beruht die Hyperproteinämie beim Plasmocytom größtenteils auf der Bildung von Paraproteinen, die gemäß ihrem niederen Molekulargewicht kolloidosmotisch minderwertig sind. Die besonders rasch eintretende Bluteindickung beim Abstauen einer Extremität weist auf den erheblichen schädigenden Einfluß der Paraproteine hin, so daß die Nierenerkrankung sich hier in degenerativem Sinne im Rahmen einer Allgemeinerkrankung abspielt. In späteren Stadien der Erkrankung kann die Albuminurie erheblich zurückgehen, wobei die Ursache in der Verlegung der Tubuli durch die zähen, nur

Tabelle I. Der Einfluß der kolloidalen Zustandsform auf die Färbbarkeit der Eiweißniederschläge bei Plasmocytom. (Nach *Apitz.*)

Zustandsform	Art des Untersuchungsgutes		Fibrin nach Weigert	Masson oder Azan	Kongorot	Sonstige Amyloidproben
<i>Präcipitat</i> (amorpher Niederschlag)	Paramyloid	aus Plasmocytom	—	blau	+	+
		aus der Lunge				
	Sekundäre B.J.-Zylinder		—	blau	+	—
<i>Koazervat</i> (hyaline Tropfen)	<i>Russell-Körper</i>	im Plasmocytom	+	rot	+	—
		in Plasmazellen				
	Tropfen in der Kanälchenlichtung und primäre B.J.-Zylinder					
Hyaline Tropfen in Hauptstückepithelien der Niere						
<i>Eiweißkrystalle</i>	in Plasmocytomzellen		+	rot	+	—
	in Hauptstückepithelien					
	B.J.-Krystalle in der Niere ( <i>Löhlein</i> )		+			
	Krystalle im Interstitium eines Plasmocytoms ( <i>Abrikosoff, MacMahon</i> )			rot		
Zum Vergleich	Fädiges Fibrin		+	rot	—	—
	<i>Charcot-Leyden</i> -Krystalle		+	rot	—	—

schwer ausschwemmbar zu erklären ist. Am Harnbefund läßt sich bis auf die typische Hitzelöslichkeit des *Bence-Jones*-Eiweiß ein abweichender Charakter gegenüber dem Befund bei anderen degenerativen Nierenerkrankungen nicht erheben. Granulierte Zylinder und besonders dichte hyaline Zylinder sind häufig, tragen aber nur im mittleren Grade und vorwiegend sogar in geringem Grade Einlagerungen von Neutralfett und selten von Lipoiden. Dementsprechend ist Hypercholesterinämie bei Myelomen nur in sehr geringem Umfang nachweisbar. Die in unserer Klinik im Laufe der letzten 10 Jahre beobachteten Kranken zeigten Gesamtcholesterinwerte von höchstens 280 mg%. Im ganzen ist also im Verfolg des Plasmocytoms die Niere mehr Objekt als Subjekt. Die Erkrankung kann lange Zeit ohne Nierenstörung verlaufen. Ist jedoch erst einmal das Auftreten der massigen Zylinder vorhanden, so geht die Erkrankung meist in wenigen Monaten im Stadium der Urämie durch Verlegung der Tubuli zu Ende. Das lange Zeit hindurch auch bei ausgedehnter Befallensein anderer Organe die Nieren nicht verändert werden, mag darauf beruhen, daß andere pathologische Eiweiße, welche die Nieren schädigen, eine besondere Affinität zu ihnen besitzen. Dies dürfte beim *Bence-Jones*-Eiweiß nicht der Fall sein, zumal insbesondere Lipoproteinbindungen von diesen Eiweißen nach eigenen bisherigen Untersuchungen nicht eingegangen werden.

Aus einer neueren Arbeit von *Brass* ist besonders die Abstoßung von Zellen, die mit hyalinen Eiweißtropfen beladen sind, von Wichtigkeit. Es darf also festgestellt werden, daß das *Bence-Jones-Eiweiß* hyaline Tropfen und darüber hinaus so erhebliche Schädigungen der Tubuluszellen auslöst, daß schließlich die Zellen ausgestoßen werden. Auch tropfiger Zerfall innerhalb der Zellen kommt vor. Die schädigenden Einflüsse der Paraproteine beim Plasmocytom führen in gleicher Weise zu hyalintropfigen Eiweißablagerungen in den Sternzellen der Leber. Schließlich resultiert hier das Bild einer geringgradigen Cirrhose vom *Laeneckschen* Typ.

### 7. Degenerative Nierenveränderungen bei Hypoproteinämie.

Nachdem es *Barker* und *Kirk* gelungen ist, degenerative Nierenveränderungen durch Plasmaphereseversuche auszulösen, und nachdem die hierbei zustandekommenden degenerativen Nierenveränderungen sich auch ohne Albuminurie einstellten, muß der Einfluß der Hypoproteinämie auf die Nieren von besonderem Interesse sein. Durch länger dauernde Inanitionen kann an sich eine Einlagerung von Neutralfett in den Nieren zustandekommen, die beim Fortschreiten des Prozesses zunächst rückgängig zu machen ist, um beim Wiederherstellen normaler Ernährung sich wieder einzustellen.

An sich ist die Fetteinlagerung in den Nierenepithelien wesentlich schwerer zustande zu bringen als Fetteinlagerungen im Gebiet der Leberzellen. Bei insgesamt über längere Zeit beobachteten nunmehr 6 Kranken mit einheimischer Sprue haben wir eine Albuminurie nicht feststellen können. In einer gemeinsam mit *Thaddea* gegebenen Zusammenstellung konnten wir von einer letal verlaufenden einheimischen Sprue durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. *Apitz* den histologischen Befund der Organe erhalten. An den Nieren fanden sich nach den von ihm überlassenen Untersuchungsbefunden Veränderungen im Sinn einer chronischen degenerativen Erkrankung des Nierenparenchyms; histologisch bestanden keine Verkalkungen, die Hauptstückepithelien waren eigentümlich blasig aufgetrieben im Sinn der hydropischen Degeneration. Fettablagerungen in den Hauptstückepithelien bestanden nicht, die Glomeruli boten keinen krankhaften Befund. Anders wurde in den Plasmaphereseversuchen von *Doenecke* an Hunden eine zum Teil wohl auch degenerative Verfettung in den Nierenepithelien deutlich. Die von uns beobachteten Fälle zeigten zum Teil die Hypoproteinämie als Frühsymptom der Sprue. An sich könnte es plausibel erscheinen, daß Verwässerungen des Plasmas für die Körperzellen nicht ohne Belang sind und daß auch eine Flüssigkeitsaufnahme der Zellen drüsiger Parenchyme möglich ist. In dem letal verlaufenden Fall ergab nun der Untersuchungsbefund von Prof. *Apitz* zwar eine Aufquellung der Nierenepithelien, jedoch wurde in der Leber eine solche hydropische Degeneration vermißt.

Im Dünndarmzottenstroma fanden sich ebenfalls blasige Auftreibungen der Zellen neben Ödem der Submukosa. Auch die Zellen der Darmschleimhaut des Dünndarms wiesen zum Teil Vakuolenbildung auf.

Die Hypoproteinämie des Menschen veranlaßt nach dieser von Prof. *Apitz* morphologisch untersuchten Beobachtung bei langer Dauer atrophische Prozesse in den Fettzellen des Knochenmarks und geringere atrophisierende Vorgänge

in der Leber. Von den Inkretdrüsen blieben bemerkenswerterweise Pankreas, Nebenniere und Hypophyse völlig intakt. Das Knochenmark zeigte gallertige Durchtränkung bei Atrophie der Fettzellen, die Verfettung der Leber war grobtropfig und ging mit der Bildung von Pseudoacini einher, so daß die Minderung der Lebertätigkeit für den weiteren Verlauf der Erkrankung nicht ohne Belang gewesen sein mag. Deutlich betroffen durch die Hypoproteinämie waren die sowohl resorbierenden wie sezernierenden Zellen des Dünndarms und der Niere. Es wird von Bedeutung sein, das Fehlen von Fetteinlagerungen jeder Art in den Nieren bezüglich der Entstehungsmöglichkeit der Hypercholesterinämie bei der echten Lipoidnephrose zu betrachten. In dem hier geschilderten Fall war, wie überhaupt bei den von uns eingehend untersuchten Spruekranken, das Serumcholesterin niedrig. Die Höchstwerte betragen 180—190 mg% Gesamtcholesterin. Es darf gefolgert werden, daß langbestehende Hypoproteinämien für die Morphologie der Nieren imstande sind, erhebliche Veränderungen auszulösen.

Doch ist zweifelsfrei das Absinken der Plasmaeiweißkörper, gleich welcher Ursache, nicht ohne weiteres imstande, Hypercholesterinämie auszulösen. Zwischen degenerativen Veränderungen am Nierenparenchym und der Hypoproteinämie bestehen Wechselwirkungen: nach Injektion von körpereigenen Nierenpreßsäften kommt es zu einem Absinken der Plasmaeiweißkörper, das nach unseren weiteren Versuchen bis zu 8 Monaten anhalten kann und sich bis zu Minderungen erstreckt, die um 40% Gesamteiweiß unter der Norm ausmachen. Doch waren auch hier nur unbedeutende Schwankungen der Blutcholesterinwerte, sowohl nach der Methode von *Kaufmann* und *Mühlbok*, wie nach der Methode von *Schmidt-Thomé* festzustellen. Meist blieben in den Versuchen an Hunden die Cholesterinwerte unverändert, vorkommende Steigerungen waren kurzfristig und ergaben Höchstwerte, die nur bis zu 8% über den Ausgangswerten lagen. Von der Hypoproteinämie ihrerseits dürfen wir aus den Plasmaphereseversuchen von *Barker* und *Kirk* sowie von *Doenecke* folgern, daß sie degenerative Veränderungen an den Nieren vor allem im Sinne der hydropischen Degeneration auslösen. Langbestehende Hypoproteinämien am Menschen bewirken ebenfalls degenerative Zeichen an den Nieren, während bemerkenswerterweise die Inkretdrüsen unverändert bleiben.

Die Histogenese der Nierenschädigung ist in solchen Fällen wohl nur unmittelbar vom Blute her zu erklären. Es könnte daran gedacht werden, daß eine Minderversorgung der Parenchymzelle mit Nährstoffen auslösend wirkt. Doch genügt dieser Vorgang, nach dem Intaktsein der Inkretdrüsen zu urteilen, keineswegs. Es darf zumindest die Folgerung gezogen werden, daß gegen über den Hypoproteinämien die Nierenepithelzellen in ganz besonderem Maße empfindlich sind. Da hier weder irgendwelche Substanzen mit dem Harn ausgeschieden werden, noch an den Glomeruli sich überhaupt Veränderungen finden, sind aber diese Beobachtungen für die Möglichkeit des Eintretens hämatogener degenerativer Schädigungen der Nierenparenchymzellen von Wichtigkeit. Daß es sich nicht um einen degenerativen Prozeß in banalem Sinne handelt, mag auch daraus gefolgert werden, daß degenerative Verfettungen fehlten. Es muß also festgestellt werden, daß die Nierenparenchymzellen gegenüber Änderungen in der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper besonders empfindlich sind und daß schon Störungen des Gehaltes oder der Konzentration an Plasmaeiweiß genügen, um

die Nieren unmittelbar schädigend zu beeinflussen. Würde es sich um eine Permeabilitätsstörung mit sekundärer Einschwemmung von Stoffen aus dem Blute handeln, so müßte es möglich erscheinen, daß auch in den Glomerulusepithelien sich degenerative Prozesse abspielen. Von allgemeiner Bedeutung darf es weiterhin sein, daß die Parenchymzellen der Nieren nicht nur in Unabhängigkeit von den vorgeschalteten glomerulären Apparaten erkranken können, sondern auch bestimmte Noxen wie in diesem Falle wohl doch einfach physikalisch-chemischer Art gerade die tubulären Apparate zu beeindrucken vermögen. Ob es nun besonders die relative Verwässerung der Serumeiweißkörper bei der Hypoproteinämie ist, welche die hydropische Degeneration der Parenchymzellen auslöst, darf vielleicht deshalb offengelassen werden, weil in einigen Versuchen an Meerschweinchen die Exsikkose mit dem gegensätzlich gerichteten Ablauf der Plasmaeiweißkonzentration ähnliche Veränderung zur Folge hat. Bei der Exsikkose ist übrigens auch im reinen Experiment die Permeabilitätsstörung bezüglich eines Übertritts von Eiweiß in den Harn nachweisbar, es findet sich bei allen Tieren mehr oder weniger starke Albuminurie. Ereignet sich die Exsikkose bei Paratyphus oder gar bei Cholera, so liegen keine reinen Verhältnisse mehr vor, weil die Erregergifte die Zellen einmal unmittelbar des weiteren, aber auch in besonders intensiver Weise auf dem Umweg über Störungen der Permeabilität beeinflussen.

Das klinische Bild der Nierenveränderungen bei Hypoproteinämie wird durch die Grundkrankheit beeinflusst. Beim Fehlen von Albuminurie ist die Konzentrationsfähigkeit der Nieren nur in dem geschilderten Krankheitsfall etwas gestört gewesen, bei optimaler kalorischer Versorgung wurde eine Maximalkonzentration bis zu einem spezifischen Gewicht von 1022 erreicht. Die Verdünnung ließ sich auch im ödemfreien Stadium wegen der Minderung der Plasmaeiweißkörper nicht für eine spezifische Störung der Nierenfunktion verwerten.

### 8. Degenerative Nierenveränderungen bei Dysproteinämie.

Die Eiweißveränderungen bei Plasmacytom sind von *Apitz* folgerichtig als Paraproteinosen bezeichnet worden. Betrachtet man nach der Zusammenstellung von *Brass* die chemischen Veränderungen der Plasmaeiweiße bei Plasmocytomkranken, so ergeben sich viele Gesichtspunkte, die gegenüber dem normalen menschlichen Serum diese Eiweiße, die sich zusätzlich oder außer den Normeiweißen finden, immerhin auch als abweichend zusammengesetzt erscheinen lassen. *Brass* gibt folgende Übersicht über die Besonderheiten der Eigenschaften der Bluteiweiße beim Plasmocytom:

a) Eigenhemmung des Paraproteinserums bei der *Wassermannschen* Reaktion. Hierbei liegt kein quantitativer Prozeß vor, weiterhin können Beziehungen zu dem erhöhten Euglobulingehalt ausgeschlossen werden.

b) Spontane Verklumpung der Erythrocyten. Hierbei handelt es sich nicht um eine abnorme Steigerung der Blutgerinnung, denn Zusatz von *Bence-Jones*-Eiweiß zu normalem Blutserum ruft keine vermehrte Agglutination hervor.

c) Präzipitation bei Zusatz von *Hayemscher* Lösung.

d) Positiver Ausfall der *Takata*-Reaktion. Dieser hängt zum Teil von der Höhe der Globulinfraktion an sich ab. Ähnlich zu werten ist der positive Ausfall

der Formol-Gel-Reaktion, der ebenfalls einen erhöhten Eiweißgehalt anzeigen kann.

e) Präzipitation beim Eintropfen von Serum in Aqua dest. Diese Reaktion kann darauf bezogen werden, daß bei der eintretenden Verbindung Vorhandensein von Elektrolyten und H-Ionenkonzentration nicht mehr ausreichen, um die Eiweiße in Lösung zu halten.

f) Erhebliche Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit. Auch hier ist der Globulingehalt des Serums wesentlich auslösend.

g) Die Fibrinogenwerte im Serum können bis zu 0,8 und 0,9 g% ansteigen. Freilich liegen sie damit unter dem Befund bei entzündlichen Affektionen. Die Möglichkeit der Bildung eines Parafibrinogens wird in Erwägung gezogen.

h) Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Blutserums, der Viskosität des Serums.

i) Neigung des Paraproteinserums zu Fällungen. Diese Neigung zu Fällungen nimmt mit der Erwärmung im allgemeinen zu, die ausfallenden Substanzen sind also mit Wahrscheinlichkeit von dem Paraproteinserum im chemischen Aufbau wieder different. An spontanen Fällen kommen sowohl nichtkrystalline Serumfällungen vor, wie vor allem auch krystalline Fällungen. Solche Krystalle sind vor allem von *Apitz*, von *Steinmann* sowie neuerdings von *Brass* nachgewiesen worden.

Die Plasmocytomeiweiße haben nun besonders deutliche Veränderungen degenerativer Art an den Nieren, vor allem von hyalintropfigem Charakter zur Folge. Es ist durchaus anzunehmen, daß die Besonderheit der Zusammensetzung der Bluteiweiße beim Plasmacytom schädigende Einflüsse auf die Grenzflächen ausübt, so daß die anscheinend besonders leicht zu erreichenden Parenchymzellen der Nieren auch dem Eindringen der Abweichung von der Norm zusammengesetzten Eiweiße zugänglich werden.

Die Durchlässigkeitssteigerung der Grenzflächen läßt sich durch zunehmende Bluteindickungen beim Stauungsversuch und durch die spontan bereits vorkommende Ödemneigung belegen. Freilich besteht daneben die Möglichkeit, daß außer auf dem unmittelbar hämatogenen Wege auch durch Speicherung die Paraproteine des Plasmocytoms in die Nierenepithelzellen hineingelangen. Daß die Paraproteine von der Norm abweichende Zusammensetzung zeigen, wurde zunächst von *Lang* durch Bausteinanalysen der Paraproteine nachgewiesen. Weitere Untersuchungen der Paraproteine durch *Abderhalden*, *de Graaf*, *Guttering* sowie *Hopkins* und *Savory* haben Vermehrungen der Paraproteine an Tryptophan und Tyrosin gezeigt. Gegenüber den Untersuchungsergebnissen von *Lang*, *Balint*, *Heni* sowie eigenen Befunden, die eine Minderung des Cystingehaltes bei Nephrosen ergeben, sind diese bei der Paraproteïnose gegenüber der Norm ebenfalls herabgesetzt, jedoch nach eigenen Befunden in geringerem Maße. Das Vorhandensein einer Senkung der Cystinwerte auch im Paraproteïneweiß ist von Wichtigkeit, auch wenn sie nicht so deutliche Ausmaße annimmt wie beim Nephroseeiweiß. Einmal ist nach allem zu schließen, daß die Paraproteine pathologische Eiweißbildungen darstellen, obwohl diese sich nach den Ergebnissen von *Lang* im Blut bei Plasmocytomträgern nicht immer nachweisen lassen. Hierbei ist *Apitz* mit seinen sehr genauen morphologischen Daten sicher sehr fördernd für die Frage des Plasmocytoms gewesen, wobei insbesondere seine

Gebilden kommt, die man ebenfalls als Folgezustände einer Ausfällung ansehen kann.

Weitere Untersuchungen von Paraproteinen verdanken wir *Balint*, der bei einem Patienten mit Ödemkrankheit völlig atypische Analysenergebnisse bei Untersuchung der Plasmaeiweißfraktionen erhielt. Nicht nur das Gesamteiweiß war außerordentlich niedrig, sondern vor allem das Albumin, da abweichend von der vorher geschilderten Störung durch einen besonders hohen Gehalt an Tryptophan und Tyrosin charakterisierbar. Der Kranke bot bei der Untersuchung schwerste Ödeme der unteren Körperhälfte, jedoch nicht kardialer Natur. Wichtig ist bei dieser Krankenbeobachtung des weiteren, daß hier im Harn keine krankhaften Veränderungen festzustellen waren. Inanition und abnormer Eiweißverlust als Ursachen konnten ausgeschlossen werden. *Balint* konnte folgende Zusammensetzungen der Serumeiweiße gewinnen (s. Tabelle 3).

Vorher im September 1943 konnte *Balint* nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit Nierenerkrankungen bereits über eine neue Art der Fraktionierung des menschlichen Serumalbumins berichten. In Anlehnung an die Untersuchungen von Tierseren hat er versucht, krystallisierte Fraktionen aus menschlichem Serum zu erhalten. Es gelang ihm, zwei Eiweißkörper darzustellen, von denen eine cystinhaltige und kohlehydratfreie Fraktion gut krystallisierbar war. Eine zweite Eiweißfraktion, die gewonnen wurde, erwies sich als reich an Kohlehydrat, hatte einen niederen Stickstoffgehalt und war bezüglich der Aminosäure-Prozentzahlen nicht so konstant wie die erstgenannte als Crystalbumin bezeichnete Fraktion. Die zweite kohlehydrathaltige Substanz wird als Seroglykosid bezeichnet. Obwohl von ihm weitere Darlegungen bezüglich der Zugehörigkeit beider Körper zu Nierenerkrankungen nicht gegeben werden, so muß doch die von *Heni*, *Balint* sowie von uns beobachtete Herabsetzung der Cystinwerte bei den degenerativen Nierenerkrankungen das Crystalbumin für weitere Untersuchungen als wichtig erscheinen lassen. Die von *Balint* gewonnenen Aminosäuregehalte der beiden Fraktionen aus Serumeiweiß sind aus Tabelle 4 zu erkennen.

Wir haben nun als Dysproteinämie weiterhin die Bedeutung des Übertritts von hepatogenen Substanzen ins Blut dargelegt. Es hatte sich ergeben, daß Abweichungen im Leberstoffwechsel nicht für das Zustandekommen hepatogener Nierenschädigungen maßgeblich sind. Insbesondere waren Ätioporphyrin 3, Protoporphyrin, Cholsäure und Desoxycholsäure ohne Belang für die Nierenmorphologie. Das gleiche gilt für intravenös appliziertes Bilirubin. I.v.-Gaben von reinen Lipoproteinen aus Leber fanden wir nicht ganz so maßgeblich für die Entstehung von tubulären Nierenschäden, wie die i.v.-Gaben von körpereigenen Leberpreßsäften. Es ist von Interesse, daß bei langfristigen Versuchen an Hunden durch Gaben bis zu 5 ccm 20% körpereigener Leberfiltrate Hypoproteinämien ausgelöst werden können. So tritt zweifellos zu dem akuten Effekt der Leberpreßsäfte noch die induzierte Wirkung sekundär ausgelöster Hypoproteinämien. Sowohl hepatogene Schäden der Tubulusepithelien in akuterer Wirkungen wie hepatogene Hypoproteinämien können sich in der menschlichen Pathologie ereignen, weshalb wir sehr zahlreiche Tierversuche unternommen haben, um die



Tabelle 5. Übertritt von Kochsalz ins Gewebe bei

Pankreasfunktion	Gesamte reinierte Wassermenge in kg	Urobilin im Harn	Acetonämie im Anfall, Blutwert, in mg-%	Blutzucker	Senkung in 1 Stunde	Takata-Ara-Ausflockung bis	Blutzuckermaximum nach 40 g Galaktose	Harnmenge bei Aufnahme in ccm	Ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge in 10 Tagen in kg	Harn-NaCl am 1. Tag in g	Serum-NaCl am 1. Tag	Anstieg des Serum-NaCl nach Ausschwemmung auf	Resorbierte NaCl-Menge bei Belastung mit 5 g oral in %
intakt	28	+++	4,2	90	105	256	143	220	25	0,5	465	460	
„	40	+++	3,8	105	110	512	170	100	36	0,8	395	550	
„	38	+++	3,7	86	95	512	158	360	34	0,6	420	600	
„	34	+++	4,5	80	90	512	160	100	30	0,4	440	580	
„	28	+++	3,4	76	80	256	170	410	24	1,0	430	560	50
„	36	+++	3,6	78	94	128	183	90	35	0,8	380	567	60
„	29	+++	3,2	84	96	64	162	340	26	0,9	395	550	57
„	34	+++	3,2	80	70	64	150	490	33	0,4	420	580	
„	32	+++	3,1	89	84	32	156	500	30	0,3	438	550	
„	31	+++	3,7	96	90	64	188	300	27	0,8	450	590	
„	26	+++	3,0	93	83	32	173	320	24	1,2	462	610	
„	20	+++	2,8	98	82	128	140	360	16	1,1	400	570	
„	31	—	3,2	90	76	128	160	180	30	0,8	440	535	
„	36	—	2,1	82	70	64	154	200	33	0,7	390	545	
„	32	—	4,6	80	110	128	164	220	28	0,8	435	561	

Wirkungen der Leber auf die Niere einer gewissen Klärung zuzuführen. An den Nieren finden sich je nach der verabreichten Dosis körpereigener Leberpreßsäfte sowie von Lipoproteinen aus Leber alle Stadien der degenerativen Zellveränderung der Nieren, die von der albuminösen Schwellung bis zur tropfigen Degeneration und schließlich zur Kolliquationsnekrose, die anscheinend durch Einwirkung dieser Stoffe besonders ausgelöst wird. Die nierenschädigenden Substanzen aus Leber sind durch Dialyseversuche nur in sehr geringem Umfang zu gewinnen, woraus auf eine höher molekulare Natur der hepatogenen Stoffe geschlossen wurde. Abgesehen von der Einwirkung von frischen Pankreaspreßsäften, die übrigens die Nieren meist nicht allzu erheblich schädigen, ist zu erwähnen, daß körpereigene Nierenpreßsäfte in gleicher Weise degenerative Zeichen an den Tubuluszellen auslösen. Die Nierenpreßsäfte haben ebenfalls Senkungen der Eiweißwerte des Blutplasmas bis zu Werten, die 40% unterhalb der Norm liegen, für Fristen von durchschnittlich 6 Monaten zur Folge.

Als Tests für eine Möglichkeit des Übertritts hepatogener Stoffe ins Blut ist einmal die Nachweisbarkeit von Anstiegen der Polipeptidwerte anzusehen. Weiterhin kommen auch bei Fehlen von Stoffwechselstörungen bei Hepatopathien Kapillarschäden zur Beobachtung, die bis zu schweren Blutungen gehen können, auch wenn die Fibrinogen- und Prothrombinwerte normal sind. Schließ-

Leber- und Nierenstörungen mit Hypoproteinämie.

Blutindican	Blut-Xanthoprotein	Serum Ges. Eiweiß in g-%	Serum Albumin in g-%	Serum Globulin in g-%	Blutcholesterin in mg-%	Rest-N in mg-%	Residual-N in mg-%	Harn spez. Gewicht	Diagnose
0,320	14	4,0	1,2	2,8	180	28	16	1032	1. Atrophische Lebercirrhose
0,280	20	4,8	2,0	2,8	160	25	15	1034	2. Atrophische Lebercirrhose
0,310	18	4,9	2,2	2,7	195	30	18	1030	3. Cholangitische Lebercirrhose mit erheblicher Leber- u. Milzvergrößerung
0,230	24	3,9	2,0	1,9	158	20	14	1033	4. Amyloidose der Leber und Milz
0,240	20	3,95	1,95	2,0	190	26	16	1029	5. Lebercirrhose nach akuter Hepatitis mit geringer Milzvergrößerung
0,300	16	4,6	2,0	2,6	160	28	14	1030	6. Lebercirrhose vom atrophischen Typ mit mittlerer Milzvergrößerung
0,320	18	4,2	2,3	1,9	170	26	19	1028	7. Lebercirrhose vom atropischen Typ mit mittlerer Milzvergrößerung
0,240	24	4,8	2,9	1,9	140	22	18	1026	8. Lebercirrhose mit mittlerer Leber- und Milzvergrößerung
0,300	20	5,1	3,0	2,1	160	28	15	1028	9. Lebercirrhose mit erheblicher Lebervergrößerung
0,320	18	4,0	2,0	2,0	157	24	18	1034	10. Lebercirrhose mit erheblicher Leber- und Milzvergrößerung
0,260	18	3,9	2,3	1,6	180	22	17	1033	11. Hypertrophische Lebercirrhose bei Lues
0,240	22	4,6	2,7	1,9	190	26	19	1030	12. Lebercirrhose mit Milzvenenthrombose
0,300	24	3,75	1,1	2,65	520	20	15	1034	13. Genuine Nephrose
0,310	20	4,7	2,1	2,6	630	18	5	1032	14. Genuine Nephrose
0,320	20	4,6	2,0	2,6	390	180	98	1024	15. Glomerulonephrose

lich ist ein Übertritt von Kochsalz ins Gewebe nicht selten in besonderem Umfange vorhanden. Wir haben diesen auch dann gefunden, wenn Anstiege der Aceton- und Amoniakwerte im Blut nicht bestanden. Freilich konnte Hypoproteinämie da sein, jedoch in anderen Beobachtungen auch fehlen. Es ist aber zweifellos, daß die hepatogen induzierte Steigerung der Blutketon- und Blutamoniakwerte bei Hepatopathien die Membranpermeabilität ebenso mit beeinflußt, wie das Vorhandensein von Hypoproteinämie. Vgl. Tab. 5.

Auch wenn man von den zusätzlichen Giftwirkungen absieht, so ist doch die experimentelle Erzeugung hepatogener Nierenschäden durch i.v.-Gaben von Leberbreifiltrat imstande, den Effekt reiner hepatogener Stoffe so zu verdeutlichen. Er kann bis zur völligen Nekrose der Nierenparenchymzellen gehen und ist damit dann von einer Giftwirkung nach Applikation von Mineralsäuren im allgemeinen nicht zu unterscheiden. Verantwortlich für das Zustandekommen der Nierenschädigung ist einmal der abweichende Aufbau der Lebereiweiße gegenüber den Niereneiweißen. Die Bindungsmöglichkeiten zwischen den Polypeptidketten sind anders als in der Niere und in jedem Fall sind Kolloide der einen Provenienz in der Lage, andere kolloidale Lösungen in ihrem Aufbau deutlich zu schädigen. Weiterhin besitzt die Leber abweichende, aber auch

ähnliche Fermentsysteme im Vergleich mit den Enzymsystemen der Nieren. So wird es denkbar sein, daß neben der unmittelbaren toxischen Wirkung hepatogener Stoffe auf die Nieren auch die Enzymsysteme der Leber den Struktur- und Aufbau der Nierenparenchymzellen zu stören, wobei einmal direkte Enzymwirkungen in Betracht kommen, aber auch durch diese vermittelte Abweichungen im Eiweißaufbau eine Rolle spielen dürften. Im allgemeinen sind die cyclisierten Polypeptidketten der Eiweiße außerordentlich empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen. Diese Empfindlichkeit äußert sich bei den Eiweißen der tätigen Parenchymzellen der Nieren schon gegenüber der einfachen Hypoproteinämie, besonders erheblich wird sie beim Einwirken von Fermentsystemen, die eine Affinität gegenüber den Niereneiweißen besitzen, wie dies bei den Enzymen der Leber nach der Zusammenfassung von *Bersin* erkennbar ist.

Nach den Untersuchungen von *Schmidt* sind allgemein in den Körperzellen Gebiete mit wäßrigem Inhalt durch bimolekulare Lipoidlamellen umgeben, hierbei finden sich die Neutralfette, jedoch im allgemeinen maskiert. Der Feinbau des Cytoplasmas der Nierenparenchymzellen ist nach dem Effekt der Hypoproteinämie zu urteilen, außerordentlich empfindlich, Mischungen kommen leicht zustande und der Gehalt an Lipoproteinen ist nach unseren bisherigen Befunden nur unwesentlich geringer als in der Leber. Freilich mögen die ebenfalls in frisch gewonnene Organpreßsäfte mit hineingelangenden Lipoproteinen vielleicht den Weg durch die Grenzmembran der Epithelzellen zu bahnen. So mag es erklärlich erscheinen, daß vornehmlich experimentell körpereigene Stoffe aus Leber und Niere den Aufbau der Nierenparenchymzellen zu stören vermögen und daß infolge dieser Störungen sich die Funktionen nicht mehr als intakt erweisen. Diese Funktionsstörungen lassen sich an Diuresehemmungen erkennen, die besonders nach Darreichungen von Nierenbreifiltraten im Experiment häufig gänzlich irreversibel sind.

Die Einwirkung von Leber- und Nierensubstrat von zellfreiem Charakter auf Funktionen und Morphologie der Nierenepithelzellen ist keineswegs gebunden an das Vorhandensein der Ausscheidung von Eiweiß in den Harn. Kleinere Dosen hemmen die resultierenden Abscheidungen des Harns bereits sehr deutlich, verursachen aber vor allem auch bereits nach einem Zeitraum von 15—20 Minuten bedeutsame Minderungen der Absolutkonzentrationen des Harns an harnpflichtigen Stoffen, besonders von N-Substanzen und Kochsalz.

Auf die Besonderheit der Zusammenhänge von Störungen der Leber- und Nierenfunktion, wobei sich die Leber als bis zu gewissem Grade übergeordnet erweist, wird bei der Besprechung der Pathogenese endogener degenerativer Nierenschäden eingegangen werden. Beim Zustandekommen der hepatogenen degenerativen Schädigungen des Nierenparenchyms ereignen sich nun in der Klinik meist gar nicht und im Tierexperiment nur nach sehr großen Dosen von Leberpreßsäften nur geringe Abweichungen der Harnbefunde von der Norm: in der Klinik bleibt Albuminurie sehr häufig aus, Ausscheidung von hyalinen und granulierten Zylindern fehlt fast immer. In den Versuchen an Hunden ist in Dosenbereichen, welche Schädigungen der Nieren bis zur hyalintropfigen Degeneration auslösen, ebenfalls das Auftreten geringer Albuminurie eher zu den Seltenheiten zu rechnen. Dementsprechend muß die Schädigung der Nierenparenchymzellen unmittelbar hämatogen zustande gekommen sein. Sie entspricht also

anderen Ausscheidungstoxikosen und aliphatische und aromatische Gifte, bei denen die Möglichkeit des auslösenden Momentes einer Schädigung mit nachfolgender Albuminurie ausgeschlossen werden kann. Die hepatogenen Stoffe rufen eine Schädigung der Zellgrenzmembranen hervor und lassen, wie die morphologischen Bilder zeigen, an vielen Stellen zunächst geringe Abstoßungen der apikalen Zellpartien der Nierenepithelien beobachten, wobei es vermutet werden darf, daß der mögliche sekundäre Übertritt von Eiweiß in den Harn diese lediglich tubulär nachweisbaren Veränderungen zugerechnet werden muß. Auch darin folgen die hepatogenen Wirkungen auf die Niere der Definition *Fahrs*, daß sie oft ohne Ödem einhergehen können und daß vor allem bei diesem Ablauf der durch Ausscheidung bedingten Veränderungen der Nieren die Hypercholesterinämie oft fehlt.

Würde man die Hervorrufung von Hypercholesterinämie bei degenerativen Nierenerkrankungen generell als unmittelbaren Effekt nephrogener Stoffe auf Stoffwechselvorgänge auffassen wollen, so wäre es nicht ohne weiteres zu erklären, warum i.v.-Gaben körpereigener Nierensubstanzen, wie vor allem renaler Lipoproteinen sowie von Nierenpreßsäften keine Hypercholesterinämie zur Folge haben.

Während makroskopisch die experimentellen hepatogenen und nephrogenen Nierenschädigungen ein gelblich graues Aussehen der Nieren darbieten, ist auch histologisch die reichliche Einlagerung von Neutralfetten und geringen Lipidmengen, wie wir neuerdings fanden, vor allem im Gebiet der Hauptstücke bei Hunden festzustellen, wo sie sich übrigens bei gesunden Tieren nach unseren Beobachtungen überhaupt nicht finden. Die Überlegung, daß durch die Darreichung der Nierenpreßsäfte also Fett in die Nieren gelangt sein könnte, darf deshalb als wenig wahrscheinlich ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist durch Lipämie eine hyalintropfige Degeneration der Nierenparenchymzellen nicht zustande zu bringen, aber auch durch die i.v.-Gaben von Leberpreßsäften wird keine einfache hämatogen bedingte Ablagerung von Fett in den Nierenepithelien hervorgerufen; läßt man die zu verwendenden Anteile der körpereigenen Lebern und Nieren in flüssiger Luft gefrieren und bereitet aus ihnen nach Pulverisierung durch Extraktion mit Äther-Aceton fettfreie Substrate, so haben sie die gleichen Veränderungen an der Niere zur Folge, wie sie geschildert wurden.

Der Befund der einfachen Epitheldegenerationen mehr oder weniger intensiven Grades mit der möglichen Einlagerung von Neutralfett wird bei hepatogener und nephrogener Nierenschädigung durch geringe Mengen von Cholesterin in den Nierenepithelien komplettiert, die einer Hypercholesterinämie bei normalen Blutcholesterinwerten ja nicht entspringen können, sondern entweder durch die degenerative Zellveränderung im Verfolg einer Entmischung des Zellplasmas entstanden sein müssen oder durch hämatogene Cholesterineinschwemmung bei vorhandener Zellschädigung auch von normalen Blutcholesterinwerten aus entstehen können.

Das grau-blasser Aussehen der Nieren wird durch eine andere endogen-toxische Schädigung erheblich modifiziert, bei welcher wir einen gewissen Grad und Anteil des Vorganges ebenfalls der Dysproteinämie zuschreiben möchten. Wir verstehen dabei unter Dysproteinämie weiter einmal die Deformierung der Plasma-eiweiße durch körperfremde und körpereigene Stoffe, des weiteren aber auch

die Beimengung von Organeweiß oder von Eiweißsubstanzen, die besonderen Stoffwechselluständen ihre Entstehung verdanken, welche in der Norm nicht vorhanden sind. Die hier zu schildernde *Eklampsieniere* zeigt histologisch neben der fettigen Degeneration in den Tubuli auch Koagulationsnekrosen und bei intensiveren Graden deutliche Blutungen, vor allem nach der Oberfläche der Niere zu gelegen, wobei Gefäßverstopfungen auch Infarktbildungen mit Blutungen zustande bringen können. Besonders wichtig sind die allen Intensitätsgraden nachweisbaren Blutplättchenthromben und Gefäßverschlüsse, die sich neben den degenerativ bedingten Verfettungen aber auch neben Fettembolien finden. Das Gesamtbild der Nieren kann daher ein bunt gesprenkeltes Aussehen bei gelb-grauer Grundtönung darbieten. Sicher spielen beim Zustandekommen der Gefäßveränderungen Gefäßspasmen eine Rolle. Diese sind auch für die Blutdrucksteigerung verantwortlich, mit welcher die Niere bei dieser Erkrankung jedenfalls ätiologisch nichts zu tun hat.

Anzeichen von Epithelgenerationen finden sich an den Zellen der Hauptstücke sowie auch im Bereich der Epithelien der Glomeruli, so daß im ganzen Zustände ausgelöst werden, welche im Bild der Lipoidnephrose nicht unbedingt unähnlich sind. In anderen Fällen sind nach den Beobachtungen von *Fahr* die Glomeruli manchmal blutarm, die Schlingen können ein gequollenes Aussehen bieten. Im Bereich der Tubuli wechselt Verfettungen mit Gebieten, die Veränderungen bis zur vacuolären Degeneration aufweisen können und Abschnitten, in welchen die albuminöse Degeneration vorherrscht. Wir haben auch in manchen Beobachtungen hyalintropfige Degenerationen gesehen und möchten darauf hinweisen, daß neben der manchmal recht deutlichen degenerativen Veränderung der Glomerulothelien vor allem im Bereich der Hauptstücke sich aus den Parenchymzellen tropfige Bildungen ins Lumen begeben, die uns als Beweise dafür erscheinen, daß die schädigende Wirkung, welche die Nieren auf dem Blutweg trifft, auch bei der Eklampsie im Vordergrund stehen. Die Nieren von 2 Krankenbeobachtungen verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Dr. *Scheel*. Des weiteren spielt in der Morphologie der Eklampsieniere und Auftreten von Stase neben gefäßthrombotischen Vorgängen eine gewisse Rolle. Aber auch eine totale Rindennekrose ist von *Herzog* sowie von *Geipel* beobachtet worden, und solche schweren Veränderungen finden sich nur bei unmittelbarer hämatogener Giftwirkung, wie sie unter anderem *Sarre* nach großen Sublimatdosen beobachtet hat. Die Gefäßkrämpfe und die thrombotischen Prozesse in den Nieren sind nach unseren Beobachtungen nicht unbedingte *conditio sine qua non* für das Zustandekommen der Nierenveränderungen bei Eklampsie, denn sie fehlten in der einen von uns untersuchten Niere völlig.

Das Eklampsiegift kann nach allen bisherigen Feststellungen sowohl die Capillarschlingen der Glomeruli sowie der Glomerulothelien, aber auch vor allem die Tubulusepithelien degenerativ beeinflussen. Wie stark sich die unmittelbaren hämatogenen Einflüsse geltend zu machen vermögen, dürfte sich daraus ergeben, daß *Zangemeister* bei der leichtesten Form der Eklampsie zwar Ödeme und Abläufe mit Harnminderung beschrieben hat, daß jedoch in diesen Stadien die Albuminurie fehlt. Hier ist also nicht mit einer Rückresorption aus dem Harnweiß zu rechnen. Wenn bei einem zweiten Intensitätsgrad der Eklampsie Albuminurie und Hypertension hinzutreten, so sind diese parallel zur Nieren-

affektion zustande gekommen, freilich dürften sie die Möglichkeit besitzen, den Ablauf der Nierenerkrankung zu verschlechtern. Bei einem dritten Intensitätsgrad finden sich nach *Zangemeister* eklamptische Krämpfe aber auch Hirndrucksymptome ohne Krämpfe.

Für die Klinik der degenerativen Nierenerkrankungen haben die Veränderungen der Nieren bei Eklampsie deshalb Interesse, weil auch beim Fehlen von Ödemneigung durchaus Wasserretentionen zustandekommen können, die man gerade dann findet, wenn die „glomerulonephrotischen Zeichen“ besonders deutlich sind. Es besteht in diesen Fällen eine vielleicht auch renal bedingte Neigung zur Flüssigkeitsretention, da die sezernierenden Flächen in den Glomeruli bei akut einsetzender „Glomerulonephrose“ vermindert werden und für solche Zustände sind die experimentellen Nierenschädigungen freilich von Belang. Denn zumindest in frischem Stadium degenerativer Zellveränderungen in den Nieren leidet die Harnabscheidung Not, wie wir es vor allem nach körpereigenen Leber- und Nierenpreßsäften gesehen haben, die auch in den Fällen mit unveränderten hämodynamischen Verhältnissen und insbesondere bei Intaktlassung von Nierendurchblutung und Blutdruckwerten die Harnabscheidung zunächst einmal für viele Stunden blockieren können. Sehen wir von fötalen Giftstoffen bei der Eklampsie ab, so ist für eine große Anzahl bei der Eklampsiekrankheit das Überwiegen der Leberveränderungen gegenüber den morphologisch-pathologischen Nierensymptomen von Belang. Aus diesem Grunde ist es wahrscheinlich, daß auch hepatogene Stoffe beim Zustandekommen der Nierenveränderungen im Verfolg der Eklampsie eine Rolle spielen. Bis zur Nekrose der Nierenepithelien kann man kommen, wenn man körpereigene Leberextrakte an Hunden oder Kaninchen in Abständen von 10 Tagen bis zu 10mal i.v. gibt. Unter Ausschluß der Narkosewirkungen läßt sich dies besonders in reiner Versuchsanordnung zustandebringen, wenn die Lebersubstanz durch Punktion gewonnen wird. Weitere Überlegungen veranlassen uns, den Vorgang der Leberautolyse mehr in den Vordergrund zu stellen. An sich hat *G. v. Bergmann* allgemein toxischen Eiweißsubstanzen beim Zustandekommen der Eklampsie eine bedeutsame Rolle zugeschrieben. Erreichen diese mit besonderer Giftintensität und an erster Stelle die Leber, wie es tatsächlich sich aus dem Vergleich von Leber- und Nierenveränderungen bei Eklampsie ergibt, so kann man durch subtotale Drosselung der Leberdurchblutung den Anämisierungsvorgang dieses Organs, der häufig den Beginn des eklamptischen Kommas darstellt, reproduzieren. Nimmt man eine mehrstündige subtotale Drosselung der Leberdurchblutung vor, so entwickeln sich stellenweise dunkel-blaurote, unscharfe Flecken neben blassen Bezirken, so daß Blutungen in die am meisten hypnoxischen Gebiete bei weiterer, wenn auch nur mangelnder Blutzufuhr zustandekommen. Histologisch sind Blutungen neben Nekrosen in der Leber vorhanden. Ein Übertritt von Lebereiweiß in die Blutbahn kann in anderen Versuchen durch den akuten Anstieg des Gesamt-N in der Lebervene bei solchem Vorgehen nachgewiesen werden. Vom nächsten Tag an sind dann auch die Nierenschädigungen eklatant: die großen geschwollenen und ziegelroten Organe von weicher Konsistenz lassen in den gesamten Nierenepithelzellen zum Teil tropfige Degeneration, je nach der Dauer der Anämisierung aber Nekrosen und Verfettungen geringen Grades vom degenerativen Typus beobachten.

Für das Zustandekommen der Nierenveränderungen bei Eklampsie läßt sich als eine Möglichkeit die Folgerung ziehen, daß die primäre Eiweißzerfallstoxikose zunächst in der Leber autolytische Prozesse mit und ohne Abhängigkeit von thrombotischen Gefäßaffektionen auslöst. Alsdann überschütten die freiwerdenden, in solchen Versuchen als Leberautolysate zu bezeichnenden Stoffe die Nieren, welche besonders intensive nekrotisierende Prozesse in den Nieren auslösen und Verquellung wie tropfige Entmischung zurücktreten lassen. Es darf hinzugefügt werden, daß die Mehrausschüttung von Hypophysenhinterlappenhormon bei der Eklampsie wahrscheinlich ist und daß durch Gaben von 8—10 Einheiten pro kg Hund bei Dauerinfusion Vasopressin, aber auch Oxytocin Abläufe von fast gleicher Intensität bedingen, wie sich dies nach mehrstündiger subtotaler Drosselung der Leberdurchblutung zustandebringen läßt.

### C. Degenerative Nierenveränderungen durch Speicherung.

*Fahr* hat 1941 von den degenerativen Nierenerkrankungen diejenigen, die durch Speicherung zustandekommen, erneut abgegrenzt. Auch diese Veränderungen, die an den Epithelien von Glomerulus und Tubulus zustandekommen, besitzen degenerativen Charakter. Die Frage der Speichervorgänge in den Nieren ist wohl im wesentlichen dadurch zu charakterisieren, daß nur bestimmte indifferente Stoffe, ohne wesentliche Veränderungen an den Glomeruli zu hinterlassen, ausgeschieden und in den Tubulusepithelien rückresorbiert werden. Bei dem Vorhandensein von hyalintropfiger Degeneration handelt es sich nach *Fahr* um Vorgänge im Sinne erheblicher regressiver Zelltätigkeit, und entsprechend dieser Tatsache dürfte das Vorhandensein von hyalinen Tropfen bei Paraproteinosen vornehmlich auch durch unmittelbare Giftwirkung zustandekommen. Für diesen Ablauf des Geschehens sprechen sehr die von *Fahr* 1941 gegebenen Hinweise, nach denen es sich bei der hyalintropfigen Degeneration nicht wie bei extracellulär bedingten Eiweißspeicherungen um Vorgänge handelt, die von der Eiweißausscheidung abhängig, sondern um solche, die der Grundkrankheit parallel gehen; der Befund der hyalinen Tropfen beschränkt sich nämlich bei der Paraproteinoase wechselnd auf verschiedene Abschnitte der Tubuli, während bei generell gleichsinnigem, resorptivem Vorgang sich in allen Zellen, durch die Resorption hervorgerufen, hyaline Tropfen finden müßten. Immerhin ist zu betonen, daß bei den Paraproteinosen Zellschädigungen durch Speicherungen überwiegen. Wo solche fehlen, wirkt das Passagenhindernis der eingedickten und auskristallisierten Paraproteinmassen infolge der aufsteigenden Atrophie hemmend auf die degenerativen Nierenveränderungen durch Speicherung. Im ganzen dürfte nach der Betrachtung aller Substanzen, welche auf dem Speicherrwege in die Nierenepithelien gelangen, die Molekülgröße von Wichtigkeit sein.

Sowohl Hämoglobin wie andere körpereigene Farbstoffe und vor allem indifferente niedermolekulare Substanzen werden besonders gespeichert. Natürlich ist es daneben möglich, daß auch manche Substanzen wie Harnsäure tubulär in konzentrierter Form ausgeschieden werden, wofür sich im Fall der Harnsäure gerade auch *Volhard* 1930 ausgesprochen hat. Man wird im ganzen Filtration und Resorption in den Nieren für physiologische Vorgänge nicht streng trennen

dürfen, da alle Abschnitte des Nephrons sowohl Flüssigkeit wie harnpflichtige Stoffe zu sezernieren vermögen. Eine Speicherung in den Tubulusepithelzellen ist jedoch nur für bestimmte indifferente Substanzen vorhanden. Bei der echten Lipoidnephrose dürfte es sich um hämatogene Einflüsse auf die Parenchymzellen in den Tubuli handeln; eine echte Sekretion der Tubuluszellen der Nieren ist sicher immer anzunehmen. Unter pathologischen Verhältnissen werden auch Substanzen abgeschieden werden, wie Eiweiß und andere Körper, die in der Norm nicht durch die Parenchymzellen der Nieren in den Harn gelangen, es nimmt dann die Sekretion der Tubuli der Nieren pathologische Form an, wie auch *Borst* in einer persönlichen Mitteilung aussagt. Für die Klarstellung des Begriffes der pathologischen tubulären Sekretion darf Herr Geheimrat *Borst* auch an dieser Stelle herzlichst gedankt werden. Von *Fahr* ist 1925 bei der Definition der Nierenveränderungen durch Speicherung, für deren Zustandekommen die Klasse von Körpern verantwortlich gemacht wurden, welche keine eigentlichen Nierengifte darstellen, sondern in übergroßer Menge in den Harn gelangen und bei denen nach Anordnung und Wirkung auf die Parenchymzellen der Nieren eine Speicherung angenommen werden kann.

### 1. Die Veränderungen der Nieren durch Lipämie.

Die häufige Lipämie beim Diabetes und bei durch Transport bedingten Erhöhungen des Blutfettspiegels ist gefolgt von einem Übertritt von Neutralfett in den Harn, wobei die Möglichkeit einer Ablagerung in den Tubulusepithelien in Betracht kommt. Die dann in der Niere vorhandenen Neutralfette finden sich in gleichmäßiger Anordnung auch in den Zellen der Hauptstücke. Jedoch sind im Gegensatz zu den primär degenerativen Nierenverfettungen hierbei die Hauptstücke einmal nur geringgradig befallen, des weiteren finden sich Cholesterinbeimengungen nur in wenig intensiven Ausmaßen. Nicht selten werden die Hauptstücke sogar freigelassen und vorwiegend sind die vorhandenen Fette nicht doppelbrechend. Bei Hunden fanden wir nach i.v.-Gaben von Olivenöl oder von Emulsionen von Neutralfett besonders die dicken Abschnitte der *Henleschen* Schleifen befallen. Dementsprechend ist die Nierenfunktion durch die lipämisch bedingte Veränderung der Nierenzellen klinisch meist nicht nachweisbar verändert. *Fahr* und *Landau* sind der Meinung, daß es sich bei der Speicherung von Fett in den Hauptstücken mehr um eine Ausscheidung von Fettsubstanzen handelt. Freilich ist bei der Fettspeicherung der Nieren während des Diabetes nicht ausgeschlossen, daß die Speicherungsablagerungen von Glykogen sekundär ebenfalls durch Hemmung der Zelltätigkeit Fettablagerungen zur Folge haben. Des weiteren ist die langdauernde Hyperglykämie nicht außerstande, Fettsubstanzen in der Niere zur Ablagerung zu bringen, die beim Diabetes aus Zuckern entstehen können. Hinzu kommt die Störung der Fettverbrennung, die sich durch den Insulinmangel beim Diabetes entwickelt. Denn nach den Untersuchungen von *Brentano* ist das Insulin für die Fettverbrennung ebenso notwendig wie für die Verbrennung von Dextrose und ihre Polymerisierung von Glykogen. In diesem Sinne ist die Verfettung der Nierenepithelien beim Diabetes auch als degenerativ zu werten.

## 2. Degenerative Nierenveränderungen durch Speicherungen von Glykogen.

Weniger die Steigerung der Blutzuckerwerte beim Diabetes als die Störung des Glykogenabbaus, die sowohl beim Überfunktionsdiabetes wie beim Unterfunktionsdiabetes gegeben ist, hat die Sichtbarwerdung des Glykogens in den Nierenepithelien zur Folge. Zum Teil wird allerdings auch nach *Loeschke* und *Fahr* Glykogen in feinen Kügelchen von den Glomerulusepithelien abgeschieden. Wahrscheinlich wird es hier liegen bleiben, wenn im Verfolg der diabetischen Stoffwechselstörung seine Überführung in Dextrose nicht funktioniert. Hierfür sprechen Versuche *Fahrs*, welche nach Pankreasextirpation an Hunden nur die Blutzuckerwerte, jedoch nicht die Blutglykogenwerte steigern sollen. Das Glykogen entstammt also nicht dem Blut, sondern zum Teil den Glomerulusepithelzellen, zum Teil auch den Epithelzellen der Tubuli. Funktionell tritt durch die Glykogenablagerung höchstens sekundär Fettablagerung und körniges Pigment in den glykogenhaltigen Zellen auf. Die Funktion der Niere wird dabei nicht gestört, und es ist offenzulassen, ob der Durchtritt von Zucker durch die Glomerulusepithelien bei der intercapillären Glomerulosklerose eine Rolle spielt. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß dies der Fall ist, denn beim jugendlichen oft sehr schweren Diabetes sind intercapilläre Glomerulosklerosen bisher nicht beobachtet worden.

## 3. Degenerative Nierenveränderungen durch Harnsäurespeicherung.

Obwohl die Harnsäure nach *Volhard* vornehmlich durch die Hauptstücke ausgeschieden wird, sind Speichervorgänge in den tiefer gelegenen Abschnitten des Nephrons sehr wohl zu beobachten. Hierfür ist geltend zu machen, daß bei sehr massiver Überschwemmung der Nieren mit Harnsäure wie bei der echten Gicht oder bei Leukosen, vor allem in den *Henleschen* Schleifen resorptive Prozesse vorkommen. Auch hier ist bei der resorptiven Fettspeicherung der Ablagerungsvorgang in den apikalen Zellpartien ebenso deutlich, wie in den basalen Abschnitten. Weiterhin kann das Auskrystallisieren von Harnsäure und Uraten in einzelnen Abschnitten des Nephrons zu atrophisierenden Prozessen Anlaß geben. Klinisch sind Zeichen gestörter Nierenfunktion erst dann nachweisbar, wenn die Wirkung der Harnsäure sich nicht auf die Tubulusapparate beschränkt, das heißt, wenn auch im weiteren Verlauf der uratischen Stoffwechselstörung Gefäßprozesse eine Rolle spielen.

## 4. Degenerative Nierenveränderungen durch Kalkablagerungen.

Zum Teil werden bei langdauernden Hyperkalzämien Kalksalze durch den Harn ausgeschieden und es sind Speichervorgänge in den Epithelzellen nicht ausgeschlossen. Kalkablagerungen in den Nieren kommen nach *Lubarsch* jedoch auch häufig in der Nierenrinde und extracellulär gelagert vor.

Die Kalkkörperchen an der Nierenoberfläche entstehen jedoch durch Verkalkung von Kapselexudaten und sind somit als Endzustände entzündlicher Nierenerkrankungen anzusehen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, folgende Überlegung hier anzustellen: würden bei degenerativen Nierenerkrankungen vor allem bei „Übergangsformen“, in entzündlichen Glomeruluschäden die Aus-

scheidungen von Eiweiß lediglich und vornehmlich glomerulär stattfinden, so könnten Eindickungen und sekundäre Kalkablagerungen durchaus zustande kommen. Im Gebiet der Hauptstücke und *Henleschen* Schleifen sind solche Vorgänge weniger wahrscheinlich, weil hier eingedicktes Material aktiv leichter von den sehr fermentreichen Nierenepithelien verarbeitet würde. Unabhängig davon wird in jedem Fall der Befund von Kalkkörperchen in den Glomeruli lediglich aus einer Verkalkung entzündlicher Exudate erklärt. Im Zusammenhang damit muß es von Wichtigkeit sein, daß das Auftreten von Kalkzylindern an sich schon außerordentlich selten ist und daß Calciumphosphat in den tieferen Abschnitten des Nephrons immer erst dann gefunden wird, wenn die Zellen sich passiv verhalten. So können Kalkzylinder in den zahlreichen Versuchen, die seinerzeit von *Heinz Oettel* mit Hydrochinon-Vergiftung in steigenden Dosen bei Katzen durchgeführt wurden, nur dann beobachtet werden, wenn fast Nekrosen der Zelle zustande kamen. Die von den Katzen gewonnenen Präparate wurden mir zum Vergleich mit eigenen Untersuchungen übergeben. In solchen Fällen handelt es sich also um erhebliche degenerative Prozesse in den Nierenparenchymzellen und die Verkalkungen der Zellen mit möglicher Kalkzylinderbildung sind denen bei Quecksilber oder Wismuthvergiftung durchaus in Parallele zu setzen.

##### 5. Degenerative Nierenveränderungen durch Hämoglobinspeicherung.

Außer der Entstehung der Hämoglobinämie durch Gifte, wie vor allem Arsenwasserstoff, Morcheln, Phenole und organische Verbindungen vom Glykolytyp, ist die Entstehung durch Transfusionen mit dem Blut falscher Gruppen bemerkenswert. Speichervorgänge finden sich erst nach längerfristigen Ausscheidungen von Hämoglobin im Harn. Komplette Anurien lassen sich aber in Tierversuchen durch i.v.-Gaben reiner Hämoglobinlösungen auch dann erzeugen, wenn morphologisch nachweisbare Schädigungen noch nicht bestehen. Bei längerdauernden schwereren Vergiftungen mit Hämoglobinbildnern ist besonders in den Bezirken der Hauptstücke das Auftreten von körnigem Zerfall bemerkenswert, auch Kernpygnose und Kernschwund kann beobachtet werden. Die Bilder der Niere sind sogar denen nicht unähnlich, wie man sie nach toxischen Gaben von Barbitalen erhalten kann. Die Speicherung betrifft zum Teil vornehmlich die *Henleschen* Schleifen, so daß eine relative Erholung der Nierenfunktion vom klinischen Gesichtspunkt aus die Regel sein dürfte. Jedoch sind Dosen von Hämoglobin, die an Tieren einmal längerfristige Harnblockierungen auslösten, durchaus in der Lage, Anlaß zu monatelangen Albuminurien zu sein.

##### 6. Degenerative Nierenveränderungen durch Gallenspeicherungen.

Die Beeinflussung der Nierenstruktur durch Galle ist deshalb von besonderem Interesse, weil Lebereiweiß und Lipoprotein aus Leber erhebliche degenerative Nierenveränderungen zur Folge hat. Untersucht man an Hunden zunächst die Gallenüberschwemmung der Leber durch Einleitung der fortlaufend gewonnenen sterilen Galle ins Blut mittels Dauerinfusion, so kommt es zu entsprechenden Anstiegen der Serumbilirubinwerte. Meist ist bei dieser Versuchsanordnung schon nach etwa 120 Sekunden subletaler Kollaps zu beobachten, sofern die Galle in die Vena Cava inferior infundiert wurde. Nimmt man die Einleitung der Galle

in die Cava von der Vena portae her auf dem Umweg über die Leber vor, so sinkt die Harnabscheidung in etwa 10 Minuten bis zu mindestens 50% des Ausgangswertes ab. Hierbei sind morphologisch-pathologische Veränderungen an den Nieren zu erzielen, bei denen das Auftreten von galligen Massen in der *Bowmannschen* Kapsel selten ist, jedoch ist neben ihnen manchmal auch Eiweiß nachweisbar. Die Hauptstücke und *Henleschen* Schleifen sind an vielen Stellen durch Anschwellungen der Lumina ausgezeichnet, einzelne kleinere Strecken der Epithelien der Glomeruli sowie derer in den Hauptstücken und *Henleschen* Schleifen sind kernlos und homogenisiert. In den abgeplatteten Kanälchenepithelien finden sich nun in der menschlichen Pathologie neben vorkommenden Abplattungen der Epithelien auch Vollstopfungen der Zellen der Hauptstücke gallig gefärbten Körnchen. Das Betroffensein sowohl der Epithelien der Glomerulusknäuel sowie der Epithelien der Hauptstücke und *Henleschen* Schleifen ist klinisch in Einklang zu bringen mit zeitweiligen erheblichen Minderungen der Harnsekretion, die bis zur völligen Anurie gehen können. Die cholemische Nephrose beim Choledochusverschluß ist jedoch wohl weniger wegen der Wirkung der Galle auf die Nierenepithelzellen gefährlich als wegen des Zusammenbruchs der Leberfunktion.

Wird die Übergallung des Organismus auf dem Umweg über die Leber vorgenommen und somit ein akutes Kreislaufversagen vermieden, so erholen sich die Tiere nach Absetzen der Gallenüberschwemmung meist rasch, vor allem kommt die Diurese häufig unverändert nach wenigen Stunden wieder in Gang.

## II. Die Gangarten der Parenchymerkrankungen der Niere auf degenerativer Basis.

### A. Die Weiterentwicklung vornehmlich endogener degenerativer Nierenerkrankungen.

Von exogenen Giften rufen besonders Bromsalze Diphtherietoxin und Pneumokokkentoxine Läsionen der Parenchymzellen der Nieren hervor, die Intensitätsgrade der zu beobachtenden Veränderungen gehen im allgemeinen dosenparallel. Die Verlaufsformen der wichtigen chronischen degenerativen Erkrankungen der Niere beim Menschen sind im allgemeinen dadurch gekennzeichnet, daß eine Ausheilung möglich ist. Dies gilt auch für die degenerativen Schäden, die wir z. B. an Meerschweinchen und Hunden nach Diphtherietoxin erhielten. Die Chromatvergiftung besitzt trotz ihrer schädigenden Eigenschaften, die den Sublimateneffekt noch weit übertreffen, ebenfalls an Hunden eine außerordentliche Heilungstendenz. Es ergibt sich nun, daß langfristige degenerative Nierenveränderungen in der menschlichen Pathologie entweder durch Stoffwechselerkrankungen oder durch chronische Einwirkung von bakteriellen Giftstoffen, die vor allem durch Substanzen entstehen, welche der Einwirkung von Pneumokokkeninfektionen ihre Entstehung verdanken (vgl. *Blackmann* und *Volhard*). Von den endogen degenerativen Nierenerkrankungen gehen die Schädigungen durch Streptokokkentoxine ebenfalls nicht nur dosenparallel, sondern zeigen auch bei längerer Dauer in gleicher Weise wie die Schäden nach Giftwirkung

von Pneumokokken keine kurzfristige Reversibilität der Veränderungen, sondern es entwickeln sich chronische Epitheldegenerationen von erheblichen Ausmaßen. Hierdurch wird die Verwandtschaft von Pneumokokken und Streptokokken, auf welche *Bessau* immer hingewiesen hat, ebenfalls verdeutlicht.

Die Abhängigkeit der hervorgerufenen Zelldegenerationen von der Intensität der Giftwirkung zeigt sich bereits am Glomerulusepithel, wie von *Hückel* in schönen experimentellen Untersuchungen dargetan werden konnte. Durch kleinere Dosen von Dicktoxín erhielt er an Kaninchennieren Quellungen der Kapselepithelien, wobei die Abgrenzung gegen entzündliche Veränderungen, insbesondere durch völlige Fibrinfreiheit der Kapselräume, verdeutlicht wird.

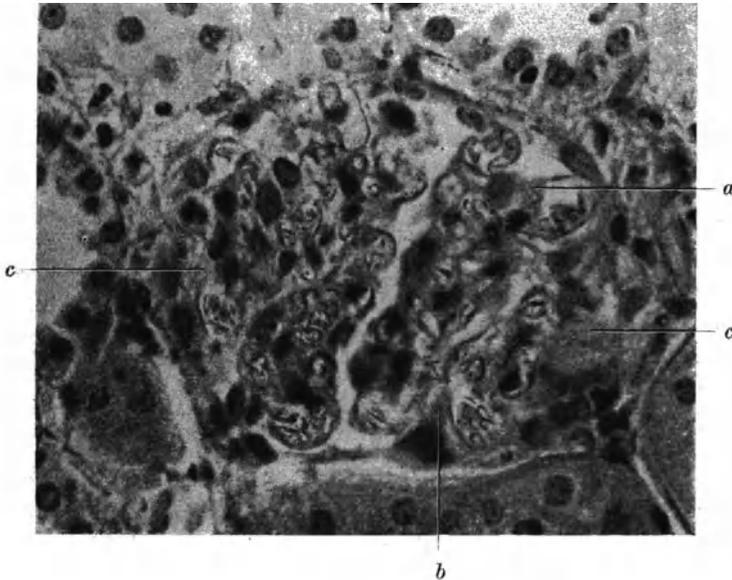


Abb. 3a. Quellung der Kapselepithelien. *a* = viszerales Blatt, *b* = parietale Zellen); Kapselepithelien beider Blätter zu einer unförmigen Masse verquollen. *c* = Schlingen gut bluthaltig. (Nach *Hückel*.)

An manchen Stellen bestehen Ablösungen der geschädigten Epithelien, die sich frei im Kapselraum befinden. Andere Kaninchen behandelte er mit Filtrat von einer 18stündigen Streptokokkenkultur. Hierbei wurden steigende relativ große Dosen verabfolgt. Die Kapselepithelien wiesen weit intensivere Quellungen auf als in den ersten Versuchen. Viele Zellkerne und Zellen befanden sich in Auflösung. Die Veränderungen gingen an manchen Stellen soweit, daß von einer völligen Destruktion der Kapselepithelien gesprochen werden kann. Abb. 3b.

Auch an den degenerativen Veränderungen der Hauptstückepithelien sowie der Epithelien in den *Henleschen* Schleifen müssen wir je nach einwirkender Giftintensität zunehmende Veränderungen feststellen, bei denen, wenn man kleine Dosen der schädigenden Agentien über längere Zeiten verabreicht, sich am selben Tier Übergänge von albuminöser Degeneration zur hyalinen Tropfenbildung und schließlich Auftreten von Vakuolen neben vornehmlichen degenerativen Einlagerungen von Neutralfett nachweisen lassen, jedoch können auch geringe Mengen doppeltbrechender Fette nachgewiesen werden. Bei der Lipoid-

nephrose gleichwelcher Ätiologie haben sowohl *Munk* wie auch *Fahr* den Übergang der einzelnen degenerativen Zeichen ineinander betont. Als weiteres Beispiel für die Möglichkeit, daß die verschiedenen Intensitätsgrade der Nierenepithelschädigung ineinander übergehen, darf die Plasmapherese an Hunden genannt werden, bei welcher die Untersuchungen von *Barker* und *Kirk* aus geringen tropfigen Entmischungen der Zellen Vakuolenbildungen entstehend ergaben. Wir möchten diese Befunde durchaus bestätigen und hinzufügen, daß man auch durch i.v.-Gaben körpereigener Leber- und Nierenpreßsäfte am selben Tier die verschiedenen degenerativen Bilder an den Nierenepithelien ineinander übergehen sehen kann.

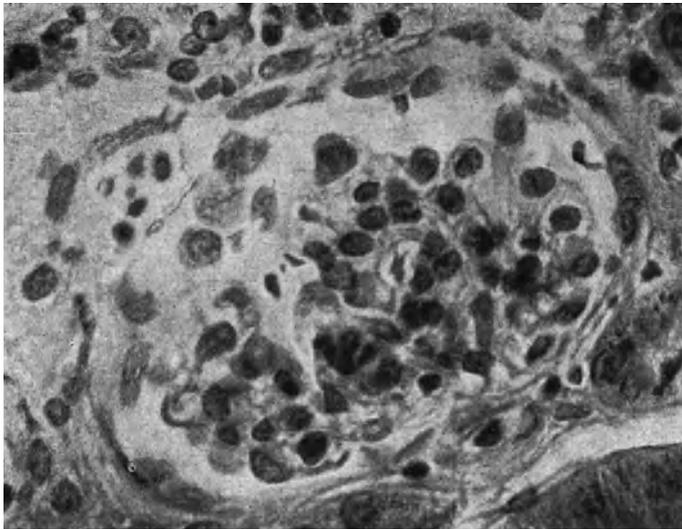


Abb. 3b. Stärkste Quellung, Desquamation und Auflösung der Kapselepithelien beider Blätter. (Nach *Hückel*.)

Nicht nur durch unmittelbar desaggregierend auf die Niereneiweiße wirkende Gifte bakterieller Art oder durch solche als Giftstoffe oder Fremdkörper wirkende Substanzen, die dem Stoffwechsel entstammen, lassen sich graduierte Steigerungen der Nierenepithelien erzielen, sondern auch durch langbestehende Störungen im Mineralhaushalt kommen Intensivierungen der Veränderungen an den Nierenepithelien zustande. Die experimentellen Untersuchungen von *Lehnberg* an Hunden mit Pylorusunterbindung führen zur hypochlorämischen degenerativen Epithelschädigung der Nieren. Erst von einem Zeitpunkt von etwa 70 Stunden an konnten degenerative Zeichen an den Tubulusepithelien festgestellt werden. Die Veränderungen begannen mit hyalintropfiger Entartung der Parenchymzellen, aus denen sich dann Bilder nekrotisierender Nierenschädigung entwickelten, um zuletzt Verkalkungen in den nekrotischen Epithelien hinzutreten zu lassen.

Entsprechend dem Vorgehen von *S. Blackmann* haben wir an Hunden durch vier Wochen fortgesetzte, kleine Gaben von Pneumokokkentoxin Nierenschädigungen hervorgerufen. Es entwickelte sich entsprechend seinen Angaben eine der menschlichen Lipoidnephrose nicht unähnliche Erkrankung. Albuminurie erheblichen Grades konnte ausgelöst werden, die Cholesterinwerte im Blut betragen maximal

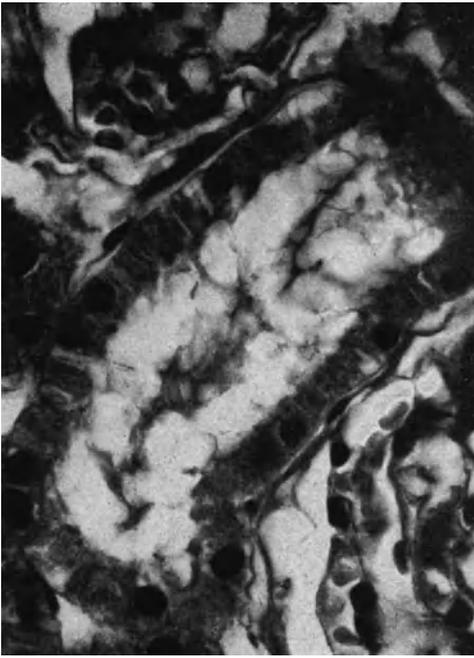


Abb. 4 a. Nierenbild sofort nach Absetzen der Toxingaben.

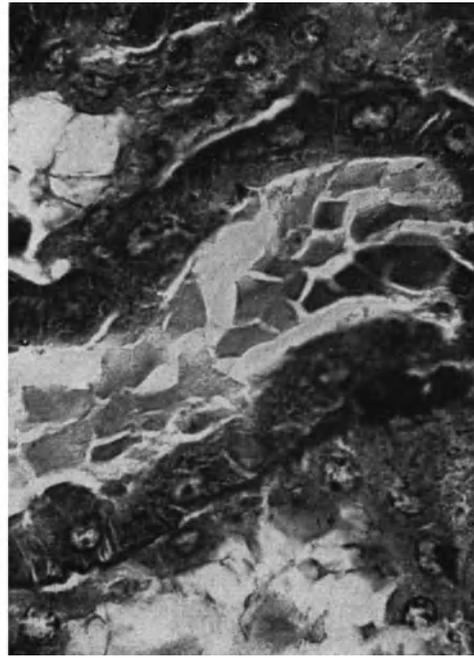


Abb. 4 b. Bild nach zusätzlich 4 Wochen ohne Fortsetzung der Toxingaben.

Abb. 4 a—c. Nierenbilder bei einem Hund, der 4 Wochen hindurch 2tägig kleine Gaben von Pneumokokkentoxin intramuskulär erhalten hat.<sup>1)</sup>

820 mg%. Für die Weiterentwicklung dieser für die menschliche Pathologie besonders wichtigen experimentellen Nierenschädigung haben wir versucht, durch Tötung der Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten weiterzukommen. Nach Absetzen der Injektionen von Pneumokokkentoxin war eine geringe Verquellung der Hauptstückepithelien mit Auftreten von albuminösen kleinstropfigen Ausflockungen und stellenweise Entkernung der Zellen nachweisbar. Die Kernpyknose war in diesem Stadium recht deutlich. Wurde ohne weitere Gaben von Pneumokokkentoxin in Abständen von je 4 Wochen nachuntersucht,

<sup>1)</sup> Die Veränderungen konnten sowohl bei intramuskulärer wie intravenöser Darreichung ausgelöst werden.

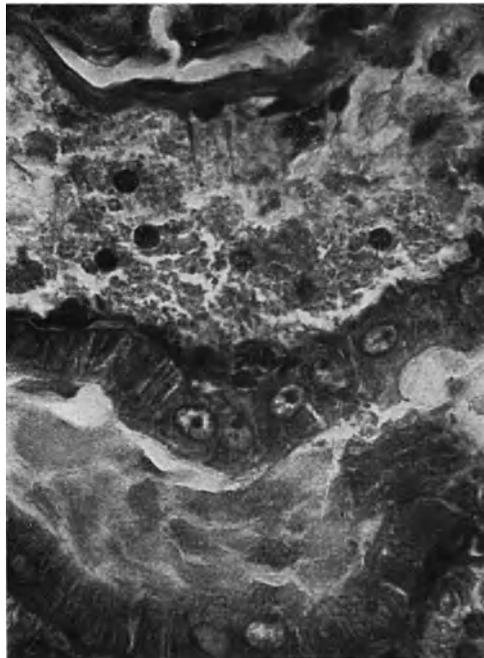


Abb. 4 c. Bild nach insgesamt 12 Wochen, nachdem seit 8 Wochen kein Toxin verabreicht wurde.

so zeigte sich eine Zunahme der klinisch nachweisbaren Albuminurie, die bis zu erheblichen Übertritten von Eiweißmassen in den Harn führen konnte. Die Bilder, welche sich bei den Nachuntersuchungen ergaben, wiesen Aufquellungen der Hauptstückepithelien auf, Epitheldesquamationen, vor allem Abstoßungen der apikalen Zellpartien und Entkernungen waren recht deutlich. Die Tiere, welche 4 Wochen nach Absetzen der Toxingaben nachuntersucht wurden, zeigten nur ganz vereinzelt und gering beschaffene Zellnekrosen. Verstrichen weitere 4 Wochen, so wurden häufigere Nekrotisierungen von Zellen nachweisbar, wie sie bei der menschlichen Lipoidnephrose wohl nur selten beobachtet werden. Um zu zeigen, daß die Veränderungen gradatim fortschreiten bis zu einem bestimmten Intensitätsgrad, wurden an jedem Tier sofort nach Absetzen der Toxingaben sowie dann weiterhin nach 4 Wochen hiernach und 8 Wochen hiernach in Lokalanästhesie kleine Probeexcisionen aus den Nieren vorgenommen. Gegenüber der menschlichen Pathologie sind besonders die stellenweise deutlichen Zellnekrosen hervorzuheben; in den Zellen mit hyalintropfiger Degeneration sind in den basalen Abschnitten der Zellen Homogenisierungen keine Seltenheit, jedoch sind die Einlagerungen von Fettsubstanzen bei Sudanfärbung mehr als degenerative Verfettungen mit Vorhandensein von Neutralfett zu erkennen gewesen, während das Vorhandensein doppelbrechender Fette nur an wenigen Stellen nachweisbar war. Von Belang erscheinen weiterhin die stellenweise möglichen Abstoßungen von Zellsubstanz in die Kanälchenlumina und die im Lumen der Hauptstücke sowie Henleschen Schleifen sehr deutlich nachweisbaren Eiweißmassen. Besonders der Befund unmittelbar nach Absetzen der Toxininjektionen läßt möglicherweise geradezu einen Übertritt von Substanzen aus den Epithelien in das Kanälchenlumen erkennen. Von Wichtigkeit ist in allen Bildern das völlige Intaktbleiben der Glomeruli. Abb. 4a-c.

Wenn diese Untersuchungen auch an Tieren durchgeführt sind, so weisen sie doch darauf hin, daß bei den degenerativen Nierenerkrankungen die Intensivierungen der Veränderungen nicht einzig und allein auf weiterbestehende oder zunehmende extrarenale Noxen zu beziehen sind, sondern daß auch von der Niere aus die Abläufe nicht zum Stillstand kommen, sofern es sich bei der Dosierung der Schädigung nicht um besonders schwere Einflüsse handelt, so daß also die Zellen noch relativ intaktbleiben; es darf die Konsequenz gezogen werden, daß auf dem Umweg über die Blutbahn die weitere Erkrankung der Nierenepithelzellen und ihr Fortbestehen ausgelöst werden. Da es zahlreiche Fälle von menschlicher Lipoidnephrose gibt, um diesen Sonderfall zu nennen, bei welchem morphologisch die Glomeruli intakt gelassen werden, mag die Folgerung berechtigt sein, daß die Einflußnahme des schädigenden Agens auf dem Blutweg erfolgt. Die von uns an Hunden gewonnenen Daten zeigen darüber hinaus, wie bei ebenfalls intakten Glomeruli Eiweißmassen nur von den Hauptstücken an gefunden werden und daß manchmal Abstoßungen von Zellpartien in die Lumina stattfinden, so daß man zumindest hier die Tubuluszelle als schwer gestört ansehen muß. Fügt man nun hinzu, daß die auftretenden hyalinen Tropfen in den basalen Zellabschnitten bis zur Homogenisierung verschmelzen und daß die Verfettungen degenerativer Art basal am intensivsten sind, betrachtet man die Verwaschenheit und das stellenweise Fehlen auch der basalgelegenen Grenzmembranen der Zellen, so sind folgende Erwägungen berechtigt:

Die Gifteinflüsse treffen die Zellen in bestimmten Fällen grobenteils vom Blute her und vermitteln den Durchgang von Plasmaeiweiß durch diese Zellpartien hindurch, fast wie bei einer Inkontinenz. Es ist unstrittig, daß die Plasmaeiweiße in Wechselwirkungen in die Körperzellen übertreten und dort echt apponiert werden. Deutlich degenerativ geschädigte Zellen wie bei der toxischen Einflußnahme z. B. von Pneumokokkentoxin auf die Nierenepithelien, veranlaßt ein ungenutztes Hindurchtreten dieser wichtigen Substanzen. In manchen Fällen kann der Vorgang soweit führen, daß beim Auftreten von Vakuolen in der Mitte der Zelleiber die apikalen Abschnitte abbröckeln und freischwimmend in den Kanälchenlumina erscheinen. In den von uns durchgeführten Untersuchungen mit Pneumokokkentoxin fehlten bei genügend geringer Dosierung Veränderungen an den Glomerulusepithelien. Wurden diese durch 3—4 Monate hindurch fortgesetzt, so kamen auch degenerative Veränderungen in diesen Zellen zur Beobachtung, und manchmal erwiesen sich schließlich die Grundhäutchen sowohl im Gebiet der Glomeruli wie der Tubuli als verdickt. Auf diese Weise möchten wir die Befunde von *Dunn* erklären, welcher bei Lipoidnephrose vorwiegende Starrheit der Glomeruli beschrieben hat und die Basalmembranen als deutlich verdickt bezeichnet. Ebenso kann bei den Untersuchungen von *Bell* die Verdickung der Basalmembranen und die Veränderung der Glomerulusepithelien zustandekommen sein. Doch ist es weiterhin nicht auszuschließen, daß bei dem menschlichen Krankheitsbild der Lipoidnephrose die nicht so gleichmäßig zu den Nieren gelangenden Giftstoffe gleichzeitige Wirkungen auf Glomeruli und Tubuli ausgeübt haben. Immerhin sind auch die von *Bell* gegebenen Daten wohl mehr im Sinne degenerativer Veränderungen an den Nieren zu werten.

In jedem Falle müssen wir die Lipoidnephrose als eine wohl rein degenerative Nierenerkrankung bezeichnen, bei welcher nach experimentellen Befunden die Schädigung primär die konzentrierenden Zellapparate vornehmlich der Hauptstücke sowie der *Henleschen* Schleifen trifft. Ihre besonders deutlichen morphologischen Veränderungen dürften sich daraus erklären, daß die Konzentrationswirkung auch gegenüber Giftstoffen statthat, und daß demgemäß die nach der Giftwirkung sich abspielende Durchlässigkeitserhöhung gegenüber den Plasmaeiweißkörpern hier besonders leicht Raum findet.

Von anderen degenerativen Einflüssen auf die Nierenepithelien haben wir die Einflußnahme von Lysin, Histidin und Tryptophan früher an Kaninchen in geringerem Maße aber auch bei Hunden von schädigenden Einflüssen auf die Tubuli gefolgt gefunden. Wir möchten dementsprechend die hierauf gerichteten Untersuchungen von *Newburgh* und *Marsh* bestätigen. Freilich sind die beobachteten Veränderungen mehr als Verquellungen der Zellgrenzen und Auftreten von geringen Mengen an hyalinen Tropfen zu kennzeichnen. Die eintretenden Verfettungen tragen fast nur den Charakter von Neutralfett und betreffen mehr die dicken Abschnitte der *Henleschen* Schleifen, sind also von dem Effekt körpereigener Leber- und Nierenpreßsäfte auf die Nieren recht verschieden und unterscheiden sich grundsätzlich von der Lipoidnephrose.

Die Weiterentwicklung von degenerativen Nierenerkrankungen haben wir weiter dadurch uns zugänglich zu machen gesucht, daß wir nach erheblichen degenerativen Prozessen in Hauptstücken und *Henleschen* Schleifen nach Darreichung körpereigener Nierenpreßsäfte bleibende Schäden bis zu etwa 8 Monaten

an den Nieren feststellen konnten. Hier darf betont werden, daß die Applikation von 2 ccm 40% Nierenextraktes pro kg an Hunden wie Katzen bei einmaliger i.v.-Gabe auch Schädigungen der Leber zur Folge hat. Während im Herzen histologische Veränderungen bei solchem Vorgehen nur geringe Umfänge annehmen, wurde das Auftreten von geringen Nekrosen an der Läppchenperipherie der Leber von perilobulären Fibrosen gefolgt. Die Untersuchung der Nieren nach 10, 20 und 30 Tagen nach der Darreichung der körpereigenen Nierenextrakte ergab zunächst nach 10 Tagen einen Übergang von albuminöser Degeneration zum Auftreten von hyalinen Tropfen. Die ausgefranst und geschwollen erscheinenden Hauptstückepithelien verursachten stellenweise Einengungen der Lumina, während an den Glomeruli zu keinem Punkt der Beobachtungen Veränderungen morphologischer Art nachweisbar waren. 20 Tage nach der Nierenextraktgabe waren wabige Aufhellungen und Zeichen von hyalintropfiger Degeneration nachweisbar, während die anfangs festgestellten Kernpyknosen jetzt kaum noch nachweisbar waren. Vielfach begann vakuoläre Zelldegeneration und vornehmlich basal gelegene degenerative Verfettung mit dem seltenen Vorkommen auch von geringen Cholesterinablagerungen.

30 Tage nach Verabfolgung der Nierenpreßsäfte steigerten sich die hyalintropfigen Degenerationen zu wechselnd nachweisbarem Zellerfall und die basal überwiegenden großtropfigen Fetteinlagerungen wurden durch das Auftreten von zu den apikalen Zellgebieten hin an Größe abnehmenden Zelltröpfchen ergänzt. Vornehmlich spielten sich die Veränderungen in den Hauptstücken ab, aber auch die Henleschen Schleifen waren befallen. An sich handelt es sich hier um Modellversuche, welche der menschlichen Lipoidnephrose nicht vergleichbar sind. Die akut bis zur Nekrose gehenden und zur Ausscheidung von Hyalin führenden Vorgänge lassen die Vermutung zu, daß der Versuch gemacht wird, die toxisch wirkenden Substanzen durch die Nieren zur Abscheidung zu bringen. Die weitere Betrachtung der Ereignisse durch Serienuntersuchungen läßt zunächst einen Rückgang der akuten Veränderungen beobachten. An Stelle der akuten regressiven Verfettungen treten wechselweise hyaline Tropfen und Vakuolen, wobei auch neuerlicher Zellerfall Platz greifen kann. Glomeruli sowie Gefäß- und Bindegewebsapparate bleiben von den Veränderungen unbeeinflusst. Immerhin können diese Nierenveränderungen von der lediglich albuminösen Degeneration der Nierenparenchymzellen bei Infekten als zweite Intensitätsgrade der degenerativen Nierensymptome abgegrenzt werden. Nach dem nicht selten bis zu gewissen Ausmaßen in sich zunehmendem Vorgang ist zu schließen, daß an der Nichtheilung der Veränderungen die Niere mit schuld ist. Die Leberaffektionen sind zu diesen Zeitpunkten im wesentlichen längst abgeklungen und scheinen lediglich in geringem Grade durch das Fortschwelen der degenerativen Nierenerkrankung neu entfacht zu werden. Bei der geringen nachweisbaren Eiweißausscheidung im Harn, welche ohne morphologisch nachweisbare Glomerulusveränderungen einhergeht, zu urteilen, darf es als recht plausibel erscheinen, daß hier nicht nur die toxisch wirkenden Substanzen, sondern auch die dem Plasma entstammenden Eiweißkörper durch die Epithelien der Hauptstücke vornehmlich in den Harn gelangen. Neben die Irreversibilität degenerativer Nierenschädigungen bestimmter Intensitätsgrade tritt der Befund auch doppelbrechender Fettsubstanzen, ohne daß deutliche Anstiege der Blut-

cholesterinwerte bisher beobachtet worden wären. Die Zellschädigung kann dabei soweit gehen, daß sie neu eintretenden Giftwirkungen gegenüber relativ indifferentes Verhalten zeigt. Leichte Infekte verlaufen bei degenerativen Nierenerkrankungen ohne Intensivierung des Nierenprozesses, die zustandekommenden Erhöhungen der Albuminurien scheinen nach ihrem augenblicklichen Rückgang bei Abklingen des Infektes für die Erkrankung der Nieren selbst ohne wesentlichen Belang. Es ist nun möglich, daß für das Betroffenwerden der Nierenparenchymzellen beim Menschen auch die Steigerung der Durchlässigkeit der Nierenepithelien eine Rolle spielt. Hierfür spricht die von *Brodin* und *Grigaut* gegebene Mitteilung, nach der eine Nahrungsmittelallergie mit *Urticaria*, durch Vaccinebehandlung mit *Bacterium Coli* in Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie mit Lipoidurie übergeführt wurde. Von menschlichen Krankheitsbildern scheinen nun die einfachen degenerativen Nierenerkrankungen nicht häufig in bestimmt charakterisierte degenerative Abläufe an den Nierenepithelien überzugehen. Obgleich bei Schwermetallsalzschädigungen der Parenchymzellen der Nieren stellenweise Bilder bis zur Nekrotisierung da sind, wird also ein Fortschwelen der Erkrankung und ein Übergang in chronische degenerative Nierenerkrankungen nicht ohne weiteres gefunden. Hier hilft die morphologische Pathologie wohl nur bis zu gewissem Grade weiter. Einmal sind die akuten Degenerationen des Nierenparenchyms meist so rasch durch Zellregenerationen beseitigt, daß die Wirkungen der Nieren auf den Gesamtorganismus gar nicht erst zustande kommen, wie auch aus dem Fehlen des Symptomenkomplexes Hypoproteinämie mit Hypercholesterinämie erhellt. Des weiteren sind die Abstoßungen nekrotischer Nierenepithelien ins Zellumen gerade bei Vergiftungen durch chemische Stoffe die Regel und es wird bei Vorliegen von Koagulationsnekrosen ein Übertritt nephrogener Substanzen ins Blut nur in geringen Umfängen stattfinden. Ob sie überhaupt stattfinden, scheint uns wenig wahrscheinlich, zumal Anstiege der Polypeptid-N-Werte bei Sublimatvergiftung und Chromatschädigung der Nieren an Tieren nur in geringem Maße gefunden wurden. Die raschen Abläufe der zur Koagulation führenden Nierenzellnekrosen gestatten auch nicht, daß Verfettungen zustande kommen. Bei den chronischen degenerativen Nierenerkrankungen ist auch sicher eine Weiterentwicklung der degenerativen Zellschädigung nur deshalb möglich, weil die Zusammensetzung und der Gehalt der Plasmaeiweißkörper nicht mehr in Ordnung sind und weil weiterhin die Grenzflächenpermeabilität sich als deutlich gestört erweist, was wir bei akuten degenerativen Nierenschäden nicht treffen. Es darf angenommen werden, daß sowohl bei der Lipoidnephrose wie beim Amyloid bei der Paraproteinose wie bei der chronischen Nephritis mit degenerativen Nierenveränderungen die Befunde an den Nieren zwar besonders deutlich sind, daß aber im Gesamtorganismus entweder durch Stoffwechselerkrankung oder die chronische Giftwirkung, zum Teil extrarenaler Natur, ein krankhafter Prozeß spielt, der freilich durch die Nierenerkrankung weiter mit aufrechterhalten wird. So heißt die Amyloidosis, die nach dem Vorgehen von *Kuczinski* durch chronische Kaseinfütterung an Mäusen entsteht, von dem Zeitpunkt des Absetzens der Caseinfütterung an erst nach vielen Monaten aus. So geht auch die „Lipoidnephrose“, die durch chronische bakterielle Intoxikation entsteht, im Experiment nach unseren Beobachtungen erst nach Fristen von über einem halben Jahr zurück

nachdem die Darreichung von Pneumokokkentoxin abgesetzt war. In der menschlichen Pathologie ist anscheinend in nicht wenigen Fällen auch dann ein Weiterbestehen der Lipoidnephrose zu beobachten, auch wenn die ursächlichen Gifttherde längst beseitigt wurden. Jedenfalls sind von uns beobachtete Krankheitsfälle von Lipoidnephrose bei Lues und chronischer Pneumokokkeninfektion nach Ausheilung der Grundkrankheit nicht zurückgegangen. Die Heilungstendenz hängt also offensichtlich mit von der Möglichkeit ab, wie intensiv und in welchem Grade nephrogene Substanzen ins Blut gelangen und die Nieren weiterhin degenerativ beeinflussen.

Die Schwierigkeit bei der bestimmt charakterisierten chronischen degenerativen Nierenerkrankung des Menschen macht es schwer, die Veränderungen in der Peripherie als nephrogene Schäden zu betrachten und zu erkennen. Versucht man durch körpereigene Nierenpreßsäfte, welche übrigens die Nierendurchblutung nicht herabsetzen, sondern eher steigern, den Vorgang des Übertrittes von Nierensubstanz ins Blut zu reproduzieren, so ergeben sich einmal Hemmungen der Harnabscheidung renaler wie extrarenaler Art auch dann, wenn die Blutdruckwerte kaum verändert werden. Des weiteren kommen an der Leber deutliche Veränderungen zustande, welche zum Teil in primär degenerativen Leberzellschädigungen gegeben sind, als deren Folge sowohl Eiweißübertritte in die Galle wie in die Interstitien zustande kommen. Die bei großen Dosen in die Interstitien gelangenden Mengen von Plasmaeiweiß üben zusätzliche Ernährungsstörungen auf die Leberzellen aus. Nach vielfachen neuerlichen Untersuchungen ist jedoch das Auftreten von körnigen Ausfällungen und tropfigen Aggregaten in den Leberzellen bei genügend kleiner Dosierung der Nierenfiltrate unabhängig von dem Bestehen von Exsudatmassen. Des weiteren veranlaßt die Darreichung körpereigener Nierenbreifiltrate geringe Veränderungen am Herzmuskel. Verlust der Querstreifung und Kernpyknose stehen neben Homogenisierungen, die nach unseren weiteren Untersuchungen auch dann zustande kommen, wenn bei geringer Dosierung der Nierenextrakte seröse Exsudationen nicht feststellbar waren. Die Nieren werden in den akuten Stadien auch bei sehr großen Dosen bei Intaktbleiben der Glomeruli von albuminöser Degeneration und schließlich einem Auftreten von hyalintropfigen Veränderungen in den Parenchymzellen der Hauptstücke betroffen. Große Abschnitte tropfiger Stücke von degenerierten Nierenparenchymzellen finden sich in den Kanälchenlumina. An vielen Stellen besteht Zellnekrose und schließlich fettige Dekomposition. Da wir hier die Niere, als Körperperipherie, d. h. als Objekt der Wirkung von Nierensubstanz sehen, ist die zunehmende Minderung der Kochsalzkonzentrationen im Blut von Belang, die sich an nichtnarkotisierten Tieren von etwa 6 Stunden nach der Darreichung an findet und durchschnittlich bis zu 4 Tagen anhielt. Nach allem steht es fest, daß der gesamte Organismus durch im Experiment gegebene körpereigene Nierenbreifiltrate geschädigt wird, wobei die morphologischen Zeichen an Leber und Herz von Wichtigkeit sind. Bei solchen Versuchen wird das Herz nicht insuffizient: weder die Venendrucke noch die O<sub>2</sub>-Verbrauchswerte lassen Anstiege erkennen. Es mag deshalb gestattet sein, von einem Kreislauf der degenerativen Nierenerkrankungen zu sprechen, bei welchem dem degenerativen Vorgang in den Nieren die Freiwerdung ihrerseits nephrotrop wirkender Stoffe aus den Nieren folgt. Da wir weiterhin bis zu 8 Monaten nach i.v.-Gaben von körper-

eigenen Nierenpreßsäften erhebliche Minderungen der Plasmaeiweißkörper auch dann finden konnten, wenn Albuminurie fehlt oder ihr Grad nur sehr gering ist, muß der schädigende Einfluß der nephrogenen Substanzen auf die Körperperipherie recht allgemein sein und weitgehende Folgerungen zeitigen. Ausgehend von der Erkenntnis, daß neben dem in sich geschlossenem Krankheitsbild der Lipoidnephrose, das 1913 erstmalig von *Munk* beschrieben wurde und dessen Durcharbeitung und weiteren Ausbau wir *Volhard* und *Fahr* danken, auch andere degenerative Veränderungen an den Nieren weiter fortschwelen, nachdem die Ursache beseitigt ist, darf hier neuerlich betont werden, daß das auch unmittelbar

veranlaßte Bestehen von Hypoproteinämie sowie die Deformierung der Eiweißkörper des Plasmas ihrerseits imstande sind, schädigende Veränderungen an den Nieren hervorzurufen. Die Möglichkeiten verschiedener Abläufe bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen lassen wenigstens in einer Richtung unter Berücksichtigung der Faktoren Leber, Niere und Plasmaeiweißkörper ein korrelatives Verhalten erkennen, welches in folgendem Schema zusammengefaßt sein mag. Hierbei sei unter der Möglichkeit des nephrotrop-degenerativen Schadens die Form von den degenerativen Einflüssen auf die Nieren verstanden, welche aus Störungen des Stoffwechsels entspringt. Die Bezeichnung primär extrarenale Toxämie bezieht sich einmal auf die Einflüsse von bakteriell-toxischen Schädigungen, weiterhin aber auch auf den Effekt toxischer Substanzen, welche anderen Organen entstammen und in mehr oder weniger destrukturierter Form ins Blut gelangend degenerative Zeichen am Nierenparenchym

zustandebringen. Sofern hier von „Nephrose“ gesprochen ist, geschehe dies in Parenthese, weil von klinischer Seite manchmal der morphologische Begriff „Nephrose“ etwas mit der Bezeichnung nephrotisches Syndrom vermengt werden könnte.

Die extrarenalen Symptome schalten sich in verschiedener Intensität ein. Bei der Lipoidnephrose wird Hypercholesterinämie mit ausgelöst, bei anderen chronisch degenerativen Nierenerkrankungen fehlt sie. Bei experimentell degenerativen Nierenschäden vermittelt lediglich bisher die chronische Darreichung von Pneumokokkentoxinen das Zustandekommen von Hypercholesterinämie, die Einflußnahme von einmaligen oder chronischen Gaben körpereigener Nieren- und Leberpreßsäfte löst, vom Blut aus gesehen, fast ausschließlich, zumindest aber im Vordergrund stehend, Hypoproteinämie aus. Daß die Albuminurie für das Schicksal der Erkrankung der Nierenparenchymzellen nicht ausschlaggebend ist, ergibt sich aus den Tierversuchen, in welchen bei sehr geringer Eiweißausscheidung oder manchmal bei ihrem Fehlen doch bis zu etwa 4 Monaten sich steigende degenerative Zeichen an den Hauptstückepithelien hervorgerufen werden können.

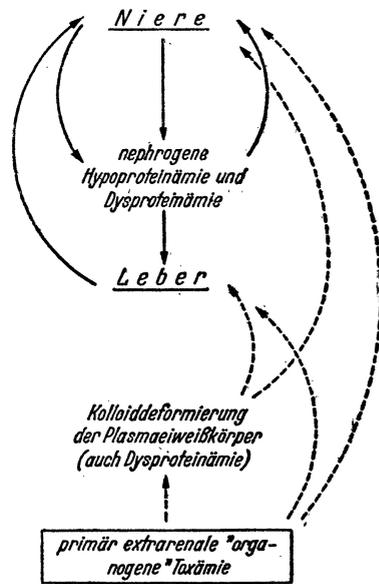


Abb. 5. Ablauf des Geschehens bei der Nephrose bzw. bei den degenerativen Erkrankungen der Nieren. Hypoproteinämie und Dysproteinämie sind nicht nur Folge, sondern auch Ursache der Nephrose.

### B. Pathogenese endogener degenerativer Nierenerkrankungen.

Endogene degenerative Nierenerkrankungen können ausgelöst werden durch kombinierte Eiweiß-Cholesterinstoffwechselstörungen als besondere Form der Lipoidnephrose. Eine große Gruppe kommt dadurch zum Ausbruch, daß ein endogen toxischer Eiweißzerfall statthat, der zum Teil die Nieren unmittelbar, zum Teil mittelbar über die Deformierung der Plasmaeiweißkörper trifft. Die Deformierung der Plasmaeiweißkörper nach Pneumokokkentoxin oder Syphilisgift bleibt vielfach auch bestehen, wenn die Ursachen beseitigt sind.

Bei den akuten degenerativen Nierenveränderungen endogener Ursache spielt mit die Hauptrolle der chloroprive Zustand. Für diesen Fall sind Weiterentwicklungen der degenerativen Nierenveränderungen bisher nicht beobachtet, freilich ist es möglich, durch massiven Chlorentzug stellenweise Verkalkungen der Parenchymzellen von Bestand auszulösen. Von der Leber her werden intensive bis zur Nekrose gehende degenerative Zellveränderungen zustande gebracht, die experimentell auch nach Absetzen der Darreichung körpereigener Leberpreßsäfte vielmonatliche Dauer besitzen; die gleiche Feststellung gilt interessanterweise für körpereigene Nierenpreßsäfte. Der Leberzellerfall kann aber auch zum Freiwerden von Aminosäuren führen; hier sind besonders nach *Newburgh* und *Marsh* Alanin, Leucin, Glycin, Phenylalanin und Glutaminsäure auch bei i.v.-Gaben ohne Einfluß auf die Nieren. Histidin, Cystin und Tryptophan schädigen bei Kaninchen wie Hunden die Nieren intensiv. Hauptstücke und Tubuli werden betroffen. Arginin und Asparaginsäure sind für die Kanincheniere giftig, während sie an der Hundeniere auch nach eigenen Beobachtungen keine wesentlichen Schäden setzen. Beim Säuger sind die Stoffe höhermolekularer Art, die bei Leberfunktionsstörungen nicht abgebaut werden, wie Dipeptide, Erepton und Pepton selbst, von erheblich schädigender Wirkung. In akuten Versuchen finden wir bei Hunden nach i.v.-Gaben auch kleiner Dosen ein Sistieren der Harnabscheidung und können feststellen, daß bei histologischer Kontrolle vornehmlich in den Hauptstückepithelien albuminöse Degeneration vorherrscht. Bei größeren Dosen sind Verquellungen auch in den Glomerulusepithelien nachzuweisen, während entzündliche Veränderungen am Nierenepithel nicht zustande kommen. Ganz anders hat es sich nach Untersuchungen von *Detering* sowie von *Watzade* bei Untersuchungen an isolierten Froschnieren ergeben, daß die für deren Funktion notwendigen Aminosäuren Glykokoll, Alanin, Lysin und Asparaginsäure im Gegensatz zu der Säugerniere durch Aminosäureamide, wie Dipeptide, Erepton und Pepton geradezu ersetzt werden können; auch die Froschniere bedarf des Vorhandenseins von Körpern mit einer Aminogruppe, durch andere als die genannten Substanzen sind die Aminosäuren nicht zu ersetzen. Beim Fehlen der oxydativen Desaminierung in der Leber bei Hepatopathien mancher Art oder in Abhängigkeit von ihrem Funktionszustand im Verlauf einer Erkrankung kommen nun auch die schädigend wirkenden Aminosäuren in ihrem Effekt auf die Nieren zur Geltung. Man wird diese Wirkung für die Funktionsstörungen der Niere bei Lebererkrankungen deshalb besonders beachten müssen, weil die als schädigend befundene Aminosäure auch morphologisch nachweisbare degenerative Veränderungen an den Nieren auslösen.

Von anderen endogenen Giften oder Störungen, die degenerative Nierenveränderungen zur Folge haben, sind die Funktionsstörungen der Schilddrüse, und zwar sowohl Hyperthyreose wie Athyreose zu nennen. Auch die Überfunktion und Unterfunktion der Hypophyse löst degenerative Nierenveränderungen aus. Freilich ist es nicht abzusehen, in welchem Grade sich bei der Hypophysenunterfunktion in einzelnen Fällen die Hypoproteinämie in ihrer Wirkung auf die Nieren mit geltend macht. Doch fanden wir in mehreren Krankenbeobachtungen von hypophysärer Magersucht normale Gesamtzahlen der Bluteiweiße sowie regelrechte Zusammensetzungen. Hier wird es also durchaus möglich sein, daß ein unmittelbarer Einfluß der Hypophyse auf die Niere besteht. Hierher wäre die Beobachtung von *Wilbur Dwight* zu rechnen, der bei Zerstörung der Hypophyse durch Tumor eine echte Lipoidnephrose gefunden hat. In bisherigen Versuchen an Ratten boten nach Hypophysektomie die Nieren nur in einigen Fällen degenerative Zeichen. Bei den Inkretdrüsen sind die korrelativen Beziehungen zu den Nieren bei den Parathyreoideae und der Nebennierenrinde nicht als unmittelbar zu bezeichnen, weil in einem Fall die Hyperkalcämie, im anderen die Hyperkaliämie und die Hypochlorämie sich geltend machen können. Die Gonaden scheinen keine wesentlichen unmittelbaren Zusammenhänge zur Nierentätigkeit und zur morphologischen Pathologie der Nieren zu besitzen. Entfernung der Testes oder der Ovarien läßt an Hunden das histologische Bild der Nieren unverändert. Freilich hat *Ratschow* am Menschen eine Mehrabscheidung von Flüssigkeit nach Testosteron gefunden.

Bei der inkretorischen Prüfung der Leber ist eine diuresefördernde Wirkung auf alle harnpflichtigen Stoffe festzustellen. Diese läßt sich durch passagere Abklemmung der Vena portae sowie durch passagere Ausschaltung der Leber nach der Methode von *Kotake* daran erkennen, daß sowohl Flüssigkeitsabscheidung wie Elimination harnpflichtiger Stoffe erheblich zurückgehen. Des weiteren üben handelsübliche Leberextrakte deutlich diuretisch Wirkungen aus, wobei es von Wichtigkeit ist, daß auch die Absolutkonzentrationen der harnpflichtigen Stoffe im Harne nach ihrer Darreichung eine deutliche Zunahme erfahren. Ein von Herrn Dozent Dr. *Schmidt-Thomé* (Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie, Berlin-Dahlem, Dir. Prof. *Butenandt*) freundlichst überlassener Leberextrakt hatte besonders intensive Zunahmen der Elimination seitens der Nieren zur Folge. Dieser Extrakt bewährte sich wohl besonders deshalb, weil er eiweißfrei hergestellt war. Für die Überlassung sei Herrn Dr. *Schmidt-Thomé* auch an dieser Stelle besonders gedankt. Verwendet man körpereigene Leberpressäfte, so findet man den diuretischen Effekt nur kurzfristig und recht bald durch die hepatogenen Eiweißsubstanzen, wobei auch die Fermentsysteme mitenthalten sind, gestört und überlagert, so daß das diuretisch wirkende Leberhormon wohl als niedermolekular anzusehen ist. Endlich kann durch passagere Leberüberblutung nach Anlegung einer porto-cavalen Anastomose nach Art einer vorübergehenden umgekehrten *Eckschen* Fistel die Harnabscheidung recht deutlich erhöht werden, wobei auch die Absolutkonzentrationen der harnpflichtigen Stoffe entsprechende Zunahmen erfahren. In einer Abbildung sei das Verhalten der Harnabscheidung zusammen mit einer Betrachtung der hämodynamischen Verhältnisse und der Atmung bei Abnahme der Durchblutung der Leber und passagerer Überblutung der Leber dargestellt. Hierbei sei erwähnt, daß die Drosselung der Vena Portae

auch die Größe der Atemexkursionen sehr erheblich herabsetzt (Abb. 7). Bemerkenswert ist weiter die Zunahme der Diurese entgegen der Drucksteigerung in der Cava bei vorübergehender *Eckscher* Fistel, die bis zu + 20 mm Hg betragen kann. Das Verhalten der Harnmengen sowie der NaCl- und N-Werte im Blut und Harn bei vorübergehender Drosselung der Vena portae über einen Zeitraum von 45 Minuten ist für die weiteren Darlegungen von besonderem Interesse (Abb. 6).

Wurde die Blutdruckhöhe in anderen Versuchen als intakt beobachtet und in solchen Versuchen die Nierendurchblutung gemessen, so führten Drosselungen der Arteria hepatica zu einer Mehrdurchblutung der Nieren, während Abklemmungen der Vena portae manchmal Steigerungen der Nierendurchblutung zur Folge hatten, jedoch bei vorkommendem unverändertem Verhalten die Nierendurchblutung auch deutlich herabsetzen konnten. Vorübergehende Ausschaltung der Leber bewirkte erhebliche Blutdruckschwankungen.

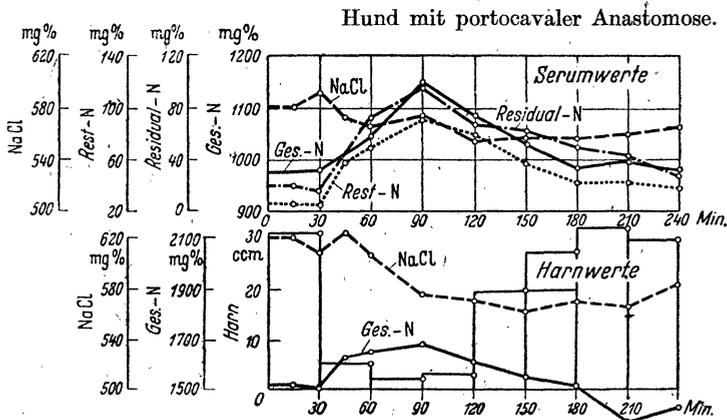


Abb. 6. Totale Drosselung der Vena portae über 45 Min. Durchschnittswerte an 10 Versuchen: NaCl, Gesamt-N, Rest-N, Residual-N im Serum. Ferner Harnmenge, NaCl und Gesamt-N im Harn.

Abklemmungen der leberzuführenden Gefäße änderten bei Drosselungsversuchen bis zu 5 Minuten an Hunden Blutzucker, Rest-N, Residual-N und Kochsalz im Serum nicht, ebenso zeigten die Stickstoff- und Kochsalzquoten im Harn unverändertes Verhalten. Wurde die Leber nicht total ausgeschaltet und lediglich eine Drosselung der Arteria und Vena portae auch nur über kurze Zeiträume bis zu 5 Minuten vorgenommen, so entstanden im Verfolg der ausgelösten Herabsetzungen der Harnausscheidungen deutliche degenerative Veränderungen vornehmlich an den Hauptstückepithelien. Da hierbei in so kurzen Zeiträumen Abnahmen der Blutharnstoffwerte und Steigerungen der Residual-N im Blut fehlten, muß der Effekt autolytisierten Lebereiweißes bzw. abgebauter Lebersubstanz im Vordergrund gestanden haben. Freilich ist es denkbar, daß der Mangel an diuretischem Leberstoff im Ablauf der Herabsetzung der Harnausscheidung durch Retention der harnpflichtigen Stoffe in den Nierenepithelien Schäden auslöst. Hieraus ergibt sich einmal die toxische Wirkung der retinierten harnpflichtigen Stoffe auf die Nierenepithelien, weiterhin aber die Feststellung, daß auch diese sezernierend wirken, worin Übereinstimmung mit den Darlegungen von *Volhard* bestehen. Der schädigende Einfluß hepatogener Stoffe wird für diese Versuche an Hunden des weiteren dadurch belegt, daß eine zu-

nehmende Neigung des Blutes auszuflocken festzustellen war und daß durch langfristige partielle Drosselungen der Leberdurchblutung die veranlaßten Einschwemmungen von durch Autolyse freigewordener Lebersubstanz ins Blut, schließlich eine Bluteindickung zur Folge haben. Die Wirkung der grenzflächen-schädigenden hepatogenen Stoffe läßt sich von den Versuchstieren auf gesunde Tiere übertragen, so daß auch an diesen Bluteindickung bei vorkommendem Abstrom von Kochsalz ins Gewebe zu beobachten ist.

Alle diese Versuche machen das Vorliegen von Lebererkrankungen auch mit nur geringem Freiwerden von leberautolytischen Substanzen ins Blut deutlich. Wir haben diese, wie bereits erwähnt, weiterhin dadurch nachgewiesen, daß wir an Hunden und Katzen körpereigene Leberpreßsäfte injizierten. Bei den kleinsten

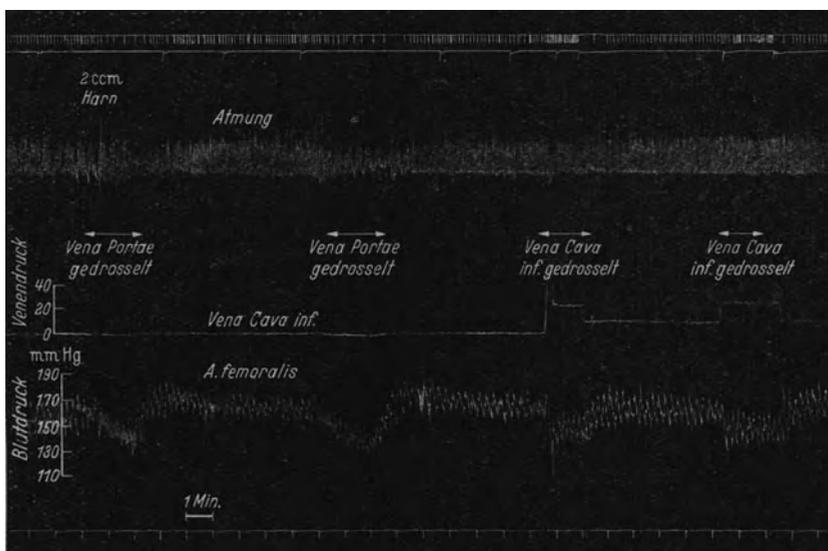


Abb. 7. Abnahme der Harnmenge bei 3minütlicher Abklemmung der Vena portae.

einmalig verabfolgten Gaben kam es zur albuminösen Degeneration der Nierenepithelien, welche nach den Versuchen an narkotisierten Tieren wie auch an nichtnarkotisierten Tieren mit Minderungen der Harnabscheidung vergesellschaftet war. Je nach den verabreichten Dosen konnten durch Steigerungen der Dosen frischer Leberpreßsäfte morphologisch hyalintropfige Degeneration neben degenerativer Verfettung und schließlich Nekrosen, vor allem in den Hauptstückepithelien, hervorgerufen werden. Die experimentellen degenerativen Schädigungen der Nierenepithelien ließen sich auch durch langfristige subtotale Drosselung der Leberdurchblutung nach vorheriger Anlegung einer *Eckschen* Fistel zustandebringen. Diese Versuchsanordnung führte mehr zu völliger Nekrotisierung der Nierenepithelien und entsprach also einem Effekt von Leberautolysaten, dessen Freiwerden mehr bei rasch fortschreitenden Zerfallsprozessen in der Leber im Verfolg der akuten oder subakuten Leberatrophie in der menschlichen Pathologie verwirklicht ist. Neuerlich gewonnene Leber- und Nierenpräparate von primär leberkranken Menschen zeigen jedoch, daß auch die atrophisierenden Vorgänge in der Leber den Zellzerfall und die degenerativen Ereignisse

nur geringen Ausmaßes zu sein brauchen, um trübe Schwellung und tropfige Entmischung an den Nierenepithelien zur Folge zu haben. Herabsetzungen der diuretischen Funktion der Niere sind dabei fast die Regel, so daß sich sekundär die Wirkung der Sekretverhaltung in den sezernierenden Zellen mit in Betracht ziehen läßt. Die Sekretverhaltung und die Abnahme der Diurese kommt jedoch bei Hepatopathien geringer Intensitätsgrade nicht durch Minderbildung der diuretischen Stoffe aus Leber zustande. Denn auch durch kleine Dosen körpereigenen Leberextraktes wird ein Sinken der Harnabscheidung hervorgerufen. Bei chronischem Bestehen der Lebererkrankung gliedert sich ihre Wirkung in wechselseitige Einflüsse mit Abweichungen im Spektrum der Plasmaeiweißkörper.

Schema.

Die Art der Beeinflussung der Niere durch die Lebererkrankung.

Primär: Hepatopathie

Hypoproteinämie, wahrscheinlich auch  
Dysproteinämie, für die Leber wieder  
nicht ohne Belang

Hypoproteinämie, dann Dysproteinämie,  
im höheren Grade: Freiwerdung von  
autolysiertem Lebereiweiß

Hypoproteinämische Dysproteinämische  
„Hepatogen toxische Nephrose“

Da auch das Absinken der Blutchlorwerte sich mit einmischt, werden die Verhältnisse schwerer zu überblicken, je länger die Lebererkrankung in der Klinik spielt. Zunächst ist jedoch die Abnahme der Chlorkonzentrationen im Harn rein renal und findet sich auch dann, wenn die Flüssigkeitsverhaltung nicht erheblich ist. Eine wesentliche Bedeutung für den weiteren Ablauf der degenerativen Nierenepithelveränderungen möchten wir jedoch der Retention der N-Substanzen zumessen. Denn Chromatschädigungen der Nierenepithelien sowie degenerative erhebliche Schäden in diesen Gebieten gehen bei Meer-schweinchen wie übrigens auch die Veränderungen nach Darreichung von Meer-schweinchennierenpreßsäften wesentlich rascher zurück, wenn die Tiere laufend mit 1 g pro kg Harnstoff oral behandelt werden. Nach Injektionsversuchen mit Polypeptiden an Hunden ist vor allem deren Einwirkung auf die Nieren von tropfiger Entmischung und bei großen Dosen von nekrotischen Vorgängen gefolgt. Die Abnahme der Ausscheidungsmöglichkeit der N-Substanzen auch nach körpereigenen Leber- und Nierenpreßsäften steht demnach außer Zweifel (Abb. 8).

Pathogenese und Verlauf aller degenerativer Nierenerkrankungen werden in jedem Fall durch die Sekretverhaltung ungünstig beeinflusst. Denn bei der Chromatnieren handelt es sich um einen Giftstoff, die hepatogene Nierenschädigung verdeutlicht den Ablauf bei einer endogenen degenerativen Nierenerkrankung. Der Einfluß von Zerfallstoffen und Fermentsystemen aus Leber auf die Nieren wird weiterhin dadurch verdeutlicht, daß auch Kranke mit blutchemisch negativem Coma hepaticum recht erhebliche Veränderungen an den Nieren aufweisen

können, wobei nicht selten vacuoläre Degeneration in den Hauptstückepithelien zusammen mit Flüssigkeitsretention besteht. Die Flüssigkeitsretention ist nach den guten Konzentrationswerten im Harn zu urteilen, wohl vorwiegend hepatogen bedingt, denn häufig handelt es sich hierbei um Lebererkrankungen, welche mit allgemeinem Hydrops verlaufen. Herabsetzungen der Gesamteiweißwerte bis zu 5 g% ist jedoch überwiegend vorhanden. Das Auftreten von Neutralfetten und an sich geringen Mengen Cholesterin in der Leber ist deshalb von Wichtigkeit, weil bei Lebererkrankungen Hypercholesterinämie fehlt. Man kann an eine Störung der Verarbeitung des Cholesterins oder an seine Herkunft aus den Membranen denken.

Der weitere Verlauf der Nierendegeneration infolge von Lebererkrankungen läßt sich dadurch tierexperimentell reproduzieren, daß die Tiere in größeren Zeitabständen nach einmaligen i.v.-Gaben von Leberextrakt untersucht werden. Im allgemeinen ist bis zu 8 Wochen nach stattgehabter i.v.-Darreichung von

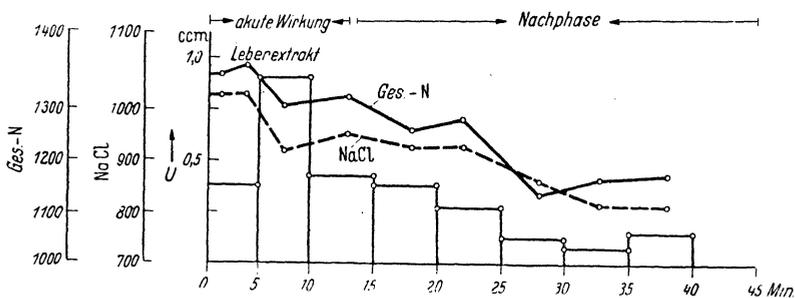


Abb. 8. Harndurchschnittswerte der N- und NaCl-Ausscheidung nach 5 ccm 20% organismuseigenem Leberextrakt i.v. nach 30 Versuchen an 20 Katzen.

2 ccm 40% körpereigenen Leberpreßsaftes an Hunden oder Katzen ein Rückgang der akuten Symptome, wobei auch Nekrosen bestanden haben, zu verzeichnen. Die jetzt vorliegenden geringen hyalintropfigen Zelleinlagerungen werden durch klein- bis mitteltropfige, vornehmlich basal gelegene Verfettungen ergänzt. Nach längeren Zeiträumen nehmen bis zu 12 Wochen nach den Leberextraktgaben, ohne daß eine neuere Beeinflussung erfolgt wäre, die degenerativen Epithelveränderungen bis zu groben hyalintropfigen Degenerationen zu, es finden sich Vakuolen und die Verfettungen tragen ebenfalls vornehmlich grobtropfigen Charakter.

In gleicher Weise steigen an Hunden mit umgekehrter *Eckscher* Fistel die Nierensymptome bis zu 80 Tagen nach Überleitung des Cava-inferior-Blutes in die Vena portae an, weil erst jetzt die Anastomosen von der Vena cava inferior zum Cava-superior-Stromgebiet weiteren Intensivierungen der Leberveränderungen Einhalt gebieten.

An Hunden mit *Eckscher* Fistel gehen die degenerativen, vornehmlich hyalintropfigen Veränderungen an den Nierenepithelien schon von 40 Tagen nach Anastomose zwischen Vena portae und Vena cava inferior zurück. Die degenerativen Veränderungen an den Nieren sind im ganzen in Zunahme begriffen, solange Integrität und Zunahme der Freiwerdung von hepatogenen Stoffen besteht. Bei Tieren mit *Eckscher* Fistel sind die Veränderungen an den Nieren

im allgemeinen nicht so intensiv, daß die Niere selbst als Schrittmacher des weiteren Krankheitsverlaufes eintritt.

Die i.v.-Gaben von körpereigenen Nierenextrakten, die ebenfalls in einer Dosis von 2 ccm 40% Preßsäfte für diese Versuche gewählt wurden, lassen bei einmaliger Darreichung bis zu 30 Tagen danach intensive vacuolär degenerative Prozesse feststellen, wobei starke großtropfige Verfettungen hinzutreten.

Der Vergleich der Bilder, die nach 20 und 30 Tagen resultierten, läßt den Ablauf der Nierenveränderungen deutlich erkennen und führt zu dem Schluß, daß die Niere sehr wohl selbst eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Parenchymdegenerationen spielen kann. Die Veränderungen gehen nach einem Zeitraum von 10—12 Monaten nach der Nierenpreßsaftgabe schließlich zurück und sind im Verlauf der Beobachtungen mit einem erheblichen Absinken der Plasmaeiweißkörper vergesellschaftet, während Steigerungen der Blutcholesterinwerte bisher nicht eindeutig auszulösen waren und die Verfettungen der Nieren vornehmlich den Charakter von Neutralfett und nur selten von Cholesterin darboten.

Die Gangarten der Nierenveränderungen bei Hypoproteinämie sind eindeutig durch die Versuche von *Whipple*, *Barker* und *Kirk* sowie von *Doenecke* experimentell dargelegt worden. Die degenerativen Zellverfettungen können schließlich zu einer sekundären Atrophie der Zellen und zu einer Verödung der Hauptstücke sowie der *Henleschen* Schleifen führen. Auch klinische Beobachtungen lassen die Atrophie deutlich hervortreten, wenn die Hypoproteinämie sehr lange Zeiten bis zu über einem Jahr angedauert hat.

Bei der Pathogenese endogener degenerativer Nierenerkrankungen spielen nun mehrere Vorgänge ineinander. Die Auslösung der Hypoproteinämie durch körpereigene Leber- und Nierensubstanzen ist hierfür bereits von Belang, zumal andere Organpreßsäfte keine Senkungen der Plasmaeiweißwerte nach sich ziehen. Die hypoproteinämische Nierenschädigung wird die weiteren toxisch begonnenen Epitheldegenerationen an den Nieren intensivieren, die Sekretverhaltung wird ihr Vorschub leisten. Hypercholesterinämie ist weder für die Pathogenese noch für den Ablauf der degenerativen Nierenveränderungen von Belang, wie wir gerade aus unseren klinischen und experimentellen Beobachtungen über endogene degenerative Nierenerkrankungen folgern dürfen.

### C. Fortschreiten degenerativer Nierenerkrankungen.

Nach der langen Dauer der endogen degenerativen Nierenerkrankungen nach einmaliger schädigender Wirkung muß es plausibel erscheinen, daß auch akute Degenerationen an den Epithelien fließend in chronische Veränderungen übergehen können. Dies würde dann am einfachsten erklärlich sein, wenn, wie *Bell* es tut, die Erkrankung des Glomerulus und die Durchlässigkeitssteigerung in nur diesen Bezirken der weiteren Entwicklung der Parenchymdegeneration und der Entstehung der Veränderungen an den Nierenepithelzellen überhaupt als übergeordnet erachtet. Nicht für solche Vermutungen sprechen würde die Seltenheit und Geringfügigkeit der Parenchymzellveränderungen bei jahrzehntelanger Stauungsalbuminurie; denn wohl vornehmlich die Albuminurie müßte es sein, welche die Veränderungen an den übrigen Epithelapparaten der Nieren

hervorrufft. Sie sind in keiner Weise auch nur annähernd von der Intensität wie die „bestimmt charakterisierten Nephrosen“ von *Fahr*. Es wird sicher in Erwägung zu ziehen sein, daß eine bloße chronische Einwirkung von Pneumokokken- und Streptokokkengiften die Permeabilität auch in der Niere und hier im ganzen Organ erhöht. Auch die glomerulär bedingte Eiweißausscheidung mag nicht gleichgültig sein.

Nicht erklärt würde durch die Interpretation degenerativer Nierenerkrankungen vornehmlich vom Glomerulus her die Zunahme der degenerativen Zellveränderungen und die Verdichtung der Verfettungsvorgänge zur Zellbasis hin. Es muß also als viel wahrscheinlicher gelten, daß die nicht seltenen degenerativen Veränderungen am Glomerulusepithel parallel zu denen an den Zellen der Hauptstücke und *Henleschen* Schleifen entstehen. Da nun die letzteren meist überwiegen und manchmal ausschließlich vorhanden sind, erscheint es notwendig, die degenerativen Erkrankungen an den Tubulusepithelzellen als Sonderform abzugrenzen, wie es besonders durch *Fahr*, *Randerath*, *Hückel*, aber auch durch *Bell* selbst geschehen ist. Man kann weiter für das Fortschreiten der degenerativen Nierenerkrankungen nicht übersehen, daß bei echten Lipoidnephrosen die Zelldegenerationen der Hauptstücke einzig und allein vorhanden sein können und daß hier die degenerativen Zeichen an den Glomerulusepithelien anscheinend erst sekundär zustande kommen. Wir haben darüber hinaus den Eindruck, daß degenerative Veränderungen an den Glomeruli bei Lipoidnephrose sich vornehmlich dann finden, wenn ätiologisch Pneumo-Streptokokken verantwortlich gemacht werden müssen. Diese Überlegungen lassen die Lipoidnephrose, die nach bisherigen Daten der Literatur, wie erwähnt, bis zu 17 Jahren gehen kann, von entzündlichen Nierenerkrankungen im allgemeinen abgrenzen.

Bei den degenerativen Nierenerkrankungen sind weiterhin Überlegungen am Platze, in welchem Maße akute Epitheldegenerationen in chronische Formen übergehen können, und ob es vorkommt, daß sich aus einfachen degenerativen Nierenerkrankungen bestimmt charakterisierte Erkrankungen der Nieren auf degenerativer Basis entwickeln. Ohne weiteres ist es nicht möglich ein solches Fortschreiten an Vergiftungen der Nieren mit Schwermetallsalzen vor Augen zu führen. Die Betrachtung der Nierenveränderungen nach körpereigenen Leber- und Nierenpreßsäften läßt zumindest einen Übergang der verschiedenen Intensitätsgrade der einfachen Epitheldegenerationen ineinander beobachten. Besteht hyalintropfige und vacuoläre Degeneration, so kommen aber nach unseren Feststellungen auch schon geringe Mengen von Cholesterin und doppelbrechenden Fetten in den Zellen zum Nachweis. Hier scheinen also zumindest Hinweise dafür vorhanden, daß die „einfachen Nephrosen“ *Fahrs* in bestimmt charakterisierte Nephrosen im morphologischen Sinne übergehen können. Die gleichen Feststellungen lassen sich durch langfristige Injektionen mit Pneumokokkentoxin machen, wobei wir die Versuchsanordnung von *Blackmann* zugrunde gelegt haben. Freilich waren auch hier die nachweisbaren Cholesterinmengen recht gering und die resultierenden Bilder glichen somit nicht völlig den Befunden bei der menschlichen Lipoidnephrose. All solche Fragestellungen gehen bis zu dem Punkt, an welchem man sich überlegen muß, ob z. B. die „Lipoidnephrose“ des Menschen vom ersten Tag an an den Nieren histologisch das Bild der Lipoidnephrose zeigt. Für chronische Gaben von Pneumokokkentoxin ist dies keines-

wegs der Fall. Aber wir sehen im Tierversuch Unterschiede gegenüber der menschlichen Pathologie und müssen letzterer daher eine Sonderstellung einräumen. Der ganze Fragenkomplex wird dadurch erschwert, daß bei der „Lipoidnephrose“ wohl nicht alle Vorgänge im Organismus auf dem Umweg über die Nieren zustande kommen.

Degenerative Leberverfettungen sind nicht selten vorhanden, Lipoproteine im Blut können relativ vermehrt sein, es besteht Hypoproteinämie, es bestehen Durchlässigkeitssteigerungen der Grenzmembranen, die nicht nur von den Nieren abhängen. Die Beeinflussung der Peripherie durch die chronischen Infekte läßt Eiweiß-Cholesterinstoffwechselstörung und Nierenerkrankung gerade bei der Lipoidnephrose in Wechselwirkung treten. Wie stark der Einfluß der Stoffwechselstörungen ist, darf daraus abgeleitet werden, daß diese allein eine Lipoidnephrose auslösen können. Von Wichtigkeit ist die Feststellung, daß beim morphologischen Bild der Lipoidnephrose nekrotisierende Prozesse entweder fehlen oder eine Seltenheit darstellen.

Das Fortschreiten der degenerativen Nierenerkrankungen in Abhängigkeit von den Plasmaeiweißkörpern würde nun auch Übergänge von „Lipoidnephrose“ in „Amyloidnephrose“ und „Glomerulonephrose“ gestatten, sofern die degenerativen Nierenveränderungen einem einheitlichen Mechanismus gehorchen. Die Abgrenzungen sind aber nach den morphologischen Bildern so scharf möglich, daß zweifellos abweichende Wege der Krankheit vermutet werden müssen. Die Einwirkung bestimmter Stoffe auf die Nieren vom Blutwege her ist in keinem Fall zu übersehen. Das Amyloid stellt eine besondere Gruppe von Eiweißsubstanzen dar, die vornehmliche Affinität zu Grundhäutchen und Interstitien der Glomeruli besitzen. Die Paraproteine beim Plasmocytom beeinflussen diese Region wie die der Hauptstücke in gleicher Intensität, so daß in den Hauptstücken hyalintropfige Entmischung vorherrscht und manchmal ähnliche Bilder entstehen, wie wir sie in diesen Bezirken bei „Lipoidnephrose“ sehen.

Die „Glomerulonephrose“ ist manchmal ein früheres Stadium in den überwiegenden Beobachtungen, jedoch wohl ein späteres Stadium z. B. der Beeinflussung der Nieren durch Paraproteine beim Plasmocytom. Alle diese Befunde deuten darauf hin, daß die degenerativen Veränderungen der Hauptstückepithelien auch ohne vorgeschaltete Glomeruluserkrankung bestehen können. In welchem Umfange dies der Fall ist, möchten wir besonders dadurch verdeutlichen, daß gerade körpereigene Leber- und Nierenpreßsäfte ohne die Notwendigkeit der Albuminurie isolierte Degenerationen in Hauptstückepithelien und in denen der *Henleschen* Schleifen hervorrufen können (Abb. 9). Das Fortbestehen und das Fortschreiten läßt manchmal ein sekundäres Befallenwerden der Glomerulusepithelien erkennen, jedoch kann dieses in manchen Fällen durchaus fehlen.

Das Fortschreiten der Lipoidnephrose möchten wir in gewissem Umfang mit der erheblichen lipoidigen Verfettung der Leber in Zusammenhang bringen, wobei meist das Befallensein der Milz auch recht deutlich ist. Sieht man von der klinisch vielleicht häufigeren Form der „Lipoidnephrose“ durch Pneumokokkengift ab, so sind die ebenfalls nicht seltenen Bilder der „Lipoidnephrose“ mit nachweisbarer Lebervergrößerung in der Klinik Hinweise darauf, daß es sich hier wohl größtenteils um primäre Lipoid-Eiweißstoffwechselstörungen handelt. Wir besitzen selbst zwei Beobachtungen, bei denen freilich inzwischen eine

Besserung eingetreten ist, in welchen bei Cholesterinwerten von über 1000 mg% und erheblicher Lipidurie eine Lebervergrößerung bestand und eine überstürzte Ausscheidung von Kongorot durch den Harn nachweisbar war. Wegen der Hypoproteinämie sind orale Belastungen mit Fructose, Galaktose sowie auch mit Eiweiß in diesen Zellen für die Leberfunktion deshalb nicht entscheidend, weil nach kolloidosmotischen Gesetzen die enterale Resorption hier als vermindert gelten darf.

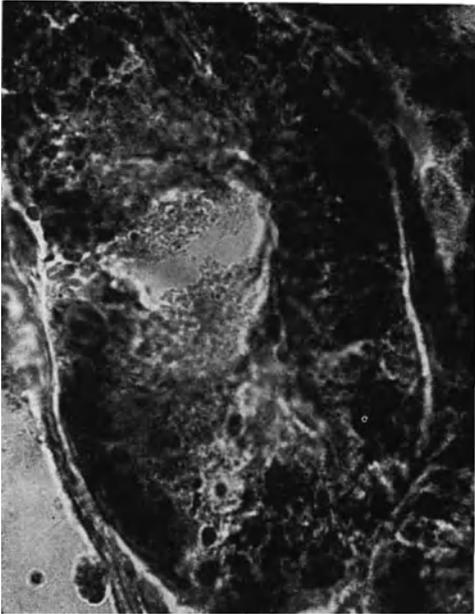


Abb. 9 a.

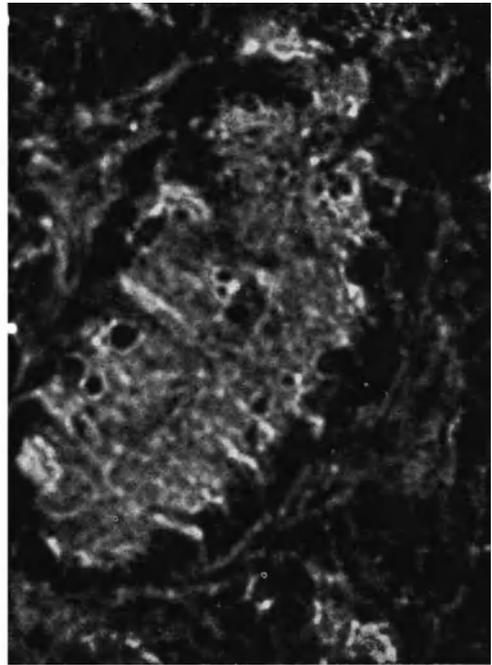


Abb. 9 b.

Abb. 9. Hyalintropfige Degeneration neben Epitheldesquamation an den Hauptstücken von Hundenieren, 8 Monate nach Darreichung von 20 ccm 20% Nierenextraktes (a), 20 ccm 20% Leberextraktes (b). Die Dosen verstehen sich auf 10 kg Hund. Deutliche basale Verfettung.

Experimentell sind solche Formen von „Lipoidnephrosen“ von *Krylow* an Fröschen reproduziert worden, welche durch 3—12 Monate mit Lipoidreichen Eiweißgemischen gefüttert wurden. An den Nieren fanden sich neben geringen degenerativen aber auch manchmal leicht entzündliche Veränderungen an den Glomerulusepithelien, jedoch sind die degenerativen Zeichen fast ausschließlich und es überwiegen die degenerativen Zellveränderungen an den Tubuli. Da sie auch an den offenen Nephronen in gleicher Weise sich entwickeln, ist hier ihre Entstehung auf dem Blutweg erwiesen. Die Wirkung der Lipoidfütterung an Fröschen ist von *Fahr* 1938 entsprechend der Versuchsanordnung von *Krylow* ebenfalls untersucht worden und auch von ihm wurden eindeutige degenerative Veränderungen der Tubuluszellen nachgewiesen. Wie der Wirkungsmechanismus einer Eiweißfütterung ist, darf offengelassen werden. Jedoch gehört auch die Möglichkeit durch Eiweißfütterung an Mäusen Amyloid hervorzurufen zu der Bedeutung der Wechselwirkung zwischen Bluteiweißen und Nieren, wie die Untersuchungen von *Kuzcinski* an Mäusen gezeigt haben.

Die klinischen peripheren Symptome beim Fortschreiten der degenerativen Nierenerkrankungen sind bemerkenswerterweise beim Beginn der „Lipoidnephrose“ ohne nachweisbare Zeichen für eine Erkrankung der Nieren charakteristisch wegweisend. Gleich ob Lues, chronische Pneumokokkenerkrankung oder primäre Stoffwechselveränderungen die Grundlage bilden: die Diagnose wird häufig erst im Ödemstadium oder beim zufälligen Nachweis von Eiweiß im Harn gestellt. Der Übergang in Zeiträume mit erheblichen Ödemen zeigt durchaus nicht die Unheilbarkeit an. Dagegen sind „Glomerulonephrosen“ und vor allem „Amyloidnephrosen“ meist als wesentlich ungünstiger zu beurteilen, wenn sich ein schwerer Ödemzustand entwickelt hat. Während das Fortschreiten der „Lipoidnephrose“, soweit es sich um eine Intensivierung des renalen Prozesses handelt, durch den Harnbefund nur angedeutet, bestimmter aber durch die möglichen Verzögerungen der Ausscheidung von Jod und Milchzucker zu erkennen ist, bedarf es solcher Maßnahmen für die Definition des Fortschreitens der Nierenerkrankung beim Amyloid oder auch bei der „Glomerulonephrose“ aus anderen Ursachen nicht. Hier wird die Konzentration meist ebenfalls relativ gut erhalten, doch leidet die Flüssigkeitsausscheidung auch aus renalen Gründen Not, während die Konzentrationswirkung der Nieren noch relativ gut sein kann. Solche Beobachtungen weisen besonders auf die wassersezernierende Tätigkeit der Glomerulusapparate hin.

Die degenerativen Nierenerkrankungen können in jedem Stadium zur Ausheilung gelangen und dies läßt eine Trennung gegenüber den entzündlichen Nierenerkrankungen notwendig erscheinen. Zwar gehen die akuten degenerativen Nierenveränderungen wohl nur in selteneren Fällen in chronische Affektionen über, doch ist gerade bei den akuten Degenerationen der Nierenepthelien die besonders gute Reversibilität der Erkrankung bemerkenswert. Je mehr sich aus akuten Parenchymdegenerationen der Nieren chronische Erkrankungen entwickeln, um so mehr treten parallel oder auch nephrogen veranlaßt Hypoproteinämie und Dysproteinämie mit in Erscheinung, wobei wir unter Dysproteinämie ausdrücklich auch die Beimengung und den Einfluß autolyseierter Organsubstanzen verstehen wollen. In vielen Fällen hängt das Schicksal der degenerativen Nierenerkrankung mit den ursächlichen Vorgängen eng zusammen, aber das Fortschreiten der Erkrankung ist nicht nur dadurch definierbar, ob Pilzgifte, Schwermetallsalze, bakterielle Giftstoffe oder Stoffwechselgifte ursächlich vorhanden sind. Das Fortschreiten der degenerativen Nierenerkrankung hängt vielmehr in hohem Maße auch von den Wechselwirkungen mit der Peripherie ab, als deren Test man vorläufig in der Klinik noch das Spektrum der Plasma-eiweißkörper ansieht. Ehe die peripheren Symptome bei den degenerativen Nierenerkrankungen besprochen werden, ist es zweckmäßig, eine ätiologische Übersicht über die verschiedenen degenerativen Nierenaffektionen zu geben.

Tabelle 6. Pathogenese des „nephrotischen Formenkreises“.

**Erkrankung:** I. Akute Nephrose.

**Ursachen:** Alle Infekte chloropriver Zustand.

**Erkrankung:** II. Chronische Nephrose. 1. Primäre Nephrose: Klinisches Vollbild sog. „Lipoidnephrose“.

**Ursachen:** Kombinierte Eiweiß-Cholesterin-Fettstoffwechselstörung. Lues (*Munk*), Chronische Pneumokokkeninfektion. Malaria? Sicher wohl auch andere Infektionskrankheiten.

**Erkrankung:** 2. Endogene, nicht primär, zum Teil toxisch bedingte Nephrose.

**Ursachen:** Dysproteinämie, ausgelöst durch: 1. Endokrine Störungen: Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere? Parathyreoidea? 2. Hepatose. 3. Endogen toxischer oder infektiös bedingter Eiweiszersetzung: Amyloid, Lues, Hodgkin, Tb, chronische Pneumokokkeninfektion, größere Giftintensität als bei Lipoidnephrose, chronische Streptokokkeninfektionen, chronische Polyarthrit. 4. Chloropriver Zustand. 5. Dyskrasie bei Unterfunktion der Stätten der Plasmaeiweißkörperbildung: Hypoproteinämische Nephrose, Nephrose bei hypoproteinämischer Sprue und bei chronischer Gaströenteritis. 6. Paraproteinämie bei Myelomen, Plasmocytom. 7. Heptorenales Syndrom (nur selten nephrotisches Bild), dabei wichtig: Effekt toxischer Polypeptide und Aminosäuren. 8. Glomerulonephrose.

**Erkrankung:** 3. Exogene Nephrose.

**Ursachen:** 1. Diphtherie. 2. Pneumokokken (große massive Giftmengen). 3. Typhus. 4. Pilzgifte. 5. Phosphor. 6. Phenolderivate. 7. Cholera. 8. Malaria.

**Erkrankung:** 4. Pseudonephrose.

**Ursachen:** 1. Chronische Glomerulonephritis. 2. Seröse Nephritis.

**Teste für Dysproteinämie.** 1. Resorptionsmangel. 2. Minderung der Transportfunktion der Plasmaeiweißkörper (*Bennhold*). 3. Keine Antikörperbildung gegen das Albumin und Globulin der Nephrose. 4. Nachweis von Myxproteiden (*Achari*). 5. Organschädigungen sekundärer Art.

### III. Die Albuminurie, die Lipoidurie und die peripheren Symptome.

#### A. Die Albuminurie und die Lipoidurie.

Für das Zustandekommen von Eiweißausscheidungen im Harn bei degenerativen Nierenerkrankungen sind die Untersuchungen von *Bayliss*, *Kerridge* und *Russel* maßgebend. Sie fanden, daß bei Durchströmungen isolierter Nieren Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht unter 70000 von den Nieren ausgeschieden werden. Dies Verhalten zeigten Substanzen wie Gelatine, Paraproteine von Plasmocytom-Kranken sowie Eieralbumin. Demgegenüber wurden Casein, Edestin und vor allem Serumeiweißkörper von gesunden Nieren zurückgehalten. Die Ausscheidung der niedermolekularen Eiweiße Insulin und Eieralbumin durch die Nieren nichtnarkotisierter Tiere wurden weiterhin von *Bott* und *Richards* gefunden. Die im Harn auftretenden Eiweißstoffe stellen nun nach den Versuchsergebnissen von *Andras Koranyi* Substanzen dar, welche vornehmlich durch die Nieren hindurchgetreten sind. Wurden an Tiere artfremde Eiweiße intravenös verabfolgt, so konnten diese durch Präzipitation im Harn nachgewiesen werden. Dies ließ sich z. B. für Hühnereiweiße und Menschenserum zeigen, das an Kaninchen verabfolgt wurde. Zusammen mit *Hamori* hat *Koranyi* durch Chromatschädigung der Niere nachweisen können, daß durch ungeschädigte Nieren hochmolekulare Eiweiße nichtkörpereigener Art nur in den ersten Stunden nach der Injektion durchgelassen werden. Bei vorheriger Chromatschädigung kamen jedoch Eiweißkörper auch von großem Molekulargewicht zur Ausscheidung. Aus den Untersuchungen von *Koranyi* ergibt sich, daß die kranke Niere zwar das aus kleinen Molekülen bestehende Albumin leichter durchläßt als das aus großen Molekülen bestehende Globulin und Fibrinogen; denn auch die chromatschädigte Niere läßt Eiweißkörper von großem Molekulargewicht schwerer

durch als solche von kleinem Molekulargewicht. Bei gesunden Nieren dagegen kommt es nur dann zur Albuminurie, wenn die Moleküle der dargebotenen Eiweiße kleiner sind als diejenigen des Serumalbumins, wenn also ihr Molekulargewicht nicht größer ist als 70000.

Daß auch die bei degenerativen Nierenerkrankungen im Harn auftretenden Substanzen bei Albuminurie vornehmlich Serumeiweiße darstellen, ergibt sich aus den eingehenden Analysen von *K. Lang*, welcher in den ausgeschiedenen Eiweißen die gleiche Zusammensetzung an Aminosäurebausteinen fand, wie bei der Aufarbeitung der Serumeiweiße. Freilich überwiegen entsprechend der Molekülgröße bei der Eiweißausscheidung die Albumine, wie vor allem *Lichtwitz* bei der Prüfung des Albumin- und Globulinquotienten der im Harn ausgeschiedenen Eiweiße fand. Auch geringe Mengen von Niereneiweiß dürften mit in den Harn übertreten, denn Versuche von *Andras Koranyi* an Nieren, welche mit *Ringer*-Lösung durchströmt wurden, haben ergeben, daß erhebliche lange Zeit anhaltende Eiweißausscheidungen bei der Harnuntersuchung nachweisbar wurden, wenn die Tiere zu Lebzeiten mit Uran oder Kaliumbichromat vergiftet waren. Jedoch dürfte bei allen Eiweißausscheidungen auch bei degenerativen Nierenerkrankungen die Herkunft der Harneiweiße den Serumeiweißen zuzurechnen sein, da sowohl die Ausscheidung des Albumins wie die geringere des Globulins mit den Änderungen der „Creatinin clearance“ parallel verläuft. *Volhard* hat für die Art der Eiweißausscheidungen seitens der Nieren sowohl die passive Transudation und Filtration durch die Glomeruli, wie die aktive Sekretion durch die Tubulusepithelzellen erwähnt.

Daß für jede Eiweißausscheidung durch die Nieren eine Schädigung Voraussetzung ist, ergibt sich aus den eindeutigen Versuchungen von *Brull*: bei Einschaltung des Blutes eines nierenkranken Hundes in das eines gesunden Tieres blieb im akuten Versuch der Harn eiweißfrei; wurde das Blut eines gesunden Hundes in den Kreislauf eines nierenkranken Tieres gebracht, so blieb die Eiweißausscheidung durch die Nieren unverändert. Die Eiweißausscheidung muß also letzten Endes in den Nieren selbst eine Ursache haben und zu der dort bestehenden Schädigung in Beziehung stehen. Doch fanden wir bei Darreichung von Nephrose-Eiweiß an gesunde Menschen Albuminurie auslösbar.

Wesentlich ist die Betrachtung des Ortes der Eiweißausscheidung. Denn würde sie nur rein glomerulär erfolgen, so müßte man zumindest bei jedem Fall degenerativer Nierenerkrankungen eine Miterkrankung der Glomeruluscapillaren annehmen. Obwohl dies sehr wohl in Betracht zu ziehen ist, scheint jedoch *Bell* damit besondere Formen von degenerativen Nierenerkrankungen beobachtet zu haben, bei denen die Glomerulusaffektion, und zwar die des Glomerulusepithels sehr intensiv ist. Die glomeruläre Albuminurie spielt auch sicher eine bedeutsame Rolle bei den entzündlichen Nierenerkrankungen und hier insbesondere bei den chronischen Nephritiden. Störungen der Glomerulusfunktion bei degenerativen Nierenerkrankungen sind besonders von *Randerath* studiert worden. Wir möchten uns der seinerzeit von *Volhard* 1931 gegebenen Darstellung anschließen, nach welcher neben anderen Stoffen auch das Harneiweiß sowohl in den Glomeruli wie in den Tubuli abgeschieden werden kann.

Die Frage der Albuminurie ist, lokalistisch gesehen, eng verknüpft mit der Überlegung, ob auch die Tubuli zu sezernieren vermögen. Für eine aktive

Sekretion in den Tubuli überhaupt kann die Abhängigkeit des sekretorischen Effektes von der Kochsalzkonzentration von der Einwirkung von Hormonen wie auch von der Wirkung von dem diuretischen Stoff aus Leber von der O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes und schließlich von der Sekretion gegen bestimmte Ureterendrucke sprechen. Weiter hat bereits *Lindemann* festgestellt, daß bei der Tötung eines Versuchstieres die Harnabscheidung nicht sistiert. Wir haben in recht zahlreichen Untersuchungen die gleiche Beobachtung machen können: bei Tötung des Versuchstieres mit Chloroform geht nach Herzstillstand und nach dem Sistieren der Atmung die Harnabscheidung bis zu 6 Minuten weiter. Es muß also eine aktive Sekretion seitens der Nieren vorliegen. Auch *Höber* hat in Untersuchungen an Fröschen eine aktive Sekretion von Farbstoffen seitens der Tubuli angenommen, da diese bei Injektion von der Vena portae renalis aus in die Kanälchenlumina gelangen. Versuche mit Erstickung und reversibler Narkose sprachen ihm für die aktive Abscheidung. Aktiv abgeschieden wurden nach den Beobachtungen von *Liang* Farbstoffe wie Orange R und Tropäolin, welche gute Lipoidlöslichkeit besitzen, während lipoidunlösliche Farbstoffe nicht ausgeschieden wurden. Die sekretorische Funktion der Kanälchenepithelien ergab sich des weiteren aus den Untersuchungen von *Marshall* und *Crane*, welche genau wie *Höber* zunächst Harnstoffspeicherung feststellten, welcher eine Sekretion folgt. *Volhard* hat die Möglichkeiten der aktiven Sekretion von seiten der Nieren dahingehend zusammengefaßt, daß sowohl Glomeruli wie Tubuli bei der Ausscheidung aller harnfähigen Stoffe eine Rolle spielen, daß aber die Speicherung und Konzentration den Tubuli obliegt. Es mag zweckmäßig sein, hier die Theorie von *Pütter* zu erwähnen, welcher den Glomerulus als Wasserdrüse bezeichnet, die Hauptstücke als Stickstoffdrüse und die dicken Teile der *Henleschen* Schleife als Salzdrüse ansieht. Dementsprechend dürfte unter Anerkennung auch weitgehender Rückresorption und Eindickung vieler Harnbestandteile in den Tubuli, wie sie *Cushny* in zahlreichen Untersuchungen bewiesen hat, vom pathophysiologischen und klinischen Standpunkt aus die Zusammenstellung von *Volhard* in Vorgängen bei der Nierensekretion des Menschen am besten entsprechen, die vor allem auch die Abscheidung des hochkonzentrierten Harns bei der Glomerulusinsuffizienz und die Sekretion eines dünnen Harns bei der Insuffizienz der Tubuli berücksichtigt. So führt *Volhard* aus, daß die Glomeruli und Tubuli dieselben gelösten Substanzen aber in verschiedener Konzentration ausscheiden, „die Sonderleistung der Kanälchen ist die Konzentration, diejenige der Glomeruli die Verdünnung; auch ohne Steigerung der Durchblutung erfolgt die Konzentration in dem kubischen Epithel der Kanälchen. Hierfür ist eine Sondereinrichtung in dem Protoplasmareichtum des Epithels gegeben. Verdünnung weit unter dem onkotischen Druck des Blutes erfordert rasche und reichliche Absonderung großer Mengen reinen Wassers und kann nicht ohne entsprechende Steigerung der Blutstromgeschwindigkeit zustande kommen. „Hierfür ist eine Sondereinrichtung in der Eigenart der Anordnung und Einstülpung des Capillarbuquets und die zarte Membran des Glomerulus gegeben.“ Wenn aber auch die Tubuluszellen sezernieren können, so muß es möglich erscheinen, daß hier ebenfalls Eiweißausscheidung zustande kommen kann. Dies dürfte zumindest für die Fälle von Lipoidnephrose gelten, bei denen eine morphologische Veränderung der Glomeruli vollkommen fehlt, es wird darüber hinaus für alle

Zustände zutreffend sein, bei den ausschließliche Schädigungen der Nierenepithelzellen statthaben<sup>1</sup>.

Eine wie große Rolle daneben die Eiweißausscheidung in den Glomeruli besitzt, dürfte sich zunächst daraus ergeben, daß *Andras Koranyi* an isolierten Nieren bei Durchströmung mit Kochsalzlösungen von 39—40° zunächst kein Eiweiß im Harn fand; bei Zusatz auch von körpereigenem; allerdings verdünntem Blutserum zur Durchströmungsflüssigkeit kam es zur Eiweißausscheidung in den Harn. Wir möchten es hierbei für möglich halten, daß aber außer der Beeinflussung der Nieren sich auch Änderungen kolloidchemischer Art an den durchströmenden Serumeiweißkörpern vollzogen haben.

Eine weitere wichtige Frage beim Übertritt von Eiweiß in den Harn ist darin zu erblicken, ob die ausgeschiedenen Eiweißkörper gespeichert werden oder auch schädigend wirken könnten. Bei der Verwendung von artfremdem Eiweiß haben *Gerard* und *Cordier* an Salamandernieren durch Injektion von Hühnereiweiß sowie von menschlichem Serum resorptive Vorgänge in den offenen Nephronen gefunden, nachdem sie die genannten Eiweißkörper in die Bauchhöhle injiziert hatten. Die Folgen der Eiweißspeicherung konnten bis zur Auslösung von hyalintropfiger Degeneration in dieser Versuchsanordnung gehen. Unter *Randerath* wurde weiter von *Hein* festgestellt, daß hochmolekulare Eiweißkörper lediglich in den offenen Nephronen, niedermolekulare Eiweißkörper aber sowohl in offenen wie geschlossenen Nephronen zur Speicherung gelangen. Dem entsprechen die Untersuchungsergebnisse von *Lambert*. Etwas schwierig zu deuten ist die Tatsache, daß *Havemann* das Auftreten von hyalinen Tropfen nicht feststellen konnte, wenn arteigenes Serum verwandt wurde, während es bei der Verwendung von artfremdem Serum zustande kommt. Hiernach erschiene die Vermutung berechtigt, daß bei einer Eiweißausscheidung eine resorptive Schädigung der Tubuluszellen an eine von der Norm abweichende Zusammensetzung der Eiweiße geknüpft ist. Soweit man aus morphologischen Feststellungen schließen darf, herrschen jedoch bei reinen tubulär angeordneten degenerativen Veränderungen die Eiweißausscheidungen in diesem Gebiet vor, sofern sie sich nicht ausschließlich hier abspielen. Sind bei den degenerativen Nierenerkrankungen Glomeruli und Tubuli befallen, so kommt, auch von den Glomeruli her Eiweiß in den Harn und die Mengen sind entsprechend der größeren Ausdehnung der durchlässig gewordenen geschädigten Zelle größer. Prinzipiell wichtig ist die Frage, ob alle degenerativen Veränderungen der Tubulusepithelzellen durch Resorption entstehen, sofern es sich um degenerative Veränderungen unter dem Einfluß von eiweißähnlichen Substanzen handelt. Obwohl nur Modellversuche, können hier die Beeinflussungen durch körpereigene Leber- und Nierenpreßsäfte genannt werden. Kleine Dosen wirkten lediglich diuresemindernd und veranlaßten

<sup>1</sup> Die sekretorische Funktion der Tubuli ist neuerdings in sehr schönen Versuchen eindeutig von *Kuschinsky* bewiesen worden. Er trennt übrigens in klarer Übersicht die Diuretica in zwei Gruppen:

1. In solche, welche nicht durch Vermehrung der Sekretion wirken, d. h. durch Atropin nicht gehemmt werden können. Zu dieser Gruppe gehört Salyrgan.

2. In solche, die durch Atropin gehemmt werden; zu dieser Gruppe gehört Theophyllin. Die Arbeiten, die mir Prof. *Kuschinsky* freundlicherweise übermittelte, sind im Druck im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Schwellungen und albuminöse Degeneration in den Hauptstücken. Wurden die Dosen gesteigert, so konnte auch tropfige Entmischung in den Hauptstückepithelien noch ohne Albuminurie festgestellt werden, die sich allerdings bei weiterer Steigerung der i. v. gegebenen Preßsäfte als vergesellschaftet mit Albuminurie erwies. Auch hier gelangten vornehmlich Serumeiweiße in den Harn, in einzelnen Fällen war es möglich, durch Präzipitation Leber- und Niereneiweiß nachzuweisen. Verquellungen im Gebiet der Grundhäutchen und der Epithelien der Glomeruli wurden erst durch sehr große Dosen veranlaßt, so daß man für diese Form der endogenen degenerativen Nierenschädigung die Möglichkeit der tubulären Eiweißausscheidung in den Vordergrund stellen muß.

Die primär entzündlichen Nierenerkrankungen, die zur chronischen Nephritis führen können, bieten nun bei chronischem Verlauf auch bei massiver Albuminurie nicht selten Bilder, in welchen Hauptstücke und *Henlesche* Schleifen morphologisch kaum verändert sind. In anderen Fällen können Hauptstücke und auch *Henlesche* Schleifenepithelien schwerste hyalintropfige Degenerationen mit Lipoidenlagerungen auch interstitiellen Charakters tragen. Für diese Fälle muß es möglich erscheinen, daß z. B. durch chronische Infekte die schädigenden Einflüsse auf die tubulären Apparate der Nieren ausgeübt werden, während im akuten Schub der Nephritis der allergische Gefäßprozeß sich auf die Glomeruli beschränkte. Das Weiterbestehen des chronischen Infektherdes veranlaßt dann die degenerativen Veränderungen im Zellaufbau und die regressiven Verfettungen mit der Möglichkeit des Auftretens von Lipoiden und Cholesterin in den Hauptstücken und Tubuli. Für diese Überlegung spricht, daß bei der *Masugi-Nephritis* ein ausschließliches Befallensein der Glomeruli vorhanden ist. Der menschlichen Glomerulonephritis kommt diese durch Antinierentoxin veranlaßte hyperergische Nephritis vielleicht noch am nächsten. Irgendwelche Veränderungen an den Tubuli werden aber nach unseren Beobachtungen auch dann im Verlauf einer *Masugi-Nephritis* nicht gefunden, wenn diese mit erheblicher Albuminurie vergesellschaftet über viele Monate hin bestanden hat. Der Vorgang der Albuminurie genügt also offensichtlich nicht, um so intensive degenerative Läsionen der Hauptstücke und *Henleschen* Schleifenepithelien zustande zu bringen, wie wir sie von der chronischen Nephritis des Menschen als der Sonderform kennen, bei welcher als Begleitkrankheit eine degenerativ bedingte Veränderung an Hauptstücken und *Henleschen* Schleifen besteht. Würde die Albuminurie diesen Prozeß auslösen und schließlich die Lipoidablagerungen vermitteln, so wäre es nicht ausgeschlossen, daß auch im Tierversuch die chronische Albuminurie nach *Masugi-Nephritis* solche Bilder zustandebringen müßte. Hyalintropfige Degeneration in den Nierenepithelien der Tubuli fehlt in der menschlichen Pathologie bei chronischen Nephritiden aber ebenfalls nicht selten. Es scheint dies vor allem für die Fälle zu gelten, in welchen nach dem Ereignis der hyperergischen Glomerulusreaktion ein Fortbestehen des Infektherdes nicht statthat. Dies sind offensichtlich die Formen mit mehr oder weniger harmloser Restalbuminurie, die freilich auch durchaus bis zu Werten von etwa 1 pro mille gehen kann. Die Erkrankung der Nierenparenchymzellen im degenerativen Sinne findet wohl nicht statt, wenn nicht dauernd schädigende Einflüsse sie treffen. Bei der chronischen Albuminurie kardial dekompensierter Kranker, die nicht mehr zu kompensieren sind, kommt es nicht zur hyalintropfigen Degeneration und nicht zum

Auftreten von doppeltbrechenden Fetten. Das Bild der „Stauungsnephrose“ ist durch geringe albuminöse Körnelungen der Zellen gekennzeichnet, wobei es ebenfalls offen zu lassen ist, ob hier nicht auch geringe Mengen von Serumeiweiß unter dem Einfluß der Stauung tubulär abgeschieden werden. Man kann auch manchmal durch 0,1 ccm Allylformiat pro 20 kg Tier an Ratten, aber auch an Hunden Albuminurien erzeugen, die wohl an allen Stellen der Niere stattfinden können, wenn die genannte Dosis 2mal wöchentlich intravenös verabfolgt wird. Auch hier ist nach eigenen bisherigen Beobachtungen wie bei der Stauungsniere die Eiweißausscheidung hauptsächlich glomerulär, doch führt der ständige Strom von Albuminurie nicht zur hyalintropfigen Degeneration und Verfettungen bleiben in fast allen Fällen aus. Werden Fettablagerungen beobachtet, so sind sie nur in geringer Menge im Gebiet der Sammelröhrchen vorhanden und tragen den Charakter von Neutralfett, ihr Nachweis beschränkt sich auf wenige Markstrahlen.

Bei den bestimmt charakterisierten degenerativen Nierenerkrankungen gelangen nun neben Eiweiß auch Lipoidsubstanzen in den Harn, die rein mengenmäßig nicht den Nieren entstammen können, sondern auf dem Blutweg eingeschwemmt werden müssen. Bei Paraproteinosen infolge von Plasmocytom ist das Auftreten von doppeltbrechenden Fetten im Harn sehr selten und das Vorkommen außerordentlich gering. Dies entspricht den morphologischen Bildern, wie sie *Fahr*, *Apitz*, *Randerath* und *Brass* an den Nieren bei Plasmocytomträgern fanden. Das Bild wird fast ausschließlich beherrscht durch das Vorhandensein von hyalintropfiger Degeneration. Diese wird zum Teil durch unmittelbare Zellschädigung der Nierenepithelien vom Blut her hervorgerufen, wie man aus den Beobachtungen von Plasmocytomkranken schließen muß, bei denen klinisch eine Albuminurie überhaupt fehlte. Hier muß es sich um Paraproteine mit Molekulargewichten über 70000 handeln, worauf besonders von *Heni* hingewiesen wird. Bei niedermolekularen Substanzen im Rahmen der Paraproteinosen ist nach *Fahr* an die aktive Ausscheidung von Eiweißsubstanzen zu denken, infolge deren es zu einer Eiweißspeicherung auch durch vermehrtes Angebot kommen kann. Bei chronischen Nephritiden mit gleichzeitigem Befallensein des epithelialen Parenchyms der Nieren, hier jedoch im degenerativen Sinn, finden sich mehr oder weniger intensive hyaline Tropfenbildungen in den Zellen in der einen Anzahl der Fälle, in einer zweiten Gruppe ist neben diesen degenerativen Zeichen Neutralfett und Lipoid in den basalen Anteilen der Zellen vorhanden, die dritte Gruppe weist ein Überwiegen von Epitheldesquamationen auf, wobei freilich auch degenerative Veränderungen neben Verfettungen dieses Charakters da sein können. Durch die Untersuchungen von *Fahr* und *Terbrüggen* ist die Eiweißausscheidung durch Sekretion recht deutlich geworden. Einmal ließ sich ein Parallelismus zwischen Intensität der Albuminurie und Ausmaß der hyalinen Tropfenbildung nicht erkennen. *Fahr* hat die stärksten Albuminurien bei Lipoidnephrosen und bei Paraproteinosen sogar häufig mit einem sehr geringen Befund an hyalinen Tropfen in den Nierenepithelien vergesellschaftet gefunden, manchmal waren Eiweißausscheidungen und Zylinderbildung eher von Erweiterung der Kanälchen mit Abplattung der Epithelien gefolgt. Die bei der Lipoidnephrose so häufigen Epitheldesquamationen dürfen sicher als Konsequenz schädigender Einflüsse mit Wirkung auf die Hauptstückepithelien angesehen

werden; die bei Lipoidnephrose immer vorhandene basale Lipoidspeicherung, die sich auch an den Glomerulusepithelien und in den Interstitien in späteren Stadien findet, darf als unabhängig von möglichen resorptiven Prozessen gelten. *Gerard* und *Cordier* hatten gefunden, daß an Salamandern intraabdominell verabreichte Lipoidsubstanzen in den offenen Nephronen gespeichert werden können. Daß aber Lipoide durch die Tubulusepithelien ausgeschieden werden können, muß aus den Feststellungen von *Höber* gefolgert werden, der eine tubuläre Ausscheidung ausschließlich lipoidlöslicher Farbstoffe fand. Physiologie und Klinik müssen sich mit diesen Vorgängen ganz besonders befassen, weil bei der Annahme lediglich glomerulärer Albuminurie die gesamte Formalpathogenese der entzündlichen und degenerativen Nierenerkrankungen ihre Entstehung vornehmlich eben dem Glomerulus verdanken würden. Die therapeutischen Möglichkeiten und Notwendigkeiten würden bei einer Ausschließlichkeit dieser Annahme ganz anderen Gesetzmäßigkeiten unterliegen. Freilich ist es sehr schwer, nach dem heutigen Stande Physiologie und vor allem Patho-Physiologie der Glomeruli und Tubuli zu trennen. Jedoch *Volhard* hat es auf Grund klinischer Beobachtungen, auf die oben hingewiesen werden durfte, getan und die Extreme der fast ausschließlichen glomerulären Diuresehemmung bei der akuten Glomerulonephritis und der tubulären Ausscheidungsstörung, z. B. bei der „Lipoidnephrose“, machen die Unterschiede recht deutlich. Hinzu kommt die therapeutisch wesentliche Tatsache, daß Erkrankungen der Tubulusepithelien durch Darreichung von tubulär wirkenden Diureticis, wie Harnstoff und Magnesiumsulfat, im akuten Versuch günstig beeinflusst werden, auch wenn diese Substanzen gerade den O<sub>2</sub>-Verbrauch der Nieren besonders erhöhen und energetisch dementsprechend nicht eben günstig liegen. Im chronischen Versuch vermittelt ihre Darreichung eine raschere Ausheilung primär tubulärer Erkrankungen.

Die Vorgänge beim hämatogenen Einfluß auf die Tubulusepithelien hat *Fahr* 1938 übersichtlich geordnet. In sehr übersichtlichen Bildern sind auch die Fettspeicherungen beim Diabetes ähnlichen Abläufen zuzuordnen, wie die Fettspeicherungen z. B. bei der Katze. Für das hämatogene Zustandekommen spricht die basale infranukleäre Einlagerung der Fettsubstanzen. Wir sahen nach Einfluß von körpereigenen Leber- und Nierenextrakten, auch wenn die vorher zur Trockne gebrachten Substanzen durch Alkohol-Äther fettfrei gemacht waren, die Fetteinlagerungen an gleicher Stelle und stehen nicht an, sie vom Blute aus zu erklären, zumal in der menschlichen Pathologie die Leberveränderungen genau wie bei der Lipoidnephrose durch ausgesprochene basale Zellverfettungen zu definieren sind, wie wir später zeigen werden. Die Bilder, die sich nach der Verabfolgung von körpereigenen Leber- und Nierenpreßsäften an Hunden ergeben sowie die regressiven Zellveränderungen an der Niere bei Hepatopathie, die mit Verfettung einhergehen, wobei auch Lipoide vorkommen, leiten über zu der degenerativen Verfettung bei der „Lipoidnephrose“. Hier sind die Fetteinlagerungen viel ungleichmäßiger als man es bei der Speicherung von Fett findet, welche durch Ausheilung in die Zellen hineingelangt. Weitere degenerative regressive Zellveränderungen sind vorhanden und die Menge der Zellfette hängt einmal von der Intensität der Zellschädigung sowie weiterhin von der Menge eingeschwemmter Fette ab. Es würde nicht ohne Belang sein, wenn gerade die intensivst geschädigten Zellpartien den höchsten Grad der Fetteinlagerung auf

dem Resorptionswege zustandezubringen vermöchten. Doch sind die Verfettungen eben in den Zellen am stärksten, in welchen man hydropisch vacuoläre Degeneration sehen kann. Man wird nicht übersehen dürfen, daß die Hauptstückepithelien besonders schädigenden Einflüssen unterliegen, wenn es sich um die Notwendigkeit der Giftauusscheidung handelt. *Fahr* hat hier auf die Giftelimination in klinischen Fällen von Diphtherie, Dysenterie, Sprue und Sublimatvergiftung hingewiesen, in welchen bis auf eine Beobachtung Erkrankungen der Tubulusepithelien erheblichen Grades da waren und einmal trübe Schwellung gefunden wurde — Glomerulonephrose fand sich 3 mal, 2 mal vergesellschaftet mit Verfettung der Glomerulusepithelien. In 2 von diesen Beobachtungen ging die Glomerulonephrose mit tropfiger Degeneration der Hauptstücke einher, einmal fand sich zusätzliche degenerative Verfettung. Von den Dysenteriebeobachtungen war einmal die degenerative Epithelveränderung ebenfalls sehr deutlich, während „Glomerulonephrose“ fehlte. Die andere Beobachtung war durch starke hydropisch vacuoläre Degeneration der Hauptstücke mit Zelldesquamation bei starker Eiweißansammlung in den Kanälchen gekennzeichnet. „Glomerulonephrose“ fehlte hier ebenso wie bei einer Beobachtung von Sprue. Die ganz hochgradige vacuoläre Zelldegeneration, die *Apitz* bei einer von uns mehrere Jahre beobachteten Spruekranken fand, war in keinem Stadium der Beobachtung mit Albuminurie vergesellschaftet. Im ganzen glauben wir also die hämatogene eintretende Giftwirkung, die die Tubulusepithelien trifft, als besonders wesentlich ansehen zu müssen. Sie ist zumindest nicht abhängig von Albuminurie, wofür die klinischen und experimentellen Untersuchungen von diphtheriegeschädigten Nieren sprechen, die schon da sein können, noch ehe sich Eiweißausscheidung findet. Ebenso kann bei Lebererkrankungen mit Epitheldesquamation der Hauptstückepithelien und degenerativer Verfettung Eiweißausscheidung fehlen. Bei der Giftwirkung von Sublimat sowie von Chrom- und Uransalzen wird wohl im allgemeinen die beobachtete Schädigung auf eine hämatogene Giftauusscheidung bezogen. Mit *Fahr* ist festzustellen, daß bei den degenerativen Nierenerkrankungen durch Giftauusscheidung die toxische Epithelschädigung in den besonders deutlich sezernierenden Hauptstückepithelien überwiegt. Die hyalintropfige Degeneration ist das morphologische Zeichen dieses Vorganges. Während sich klinisch erhebliche Rückgänge der N-Elimination nicht nachweisen lassen, solange die Glomeruli noch intakt sind. Die Anordnung der degenerativ bedingten hyalintropfigen Degeneration ist gekennzeichnet durch besonders unregelmäßiges Auftreten der hyalinen Tropfenbildungen, wobei sich gleichzeitig Epitheldesquamationen und tropfige Zerfallsprozesse in den Zellen abspielen. Eine Übereinstimmung dieser Befunde mit der Darstellung von *Apitz*, welcher die Bildung der *Russelschen* Körperchen in Beziehungen zur hyalintropfigen Entartung der Nierenepithelien bringt, darf als gegeben angesehen werden. Die hyalinen Tropfen, die sich auch in der Leber finden können, sind in vielen Fällen nach *Fahr* „krankhafte Umsetzungen im Zellprotoplasma, als Degeneration zu werten“. Dies darf man daraus folgern, daß hyaline Tropfenbildungen bei degenerativen Nierenerkrankungen des Menschen sich dann einstellen, wenn toxische Einflüsse neben die Albuminurie treten, und es kann nicht übersehen werden, daß bei Schädigungen der Zelltätigkeit die auszuschcheidenden Eiweiße und toxischen Produkte in den Hauptstückepithelien liegen bleiben, manchmal vielleicht sogar noch eingedickt

werden und daß auf diese Weise Tropfenbildungen auf degenerativer Basis zustande kommen. Das langsame Eintreten hyaliner Tropfen bei Zwangsfütterung von Fröschen mit Eigelb und Quark, die *Fahr* entsprechend dem Vorgehen von *Krylow* durchführte, ist nun nicht so zu verstehen, daß steigende Zeitdosen für Art und Intensität der Veränderungen entscheidend wären. Es entstehen Bilder, welche die degenerativen Zeichen in den Glomeruli und Tubuli als unabhängig voneinander erkennen lassen. Die Konsequenz, welche *Fahr* zieht, ist berechtigt: die verfütterten Substanzen wirken schließlich nach längeren Fristen schädigend und im Verlauf der angebahnten Ausscheidungsvorgänge treten hyalintropfige Degenerationen der Glomerulusepithelien in anderen Fällen überwiegend und unabhängig hiervon der Tubulusepithelien auf. Diese Vorgänge bei der aktiven Albuminurie im Sinne von *Fahr* dürfen also von der passiven Eiweißausscheidung getrennt werden. Beim einfachen Zustandekommen der passiven Eiweißausscheidung bei Stauung kommen morphologisch faßbare Veränderungen nicht immer zustande. Bei anderen passiven Albuminurien, wie sie sich bei der chronischen Nephritis auch finden kann und des weiteren bei der „Glomerulonephrose“ oft vorkommt, sind Speicherungen von Eiweiß in Tropfenform in den Hauptstücken nachweisbar, jedoch tragen sie hier vornehmlich geordneten Charakter. Es mag zweckmäßig sein, die Zusammenhänge der Nierenerkrankungen degenerativer Art oder der Kombinationsformen von entzündlichen und degenerativen Nierenschädigungen unter Berücksichtigung von Albuminurie und Lipoidurie wie folgt zusammenzufassen:

Tabelle 7.

## Albuminurie und Lipoidurie.

Beide wechselseitig vorhanden, meist zusammen auftretend.

Meist nur Albuminurie mit der Ausscheidung hepatogener Stoffe vergesellschaftet in geringem Maße vorhanden. Lipoidurie minimal. Beides kann fehlen.

Albuminurie und Auftreten von Epithelien bis zu mittleren Graden vorhanden, Lipoidurie meist gering.

Vorwiegendes Fehlen von Albuminurie, nach bisherigen Beobachtungen immer Fehlen von Lipoidurie.

## Nierenerkrankungen.

Lipoidnephrose: hämatogene Zellschädigung mit Epitheldesquamationen, Tropfenbildung ungeordnet, oft auch intensiv bei geringer Albuminurie.

Hepatogene Nierenschädigung: hepatogene Zellschädigung mit Auftreten von Epitheldesquamationen, Tropfenbildungen und Vakuolen vom ungeordneten Typ, oft auch intensiv bis zur Nekrose gehend auch bei fehlender Albuminurie.

Versuch der Giftausscheidung ist anzunehmen.

Nierenschädigung bei Diphtherie und Dysenterie: schwere hyalintropfige und vacuoläre Zelldegeneration bis zur Nekrosenbildung. Auch bei geringer Albuminurie und auch bei Fehlen von morphologischen Zeichen an den Glomeruli, die bei Lipoidnephrose ebenfalls fehlen oder geringgradig sein können und bei der hepatogenen Nierenschädigung meist fehlen. Tropfenbildungen und Vakuolen von ungeordnetem Typ.

Nierenschädigung bei Sprue: Vornehmlich vacuoläre Zelldegeneration bei weitgehend ungeordnet gelagerten hyalinen Tropfen.

## Albuminurie und Lipoidurie.

Albuminurie erheblich, nur manchmal in Kombination mit Lipoidurie.

Albuminurie erheblich, häufig in Kombination mit Lipoidurie. Albuminurie jedoch intensiver als Lipoidurie.

Fehlen von Albuminurie bis zu erheblicher Albuminurie bei seltener und nur sehr geringer Lipoidurie. Elimination von *Bence Jones*-Eiweiß.

Deutliche Albuminurie ohne Lipoidurie.

## Nierenerkrankungen.

„Glomerulonephrose“; bei Amyloid kann ohne morphologische Zeichen an den Tubuli einhergehen, manchmal Kombination mit Lipoidnephrose.

Chronische Nephritis mit degenerativen Zellveränderungen an den Tubuli: bei geringer Albuminurie oft erhebliche degenerative Tropfenbildungen von untergeordnetem Typ, bei starker Albuminurie oft nur geringe Veränderungen. Auch seröse Nephritis.

Paraproteinoase beim Plasmocytom: hyalintropfige Degeneration vorwiegend ungeordnet, „Versuch der Ausscheidung“, welcher eine „Glomerulonephrose“ veranlassen kann.

Chronische kardiale Dekompensation.

Die Lipoidspeicherungen in den Nierenepithelien sind in den Zellen von Hypercholesterinämie bei Cholesterinspeicherkrankheiten ebenfalls nicht an die glomeruläre Ausscheidung und überhaupt an eine Ausscheidung in den Harn gebunden. Das Auftreten von Tropfenbildungen in geordneter Einlagerung in die Nierenepithelien, wie es sich beim Amyloid, bei Paraproteinosen und bei chronischen Nephritiden finden kann, ist nicht selten in Kombination mit der hyalintropfigen Degeneration vorhanden. Für diese Formen wird man also entsprechend den Untersuchungen von *Randerath* Speicherungen durch Rückresorption vor sich haben, bei denen die von ihm gegebenen morphologischen Bilder zweifellos sehr regelmäßige Anordnungen der annähernd gleichmäßigen tropfigen Einlagerungen zeigen. Nach allem kommen Eiweißausscheidungen sowohl durch die Glomeruli wie die Tubuli zustande, der eine oder andere Vorgang kann überwiegen. Die in den Hauptstücken möglichen Giftkonzentrationen sind für die hier besonders wesentlichen intensiven Schädigungen von Belang, die sich auch dann abspielen, wenn überhaupt oder fast nur die Giftstoffe abgeschieden werden. Die Ausscheidung toxischer Substanzen körpereigener oder körperfremder Art verursacht hyalintropfige Degeneration sowohl in den Glomerulusepithelien wie in den Tubulusepithelien. Die Einlagerung von Lipoiden kann bei Krankheiten ohne Ausscheidung aber erheblicher Hypercholesterinämie hämatogen erfolgen; die Intensität der Lipoidurie scheint an den Grad der Schädigung der Tubulusepithelien gebunden. Gemäß der Feststellung der Ausscheidung lipoider und lipoidlöslicher Stoffe durch die Hauptstücke unter physiologischen Verhältnissen kann sie sich auch unter pathologischen Verhältnissen besonders intensiv hier geltend machen, was diagnostische Schlüsse auf die Schwere der degenerativen Nierenerkrankungen gestattet.

## B. Hypoproteinämie.

### 1. Allgemeine Pathogenese und Therapie der Hypoproteinämie.

Das Syndrom Hypoproteinämie kann entstehen durch Inanition, durch abnormen Eiweißverlust, durch Störung der Plasmaeiweißkörperbildung, wahrscheinlich auch bei Paraproteinosen. Bei der Inanition, gleich ob durch Psychose, Hindernis im Verdauungstrakt, gastrokologische Fistel oder durch Resorptionsmangel bedingt, ist die Hypoproteinämie ein relativ spätes Symptom. Bei der Sprue kann es sich in einer Reihe von Fällen um eine primäre Eiweißbildungsstörung handeln, wie gemeinsame Untersuchungen mit *Thaddea* zeigten. Der Mangel an Plasmaeiweiß macht sich klinisch zunächst im Verlust des Turgor, später durch sekundäre Abweichungen der Isoionie und Isoosmie geltend. Das klinische Bild bei der Hypoproteinämie führt im allgemeinen bei Gesamteiweißwerten unter 4 g% zur Ödembildung, zumal die Globuline nicht in gleicher Weise herabgesetzt werden, wie die kolloidosmotisch wirksameren Albumine. Bei chronischen Erkrankungen des Magendarmtraktes wie Sprue und Gastroenteritis bleibt anders als bei der „nephrotischen Hypoproteinämie“ die Albumin-Globulinreaktion weitgehend intakt. Jedoch erfahren die Globuline bei der Hypoproteinämie infolge von Lebercirrhose ebenfalls eine relative Steigerung.

Da die Aufgaben der Plasmaeiweißkörper neben der Aufrechterhaltung des Ausgleichs zwischen kolloidosmotischem Druck und Capillardruck nach *Bennhold* im wesentlichen in dem Transport von zahlreichen anorganischen und organischen Substanzen sowie von Vitaminen und Pharmacia gegeben sind, ist das bei degenerativen Nierenerkrankungen so häufige Symptom der Hypoproteinämie von ungünstiger Wirkung und läßt des weiteren einen circulus vitiosus bei den degenerativen Nierenerkrankungen nicht selten zustandekommen, die Hypoproteinämie ihrerseits schädigt wie bei der hypoproteinämischen Sprue des Menschen in Plasmaphereseversuchen an Tieren das Nierenparenchym im Sinne des Fortschreitens der degenerativen Prozesse. So können Tiere während des Fastens nach *Whipple* und *Madden* durch intravenöse Gaben von Plasmaprotein im N-Gleichgewicht gehalten werden. *A. Fischer* konnte weiter neben die Tatsache, daß die Plasmaeiweiße in die Reserveproteine eingehen, nachdem sie wohl zum Teil nach partiellem Abbau zu neuem Cytoplasma synthetisiert werden müssen (*Howland* und *Hawkins*), den Beweis stellen, daß höhere Abbauprodukte von homologen Eiweißen von den Gewebszellen besonders wirkungsvoll ausgenutzt werden. Dieser Vorgang ermöglicht den Ersatz abgebrauchter Gruppen der Gewebeproteine und läßt steten Austausch zu. Für die degenerativen Nierenerkrankungen wäre ein zentrales Problem darin zu erblicken, sie in bezug auf ihren Eiweiß-Stoffwechsel gegenüber anderen Zelltypen zu differenzieren, da sie auf Änderungen des Plasmaeiweißspektrums noch empfindlicher reagieren als andere Gewebsarten.

Die Hypoproteinämie bei vielen Formen von Ödemen bedingt eine Minderung des kolloidosmotischen Drucks und löst den Übertritt von Flüssigkeit ins Gewebe je nach der Beschaffenheit der trennenden Membran aus. Vom kardialen Ödem mit normalem kolloidosmotischen Druck und erhöhtem venösem Druck unterscheidet sich die Hypoproteinämie mit Ödem durch das Bestehen normaler

Venendruckwerte bei vorliegender ursächlicher Hypoonkie. Bei den degenerativen Nierenerkrankungen vom Typus der „bestimmt charakterisierten Nephrosen“ lassen „Lipoidnephrose“, Übergänge zwischen dieser und „Amyloidnephrose“ sowie chronische Nephritis mit degenerativen Veränderungen an den Tubuluszellen Hypercholesterinämien häufig von über 800 mg% in vielen Fällen von über 1000 mg% erkennen. Bei der Amyloidniere im engeren Wortsinn, bei der Nierenschädigung durch Paraproteine sowie bei den Nierenschädigungen durch hepatogene Stoffe und durch Diphtherietoxin sind die Hypoproteinämien nicht von deutlichen Anstiegen der Blutcholesterinwerte begleitet. Da gerade die letztgenannte Erkrankung auch mit sehr erheblichen Minderungen der Plasmaeiweißwerte einhergehen können, darf es als unwahrscheinlich gelten, daß es sich bei der Hypercholesterinämie lediglich um einen Vorgang im Sinne von Transportlipämie handelt. Differentialdiagnostisch kommen neben den Hypoproteinämien mit Ödemzustand, die durch Nierenerkrankungen veranlaßt werden, vornehmlich solche durch chronische Hepatopathien in Betracht. Diese können stärkeren Abstrom von Kochsalz ins Gewebe als die Nierenerkrankungen zeigen und sind sehr häufig durch das Fehlen von Albuminurie und durch relativ niedere Cholesterinwerte unter 180 mg% Gesamtcholesterin gekennzeichnet und finden sich gerade bei hypertrophischen Lebercirrhosen. Bei den Erkrankungen des Knochenmarks wie Anaemia perniciosa, Leukämie, Agranulocytose und Lymphogranulomatose, die zum Ödem führende Hypoproteinämie manchmal nach sich ziehen, sind meist durch die Sternalpunktion ätiologisch und genetisch einzuordnen und von den Hypoproteinämien bei degenerativen Nierenerkrankungen zu trennen. Auch chronische Pankreatitiden sowie chronische Enteritiden sind imstande, durch Herabsetzung der enteralen Resorption Hypoproteinämie auszulösen. Bei den chronischen Nephritiden kann man zweifellos Formen unterscheiden, bei denen die Hypoproteinämie mit oder ohne wesentliche Beteiligung der Nierenparenchymzellen einhergeht. Liegen einfache chronische entzündliche Erkrankungen ohne Befallensein der tubulären Apparate vor, so fehlt meist die Hypercholesterinämie oder ist sehr gering, während sie mit der Ausdehnung der tubulären Prozesse nach eigenen Beobachtungen bis zu 600, nach den eingehenden klinischen Daten von *Heni* sogar bis fast zu 800 mg% ansteigen kann.

Von Wichtigkeit ist die Beantwortung der Frage, ob die Hypoproteinämie durch die Größe des Eiweißverlustes durch den Harn mitverursacht wird und in welcher Beziehung sie des weiteren zu den Nierenerkrankungen degenerativer Art zählt. *Heni* hat eine „Amyloidnephrose“ beschrieben, bei welcher die Hypoproteinämie schon vor dem Auftreten der Albuminurie vorhanden war. Dies ergänzt unsere klinischen Beobachtungen von hypoproteinämischen Spruekranken, bei welchen Albuminurie ebenfalls niemals bestanden hatte. Von klinischer Seite haben weiter *Aldrich* und *Larson* Ödemerkrankungen bei Kindern beobachtet, bei welchen die Albuminurie sich später entwickelte als das Ödem. *Lichtwitz* hat ähnliche Formen von degenerativen Nierenerkrankungen beschrieben, wie sie nach den Feststellungen *Nonnenbruchs* als „extrarenales nephrotisches Syndrom“ bezeichnet werden müssen.

Ödemkranke mit Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie bekamen erst in späteren Stadien der Erkrankung Albuminurie und Lipoidurie. Eigene Beob-

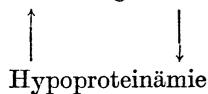
achtungen von Fällen mit chronischer Nephritis lassen bei Albuminurien bis 28 pro mille Ödemkrankheit und Hypoproteinämie vermissen, in 4 Krankenbeobachtungen schwanken die Gesamteiweißwerte zwischen 6,8 und 7,6 g%, die wesentlichen Albuminwerte zwischen 3,9 und 4,5 g%, waren also zwar relativ etwas niedriger als in der Norm, aber standen im leidlichen Ausgleich gegenüber den Globulinwerten. *Heni* beschreibt ebenfalls 2 Kranke mit erheblichen Eiweißausscheidungen, von welchen der zweite mit 35 pro mille exzessiv hohe Eiweißverluste bot, ohne daß in solchen Stadien das Gesamteiweiß unter 6,12 g% und das Albumin unter 2,7 g% gesunken wäre. Solche Feststellungen gehören nun nicht mehr ausschließlich zum Bild degenerativer Nierenerkrankungen. Es ist daher von größter Wichtigkeit, daß bei einzelnen Kranken auch von uns ein extrarenaler Verlaufstyp der „Lipoidnephrose“ zunächst beobachtet werden konnte. Von diesen sind zwei autoptisch gesichert und konnten in einem Fall 4 Monate (Gesamteiweiß 4 g%, Cholesterin 1400 mg%), im anderen Fall 6 Monate (Gesamteiweiß 1,6 g%, Cholesterin 600 mg%) beobachtet werden. Beim ersten Kranken handelte es sich ätiologisch um eine Lues, beim zweiten mußte gemäß *Stolte* bei dem 16jährigen Patienten eine primäre Cholesterin-Eiweiß-Stoffwechselstörung angenommen werden. Um den möglichen Einfluß der Nieren auf die Eiweißkörper des Blutes zu prüfen, haben wir an 4 Hunden i.v.-Gaben von körpereigenen Leberpreßsäften bei 2 Tieren und bei weiteren 2 Tieren von körpereigenen Nierenpreßsäften verabfolgt.

Es wurden bei sehr langsamer Injektion je 40 ccm 20% Extrakte i.v. gegeben. Die 6monatige Beobachtung der Tiere ließen Senkungen der Gesamteiweißwerte von 6 g% als Ausgangswert bis zu 40% unter den Ausgangswert feststellen. Die Albuminwerte sanken bis zu 60%, die Globulinwerte bis zu 40% unter den Ausgangswert ab. Die Maxima der Senkung stellten sich innerhalb von 8—10 Wochen nach der Verabfolgung der Organpreßsäfte ein, alsdann erfolgte langsamer Rückgang zur Norm. Da sich durch Präzipitation im Verlauf solcher Versuche bis zu 4 Monaten Leber- und Nierensubstrat im Blut nachweisen läßt, ist die in solchen Versuchen zustande gekommene intensive degenerative Leber- und Nierenveränderung für die weitere Freiwerdung von Organabbaustoffen verantwortlich zu machen. Indirekt läßt sich von der Leber aus zunächst die Einflußnahme von Zerfallsstoffen auf die Nieren auch dadurch nachahmen, daß Anlegungen von *Eckschen* Fisteln oder umgekehrten *Eckschen* Fisteln degenerative Verfettungen und Epitheldesquamationen in den Nierenhauptstücken auslösen. Auch hier werden Nierensubstanzen im Blut nachweisbar, die zweifellos bei der Einflußnahme von Leberpreßsäften durch den toxischen Einfluß auf die Nieren (auch Gehalt von Fermentsystemen ist mitwirksam) freigeworden sein müssen. Auch in diesen Versuchen werden Senkungen der Gesamteiweißwerte um 40% unter dem Ausgangswert, wobei die Albuminsenkung die Globulinabnahme um 10% überwiegt, ausgelöst. Diese Versuche belegen nun, daß eine Minderung der Plasmaeiweißkörper auch durch den chronischen Einfluß hepatogener und nephrogener Stoffe eintreten kann. Sie werden dadurch ergänzt, daß bei chronischen Gaben körpereigener Organpreßsäfte die Wirkungen bis zur leichten Ödembildung gesteigert werden können. Dabei ist es von Belang, daß in akuten Versuchen an Hunden die Preßsäfte manchmal leichte Bluteindickungen auslösen können und daß der Abstrom von Kochsalz in

Gewebe der maximalen Senkung der Plasmaeiweißkörper weit voraus eilt. Für die degenerativen Nierenerkrankungen kommt freilich hinzu, daß durch die Nierenpreßsäfte auch bei den genannten großen Dosen Steigerungen des Gesamtcholesterins von höchstens 20%, über den Ausgangswert zustande kamen, während sie durch Leberpreßsäfte nicht ausgelöst werden konnten. Die Nierenpreßsäfte vermitteln uns bei chronischer geringer Dosierung die Möglichkeit, die Minderung der Plasmaeiweißkörper als unmittelbare Folge der degenerativen Nierenerkrankungen anzusehen. Durch entzündliche Schädigungen der Nieren im Experiment bei Tieren mit *Masugi*-Nephritis konnten wir keine ähnlichen Verhältnisse zustandebringen. Es ist also die Vermutung berechtigt, daß das Absinken der Plasmaeiweißkörper bei chronisch degenerativen Nierenerkrankungen von den Nierenparenchymzellen selbst ausgelöst wird. Klinische eigene Beobachtungen sowie die ausführlichen Darlegungen von *Doenecke* sind geeignet, die Meinung zu stützen: chronische Nephritiden mit kollateraler erheblicher Beteiligung des epithelialen Parenchyms sind in der Lage, hochgradige Hypoproteinämie zu veranlassen, die sich jedoch von dem Zeitpunkt an zurückbilden, der am Abklingen der Erkrankung der Nierenepithelien gekennzeichnet ist. Bei den degenerativen Nierenerkrankungen durch chronische Pneumo-Streptokokkenerkrankung ist es möglich, daß das Betroffensein des Nierenparenchyms und das Absinken der Plasmaeiweißkörper auf einer gleichzeitigen Giftwirkung neben den geschilderten nephrogenen Einflüssen beruhen kann.

Von Folgen der Hypoproteinämie für die Organe ist es wichtig, daß *Doenecke* in neuerer Zeit genau wie früher *Barker* und *Kirk* auf die Hypoproteinämie nach Plasmapherese hin Fettinfiltrationen in Leber und Niere erhalten konnte. Neben die onkotische Minderwertigkeit des Plasmas bei Hypoproteinämie, welche Ödem und Mangelresorption hervorruft, tritt die Möglichkeit der Organschädigungen in degenerativem Sinne. Zusammen mit der Erkenntnis, daß körpereigene Nieren- und Lebersubstrate Hypoproteinämie verursachen, ergibt sich hiernach ein *circulus vitiosus*:

Degenerative Erkrankung von Leber und Niere



Da sich die Hypoproteinämie also bis zu gewissem Grade in den Kreislauf chronischer Organerkrankungen der Niere einschaltet, sei hier eine kurze Zusammenstellung der pathogenetischen Faktoren gegeben:

Pathogenetische Einteilung der Störungen, die mit Verarmung an Plasmaeiweißkörpern einhergehen.

I. Primäre Störungen infolge Versagens der diencephal-hypophysär-hormonalen Steuerungen (z. B. Postencephalitis als Ursache).

1. Nephrose, diese aber chronisch infektiös bedingt. 2. Endogene Magersucht. 3. Sprue, Cöliakie (?)

II. Primäre Störungen infolge Versagens der Bildungsstätten.

1. Lebercirrhosen. 2. Marmorknochenkrankheit. 3. Fibrinopenie, nur bedingt. 4. Sprue, wahrscheinlich der Vorgang der Bildungshemmung. 5. Perniciosa, Panmyelopathie.

III. Sekundäre Störungen.

1. Resorptive Ausfälle — meist Magen-Darmkrankheiten. a) Pylorusstenose, b) Magen-colonfistel, c) Gastroenteritiden, d) Pankreatitis, e) Blockierung im Zuflußgebiet des Ductus thoracicus (Tabes meseraica, mesenteriale Drüsenmetastasen, mesenterialer Hodgkin, Befallensein dieser Gebiete bei Leukosen und Speicherkrankheiten, nur bedingt).

2. Resorptionsstörung synthetisierender Art (bei intakten Darmesterasen) bei Addisonismen?

3. Das Darniederliegen der Membranpotentiale zwischen Blut-, Bindegewebs- und Zellprotoplasmaum. a) Infolge von Nährschäden — Avitaminosen, b) Hungerödeme (die Membranschädigung ist hier sekundär!), c) infolge von seröser Exsudation ins Plasma bei Störungen im Mineralhaushalt, d) inkretorisch bedingte hydrämische Plethora.

Die Behandlung der Hypoproteinämie gehört nun zu den Notwendigkeiten bei der Beeinflussung der degenerativen Nierenerkrankungen, da man hierdurch, wie bei den Hyperthyreosen, „ein Glied der Kette“ (*G. v. Bergmann*) entfernt. Die Hauptrolle zur Normalisierung der Plasmaeiweißkörper an Quantität und Qualität spielen Leberextrakte, Thyroxin, ferner wohl auch Rindenhormon und Darreichungen hyperonkotischer Infusionen von Serumweiß, wie wir sie durch die freundliche Überlassung von Trockenserum durch Herrn Oberfeldarzt Prof. *Lang* und Herrn Stabsarzt Dozent *Schwiegk* (Militärärztliche Akademie) durchführen konnten. Solche Seruminfusionen in Mengen bis zu 400 ccm doppelten Konzentrats können 2tägig durch Wochen ohne Nebenerscheinungen verabfolgt werden. Die Trockenserumkonserven wurden an uns zur Prüfung gegeben, nachdem der große Wert der Serumtransfusionen von *Lang* und *Schwiegk* besonders eindrucksvoll belegt worden waren.

Die Hypoproteinämie kann durch folgende therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden:

### Therapie des Symptomenkreises Hypoproteinämie.

#### A. Mehr ätiologische Maßnahmen.

1. Milzextraktgaben haben unserer Erfahrung nach keine besonderen Erfolge, wenigstens nicht in der Form der bisher handelsüblichen Extrakte, obwohl Splenektomie manchmal nephrotische Zustandsbilder hervorruft.

2. Eiweißtherapie: Ausschaltung des hypoproteinämischen Effektes; hyperonkotische Seruminfusionen haben gute Erfolge.

3. Leberpräparate: Neben diuretischer Wirkung wird eine gesteigerte Plasmaeiweißkörperbildung veranlaßt.

4. Urea pura bewirkt eine Desaggregation eventuell vorhandener Dysproteine und Myxoproteide, was vor allem bei hepatogener Hypoproteinämie von Bedeutung sein kann — tägliche Gaben von 20—50 mg meist oral. Liegt eine erhebliche hepatische Störung ursächlich vor, so wird der Harnstoffmangelsyndrom beseitigt.

5. Thyroxin ruft eine Mehrbildung von Plasmaeiweißkörpern hervor und wirkt auf Niere und Vorniere diuretisch.

6. Hypophysenvorderlappenhormon bessert die Erkrankung besonders dann, wenn hier der Sitz der Erkrankung ist.

7. Behandlung der übergeordneten neutralen Erkrankungen des Zwischenhirns.

8. Cystin ermangelt den „Nephroseeiweißen“, wirkt also beim nephrotischen Syndrom ätiologisch. Tägliche Gaben von bis zu 6—8 g oral kommen in Betracht.

9. Behandlung des ursächlich erkrankten Organes (Pankreas, Dünndarm, Leber, Niere Bildungsstätten der Plasmaeiweißkörper im Knochenmark). Vor allem Beseitigung von Infekten. Anregung der Plasmaeiweißkörperbildung und Besserung von Leberparenchymschäden durchbrechen den Circulus vitiosus, in welchem das Syndrom Hypoproteinämie abläuft und in den sich auch die Niere einschalten kann, wenn degenerative Erkrankungen sich an ihr abspielen.

**B. Mehr symptomatische Maßnahmen.**

1. Desoxykortikosteron: a) Verbesserung der enteralen Resorption, b) Glykogenanreicherung in der Leber, c) Beseitigung etwa vorhandener Polypeptidotoxie (*Landsberg*), d) vielleicht auch Anregung von Plasmaeiweißbildung.

2. Gewebsdiurese: a) 1—2 g  $MgSO_4$  in 50 % Lösung intravenös, b) Jodkali 2—3 g oral. Beide wirken auch am gleichzeitig entleberten und entnierten Tier wasserentziehend auf die Gewebe, sind also symptomatisch gut verwendbar.

3. Hyperämisierung der Leber durch Decholininjektionen, die gleichzeitig vermöge einer Minderung der Oberflächenspannung die Harnabscheidung verbessern. Ferner Hyperämisierung der Nieren durch Darreichung von Purinkörpern.

4. Milde Ansäuern mit  $NH_4Cl$ .

5. Quecksilberdiuretika (*Salyrgan*, *Novurit*, *Esidron*) nur dann, wenn keine ernstere Leber- oder Nierenparenchymkrankung mit beginnender Insuffizienz des Organes vorliegt. Diese also im Notfall zu geben, kleine Dosen!

Die Problemstellung beim Zustandekommen der Hypoproteinämie gipfelt im wesentlichen in der Frage, ob es degenerative Nierenerkrankungen, die sehr symptomarm und ohne Albuminurie bestehen, gibt, die Hypoproteinämien auslösen und sonst klinisch fast symptomlos verlaufen. Wir möchten dies durchaus für möglich halten, zumal in den Anfangsstadien auch der bestimmt charakterisierten degenerativen Nierenerkrankungen zwar Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie vorhanden sind. Harnsymptome jedoch ausbleiben. Die Wechselwirkung von Niere und Plasmaeiweißkörpern ist für die Krankenbeobachtungen mit sicheren autoptisch verifizierten degenerativen Nierenerkrankungen eindeutig. Tierexperimentell läßt sie sich durch akute größere oder chronisch kleinere Gaben körpereigener bzw. arteigener Nierensubstrate bei i. v.-Darreichung stützen. Da auch die degenerativen Tubulusaffektionen bei chronischen Nephritiden das Syndrom Hypoproteinämie mit Hypercholesterinämie auslösen, um durch ihren Rückgang es ebenfalls abklingen zu lassen, ist der Schluß berechtigt, daß die gegenseitige Beeinflussung von Plasmaeiweißkörpern und Niere sich besonders auf die Einflußnahme der Nierenepithelzelle erstreckt, wie ja auch gerade diese durch Hypoproteinosen besonders geschädigt werden. Es besteht kein Anlaß, daran zu zweifeln, daß die Hypoproteinämie als besondere Art der Eiweiß-Stoffwechselstörung ein früheres Glied in dem Verlauf der bestimmt charakterisierten degenerativen Nierenerkrankungen sein kann, daß in anderen Krankheitsfällen die Niere viel intensiver beeinflußt wird, und daß schließlich eine gleichzeitige Beeinflussung „beider Organe“ möglich ist, wobei einerseits zu betonen ist, daß *Bennhold* die Plasmaeiweißkörper als Organ bezeichnet, wobei aber andererseits die Untersuchungen von *Fischer* dieses Organ in größere Abhängigkeit zum Gesamtorganismus stellen, so daß es kein gleichberechtigtes korrelatives Verhalten zeigt.

Nicht wenige Krankenbeobachtungen, wie die von *Noeggerath*, *Stolte*, *Knauer* sowie von *Munk*, sind geeignet, der Eiweißstoffwechselstörung für bestimmte Fälle der degenerativen Nierenerkrankung übergeordneten Charakter zu verleihen. Für das gleichsinnige Betroffenwerden von Nieren und Plasmaeiweißkörpern sind die chronischen Infekte, wie sie besonders *Munk* hervorhebt, maßgebend. Daß die Eiweiß-Stoffwechselstörung hepatogen veranlaßt sein kann, hat besonders *Nonnenbruch* betont und wir selbst kennen bisher 8 gesicherte Fälle degenerativer Nierenerkrankung bei Lebereirrhose. In einigen Beobachtungen werden jedoch offensichtlich wie in dem Plasmaphereseversuch Leber und Nieren gleichsinnig parallel betroffen.

Während man nach *Whipple* und *Madden* die Hungerhypoproteinämie durch Seruminfusionen ausgleichen kann, gelingt dies bei degenerativen Nierenerkrankungen nicht ohne weiteres, worauf bei der Besprechung der Therapie der degenerativen Nierenerkrankungen zurückzukommen sein wird. Bei der Besserung der degenerativen Nierenerkrankung darf nach *Bell*, *Smith* und *Whipple* festgestellt werden, daß zunächst eine Normalisierung der Albumine eintritt, was vielleicht daraus verständlich erscheinen mag, daß die Umbildung von Organeiweiß in Albumine leichter ist als in die kompliziert aufgebauten Globuline. Merkwürdigerweise erstreckt sich dieses Verhalten nur bis zu einem Zeitraum von 6 Stunden, von da ab ist in Plasmaphereseversuchen weiterhin nach *Elmann* der Globulinanstieg überwiegend. Gleich wie die Hypoproteinämie ausgelöst sein mag, ob durch Plasmapherese oder nephrogene Wirkung: in jedem Fall resultieren nach kurzer Zeit relative Erhöhungen der Globulinwerte. Bei den degenerativen Nierenerkrankungen ist im ganzen zweifellos die Wechselwirkung der Nieren und im engeren Sinne der Erkrankungen der Nierenepithelzellen gegenüber anderen Organsystemen von mindestens ebenso großem Interesse als die Möglichkeit der gegenseitigen Beeinflussung von Nieren und Plasmaeiweißkörpern. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Nieren in manchen Fällen gerade entsprechend ihrer Vehikelfunktion im Sinne von *Bennhold* mehr Durchgangsstationen darstellen. Jedoch sind zunächst die angedeuteten Wechselvorgänge an dem Test der Plasmaeiweißkörper relativ gut erkennbar.

## 2. Herkunft und Regulation der Eiweißkörper des Blutplasmas, Beziehungen zu degenerativen Nierenerkrankungen.

Viele Untersuchungen, wie diejenigen von *Gram*, *Krieger* und *Hiege* sowie von *Whipple* und *Jacobi* weisen darauf hin, daß die Leber bei der Bildung der Plasmaeiweißkörper eine Rolle spielt. Insbesondere scheint die Leber auch mit bei der Fibrinogenbildung tätig zu sein, wie sich aus der Untersuchung des totalen hepatopriven Zustand durch *Mann* und *Magath* sowie auch nach eigenen Untersuchungen über die passagere Leberausschaltung ergibt. Nach *Jürgens* läßt sich freilich durch pyrogene Reize an hepatektomierten Gänsen zeigen, daß auch unter solchen Verhältnissen noch Fibrinogenbildung möglich ist. Schon *Fleischhacker* sowie *Trautwein* hatten die Bedeutung des Knochenmarks bei der Bildung von Plasmaeiweiß betont, jedoch zeigen nach den Befunden von *Heni* wie nach eigenen Befunden, die durch Sternalpunktion gewonnenen Markblute auch dann keine grundsätzlichen Abweichungen der Gesamteiweißwerte, wenn myelogene oder lymphogene Leukosen, Agranulocytosen, aplastische Anämien oder perniziöse Anämien vorhanden sind. Des weiteren konnten wir durch Leber- und Nierenpreßsäfte an Hunden am Knochenmark der Schaftknochen wie des Sternums die Senkung nur im Rahmen der allgemein hervorgerufenen Senkung an Bluteiweißkörpern finden. Freilich haben die Plasmazellen eine Wirkung auf die Bildung der Plasmaeiweißkörper, wie *Keilhack*, *Rohr*, *Henning* und die Ergebnisse eigener Befunde zeigen. In solchen Fällen ist die Erhöhung der Plasmaeiweiße, welche im Knochenmark und im peripheren Blut besteht, wohl pathogenetisch auf die Plasmazellen zu beziehen; da die Grundkrankheit als Plasmocytom zu bezeichnen ist, muß es naheliegend sein, die Bildung der Plasmaeiweißkörper auch den

Plasmazellen zuzusprechen, worauf besonders *Apitz* hinweist. Die Wechselwirkung zwischen Plasmaeiweißkörpern und den Eiweißkörpern der Gewebe wird durch die Untersuchungen von *Schlüter* und *Wollschitt* sowie von *Schenk* betont, nach deren Prüfungen die einzelnen Aminosäuren in den Plasmaeiweißkörpern ständig gegen die der Gewebe ausgetauscht werden können. Diese Tatsache ergibt sich auch aus den Feststellungen von *Schoenheimer* und *Rittenberg*, welche Aminosäuren mit isotopem Stickstoff, Wasserstoff und Sauerstoff zur Anwendung brachten und ständige Austauschvorgänge der Aminosäuren feststellen konnten. Schon *Asher* hat dargelegt, daß Plasmaeiweißkörper ständig im Sinne des Einstroms oder Ausstroms die Blutbahn betreten oder verlassen können. Da die Einflußnahme von körpereigenem Leber- und Nierensubstrat zwar den Plasmaeiweißkörperspiegel senkt, jedoch die Gewebseiweiße mengenmäßig unverändert läßt, ergibt sich hieraus, daß es bei degenerativen Nierenerkrankungen und Lebererkrankungen zu Bildungshemmungen der Plasmaeiweiße kommen kann. *Nonnenbruch* hat den Abstrom von Plasmaeiweißen als häufiger angesehen als den Einstrom dieser Substanzen. Er ist der Meinung, daß die Regulation der Bluteiweiße an den retikolo-endothelialen Apparat gebunden sei, weil viele Reizungen dieser Gewebsart Erhöhungen der Plasmaeiweiße zur Folge haben. Eine nervöse und vor allem eine humorale Einflußnahme auf die Menge der Plasmaeiweißbildung und ihre Bildungsstätten ist wahrscheinlich, da sich beim Morbus Cushing die Gesamteiweißwerte im Plasma nicht selten erhöht finden. Trotz der zahlreichen Hinweise auf die Tätigkeit der Plasmazellen bei der Bildung der Bluteiweiße kommen eigentlich alle Körperzellen als Bildungsstätten in Betracht. So hat *Wegelin* in einer Beobachtung eine 69jährige Patientin mit Bronchiektasien, chronischer Pneumonie und einer Hyperproteinämie von 9,35 bis 10,41 g% Gesamteiweiß mit Globulinvermehrung gesehen. Die Kranke war außerordentlich kachektisch und hätte bei der Albuminurie bis zu 6 pro mille eher eine Hypoproteinämie erwarten lassen. Sowohl die klinische Röntgenuntersuchung wie die spätere Untersuchung der Organe ergab lediglich eine starke Anhäufung von Plasmazellen, wobei die allgemeine Plasmocytose durch den chronischen Reizzustand infolge der infektiösen Vorgänge entstanden sein kann. Da nach der genauen anatomischen Untersuchung ein Plasmocytom mit Sicherheit auszuschließen war, ist der Befund der Organe bei der hier vorhandenen Hyperproteinämie von besonderem Interesse. Einmal liefert die Beobachtung besondere Hinweise auf die plasmaeiweißbildende Eigenschaft der Plasmazellen, weiterhin gibt sie jedoch Anhaltspunkte in wie starkem Maße besonders die Nierenepithelien von normaler Zusammensetzung mit normalem Gehalt der Plasmaeiweißkörper abhängig sind. Die Untersuchung der Leber bot bei starker Verfettung der Sternzellen mäßig starke, zum Teil grobtropfige Verfettung der Leberzellen, besonders in der Peripherie der Läppchen. Die Nieren zeigten mittelgroße blutarme stellenweise atrophische oder hyalin-degenerierte Glomeruli, während die Epithelien der Hauptstücke stellenweise verfettet waren und die Fette zum Teil doppeltbrechenden Charakter trugen. Da hier keine Ausscheidung von *Bence-Jones*-Eiweiß bestanden hatte, ist es berechtigt, die atrophisierenden Vorgänge in den Glomeruli, welche überwogen, als Symptom des Eiweißdurchtrittes anzusehen. Es muß also durchaus nicht Albuminurie sein, welches zur „Glomerulonephrose“ führt. Interessant ist weiter, daß bei den Verfettungen

der Hauptstücke sich zwar Zylinder in den Kanälchen fanden, die Kanälchen jedoch eher atrophisch waren. Hyaline Tropfen fanden sich nur in einzelnen Kanälchen, und zwar gerade dann, wenn Verfettungsvorgänge bestanden und auch Lipide vorhanden waren. Bei der erheblichen Eiweißausscheidung würden die hyalintropfigen Einlagerungen ubiquitär erwartet werden dürfen. Im Vordergrund stand der Befund einer Atrophie der Kanälchen, wobei Vakut-Hypertrophie der interstitiellen Gewebe sich sekundär einstellte. Man wird also auch die Atrophie als mögliche Konsequenz langdauernder Albuminurien ansehen können.

Für die Paraproteine im Blutplasma hat *Brass* in schönen Untersuchungen zeigen können, daß Paraproteine unmittelbar im Blutplasma nachweisbar sind. Er gibt entsprechend unseren Beobachtungen den Hinweis, daß Hyperproteinämien bei starker Paraproteinblütigkeit durchaus später in Hypoproteinämien übergehen können. Gewisse Parallelen zu der Beeinflussung des Plasmaeiweißgehaltes durch Nierensubstrat und Lebersubstrat sind gegeben: hier stellt sich durch i.v.-Gaben solcher Substanzen ebenfalls Hypoproteinämie ein. Bei der Paraproteinblütigkeit vermögen die Ablagerungen in den Zellen des retikoloendothelialen Systems und im undifferenzierten Bindegewebe hemmend auf die Bildung der Plasmaeiweißkörper zu wirken. Durch Gaben von Lebersubstrat und Nierensubstrat wird in den bisherigen Untersuchungen das Bild der Retikoloendothelien intakt gelassen, so daß die durch solches Vorgehen ausgelöste Minderung der Plasmaeiweißkörper auch noch andere Ursachen haben kann. *Brass* sieht genau wie *Apitz* die Plasmazellen als Serumerzeuger an und gibt den Hinweis, daß sie vielleicht besonders bei der Bildung der Globulinfraktion des Serums tätig zu sein vermögen. In Ergänzung hierzu wird betont, daß die Plasmazellen freilich nicht die einzigen Körperzellen sind, die von der Norm abweichende Eiweiße aufsaugen und umformen können und daß sie nicht die einzigen Bildner von Plasmaeiweißen darstellen. Wesentlich sind für die Paraproteinosen die Feststellungen von *Apitz*, der die Paraproteinosen von Paramyeloidose gefolgt fand. Durch das Vorhandensein von Paraproteinsubstanzen kann bei Vorhandensein von Eiweißausscheidung aber auch ohne ein solches Vorkommen eine hyalintropfige Degeneration der Hauptstückepithelien der Nieren ausgelöst werden.

Die gesunden Nieren scheinen eine besondere Regelungsfunktion gegenüber den Plasmaeiweißkörpern nicht zu besitzen. Doch ist bei den degenerativen Erkrankungen der Niere in der einen Anzahl der Fälle die Hypoproteinämie in der anderen Gruppe die Nierenerkrankung primär. Hier wird also in jedem Fall auch ein pathologischer Einfluß der Nierentätigkeit und in deren Verfolg insbesondere nephrogenen Stoffe auf die Plasmaeiweiße möglich sein. Das Vorhandensein eines Gleichgewichtes zwischen Gewebeeiweißen und Plasmaeiweiß, wie es *Nonnenbruch* betont, ist für die Fälle mit langdauernden Hypoproteinämien des weiteren entscheidend. Gerade aus den großen parenchymatösen Organen wie aus den Nieren werden Eiweißsubstanzen frei, wobei nicht unbedingt gesagt sein soll, daß sie zum Zwecke der Aufrechterhaltung des Plasmaeiweißspiegels abgegeben würden. Die hypoproteinämische Form der Sprue läßt genau so, wie die von *Peraklis* und *Bakalos* beobachteten Zustände von Unterernährung, passagere Senkungen der Harnabscheidung beobachten, die auch renalen Schädigungen zugeordnet werden dürfen. Auf die Beeinflussung der Nieren und da-

Zustandekommen der vacuolären Degeneration durch Hypoproteinämie wurde bereits hingewiesen.

Bei akuten Schädigungen des Nierenparenchyms ist die Änderung des Gesamteiweißes im Blut und die Abweichung im Spektrum der Plasmaeiweißkörper nur gering. Es darf geschlossen werden, daß hier die Beeinflussung des Organismus durch nephrogene Stoffe sich nicht über genügend lange Fristen erstreckt, um Änderungen zu erfahren. Bei manchen Formen von Lipoidnephrose, bei den chronischen degenerativen Nierenerkrankungen durch Diphtherietoxin und durch andere bakterielle Gifte, welche nicht mit lipoider Verfettung einherzugehen brauchen, liegt jedoch die Minderung der Gesamteiweiße in der gleichen Richtung, wie sie nach Darreichungen körpereigener Nierensubstrate zustandekommt.

### 3. Art der Störung der Eiweißkörper des Blutplasmas bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Bei den degenerativen Nierenerkrankungen muß es sich nun nicht nur um eine toxische Schädigung der Bildungsstätten handeln, sondern auch hormonale Beeinflussungen sind möglich, wie wir sie des weiteren bei chronischen Hepatopathien gefunden haben. Die Darreichung von Leber- und Nierensubstrat läßt die Tiere bereits im Lauf von 2 Monaten bei normaler Ernährung kachektisch werden, auch leichte passagere Ödembildungen an den Beinen kommen vor, während das eigentliche Bild der „Lipoidnephrose“ in solchen Versuchen bisher nicht reproduziert werden konnte. In Resorptionsversuchen erwies sich an den Hunden die Resorption von Dextrose, Neutralfett und oral verabfolgten Eiweißen, wie auch Aminosäuren als intakt. Es ist also unumgänglich zu folgern, daß durch die Einflußnahme hepatogener und nephrogener Stoffe nicht nur die Bildung der Plasmaeiweißkörper gestört wird, sondern daß auch ein vermehrter Abbau von Organeiweißen zustandekommen kann, da die N-Ausscheidungsquote im Harn im Verlauf der Beobachtungsdauer späterhin erheblichen Anstieg zeigte. Eine Beeinflussbarkeit der Bildung von Plasmaeiweißkörpern wird in der Zusammenstellung von *Heni* nach Untersuchungen von *Wankmüller* durch Wirkstoffe ebenfalls zustande gebracht; *Wankmüller* hat durch Darreichung von Tonephin Anstiege der Albuminwerte im Blut in deutlichem Maße feststellen können. *Heni* selbst fand Thyroxin, Desoxycorticosteron, Testosteron und Östradiol ohne Einfluß auf die Menge von Albumin und Globulin im Blutplasma. Wichtig sind weiter die Untersuchungen von *Heni*, die sich auf eine mögliche Vermehrung der Plasmazellen bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen erstrecken. In Sternalpunktaten konnte er bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen kaum Anstiege beobachten. Dies entspricht unseren Feststellungen und ist geeignet, die Annahme nephrogen toxischer Wirkungen auch bei degenerativen Nierenerkrankungen zu stützen, denn die Einflüsse seitens der Nieren sind auch von sekundären Schädigungen der Leber und des Herzens gefolgt, wenn man körpereigens Nierensubstrat spritzt. Des weiteren wird entsprechend der im akuten Versuch vorkommenden Bluteindickung eine Steigerung der Grenzflächenpermeabilität veranlaßt. Nur dann lassen sich Steigerungen der Tätigkeit anderer Organe ermitteln, wenn die Nierenerkrankungen Elektrolytverluste zur Folge hatten: hierher gehört die von *Schellack* unter *Büchner* gefundene Epithel-

körperchenvergrößerung bei chronischer Niereninsuffizienz infolge von Calciumverlust, denen die von *Ohntrup* erhobenen Daten entsprechen. Die von der Niere auslösbare Hypoproteinämie, welche sich unabhängig von Albuminurie abspielt, darf also nach den bisherigen Befunden als toxisch bezeichnet werden. Hierbei lassen sich durch Nierensubstrate nur leichte degenerative Veränderungen an der Hypophyse und an der Schilddrüse zustande bringen, wobei der Hypophysenhinterlappen sich als weniger verändert erweist als das Gebiet des Vorderlappens. Anstiege der Plasmaeiweißkörper bei der nephrogen toxischen Hypoproteinämie sind nach *Wankmüller* durch Tonephin zu bewerkstelligen. Wir haben durch Leberextraktgaben und chronische Gaben von Acteylcholin in Dosen von 5 bis 10  $\gamma$  pro 10 kg an Hunden und Menschen i.v. dies bei Gaben von 3 bis 4 Wochen ebenfalls beobachten können. Es scheint sich also um unspezifische Einflüsse zu handeln. Bei primären Hypoproteinosen, in welchen eine Nierenerkrankung erst sekundär ausgelöst wird, fanden wir zusammen mit *Thaddea* die Kombination von Rindenhormon mit wirksamen Leberextraktgaben therapeutisch von guten Erfolgen begleitet. In diesem Zusammenhang ist es von Belang, darauf hinzuweisen, daß die alleinige Darreichung von Transfusionen und eiweißreicher Kost dies allein nicht vermag und daß nach weiteren klinischen Beobachtungen der Eiweißansatz im Organismus wie vor allem die Mehrung der Plasmaeiweiße gebunden ist an die additive Wirkung von Rindenhormon mit Leberextrakten. Auch Pankreasenzyme haben wir in weiteren eingehenden Prüfungen nicht als wesentlich wirksam gefunden. In unseren Beobachtungen von hypoproteinämischer Sprue waren übrigens alle Inkretdrüsen intakt. Die hier vorhandene Hypoproteinämie ist also aus bisher nicht erkennbaren Ursachen zustande gekommen. Wir halten dies für wichtig, weil die degenerative Nierenerkrankung, die *Friedrich v. Müller* sah, und die Beobachtungen von *Elwyl* und *Lichtwitz* einmal nicht ohne weiteres als Folge von Hypoproteinämie und insbesondere nicht als allgemeingültige Beweise für die Abhängigkeit der Steuerung der Plasmaeiweißkörper durch nervöse Zentren im Zwischenhirn angesehen werden können. Es müssen bei den genannten Erkrankungen auch besondere, vielleicht noch unbekannte Mechanismen in Betracht gezogen werden, welche Hypoproteinämie und degenerative Nierenerkrankungen auslösten. Die morphologisch so häufig intakten Befunde bei „Lipoidnephrose“ machen es für viele Erkrankungen dieser Art wahrscheinlich, daß als Konsequenz der Allgemeinerkrankung des Organismus auch die Plasmaeiweißkörper sinken und parallel zu diesem Vorgang die Nierenerkrankung zustande kommt. Nur in wenigen Fällen dürfte die Störung zentraler Regulationsvorgänge durch die gleiche Noxe veranlaßt sein wie die Nierenerkrankung. Die Pathogenese von Hepatosen wird wohl ebenfalls nur wenig häufig von Abweichungen der zentralen Regulation abhängig gemacht werden können, obwohl die Hypoproteinämie an der Leber ebenfalls degenerative Schädigungen auslöst. Die drüsigen Organe Niere und Leber stehen zweifellos in Wechselwirkung mit dem Organismus, Bindeglied oder Überträgerfunktion sind die Plasmaeiweißkörper; Einbeziehung, gleichzeitiges Befallensein oder übergeordnete Erkrankung der Inkretdrüsen scheint jedoch nicht allzu häufig.

Die abweichende Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen ist früher von uns betrachtet worden und des weiteren in

wohl erstmaligen Prüfungen dieser Fragen von *Alvingh* und *Mirsky* durch Senkungen der Cystinwerte im Blutplasma zu kennzeichnen. Diesen Befund haben des weiteren *Heni* und *Balint* erhoben. In eingehenden Untersuchungen *Henis* wurden zahlreiche Krankenbeobachtungen bezüglich der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper aus den einzelnen Aminosäuren geprüft. Neben der Erniedrigung der Cystinwerte wurden Histidin und Tyrosin nicht regelmäßig gemindert gefunden, während der Tryptophanwert bei „Amyloidnephrosen“ sich an der unteren Grenze befand. Ebenfalls als herabgesetzt konnten die Argininwerte nachgewiesen werden. Da auch bei chronischen Nephritiden mit degenerativen Prozessen an den Nierenepithelien Tryptophan-, Tyrosin- wie Cystinwerte niedrig waren, darf fast dieser Befund mit als Hinweis auf die Möglichkeit nephrogener Einflüsse gelten, denn bei chronischen Nephritiden ist die zentrale Bedeutung der Nierenerkrankung ja sicher.

Von *Balint* wurden die wichtigsten Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan, Cystin, Arginin und Histidin unabhängig von Nierenerkrankungen von deutlichen Abweichungen von der Norm gefolgt gefunden. Aus den Bausteinanalysen der Aminosäuren ist es also vielleicht nicht ohne weiteres möglich, abweichende Zusammensetzungen der Plasmaeiweißkörper endgültig zu erkennen und den Grad einer möglicherweise ursächlichen Dysproteinämie zu erfassen.

Eindeutiger zeigen die Untersuchungen von *Bennhold*, welcher das Bindungsvermögen von Serum und Plasma prüfte, daß die Bluteiweiße bei degenerativen Nierenerkrankungen gegenüber der Norm ein abweichendes Verhalten ausweisen. *Bennhold* hat nachgewiesen, daß die Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper bei den degenerativen Nierenerkrankungen nicht intakt bleibt. Der abnorm schnelle Schwund von Kongorot aus dem Serum degenerativer Nierenerkrankungen, die nicht durch Amyloid veranlaßt sind, bezeichnet bereits, daß eine verminderte Haftung bei diesen Eiweißkörpern vorliegt. Das Farbstoffbindungsvermögen der Serumeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen sinkt um so mehr, je intensiver die Nierenerkrankung ist, wobei wir es ebenfalls nicht für abwegig halten möchten, hier an nephrogene Einflüsse und an Wechselwirkungen zwischen Korpereiweiß und Nieren zu denken, die sich am Zwischenorgan Plasmaeiweißkörper kundtun. Jedenfalls genügen die mengenmäßigen Herabsetzungen der Plasmaeiweiße bei degenerativen Nierenerkrankungen nicht, um den Verlust des Farbstoffbindungsvermögens zu erklären.

Freilich wird von *Bennhold* auf den tiefen Absturz der Gesamteiweißwerte bei degenerativen Nierenerkrankungen hingewiesen, bei denen *van Slyke* sogar einmal einen Wert von 1,6% finden konnte. Die Bindungsfähigkeit der Plasmaeiweiße sinkt gegenüber Wasser und Salzen, aber vor allem gegenüber Farbstoffen und gegenüber körpereigenen Substanzen sowie endlich gegenüber Nährstoffen.

Vom Blickpunkt der Betrachtung der Plasmaeiweißkörper aus können bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen Veränderungen wohl doch überwiegend als sekundär angesehen werden; obwohl der Albuminurie hierfür eine gewisse Bedeutung zukommt (*Volhard*), sind auch unabhängig von der Albuminurie nephrogene Einflüsse festzustellen. In dieser Richtung liegen die Befunde von *Achara* und *Piettre*, welche bei der „Lipoidnephrose“ einen relativen Anstieg der Globuline gefunden haben, aber auch eine Vermehrung von Myxo-

proteiden wurde von ihnen festgestellt. Von Bedeutung ist weiter das Vorhandensein von Lipoproteinen im Blut, die sowohl von *Frey* 1942 wie von uns bei „Lipoidnephrosen“ gefunden wurden. *Frey* weist darauf hin, daß bei den Lipoproteinen Bindungen zwischen dem Fettsäurekomplex der einzelnen Lipide mit den Methylengruppen des Eiweißes bestehen. Hierbei spielt es nun eine besondere Rolle. Die entstehenden Stoffe sind ausgesprochen wasserlöslich und stärker dispers als Albumin vor der Bindung. In Ultrafiltrationsversuchen läßt sich zeigen, daß das Serum bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen nicht nur leichter diffundiert, sondern auch die einzelnen Fettstoffe, wie Neutralfette, Phosphatide und Cholesterin in besonders hohem Maße in das Filtrat übergehen läßt. Wir möchten dieses Verhalten als Hinweise auf die Wechselwirkungen zwischen Nieren und Organismus ansehen. Nach *Achard, Christof* und *Codounis* ist in Fällen von „Lipoidnephrose“ das Gesamtbild an der Gleichgewichtsstörung zwischen den Lipid- und Eiweißsubstanzen des Blutplasmas testmäßig zu erkennen. Besondere Verminderungen der Eiweißsubstanz und hier wieder des Albumins sind vorhanden, eine Vermehrung der Lipide, die im Harn als doppeltbrechende Substanzen nachweisbar werden, tritt auf. Da die Nierenbilder im Verfolg solcher Zustände alle Intensitätsgrade von leichtesten bis zu schwersten Veränderungen ausmachen können, ist ein einfaches Verhältnis zwischen Nieren und Organismus wohl nicht vorhanden, zumindest gibt es sich nicht unbedingt am Bilde der Plasmaeiweißkörper kund. Man könnte nun annehmen, daß eine künstliche Eiweißvermehrung im Plasma die Ausflockung der Lipoidsubstanzen und ihre Anhäufung im Blut begünstige und daß ein Absinken der Mehrung der maskierten Lipoproteine Vorschub leiste. Doch läßt sich durch große Gaben von Serumeiweiß auch in doppelter bis vierfacher Konzentration zeigen, daß durch solche Maßnahmen die Lipoproteine eher zurückgedrängt werden. Es liegt also nahe, ihr Auftreten einem kompensatorischen Verhalten zuzurechnen. Des weiteren sind solche Versuche geeignet, das Auftreten von Hyperlipoidämie und vor allem von Lipoproteinen im Blut als einen zu geringen Grad von Plasmaeiweißkörperbildung anzusehen, denn die Störung läßt durch Verabfolgung normaler Serumeiweiße nach. Künstlich lassen sich die Wechselwirkungen zwischen degenerativ veränderten Nieren und Organismus durch Uransalze und Chromate nicht ohne weiteres reproduzieren. Die Plasmaeiweißkörper werden bei Parenchymdegenerationen der Nieren durch Uran und Chromatsalze vorwiegend zunächst intakt gelassen. Dies geht soweit, daß *Dannheisser* freilich an Ratten mit Parenchymdegenerationen der Nieren nach Uran in Parabioseversuchen durch Coeloanastomose Nierenerkrankungen an den gesunden Partnern nicht auslösen konnte. Die Fütterungsversuche mit Cholesterin von *Löwenthal* und die von *Blackmann* und von uns durchgeführten Versuche mit chronischen kleinen Gaben von Pneumokokkentoxin lösen jedoch den Symptomenkomplex der Nierenparenchymdegeneration im engeren Wortsinn aus: Cholesterin und Lipoproteine im Blut sind vermehrt, Hypoproteinämie stellt sich auch unabhängig von der Albuminurie ein. Da weiterhin Leber- und Nierenpreßsäure Hypoproteinämie in deutlichem Maße und Anstiege der Lipoproteine in geringem Maße zur Folge haben, ist hier zu sagen, daß die durch chronisch infektiös toxische Einflüsse sowie durch Stoffwechselerkrankungen zustandekommenden degenerativen Nierenerkran-

kungen sehr wohl in Wechselwirkung mit dem Organismus treten. Eine gewisse Rolle spielt hierbei das Freiwerden nephrogener Stoffe, das schon modellmäßig durch körpereigene Nierenpreßsäfte angebahnt werden kann, so daß die vermutlich im Verfolg der degenerativen Nierenerkrankung freiwerdenden Stoffe vielleicht ihrerseits die Allgemeinerkrankung weiterführen. Infektiös toxische Noxen verursachen die degenerative Nierenveränderung teils primär, teils in Parallele zu der Beeinflussung des Gesamtorganismus. Bei den durch Stoffwechselabweichungen in der Eiweiß-Cholesterinbildung und deren weiteren Verläufen (intermediäre Vorgänge, Abbau und Ausscheidung) tritt die Nierenveränderung sicher nicht selten erst sekundär, also symptomatisch ein.

Von großer Bedeutung ist die Feststellung, daß die Art der Störung der Eiweißkörper des Blutplasmas auch dann ähnlich aussieht, wenn die Erkrankung im großen Schub zunächst durch entzündliche Affektionen der Glomeruli eingeleitet war, worauf besonders *Achard* und *Codounis* 1931 hinweisen. *Macheboeuf* und *Wahl* haben zwar bei manchen Formen von Lipoidnephrose wesentliche Änderungen der Lipoid-Eiweißverbindungen im Blut nicht gefunden, doch hat sich inzwischen herausgestellt, daß diese bei „Lipoidnephrosen“ um 40% höher liegen können als in der Norm und daß die komplexe Bindung zwischen Eiweiß und Lipoid relativ fest ist, so daß eine Fällbarkeit durch Säuren oder Ammoniumsulfat nicht besteht. *Hatafuki* hat gefunden, daß die Art der Störung der Eiweißkörper des Blutplasmas bei degenerativen Nierenerkrankungen wohl bedingt ist durch primäre Änderungen der Zusammensetzung der Gewebseiweiße, denn die Fähigkeit der Gewebe, Flüssigkeit aufzunehmen, ist auch bei relativ hohen Eiweißwerten im Blut gegenüber der Norm ganz erheblich gesteigert und übertrifft bei weitem die Grade, welche sich bei Hypoproteinämien im gleichen Ausmaß sich sonst finden. Der humurale Einfluß von seiten der Niere muß auch für solche Befunde in Betracht gezogen werden. Wie stark die Veränderungen der Plasmakolloide bei degenerativen Nierenerkrankungen sind, zeigt der Verlust des embatischen Effektes, also des Mangels an Transportmöglichkeit dieser deformierten Plasmaeiweiße, den *Bennhold* sehr deutlich nachgewiesen hat. In späten Stadien degenerativer Nierenerkrankungen sind die Zusammensetzungen der Körperkolloide, also auch der Gewebe aus Eiweiß gegenüber der Norm weitgehend different; einmal überwiegt freilich der Grad der Veränderung in den Nieren, in anderen Fällen in den Gewebseiweißen, manchmal sind korrelative Vorgänge besonders deutlich ausgeprägt, wie sich an dem Befund der Plasmaeiweißkörper ablesen läßt. Die weitgehende Veränderung der Körperkolloide gegenüber der Norm hatte *Bennhold* zuerst durch den raschen Verlust von Kongorot in den Harn kennzeichnen können. Die Permeabilitätserhöhung in der Niere ist hierfür gar nicht entscheidend, wie sich eindeutig aus den Feststellungen von *Matthew* und *Cameron* ergibt, welcher die Inkontinenz für Kongorot bei degenerativen Nierenerkrankungen chronischer Art mit entsprechender Allgemeinerkrankung wesentlich viel stärker fanden als bei der interstitiellen Nephritis, bei welcher die Durchlässigkeitserhöhungen in den Nieren an sich so besonders deutlich sind. Eine gleiche Unfähigkeit, Calciumsalze zu binden, haben *Matthew* und *Cameron* weiterhin 1933 besonders betont, auch hierfür kann die besonders schlechte Bindungsfähigkeit der Körperkolloide verantwortlich gemacht werden. Ebenso verläßt nach *Gandellini* intravenös verabfolgtes Koch-

salz bei degenerativen Nierenaffektionen besonders schnell das Blut, wobei freilich bei bestehendem Ödemzustand ein hemmungsloser Abstrom in die retinierten Flüssigkeitsmengen zu finden ist. Interessant sind die Hinweise von *Hawes* und *Cardy*, welche durch den positiven Ausfall der Kutanreaktion häufig hämolytische Streptokokken als Ursache von Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie nachweisen konnten, auch wenn klinisch eine Nierenaffektion noch nicht erkennbar war. Hier ist also offensichtlich die Beeinflussung der Körperkolloide allgemein vorhanden; die klinisch feststellbare gleichsinnig entstandene degenerative Erkrankung der Nieren gibt sich erst später an den Harnbefunden kund. Unspezifische, aber deutliche Zeichen von allgemein abweichenden Zusammensetzungen der Körpereiwieße und Körperkolloide ergeben sich daraus, daß Fiebertherapie jeder Art, gleich, ob Maserninfektion, Infektion mit Malaria oder sogar massive Pneumokokkeninfektion vorliegt. Auch künstliche Fiebererzeugungen mit Pyripher oder mit Sulfrogel kann günstig wirken. Hierauf hat besonders *Benedetti* hingewiesen und als Mechanismus eine Eiweißmobilisation diskutiert. Es scheint so, daß die Lipoproteine für die Transportfunktion, welche nach *Bennhold* den Plasmaeiweißkörpern obliegt, minderwertig sind, und es kann daran gedacht werden, daß die Minderung der Plasmaeiweiße an Lipoiden ihre Bindungsfähigkeit gegenüber anderen Substanzen, insbesondere Nährstoffen, herabsetzt. Die gleichsinnig verlaufenden Störungen haben bei chronischen Nephritiden die Ursache, daß zugleich mit den entzündlichen Affektionen der Gefäß-Bindegewebsapparate in den Nieren degenerative Prozesse an den Nierenepithelien sich abspielen können (*Polak Daniels*). Wie deutlich die Allgemeinerkrankung durch Infekte ausgelöst werden kann, zeigt eine Beobachtung von *Barach* und *Boyt*, welche eine Erkrankung einer 20jährigen Patientin beschreiben, die nach einer Grippe mit Hypoproteinämie, Hypercholesterinämie und allen Zeichen der degenerativen Erkrankung der Nierenepithelien zur Untersuchung kam. Je nach dem Grad neu eintretender Infekte oder nach der Rückdrängung der Lipoproteine durch normale Plasmaeiweißkörper kann es auch zu einer Besserung der degenerativen Nierenerkrankung kommen, wie die Versuche von *Liu* und *Chu* ergeben, die durch Erhöhung der Stickstoffzufuhr immerhin einen Rückgang auch der renalen Zeichen fanden.

Die Art der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen wurde weiterhin von *Goettsch* und *Reeves* studiert. Durch serologische Methoden wurde geprüft, ob die Eiweißstoffe in Plasma und Harn bei Kranken mit Parenchymaffektionen der Nieren von den normalen Eiweißfraktionen der Plasmaeiweißkörper abweichen. Es ergab sich die wesentliche Feststellung, daß bei einer chronischen degenerativen Nierenerkrankung mit Ödemen, weder die Albumin- noch die Globulinfraktion mit dem entsprechenden Antiserum reagierte. Nach Ausheilung der degenerativen Nierenerkrankungen kann nach ihren Feststellungen ein normales Verhalten sich langsam wieder herstellen. Auch die ausgeschiedenen Proteine entsprechen nach ihren Untersuchungen nicht ohne weiteres den Serumproteinen. Von Belang ist endlich, daß die pathologische Reaktion der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen nicht eine Konsequenz der hohen Cholesteringehalte oder abnormen Verteilung der einzelnen Eiweißfraktionen darstellt. Es darf hiernach nicht übersehen werden, daß auch nur bei geringen Abweichungen der Plasmaeiweiße bezüglich ihrer

Aminosäuregehalte das resultierende Eiweiß gegenüber der Norm ein sehr verschiedenes Verhalten zeigen kann, was nach der chemischen Zusammensetzung und dem Zusammentreten der einzelnen Aminosäuren zum Eiweiß eigentlich ohne weiteres verständlich ist. Bei diesen Erörterungen darf kurz darauf hingewiesen werden, daß die Zusammensetzung von Eiweißstoffen aus Kettenmolekülen in sehr verschiedener Weise statthaben kann. So haben *Meyer* und *Mark* neben einfachen Kettenmolekülen gefaltete Polypeptidketten in Eiweißen gefunden und schließlich wurde von *Wrinch* eine Cyclisierung der Polypeptidgruppen beobachtet. *Wrinch* schildert die Möglichkeit des Aufbaus sogar regelmäßiger Polyeder aus Cyclolen. Nach *Houwink* wird heute allgemein angenommen, daß die Eiweißmoleküle, um nur Beispiele zu nennen, in Ketten- und Kugelformen vorkommen können. *Haurowitz* hat das Fibrinogen als lineares Protein bezeichnet, während Albumin und Euglobulin als kugelige Proteine im allgemeinen nach ihrer molekularen Form und ihrer Löslichkeit aufzufassen sind. Die Möglichkeit der Einfaltung von Proteinketten, die sehr verschiedene Aufrollungsmöglichkeit der Ketten, die Abweichung in der Tendenz Aggregate und insbesondere Cyclole zu bilden beweist nicht nur die Unbeständigkeit und Vielfalt der Eiweißkörper des Organismus, sondern auch die Notwendigkeit, sehr verschieden aufgebaute Eiweiße auch dann annehmen zu dürfen, wenn der Gehalt an Aminosäuren nahezu identisch ist. Die Cyclisierung der Polypeptidketten ist im Verlauf einer Stabilisierung gelegen. Das Auftreten von einfachen eingefalteten Polypeptidketten bedeutet einen Rückgang zu instabilen Formen und das Bestehen einfacher Eiweißketten aus Aminosäuren legt eine Substanzklasse besonders veränderlicher Materialien dar. Je stärker die Bindungsnotwendigkeiten und Bindungen an Körper von Lipoidcharakter sind, um so höher ist der Grad der Streckung der Polypeptidmoleküle und damit die Abweichung von der Norm. Die Spezifität der Eiweiße leidet auch, wenn die Polypeptidketten linear vorliegen. Die Möglichkeit, spezifizierte Funktionen auszuüben, geht zurück. Dies hat *Otto Westphal* dadurch zeigen können, daß er kristallisierte Eialbumine mit Pikrylchlorid behandelte, wodurch die resultierenden Pikrylproteine bei Tierversuchen an Kaninchen von keiner Antigenbildung gefolgt gefunden wurden. *Landsteiner* und *Chase* haben nun weiterhin bei ihrer Herstellung künstlicher Antigene sehr einfache Typenformen gefunden, wobei jedoch immer die Bildung von Antigenen sich nur dadurch als auslösbar erwies, daß Antikörper mit 2 determinanten Gruppen verabreicht waren.

Nach allem liegt es sehr nahe, den Eiweißkörpern bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen eine erhebliche Undifferenziertheit zuzuschreiben. Sie besitzen mit Wahrscheinlichkeit weniger prosthetische Gruppen als die natürliche Eiweißkörper des Blutplasmas. Ihre Spezifität gegenüber normalen Eiweißen ist erheblich herabgesetzt. Solche Überlegungen führen zwangsläufig das Problem der Änderung der Körperkolloide bei degenerativen Nierenerkrankungen weiter auf die Betrachtung der Organe mit besonderem Gehalt an Retikulo-Endothel und beziehen hiermit notwendigerweise die hieran sehr reiche Leber stark in den Fragenkomplex mit ein. In den Plasmaphereseversuchen entzieht man durch langdauernde Entfernung spezifizierter Eiweiße besonders die Substanzen, welche dominante Gruppen für die Bildung von Antikörpern enthalten und ruft somit Zustände hervor, welche dem der chronischen degenerativen

Nierenerkrankungen nicht allzu unähnlich sind. Die Plasmaeiweißkörper bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen mit deutlich minderwertiger Funktion sind also Hinweise dafür, daß die Körperkolloide erhebliche Veränderungen erlitten haben, so daß im wesentlichen Kolloide von sehr neutralem Verhalten resultieren, in welchen die reaktiven Gruppen also fehlen. Chronische Infekte dürften in der Lage sein, die Fähigkeit der Bildung spezifizierter Eiweißkörper zur Erschöpfung zu bringen und somit ist es recht plausibel, wenn *Rathery* manche Fälle von „Lipoidnephrose“ als Stoffwechselkrankheit mit sekundärer Beteiligung der Nieren angesehen hat. In ähnlicher Weise können chronische Lymphogranulomatosen in der Lage sein, die Fähigkeit, normal spezifizierte Körpereiwieße zu bilden, herabzumindern. Hier steht die Allgemeinerkrankung in Parallele zur Nierenerkrankung und kann andeutungsweise durch die Untersuchung der Plasmaeiweißkörper erfaßt werden (*Doré* und *Lafferre*). Von besonderem Interesse sind hier die Daten von *Guinsburg*, *Awerbouch* und *Costania*, welche bei Nierenerkrankungen oft primär degenerativer Art Novokainblockade in der Lendengegend durchführten. Bei den degenerativen Nierenerkrankungen hatten diese Maßnahmen deutliche längerdauernde Besserungen zur Folge. Hierin sind zweifellos einmal die Einflüsse des Nervensystems auf degenerative Nierenerkrankungen verdeutlicht, des weiteren besteht die Möglichkeit, daß auch bei degenerativen Nierenerkrankungen die nephrogenen Einflüsse über das Nervensystem der Nieren „zentripetal“ oder, allgemeiner gesagt, auf den Gesamtorganismus einwirken.

Wie stark andererseits Abweichungen der Plasmaeiweiße sich an den Nieren geltend machen, ergibt sich aus dem Zustandekommen von Nierenveränderungen mit Degeneration der Hauptstücke und *Henleschen* Schleifen nach Transfusion mit unverträglichem Blut, daß in der Zusammensetzung aus Aminosäuren wohl von verträglichem Blut abweichende Kolloide enthalten haben muß, während die Gesamtgehalte an Aminosäuren denen der Norm entsprechen dürften. Auch das Leberparenchym wurde im degenerativen Sinn geschädigt (*Goldring* und *Graef*). Wie gering die physikalisch-chemischen Abweichungen in diesen Fällen gewesen sein müssen, ist daraus zu folgern, daß einmal sogar die Kreuzprobe zwischen Spender und Empfänger keine Agglutination ergeben hatte.

Von den Nieren ausgehende Einflüsse oder gleichzeitig mit den Nierenaffektionen eintretende Änderungen der Körperkolloide lassen sich daraus ableiten, daß *Macheboeuf* und *Tayeau* bei Untersuchungen der Sera von Lipoidnephrose gewichtsanalytisch den Eiweißgehalt manchmal wenig verändert fanden und daß nach ihren Feststellungen vor allem kolloidosmotische Drucke nur geringe Abweichungen von Normalseren zeigten. Ein minderwertiger Aufbau der Serum-eiweißkörper wird auch von ihnen angenommen und die Lipoidbindung an die Eiweiße des Serums als sekundär, dabei aber als Ursache der abweichenden kolloidosmotischen Drucke gegenüber der Norm befunden. Die Änderung der Plasmaeiweiße als Konsequenz der Beeinflussung der gesamten Körperkolloide durch Infekte ereignet sich häufig bei chronischen Pneumokokkeninfektionen. Hiergegen spricht durchaus nicht der häufige letale Ausgang der Lipoidnephrose an Pneumokokkenperitonitis, worauf 1940 wieder Hinweise von *Halbertsma* gegeben werden. Die Pneumokokkeninfektion nimmt intensiven Charakter an, wenn die Körpereiwieße nicht mehr genügend spezifiziert gebildet werden können,

um diesen Vorgang hintan zu halten. Die gleichen Vorgänge dürften für die Amyloidose bei chronischer Tuberkulose eine Rolle spielen (*Hoegh*). Ebenso wichtig sind uns jedoch die Beobachtungen, in denen z. B. die „Lipoidnephrose“ sich im Rahmen einer primären abweichenden Zusammensetzung der Körperkolloide entwickelt. Hier sind in einer Beobachtung von *Exchaquet* leichte Infekte wie Stomatitis aptosa sekundär und bilden sich erst lange Zeit nach dem Bestehen der „Lipoidnephrose“ heraus. Die Eiweiß-Lipoidstoffwechselstörung wird vielleicht geradezu bewiesen durch die Resistenzlosigkeit gegenüber Infekten. *Goetsch* und *Revees* haben 1940 in Fortsetzung ihrer früheren Untersuchungen in den Seren von Kranken mit degenerativen Nierenaffektionen Mischungen von normalem und verändertem Eiweiß gefunden. Bei Versuchen mit normalen Antiseren reagiert nur der normal zusammengesetzte Serumanteil.

Wichtig sind ihre Feststellungen, daß die Eiweißveränderung schon im Frühstadium der Erkrankung auftritt und dem der großen Albuminurie voraus geht. Der Globulinanteil des Serums erwies sich nur als in einem Teil der Fälle verändert, während die veränderte Menge des Albumins bis zu 40% ausmachte. Mit dem abweichend von der Norm zusammengesetzten Albumin konnten an Kaninchen keine Antikörperbildungen ausgelöst werden, die fehlgebildeten Globuline verursachten Präzipitine, welche von denen, die mit den normalen Globulinen reagierten, getrennt werden konnten. Das Fehlen der Präzipitation gegenüber den veränderten Albuminen bei degenerativen Nierenerkrankungen wurde nicht gefunden bei Patienten mit Leberkrankheit und Myxödem. Nur bei 2 Patienten mit Unterernährung fanden sich geringe Veränderungen der Plasmaeiweiße in gleicher Richtung wie bei Patienten mit degenerativer Nierenerkrankung. Wir möchten dies nicht als Besonderheit ansehen, da gerade langbestehende Hypoproteinämien besonders erhebliche degenerative Nierenveränderungen auslösen, die zweifellos gegenüber dem Gesamtorganismus nicht stumm bleiben, sondern sich in nephrogenen Störungen geltend machen.

Wesentlich sind die 1932 und 1933 von *K. Lang* erhobenen Befunde, nach denen sowohl die Serumeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen wie die Eiweiße der Nieren selbst einen Minderhalt an Cystin aufweisen. Es darf gefolgert werden, daß gerade diese Feststellungen für das Bestehen einer primären oder sekundären Störung im Aufbau der Körperkolloide bei degenerativen Nierenerkrankungen sprechen.

Wie wenig der Albumin-Globulinquotient allein die von der Norm abweichende Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen kennzeichnet, ist aus den Untersuchungen von *Kloppstock* zu erkennen. Normalerweise ist die Farbstoffbindung an Albumine wesentlich intensiver als diejenige an Globuline. Die Seren von Kranken mit degenerativen Nierenaffektionen zeigen dieses Verhalten nicht, wie ebenfalls von *Bennhold* und *Schubert* gefunden wurde.

Das Bestehen abweichender Zusammensetzungen der Plasmaeiweißkörper bei Patienten mit degenerativen Nierenerkrankungen gegenüber der Norm ist ein allgemeiner Test nicht nur für das Vorliegen einer solchen Erkrankung, sondern manchmal auch für die Wege, welche die Erkrankung nimmt. Noch beim Fehlen von Nierensymptomen äußerer Art kann die Störung vorhanden

sein, sie ist weiterhin manchmal besonders intensiv, obgleich sich die Albuminurie in geringen Grenzen hält. Auslösend sind einmal bei der „Lipoidnephrose“ primäre Störungen im Eiweiß-Lipoidstoffwechsel, sind weiterhin chronische Infekte, aber auch die Einflüsse der degenerativ veränderten Nierenparenchymzellen selbst. Die Nierenerkrankungen stehen also in Wechselwirkung zwischen Gesamtorganismus auch bei degenerativen Veränderungen am Nierenparenchym. Beim Amyloid und bei den Paraproteinosen sind die Abweichungen der Plasmaeweiße anderer Art; aber auch hier werden alle Körperkolloide gleichsinnig mit den Nieren betroffen. Die Vorgänge, die sich bei diesen leichter faßbaren Abweichungen der Körpereweiße abspielen, sind Hinweise auf das Geschehen bei der besonders wesentlichen „Lipoidnephrose“.

#### 4. Onkotische Störungen und Abnahme der Vehikelfunktion der Plasmaeweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Auf die Häufigkeit der Erniedrigung der Serum- bzw. Plasmaeweiße bei degenerativen Nierenerkrankungen hat bereits 1912 *Epstein* hingewiesen. Der Kolloiddruck bei degenerativen Nierenerkrankungen wurde von *Hagedorn*, *Rehberg* und *Rasmussen* als erheblich herabgesetzt gefunden.

*Govaerts* hat genau wie *Rusznjak* die Herabsetzung der onkotischen Wirksamkeit des Serums bzw. Plasmas bei degenerativen Nierenerkrankungen für die Entstehung von Ödem verantwortlich gemacht. In der gleichen Richtung liegen die Befunde von *Labbe* und *Violle*, nach denen ein Froschmuskel im Plasma von gesunden schrumpft, hingegen im Plasma von Patienten mit Erkrankung des Nierenparenchyms Aufquellungen zeigt. Die Messungen des Kolloiddrucks zeigten bei diesen Erkrankungen häufig herabgesetzte Werte, wobei 6 cm nach Untersuchungen von *Kylin* als extrem zu werten sind. Im Verlauf der Besserung der Krankheitsbilder steigen die Kolloiddrucke im Blutplasma an. *Schade* hat das Ödem bei Patienten mit degenerativen Nierenerkrankungen als den Prototyp des Flüssigkeitsabstroms aus dem Blut infolge von blutphysiko-chemischen Ursachen angesehen. Hierfür spricht die Eiweißarmut des „nephrotischen Ödems“ und der gesetzmäßige Abstrom aller Elektrolyte nach Maßgabe der onkotischen Druckdifferenz. Die onkotische Druckminderung im Plasma verursacht eine Verschiebung des Umkehrpunktes der Flüssigkeitsbewegung zwischen Gewebe und Blut; hierfür ist entscheidend, daß die Summe der den Flüssigkeitsstrom veranlassenden Kräfte im Capillarinnern herabgesetzt ist. Bei diesen Betrachtungen weist *Schade* bereits auf die Bedeutung des Gewebswiderstandes hin. Er schließt also die Möglichkeit einer Durchlässigkeitserhöhung der Membranen für Wasser und Elektrolyten nicht aus. Diese Annahmen und diese Untersuchungen werden dadurch gestützt, daß man durch Infusionen konzentrierter Kolloide die Ödeme durch i.v.-Gaben, z. B. von Gummilösung, bessern kann, wie es bereits von *Lichtwitz* 1926 dargetan wurde. In gleicher Weise haben *Barach* und *Boyd* „nephrotische Ödeme“ durch Gummiinjektionen bessern können, was von *Hartmann*, *Nelson* und *Perley* sowie von *Senn* bestätigt wurde. *Hartmann* und *Perley* haben bei solchem Vorgehen auch diuretische Wirkungen beobachtet. Von kolloidosmotisch wirksamen Mitteln hat sich die i.v.-Darreichung konzentrierter Serumgaben in eigenen Untersuchungen besonders be-

währt. Bis zu einem gewissen Grade ist die onkotische Druckdifferenz also für den Übertritt eiweißarmer Flüssigkeit und von Elektrolyten ins Gewebe dynamisch von entscheidender Bedeutung. Freilich kommt es auch bei Hypoproteinämie von 3,8 g% Gesamteiweiß manchmal nicht zum Ödem, während andere Kranke mit Gesamteiweißwerten von 5,4 g% bei „Lipoidnephrose“ bereits Ödembildung aufweisen können. Der Gefäß-Gewebefaktor, wie *Nonnenbruch* es ausdrückt; ist demgemäß zumindest zusätzlich zu den physikalisch-chemischen Vorgängen bei der Plasmahyponikie zu berücksichtigen.

Kolloidosmotisch wirksam sind besonders die Albumine, welche sich in der Transportfunktion von den Globulinen deutlich unterscheiden. Die Vehikelfunktion der Plasmaeiweißkörper ist von *Bennhold* in eingehenden Untersuchungen betrachtet worden. Sie findet sich schon im Modellversuch, den *Bennhold* schildert, bei der Weitertragung von Farbstoffen in eiweißfreie Lösungen hinein. Diagnostisch wird die Abnahme der Bindung der Farbstoffe bei der Kongorotreaktion benutzt, bei welcher infolge der Änderung der Gesamtkörperkolloide abnorm rasche Abscheidung im Harn gefunden wird. *Bennhold* faßt zusammen, daß bei degenerativen Nierenerkrankungen der sonst gut geregelte Transport von Nährstoffen und gelösten Substanzen mit Hilfe der Plasmaeiweißkörper notleidet. Die Wirkung von Bluttransfusionen, aber auch von Seruminfusionen bei degenerativen Nierenerkrankungen wirkt offensichtlich deshalb besonders günstig, weil die notleidende Vehikelfunktion gegenüber Nährstoffen und anzutransportierenden wie abzutransportierenden Stoffen normalisiert wird.

### C. Ödembildung bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Obwohl die Tendenz zur Ödembildung Beziehungen zur Menge des Gesamteiweißes und vor allem der Konzentration der onkotisch wirksamen Albumine aufweist, bilden die Ödeme „vom nephrotischen Typ“ bei Gesamteiweißwerten von über 5,4 g% Hinweise darauf, daß Änderungen der Membranpermeabilität bei den degenerativen Nierenerkrankungen vorliegen müssen. Die Prüfung der Durchlässigkeit der Capillaren mit der Methode von *Landis* ergibt bei degenerativen Nierenerkrankungen vom Typ der „Lipoidnephrose“ nach unseren Feststellungen erhöhte Werte. Wir stimmen hierbei nicht ganz mit *Leiter* überein, der eine Erhöhung der Membrandurchlässigkeit auch von einem Übertritt von Eiweiß ins Gewebe gefolgt sehen möchte. Die Bedeutung der Tätigkeit der Lymphgefäße ist 1942 von *Zothe* untersucht worden. Intracutane Gaben von 10–20  $\gamma$  Adrenalin ermöglichten unter Beobachtung der nunmehr zutage tretenden Lymphgefäße eine Feststellung der Lymphstromgeschwindigkeit, die er in der Norm mit etwa 10 Minuten fand. Da seine Untersuchungen bei degenerativen Nierenerkrankungen Steigerungen ergaben, ist die Ödementstehung bei degenerativen Nierenerkrankungen entsprechend den Angaben von *Nonnenbruch* auch einem abweichenden Verhalten des Bindegewebsraums zuzuordnen. Vom Lymphstrom aus gesehen, hat *Zothe* seine Untersuchungen dahin zusammengefaßt, daß beim Ödem eine universelle Steigerung des Lymphflusses in den Hautlymphgefäßen infolge vermehrten Angebotes angenommen werden muß. Interessanterweise besteht diese bei einer „glomerulo-tubulären Nephropathie“ schon im Stadium ohne Hypoproteinämie und Ödem. Die cutane Lymphstrom-

geschwindigkeit findet er in eingehenden Untersuchungen während Ödembildung und Ausschwemmung ohne wesentliche Abweichungen, so daß also zwischen Ödem und Ödembereitschaft lediglich ein gradueller Unterschied besteht. Die beim „nephrotischen Ödem“ extracelluläre Flüssigkeitsansammlung ist nicht von Faktoren abhängig, welche sich primär auf die Lymphbahn erstrecken, sondern resultiert aus den Vorgängen im Bindegewebsraum. Es kann hier nicht vernachlässigt werden, daß *Volhard* die Lymphcapillaren als „periphere Nieren“ bezeichnet hat. Eine Abnahme der cutanen Lymphstromgeschwindigkeit wirkt der Ödementstehung entgegen. Es ist nun unstreitig, daß die Gewebsveränderungen, die zur Ödembildung führen, neben hormonalen Einflüssen in eigentlichem Wortsinn durch Stoffwechselstörungen und allgemein toxische Einwirkungen sich ereignen. Eine Membranschädigung muß also auch für die „nephrotischen Ödeme“ angenommen werden. Kommt des weiteren Hypoproteinämie hinzu und sinken die Albumine erheblich ab, so tritt das Ödem zutage.

Nach den allgemeinen Untersuchungen von *Selbach* ist interessanterweise die Neutralisationsfähigkeit der Gewebe mit von Bedeutung für ihre Tendenz Flüssigkeit aufzunehmen. Abhängig oder unabhängig hiervon kann der Chlorbedarf der Gewebe gerade auch bei Organerkrankungen, die sich an anderen Orten abspielen, sehr stark wechseln, so daß die Kontrollen der Blutelektrolyte nicht selten schon einen inneren Chlorverlust anzeigen, noch ehe man in unserem speziellen Falle auf eine degenerative Nierenerkrankung hingewiesen wird.

*Volhard* hat seinerzeit darauf hingewiesen, daß bei der lipoiden Degeneration der Nierenepithelien hydropigene Stoffe entstehen. In dieser Richtung liegen zunächst die Befunde von *Starling*, welcher andeutet, daß die Ödemflüssigkeit hydropischer Nierenkranker lymphtreibende Substanzen enthält. Solche Stoffe sind auch im Blut von Hunden zu finden, bei welchen eine Nierenarterie unterbunden wurde (*Timofeew*). *Timofeew* hat weiter die lymphtreibende ödembildende Wirkung von filtrierten Nierenemulsionen erwähnt. Wenn auch diese Wirkungsmechanismen sich nicht auf Nierenemulsionen unbedingt beschränkten, so haben wir sie doch bei Untersuchungen von Organpreßsäften für Leber und Nieren um ein vielfaches stärker gefunden als nach Darreichungen anderer Organpreßsäfte. Von Belang ist diese Wirkung der von *Timofeew* sogenannten Nephroblaptine besonders dann, wenn körpereigene Stoffe verwandt werden. Wir möchten also diese von *Schebok Saroff* ebenfalls durchgeführten Untersuchungen, welche die lymphtreibende Wirkung von Nierenemulsionen betrachteten, bestätigen und ihnen eine Bedeutung bei der Entstehung der nephrotischen Ödeme unbedingt zumessen. Daß die hier freiwerdenden Substanzen der Nierenepithelien entstammen, möchten wir daraus folgern, daß bei Tieren mit degenerativen Nierenveränderungen nach Leberpreßsaftgaben die Lymphdurchströmung des ductus thoracicus nach unseren Beobachtungen bis auf das 24fache des Ausgangswertes ansteigen kann, während *Schebok Saroff* nach Nierenemulsionen ebenfalls schon sehr deutliche Anstiege verzeichnet hatte. Bei der *Magusi-Nephritis* fanden wir Erhöhungen des Lymphflusses nur von sehr geringen Ausmaßen oder vermißten sie. Solche Versuche sind geeignet, weiterhin auf den Übertritt von nephrogenen Stoffen ins Blut hinzuweisen. Was den chemischen Charakter der vorliegenden Substanzen anlangt, kann festgestellt werden, daß sie nach unseren Beobachtungen zum Teil auch dialysierbar sind. Weiter ist die

nach größeren Gaben von körpereigenen Nierenpreßsäften eintretende Blut-eindickung ein Hinweis darauf, daß die Durchlässigkeit der Grenzflächen durch den Einfluß nephrogener Stoffe erhöht wird. Die klinischen Beobachtungen unterbauen weiter die Feststellung der auch nephrogenen Genese des Hydrops bei degenerativen Nierenerkrankungen. Beim Übergang z. B. einer Lipoidnephrose in eine nephrotische Schrumpfniere verschwinden oft die Ödeme in gleicher Weise wie beim Abklingen der Parenchymerkrankung der Niere, welche beispielsweise zusätzlich zu einer chronischen Nephritis auftrat.

#### D. Hypercholesterinämie und Lipoidämie bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Bei vielen chronischen degenerativen Nierenerkrankungen steigen die Lipoid- und Cholesterinwerte im Blut an. Dieser Befund fehlt häufig bei den degenerativen Nierenerkrankungen durch Amyloidose oder Paraproteinose. Da diese beiden Formen entweder absolute oder relative Hypoproteinämie aufweisen, dürfte es nicht allgemeingültig sein, die Anstiege der Cholesterinwerte und Lipoidwerte als Transporteffekt zu erklären. Mengenmäßig können die Anstiege der

Tabelle 8. Lipoidnephrosen mit primärer Lipoidstoffwechselstörung.  
(Nach Bürger.)

Alter	Ge- schl.	krank seit	Ätiolo- gie	RR	Harn- eiweiß- menge	Harn- sediment	Ödeme	Serum	Ges. N.	Ges. Fett	Ges. Cholesterin
Fall I.											
54 J.	♂	Febr. 41 (3 Mt. v. d. Auf- nahme)	unbe- kannt	130/ 80 120/ 70	bis 7 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	(+) hyal. Zylinder	jetzt Ø früher- vor- handen		0,756 %	17,84 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	3,60 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Fall II.											
39 J.	♂	Jan. 40 1½ J. v. d. Aufnahme	früher nie krank	160/ 100	bis 7 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	hyl. u. gran. Zyl. ++	Knöchel- u. prat. Ödeme		0,637 %	16,20 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	5,06 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Fall III.											
8 J.	♂	6. 7. 39 4 Tg. v. d. 1. Aufnah- me	unbe- kannt	120/ 90	17 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	wenig gran- ulierte Zylinder	Lid.-u. Bein- ödem	stark lipä- misch	0,686 %	37,0 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	8,31 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>

Blutlipoid- und Blutcholesterinwerte nicht einer Herkunft aus den Nieren zugeordnet werden. Früher ist von vielen Seiten die Hypercholesterinämie mit der Fettaufnahme in Zusammenhang gebracht worden, doch dürfte die Annahme von Reichstein, daß die Cholesterinbildung aus Triosen erfolgt, einige Wahrscheinlichkeit haben, denn auch bei fettfreier Ernährung kommen Cholesterinspeicherkrankheiten vor. Von Bürger sind in bestimmten Fällen von Lipoidnephrosen, die als primäre Störungen des Eiweiß-Lipoidhaushaltes aufgefaßt werden müssen, in einzelnen Fällen so extrem hohe Werte für das Gesamtfett und Cholesterin beobachtet worden, daß für diese unbedingt die Lipoidstoffwechselstörung als primär angesehen werden muß. Herr Prof. Bürger hat mir

liebenswürdigerweise die Daten von Krankenbeobachtungen, die in dieser Richtung liegen, überlassen, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen darf.

Eine weitere von Herrn Prof. *Bürger* freundlicherweise überlassene Beobachtung ergab nach seinen Befunden: Gesamtcholesterin 7,65 g pro mille, Gesamtfett 22,75 g pro mille. Der Sektionsbericht von diesem Fall (Dr. *Schütz*) ist deshalb von besonderem Interesse, weil es sich hier um eine chronische Amyloidose mit Kombination von „Lipoid- und Amyloidnephrose“ handelte: Zustand nach alter abgeheilter Osteomyelitis der linken Tibia, chronische Amyloidose mit hochgradiger Amyloid- und Lipoidnephrose. Amyloid der Nebenniere und der Milzpulpa. Geringe Amyloideinlagerungen der Leber. Dilatation des rechten Herzventrikels. Chronische Blutstauung der Leber, Ödem der Lungen und der Darmwand, beiderseitige Hydrothorax mit Kompressionsatelektase des linken Lungenunterlappens. Ödeme der unteren Extremitäten. Akute Pharyngo-Tracheitis, akute Cystitis, abgelaufene geringe Mitral-Endokarditis, abgelaufene umschriebene Epikarditis. Fibrose und braune Atrophie des Herzmuskels, abgelaufene flächenhafte atäsive Prozesse rechts. Verkalkter tuberkulöser Primärkomplex des rechten Lungenunterlappens. Pleuraspitzenkappe rechts. Abgelaufene Appendicitis. Nodöse Arteriosklerose der Aorta. Nichtstenosierende Coronarsklerose. Geringe Adenomyomatose der Prostata.

Diese Beobachtung ist einmal ein Beweis dafür, daß die Stoffwechsel- und Nierenstörung nicht von dem möglicherweise auslösenden Infekt abhängig ist, sie geht auch nach seinem Abklingen weiter. Der gleiche Infekt kann Lipidstoffwechselstörung und Amyloidose zusammen auslösen, welche eine „Lipoid- und Amyloidnephrose“ zur Folge haben. — Die drei erstgenannten Fälle geben eindeutige Beweise dafür, daß primäre Lipidstoffwechselstörungen das Krankheitsbild der Lipoidnephrose auslösen können.

Die schönen Beobachtungen von *Bürger* liegen in der gleichen Richtung wie die Feststellungen, die *Munk* und *Rother* 1922 für die Bedeutung der Verfettung parenchymatöser Organe bei der Lipoidnephrose getroffen haben. Lipide und Cholesterin können neben der Möglichkeit der physiologischen Lipoidinfiltration auch eine Lipoiddegeneration der Nieren veranlassen, bei der unter Umständen die Nierenerkrankung sekundär ist. In anderem Zusammenhang hat *Munk* bei der Schilderung der primär lipoid degenerativen Syphilisniere 1928 durch das syphilitische Grundleiden die Lipoideiweiß-Stoffwechselstörung und die Nierenaffektion als gleichgeordnet gefunden. Die Möglichkeit primärer Lipidstoffwechselstörungen bei Lipoidnephrosen werden weiter dadurch unstrittig bewiesen, daß *Grigaut* in einzelnen Krankenbeobachtungen Blutcholesterinwerte bis 1500 mg% gefunden hat. Hierbei ist die Ausscheidung von Lipoiden im Harn als Folge der Nierenerkrankung anzusehen, denn trotz reichlichster Darreichung von Cholesterin kommt es bei Menschen nicht zur Ausscheidung von doppeltbrechenden Fetten durch den Harn. Zu der Form von Lipoidnephrose, welche wir mit *Bürger* als primäre Lipidstoffwechselstörung ansehen, fügt *Munk* die Bilder, bei denen Lipoid-Eiweiß-Stoffwechselstörung und Nierenerkrankung sich zum Teil parallel abspielt.

Die Hypercholesterinämie und die Hyperlipoidämie bilden sich nun sowohl bei den Lipoidnephrosen aus Gründen primärer Stoffwechselstörung, bei denen

sie durch chronische Infekte entstehen, sie können aber auch erhebliche Ausmaße bei den chronischen Nephritiden annehmen, bei denen Parenchymdegenerationen an den Nieren vorhanden sind. Das Zustandekommen ist mit der Hypoproteinämie vielleicht insofern in Zusammenhang zu bringen, als Anstiege der Cholesterin und Lipoidwerte im Blut imstande sind, das onkotische Druckdefizit auszugleichen. Jedoch kommen solche kompensatorischen Anstiege der Lipoidfraktionen des Blutes zwar bei chronischen Plasmaphereseversuchen zur Beobachtung, doch fehlen sie bei der hypoproteinämischen Form der Sprue. Diese müßte also in einer Minderbildung von Plasmaeiweiß und Cholesterin gegeben sein, während die Lipoidnephrose, die sich als Stoffwechselkrankheit definieren läßt, manchmal auch als primäre Hypercholesterinämie und Hyperlipoidämie beginnt. Daß die Hypoproteinämie infolge des resultierenden Mangels an transportierenden Eiweißvehikeln die Entstehung von Cholesterinträgern in gesteigertem Umfange auslöste, ist deshalb nicht wahrscheinlich, weil das Cholesterin nach *Verzár* nur insofern Transportaufgaben erfüllt, als freie Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und des weiteren Cholin sowie Cholesterin sich zu Lecithin plus Cholesterinester zusammenlagern. Die unter der Mitwirkung von Cholesterin erfolgende intracelluläre Phosphatid- und Cholesterinveresterung ist in der weiteren Etappe der Fettresorption durch das Darmepithel von einer Wiederaufspaltung der Phosphatide und Cholesterinester gefolgt, wobei das weiterhin zu transportierende Neutralfett frei wird.

*Bürger* weist in seiner Zusammenfassung über den Cholesterinhaushalt 1928 auf die Möglichkeit der sekundären Imprägnation der kranken Niere mit dem Cholesterin hin, das anders woher seine Bildung erfuhr. Da fettfreie und auch cholesterinfreie Ernährung deutliche Erfolge bei degenerativen Nierenerkrankungen nicht bringen, ist gerade die anderweite Entstehung des Blutcholesterins, welche *Reichstein* in den Vordergrund stellt, von so besonderer Bedeutung. In der neueren Arbeit über Regulation des Fett- und Lipidstoffwechsels setzt sich *Schrade* besonders für Regulationsmechanismen von seiten des vegetativ-nervösen Systems ein. Es werden interessante Beobachtungen geschildert, nach denen der Cholesterinspiegel im Blut ebenso wie der Lipoidspiegel ähnlich reguliert wird durch nervös-hormonale Steuerungen wie der Blutzuckerspiegel. Unmittelbare Beziehungen zu Organerkrankungen ergeben sich jedoch hierdurch nicht. Wir haben daran gedacht, daß bestimmte Formen von Lipoidnephrosen mit einer nicht-suffizienten Tätigkeit der Nebennierenrinde zusammenhängen könnten obwohl die Hypotension und die mangelnde enterale Resorption andere Ursachen hat. Doch war im Zusammenhang mit der Feststellung der guten Beeinflußbarkeit der hypoproteinämischen Sprue durch die Kombination von Leberextraktgaben mit Desoxycorticosteronacetat die Möglichkeit einer Einwirkung auf degenerative Nierenerkrankungen nicht ausgeschlossen. Chemische Untersuchungen der Lipide und der Cholesterine bei Kranken mit Lipoidnephrose ließen die dort vorhandenen Lipidsubstanzen als größtenteils eingeschwemmt vom Blut her vermuten. Die Rindenhormongaben würden also in den gesamten Lipidstoffwechsel regulierend eingreifen müssen. i.v.-Gaben von Desoxycorticosterondinatriumphosphat bis zu 80 mg täglich 14 Tage lang gegeben, haben eindeutige Änderungen der Blutcholesterinwerte nicht ausgelöst, so daß die Hypercholesterinämie auch von der Nebennierenrinde unabhängig sein dürfte,

zumal die lipoiden Verfettungen bei epinephrektomierten Tieren (Hunden und Katzen) auch von uns nur in der Niere gesehen wurden und selten waren.

Für die Entstehung der Lipoidosen haben die Untersuchungen von *Klenk* ergeben, daß beim Morbus Gaucher in der Milz ein Gemisch aus Cerebroglukosiden gefunden werden kann, das in der Hauptsache aus Behenyl-sphingosin-glukosid (etwa 49%) und Lignoceryl-sphingosin-glukosid (etwa 39%) besteht. Die Untersuchung der Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amorotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs, die wir ebenfalls *Klenk* verdanken, fördert die Erkenntnis der Entstehung der Blutlipide ebenfalls nicht unmittelbar. Interessant ist die von *Klenk* getroffene Feststellung, daß die Ganglioside eine Gruppe von zuckerhaltigen Lipoiden darstellen. Weiterhin muß als Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen der Befund von *Klenk* und *Rennkamp* sehr berücksichtigt werden, nach welchem einerseits die Speichersubstanz beim Gaucher aus Cerebroglukosiden und Cerebrogalaktosiden besteht, daß aber andererseits diese Substanzen auch in normalen Milzen von Rindern gefunden werden. Alle Tatsachen stehen vorläufig in scheinbar lockerem Zusammenhang. Doch sei der Hinweis erlaubt, daß die Bildung dieser wichtigen Substanzen auch in der normalen Milz Zusammenhänge mit der Nierentätigkeit anbahnen kann. Es ist bekannt und auch wir haben es an Hunden gesehen, daß durch Splenektomie degenerative Erkrankungen der Nieren resultieren können. Mag es nicht verständlich sein, daß dann beim Vorliegen degenerativer Nierenerkrankungen von seiten der Milz bestimmte Vorgänge im Zusammenhang mit der Nierentätigkeit ausgelöst werden können, deren Zweckmäßigkeit noch nicht belegt werden kann oder bei denen eine Charakterisierung der Organkorrelation im krankhaften Sinne noch nicht im einzelnen möglich ist?

Eine Herkunft des Cholesterin aus den Steroidhormonen anzunehmen, darf nach der Zusammenstellung von *Freska* als unwahrscheinlich gelten. Die Steroidhormone werden entweder als solche ausgeschieden oder vielleicht auch im Organismus abgebaut. Übergänge in Cholesterin dürften nach *Reichstein* möglich sein, auch wenn man früher umgekehrt die Herkunft der Steroidhormone vom Cholesterin ableitete. Chemisch lassen sich die Steroidhormone in mancherlei Homologe abwandeln, wie vor allem *Butenandt* und *Suranyi* 1942 durch Überführung der Steroidhormone in Methylhomologe des Cyclopentenophenanthrens zeigen konnte. Im ganzen ist das Cholesterin eher ein Endprodukt als ein Ausgangsstoff der Steroide im biologischen Zyklus, niemals aber reichen die Mengen von Steroidhormonen aus, um die exzessiven Hypercholesterinämien bei degenerativen Nierenerkrankungen zu erklären. Bereits 1937 haben *Butenandt* und *Dannenbaum* Spuren von Cholesterin im normalen Harn nachweisen können. Nicht selten finden sich auch bei gesunden Menschen 0,5—0,7 g in 1000  $\mu$ cm Harn, also Mengen, die in der gleichen Größenordnung liegen, wie die ausgeschiedenen Quanten von Keimdrüsenhormon. Die männlichen und weiblichen Prägangsstoffe werden zum Teil als solche, zum Teil als Glukoronide im Harn ausgeschieden. So fand *Westphal* 1942, daß Progesteron als Pregnadiol-glucoronid im Harn erscheint. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß von *Westphal* ebenfalls 1942 Desoxycorticosteron im Organismus des Kaninchens als übergehend in Pregnandiol gefunden wurde. Wenn sich chemisch das Cholesterin nach der Zusammenstellung von *Butenandt* aus dem Jahre 1940 z. B. in Desoxy-

corticosteron überführen läßt, so scheint im Organismus der Weg, der zu den Steroidhormonen einerseits und zum Cholesterin andererseits führt, nicht in Abhängigkeit voneinander zu stehen. Das Cholesterin ist zweifellos nicht die Muttersubstanz für die verschiedenen Verbindungsklassen der Steroide. Morphologisch fällt jedoch die enorme Ablagerung von Lipoiden und Cholesterin in der Nebennierenrinde bei den Lipoidnephrosen infolge von primärer Lipoidstoffwechselstörung auf. Es scheint sich hier um gleichsinnige Vorgänge der Lipoid-einlagerung in entwicklungsgeschichtlich verwandte Organe zu handeln. So konnten wir die Lipoideinlagerungen im Gebiet der Niere bei chronischen Pneumokokkentoxin-Darreichungen an Hunden nicht verhindern, wenn nach einseitiger Epinephrektomie von der anderen Nebenniere nur ein Rest im Körper gelassen wurde. Totale Epinephrektomie brachte, wenn man durch Desoxycorticosteron den Krisenzustand fernhielt, der sich nach Epinephrektomie einstellt, ebenfalls keine Minderung der degenerativen Nierenveränderung und insbesondere nicht der vorhandenen Lipoideinlagerungen, wenn häufiger durch Punktion zur Kontrolle Nierengewebe gewonnen und untersucht wurde.

Nach allem, was bisher übersehbar ist, sind einfache Zusammenhänge zwischen Nebennierenrinde und degenerativen Nierenerkrankungen nicht gegeben. Insbesondere ist es noch offen zu lassen, ob die günstige Wirkung von Rindenhormon auf experimentelle degenerative Nierenveränderungen einem renotropen Effekt entspricht oder ob es sich hierbei nicht vielmehr um Einflüsse auf die Membranpermeabilität und vielleicht sogar um den Aminosäurehaushalt handelt, den wir bei der „Nephrose“ noch nicht klar übersehen und dessen Beeinflußbarkeit durch Rindenhormon uns nur insofern aus dem Hinweis von Belang ist, als nach *Landsberg* auch Rindensubstanzen bei Vorhandensein von Polypeptidotoxie Besserungen zustandebringen.

Eindeutiger ist nach *Schramm* und *Wolff* 1940 der Zusammenhang von Cholesterin und Resorption von Fett. Es wird geschlossen, daß die Serumesterase an der Oberfläche der Körperzellen Cholesterin mit Fettsäuren verestert. Durch die Veresterung des im Serum gebunden vorhandenen Cholesterins werden die Bindungsverhältnisse zwischen Cholesterin und dem Trägereiweiß geändert, so daß entsprechend dem von *Bennhold* beschriebenen Abhängemechanismus eine Ablagerung des Cholesterinesters an der Zelloberfläche möglich ist. Als Fettsäurequelle für die Veresterung muß das nach Fettfütterung im Serum vorhandene Neutralfett angesehen werden, das unter Abgabe von 1 Mol Fettsäure in Diglycerid übergeht. Aus diesem entsteht durch Bindung eines entsprechenden Amids und Phosphorsäure ein Phosphatid. Die Spaltung der Cholesterinester erfolgt im Zellinnern, so daß es nicht unmöglich ist, daß bei der von der Norm abweichenden Zusammenlagerung der Aminosäuren bei der Lipoidnephrose auch die Esterasefunktion nicht intakt bleibt. In jedem Falle sind die Anstiege der Lipoproteine bei den degenerativen Nierenerkrankungen geeignet, auch die Einschleusung und das Hineingelangen von Transportstoffen in die Zellen zu begünstigen.

Weiterhin kann die Hypercholesterinämie bei allen Formen degenerativer Nierenerkrankungen einen Schutzmechanismus darstellen, da das Blutcholesterin nicht nur eine schützende Wirkung auf die Erythrocyten entfaltet, sondern auch hämolysierend wirkende Toxine zu entgiften imstande ist (*Butenandt* 1939).

Die Freiwerdung von Azetylcholin aus Phosphatiden ist ebenfalls in der Lage, dem Cholesterin in Anbetracht der darniederliegenden Zellfunktion bei degenerativen Nierenerkrankungen eine besondere Bedeutung zu verleihen (*Butenandt* 1942). Schließlich darf auf die Befunde von *Schramm* (1939) hingewiesen werden, welcher eine Mitwirkung des Cholesterins bei biologischen Oxydationsvorgängen untersucht hat. Die Herabsetzung der Zellatmung, wie sie degenerativen Nierenerkrankungen zuzusprechen ist, wird bei der Untersuchung der Eigenatmung von zerkleinerten Schweineovarien durch Zusatz einer kolloidalen Cholesterinlösung bis zu 1000% erhöht. Bei diesem Vorgang liegt eine enzymatisch bedingte, durch HCN hemmbare Dehydrierung vor. *Schramm* hat den Vorgang der Cholesterinwirkung allgemein als reversible Reaktion mit einer in dem Organextrakt vorhandenen niedermolekularen Substanz definiert. In jedem Falle können Erhöhungen der Cholesterinkonzentrationen den Mangel aktiver Stoffe, wobei wir besonders an oxydierend wirkende Substanzen denken dürfen, ausgleichen. Es ist also weniger an einen zu raschen oder zu intensiven Abbau anderer Sterinderivate zum Cholesterin bei degenerativen Nierenerkrankungen zu denken, da Cholesterinbildung und Entstehung von Steroidhormonen zwei Bildungsrichtungen darstellen als daran, daß die Hypercholesterinämie bei den degenerativen Nierenaffektionen einen Kompensationseffekt ermöglicht.

Die bisherigen Kenntnisse über das korrelative Verhalten von degenerativen Nierenerkrankungen im Blutcholesterin ermöglichen kein abschließendes Urteil. In jedem Fall ist aber das Ansteigen des Blutcholesterins nicht nur onkotisch wirksam, sondern vielleicht imstande, die bei der Eiweißstoffwechselstörung und der vermutlichen Fermentbildungsstörung bei degenerativen Nierenerkrankungen darniederliegenden Oxydationen zu verbessern. Daher scheint vorerst nicht sinnvoll, z. B. bei Lipoidnephrose, die bestehende Hypercholesterinämie zu beeinflussen. Die Notwendigkeit der Differentialdiagnose zwischen primärer Lipoidstoffwechselstörung bei der Erkrankung mit gleichgerichteter Abweichung im Lipoid-Eiweißhaushalt ohne äußere Ursachen und sekundärer N. bei chronischen Infekten ist jedoch gegeben. Sie wird um so bedeutsamer werden, je weiter die Erkenntnis Cholesterin-Eiweiß-Stoffwechselstörungen auch nephrogenen Vorgängen zuordnen kann. Die Mitwirkung des Cholesterins bei der biologischen Oxydation ist aber schon jetzt in der Lage, manche Formen von Hypercholesterinämie nicht als Schädigung, sondern als Anpassungsvorgang zu definieren, da chronisch-infektiöse Noxen die biologische Oxydation erheblich zu schädigen vermögen.

### E. Allgemeine Stoffwechselstörungen bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Bei den epithelialen Nierenerkrankungen hat *Noeggerath* 1942 von einer Störung des Gefüges der Körperzellen gesprochen. Hierüber sind Abströmungen und Ablagerungen von Bestandteilen der Körperzellen, wie Eiweißen, Lipoiden, Cholesterin und Salzen, sowie Flüssigkeiten in andere Körpergebiete möglich. Die weitgehende Entmischung des Blutes entsteht durch die Störung der Zusammensetzung der Körperkolloide. Das Vorhandensein und Entstehen der Erkrankung ohne äußere Ursachen kennzeichnen die Möglichkeit der Pathogenese der „Lipoidnephrose“ ohne äußere Ursachen. Das Befallenwerden

des resistenzlosen Organismus durch Infekte spielt sich nicht selten erst sekundär ab.

Die Albuminurie bei der „genuinen kindlichen Nephrose“ kann bis zu 40 pro mille ansteigen, die niedrigen Blutdruckwerte sind charakteristisch wie des weiteren der Lipoidgehalt und Cholesteringehalt des Blutes. Die generalisierten Ödeme lassen ein außerordentlich charakteristisches Krankheitsbild zutage kommen. Auch in dem zweiten ödemärmeren Stadium bleibt die Ödembereitschaft bestehen. Die Kochsalztoleranz ist schlecht und auch die Flüssigkeitselimination kann renal wie prärenal herabgesetzt sein. Die Vereinheitlichung des Krankheitsbildes der „Lipoidnephrose“ rührt im wesentlichen daher, daß die herabgesetzte Immunität gegenüber Infektionen alle Pforten öffnet. Gerade die infantile Form der Lipoidnephrose stellt mit Sicherheit in vielen Fällen eine primäre Stoffwechselerkrankung dar. Von Belang ist weiter die große Tendenz der kindlichen Niere gegenüber vielen Noxen auf exogener Art mit degenerativen Nephropathien zu antworten, worauf *Noeggerath* bereits 1923 bei der Erörterung der tubulären Erkrankung durch Diphtherie hingewiesen hat. Eine wie große Bedeutung der Zusammensetzung der Körperkolloide gegenüber der Norm einnimmt, ergibt sich bereits aus der verblüffend günstigen Wirkung, welche die Darreichung von Aminosäuregemischen auf die Plasmaeiweißkörper ausübt, wie bereits *Nitschke* 1928 beobachtet hat. Nicht nur eine entwässernde Wirkung konnte festgestellt werden, sondern ein normalisierender Effekt auf die Plasmaeiweißkörper kam zustande, wie sich aus der Wiederherstellung normaler osmotischer Druckverhältnisse ergab. Die Heilungstendenz der tubulären Nephropathie ist nach den Beobachtungen von *Rosenmöller* so günstig, daß man in der Erwachsenenpathologie nur sehr selten beispielsweise Lipoidnephrosen findet, die sich im Kindesalter entwickelt haben. Durch alle diese Feststellungen werden die degenerativen Nierenerkrankungen gerade des Kindes nach *Knauer* nicht als reine Nierenerkrankungen angesehen werden dürfen. Das Bestehen einer Dauerlipämie ist beim sonst ungeschädigten kindlichen Organismus bei den „Lipoidnephrosen“ viel stärker ausgeprägt als beim Erwachsenen. Nicht nur das Cholesterin im Blut ist vermehrt, sondern auch Lipide und Fettsäuren erfahren bei dieser Erkrankung (*Knauer* 1927) eine gewaltige Steigerung. Bei einem besonders schweren Fall von tubulärer Nephropathie konnte *Knauer* einen Gesamtlipoidwert von 4700 mg% nachweisen. Es liegt nahe, in solchen Befunden Hinweise auf eine Allgemeinerkrankung zu erblicken, zumal bei entzündlichen Nierenerkrankungen die Gesamtlipoidwerte 1000 mg% nicht überschritten. *Knauer* hat 1928 weitere eingehende Untersuchungen über den Lipoid- und Fettstoffwechsel angestellt. Er fand, daß bei gewaltsamer Mästung die Lipoidwerte niedrig bleiben oder sogar absinken, solange eine Verarbeitung der dargebotenen Substanz im Organismus möglich ist. Die am Ende der Mast sich einstellenden Gewichtsstillstände lassen jedoch Gesamtfettwerte von 12 g% nachweisen. Da bei diesem Vorgehen die Tiere krank werden und in allen Organen Fett- und Lipoidablagerungen feststellbar sind, darf man wohl hier von einer Allgemeinerkrankung allerdings mit exogenen Einflüssen sprechen. 1929 wurde von *Knauer* gefunden, daß bei ungeborenen Kindern die Werte für Phosphatide recht nieder sind. Auch in dem Blut gesunder ausgetragener Kinder finden sich manchmal nur Gesamtcholesterinwerte von 30—40 mg% und Fettsäurewerte

von 200—300 mg%. Hingegen ist bei einer Abnahme der Lipide bei den akuten Infekten des Kindes die entgiftende Wirkung der Lipide gegenüber vielen toxischen Substanzen bemerkenswert. Jedoch sind oft unabhängig von allen infektiösen Einflüssen die Cholesterin- und Lipoidwerte bei den tubulären Nephropathien des Kindes hoch. Wenn bei den degenerativen Nierenerkrankungen Abströmungen der Elektrolyte ins Gewebe sich ereignen, so kann es im Kindesalter sogar zu tetanischen Symptomen kommen. Aus der Klinik von *Stolte* hat bereits 1930 *Knauer* eindringlich darauf hingewiesen, daß die nichtluetische tubuläre Nephropathie des sonst noch keinen Erkrankungen unterworfenen Kindes zum Teil durch eine besondere Disposition, zum Teil durch eine Stoffwechselanomalie zu erklären ist. Im Lauf weniger Stunden und Tage können excessive Ödeme entstehen, wobei der Harn Eiweißwerte von 10—12% enthalten kann. Die Hauptlipoidmengen sind im Blutserum nachweisbar, wobei die Phosphatide einen großen Anteil ausmachen. Das Cholesterin kann Werte bis zu 1000 mg% und darüber zeigen, in gleicher Weise ist die Phosphatidfraktion erhöht, die Fettsäurewerte erhöhen sich von 400 auf 2500 mg%. Des weiteren ist die Erhöhung des Blutfibrinogens bis auf das 10—12fache der Norm bemerkenswert: diese enorme Fibrinogenvermehrung erklärt die bei Lipoidnephrosen vorhandene erhöhte Gerinnungsneigung. Weiterhin finden sich Senkungen des Blutzuckers bis auf 22 mg%, so daß es nicht ausgeschlossen ist, hier ähnliche Speichervorgänge zu vermuten, die sich auf Cholesterin und Lipide beziehen, wie wir sie von der Glykogenspeicherkrankheit *Gierkes* für Dextrose kennen. Während aber bei der Glykogenspeicherkrankheit die Blutzuckerwerte als Ausgangsmaterial nieder sind (als Ausgangskörper des gespeicherten Materials), finden wir bei der „Lipoidnephrose“ Lipoid- und Cholesterinwerte im Blute hoch, was dadurch erklärt werden kann; daß Polymerisate der Blutlipide und Blutcholesterine wohl nicht gebildet werden. Weiter ist bei der durch Stoffwechselerkrankung entstandenen „Lipoidnephrose“ die von *Knauer* getroffene Feststellung von großer Wichtigkeit, nach welcher die Calciumverminderungen bis 5 mg% ähnliche Bilder auslösen können, wie sie bei der Tetanie bekannt sind. So hat *Klinke* 1929 eine Krankenbeobachtung geschildert, in welcher die tubuläre Nephropathie in eine echte Tetanie mit schmerzhaften Carpopedalspasmen überging. Es kann nicht vernachlässigt werden, daß in einigen Beobachtungen von Lipoidnephrose die Lipoidinfiltration der Nieren durch besonders starken Durchtritt der Lipide aus dem Blut entsteht. Da uns die Beobachtungen von Lipoidnephrose bei Kindern besonders klare Bilder liefern, muß weiter erwähnt werden, daß beim möglichen Fehlen von Lipoidenlagerungen in anderen Organen diese in der Leber ganz excessive Ausmaße annehmen können. Enorme Vergrößerungen und Verfettungen der Leber sind keine Seltenheit. Wie von *Knauer* angedeutet wird, ist von *Stolte* darauf hingewiesen worden, daß Toxinschädigungen der Capillaren bei besonderem Betroffensein der Nieren primärer Art auch Nephritis auszulösen vermögen, während besonders intensive primäre Schädigungen der Gewebe die Stoffwechselstörung zur Folge hat und schließlich „Lipoidnephrose“ als Symptomenkomplex auslöst. Die relative Häufigkeit der auch primär extrarenalen Genese der Lipoidnephrose wird besonders durch die Erfolge der Umstimmungsbehandlung durch Milchinjektionen, Masern und Malariainfektion sowie durch Pyriferdarreichung verdeutlicht. Die extrarenale

Genese mancher Fälle von „Lipoidnephrose“ wird des weiteren dadurch verdeutlicht, daß die Leberverfettung enorm sein kann, während die Nierenveränderungen nur geringe Ausmaße zeigen. Nicht ohne weiteres einzuordnen ist die Entstehung der nach Nephrektomie vorkommenden Hypercholesterinämie an Hunden, auf welche *Knauer* 1928 hingewiesen hat. Zumindest muß die Hypercholesterinämie extrarenal entstanden sein können, was natürlich nichts Endgültiges aussagt über Einflüsse erkrankter Nieren auf den Cholesterinhaushalt. Zum Teil mag das Auftreten von Lipoiden in den Nieren durch Lipoidinfiltration zustande gekommen sein, worauf *Munk* hinweist. Wir möchten auch eine hepato-gene Ausscheidungsstörung für Cholesterin auf dem Weg über die Gallensekretion nicht vernachlässigen, denn bei Lipoidnephrosen konnten wir Senkungen des Gallencholesterins bis zu 60% unter den Normwert finden. *Munk* hat 1908 und 1925 die Definition getroffen, daß es sich für bestimmte Formen von „Lipoidnephrosen“ „um eine auf alle Gewebszellen und auf alle Körperkolloide einschließlich der Blutflüssigkeit erstreckende physikalisch-chemische Störung handelt“. Die degenerativen Nierenerkrankungen des Kindesalters im Sinne der „Lipoidnephrose“, welche besonders reine Bilder bieten, können nach *Stolte* und *Knauer* sicher Erkrankungen des gesamten Organismus darstellen. Hierfür sprachen die Beobachtungen von *Bürger* sowie von *Löwenthal*, welche für manche Fälle primäre Lipoidstoffwechselstörungen nachweisen konnten. Auf die bereits erwähnten Versuche von *Löwenthal* sei hingewiesen, nach denen sich bei Kaninchen und Mäusen nach Lipoidzufuhr „nephroseähnliche“ Bilder entwickeln. Von großem Interesse ist der seltene Befund von *Löwenthal*, der bei langdauernder „Lipoidnephrose“ starke Atherosklerose fand, weil sich diese Befunde und manche Beobachtungen von „Lipoidnephrose“ in besonderem Maße zu den primären Cholesterinstoffwechselstörungen gesellen. Es ist nicht ausgeschlossen daß manchmal die Notwendigkeit, denaturierte Lipoide zu entfernen, in den Nieren zu einer Vergiftung durch anisotrope Stoffe führt, *Munk*, *Benat* und *Flockenhaus* haben besonders auf die Tendenz der Lipoide zur Ausflockung hingewiesen (zit. nach *Munk*). Wir fanden in 2 Krankenbeobachtungen, in welchen eine Cholesterinausscheidungsstörung seitens der Leber nachweisbar gewesen war, die Lipoidvermehrung im Blutplasma von erheblichen Einlagerungen dieser Substanzen in die Nieren mit sekundären degenerativen Veränderungen gefolgt. Auf die Allgemeinerkrankung der stoffwechselbedingten „Lipoidnephrose“ primärer Art sind Hinweise in der Möglichkeit zu erblicken, durch Insulingaben Senkungen der Blutcholesterinwerte zustande zu bringen, wie es *Shi-Hao*, *Liu* und *Mills* (zit. nach *Knauer* 1928) gefunden haben und wir es in 3 Beobachtungen bestätigen konnten. Neben den niederen Blutzuckerwerten bei diesen Fällen ist das Fehlen der trypanociden Substanz im Serum und dessen Steigerung an Lipasegehalt bemerkenswert. Solche Störungen sind nach bisherigen, auch eigenen Befunden jedenfalls von den nephrogenen Störungen zu trennen, die bei der „Lipoidnephrose“ durchaus auch vorkommen. Von den Schilderungen *Knauers* scheint uns nämlich nach den Obduktionsbefunden die Möglichkeit interstitieller Hepatitis nicht unbedingt unabhängig von den Nieren, weil körpereigene Nierensubstanzen zumindest Bindegewebsvermehrungen in der Leber auslösen können, wie wir an Hunden recht häufig feststellten. Allerdings sind die anderen Beobachtungen von *Knauer* durch ganz erhebliche Fettinfiltrationen

der Leber ausgezeichnet, wie wir sie durch Darreichungen von Nierensubstanzen nicht zustande brachten. Bei einer Krankenbeobachtung konnte *Knauer* eine intensive Hautpigmentierung feststellen, die nicht nur im Rahmen der Betrachtung bestimmter Formen von „Lipoidnephrose“ als Allgemeinerkrankung von größter Wichtigkeit ist, sondern auch die Organkorrelation Niere-Nebenniere verdeutlichen könnte. Es mag erwähnt werden, daß *Stroebe* und *Thaddea* durch Rindenhormongaben die Blutcholesterinwerte zum Absinken bringen konnten. Es ist also zumindest nicht ausgeschlossen, daß manchmal auch die Nebennierenrinde in den Symptomenkomplex der „Lipoidnephrose“ mit einbezogen werden kann, wenn auch Desoxycorticosteron nicht senkend auf das Cholesterin wirkt.

Von Wichtigkeit ist die von uns festgestellte Herabsetzung der Cholesterinausscheidung durch Galle und Darm bei einigen „Lipoidnephrosen“. Der Phosphatid- und Cholesterinhaushalt muß bei dieser Erkrankung gestört sein, und zwar so, daß zwischen Lipoidfraktion und Phosphatidfraktion keine unbedingte Beziehung besteht. *Knauer* hat zeigen können, daß einmal das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin sich weder durch Zufuhr von Cholesterinestern noch von freiem Cholesterin ändert. Des weiteren waren Darreichungen von Phosphatiden nicht von erheblichen Änderungen der Cholesterinwerte gefolgt. Freilich erfolgt aus chemischen Gründen besonders dann eine Resorption von Cholesterin, wenn es zusammen mit Fetten und Ölen verabfolgt wird. Der Quotient Phosphatid zu Cholesterin ist in den Erythrocyten höher als im Serum und Plasma. Eine gewisse Relation der mengenmäßigen Verhältnisse von Phosphatid und Cholesterin ist nicht auszuschließen, jedoch konnten wir durch Darreichungen von Lipoiden und Neutralfetten keine entscheidenden Änderungen der Blutcholesterinwerte zustande bringen. Das Lipoidproblem bei den degenerativen Nierenerkrankungen ist von der chemischen Spezifität der einzelnen Lipoide abhängig. So sind die Lipoide aus roten Blutkörperchen von einer schnelleren Blutregeneration gefolgt, während die Lipoide aus Leber Wachstum und Gewicht positiv beeinflussen können. Dialysable Lipoidsubstanzen aus Nieren sind experimentell in Tierversuchen bei degenerativen Schädigungen von einer Besserung der Harnabscheidung gefolgt, so daß die sekundäre Änderung der Cholesterin- und Lipoidstoffwechselvorgänge in Betracht gezogen werden darf, wenn primär eine erhebliche toxische degenerative Schädigung der Nieren gesetzt wurde. Generell ist jedoch für die Betrachtung der degenerativen Nierenerkrankungen im Rahmen einer allgemeinen Stoffwechselstörung die Cholesterin-Phosphatidfraktion als übergeordnet anzusehen.

Das gemeinsame Vorkommen von Cholesterin und Lipoiden zusammen mit Eiweißsubstanzen läßt der Erhöhung der Lipoproteine auf primäre Art eine besondere Bedeutung zumessen. Wir haben dabei auch in Betracht gezogen, daß der Anstieg dieser Körper mit dem Vorgang parallel gehen kann, der in einer primären Bildungsstörung der Eiweiße gegeben ist und bei welchem die Cholesterin-Lipoidbindungen an das Eiweiß absättigenden Charakter tragen.

Die besondere Bedeutung der Lipoidstoffwechselstörung kann zum Teil auf primäre Leberaffektionen hinweisen. Die Leberverfettungen bei manchen „Lipoidnephrosen“ können immens sein, und die Allgemeinerkrankung wird dann durch primäre Leberstoffwechselstörungen verdeutlicht. Miterkrankungen der lymphatischen Apparate scheinen mehr entzündliche Nierenerkrankungen

aufzuweisen, jedoch sind grundlegende Beziehungen im allgemeinen in dieser Richtung nicht gegeben. Die Allgemeinerkrankung, welche in bestimmten Fällen zusammen oder übergeordnet bei „Lipoidnephrosen“ spielen kann, wird dadurch gekennzeichnet, daß die Flockungsoptima der ausgeschiedenen Eiweiße bei Nephritis nach *Bloch* und *Einstein* (zit. nach *Stolte* und *Knauer*, 1926) bei einer  $r_H$  von 3,3 erfolgen. Bei degenerativen Nierenerkrankungen werden gleichzeitig andere Substanzen ausgeschieden, welche erst bei einer  $r_H$  von 4,2—4,8 ausfallen. Die Krankheitsbilder der tubulären Nephropathie im Kindesalter sind denen bei Nährschäden nicht unähnlich. Jedoch ist die Hypercholesterinämie und die Lipoidstoffwechselstörung bei diesen nur in sehr geringem Umfange vorhanden. Es handelt sich also bei der „Lipoidnephrose“ in manchen Verläufen um echte primäre Abweichungen im Cholesterin-Lipoideiweißhaushalt. Die Hypercholesterinämien und Lipoproteinämien bei der „Lipoidnephrose“ tragen ganz anderen Charakter als die Änderungen dieser Werte bei Infekten. Vor allem kommen bei Infekten auch Senkungen der Cholesterin- und Lipoidwerte im Blut zweifellos zustande.

Chronische Saponinvergiftungen rufen zwar geringe leichte Homogenisierungen der Nierenepithelien bei chronischer Gabe hervor, eine gewisse Schutzfunktion gleichzeitiger Cholesteringaben konnten wir feststellen, doch könnten wir darauf hinweisen, daß manche Fälle von „Lipoidnephrosen“ ohne äußere Ursachen als Cholesterin-Lipoidspeicherkrankheiten verlaufen können, so daß eine überschießende Bildung des entgiftenden Cholesterins zumindest wohl hier abgelehnt werden darf.

Sofern bei „sekundärer Lipoidnephrose“ bei chronischen Infekten Anstiege des Gewebs- und Blutcholesterins hervorgerufen werden, geschieht dies nicht durch unmittelbaren Einfluß des Infektes, sondern, wie oben geschildert, mehr durch den erhöhten Bedarf, wobei auch die Beteiligung des Cholesterins an der biologischen Oxydation und die Möglichkeit eines onkotischen Druckausgleiches nach den bisherigen Erkenntnissen eine Rolle spielt.

Für die Beziehungen zwischen Nieren und Organismus bei degenerativen Nierenerkrankungen im Sinne einer Allgemeinerkrankung spricht die Tatsache, daß häufig die geringsten Infekte genügen, um innerhalb sehr kurzer Fristen erhebliche Verschlechterungen auszulösen. Diese sind dann nicht nur an einer Intensivierung der renalen-Störung zu erkennen, sondern machen sich vor allem auch an rasch zunehmenden Abströmungen von Flüssigkeiten und Elektrolyten in die Gewebe geltend. Wichtig ist die Feststellung, daß neben den vorkommenden Minderungen der Blutcalciumwerte die Phosphatwerte bis zu 10 mg und die Kaliumwerte über 24 mg% steigen können. Das sind Veränderungen, die in klarer Weise eine Verschlechterung der Membranpotentiale beweisen und die in ähnlicher Richtung sonst bei anderen Erkrankungen nicht vorkommen. Es entspricht den physikalisch-chemischen Überlegungen, die bisher möglich sind, daß *Stolte* die therapeutische Wirkung von Harnstoff, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat auf eine Änderung der physikalisch-chemischen Struktur der Körperkolloide bezieht.

Auf die Allgemeinerkrankung, welche im Rahmen chronischer degenerativer Nierenaffektionen sich abspielt, ist auch besonders von *Randerath* immer hingewiesen worden. Die Erhöhung der Lipoproteine im Blut, die wir klinisch

finden, gibt an sich zunächst nur einen Hinweis darauf, daß die Gewebe abweichend von der Norm zusammengesetzt sind. Lipoideiweißkristalle im interstitiellen Gewebe der Niere hat *Fresen* 1943 neuerdings beschrieben, nachdem bereits 1937 von *Randerath* darauf hingewiesen worden war. Die Beobachtungen von „Glomerulonephrosen“ können durchaus ebenfalls im Rahmen der Betrachtung von Einflüssen bestimmt charakterisierter Proteine auf die Nieren von Belang sein. Die „Glomerulonephrose“ bei der Paraproteinose ist bekannt. *Randerath* hat sie durch Injektionen der spezifischen Eiweißkörper tierexperimentell hervorrufen können. Die Lipoideiweißkristalle sind zum Teil im Gebiet der Niere in die zu Schaumzellen umgewandelten Lymphgefäßendothelien aufgenommen worden, wurden von *Fresen* in allen Gebieten der Nieren gefunden. Im allgemeinen ist ihre Ablagerung jedoch nach eigenen Befunden nicht an die Lymphgefäßgebiete unbedingt geknüpft. Auch die Beobachtungen von Hypoproteinämie und Paraproteinämie, die *Balint* 1943 schildert, zeigen neben dem niederen Wert des Gesamteiweißes eine völlig atypische Zusammensetzung des Albumins und dies kann unseres Erachtens nur als Beweis für die Erkrankung des Gesamtorganismus angesehen werden. Es ist vielleicht nicht so, daß nur ausschließlich die Plasmazellen als Bildner von Plasmaeiweiß in Betracht kommen, sondern daß neben ihrer besonders intensiven Tätigkeit in dieser Richtung ständige Wechselvorgänge zwischen Gewebs- und Bluteiweiß statthaben, worauf besonders *Nonnenbruch* hinweist. Wie groß die Bedeutung der Formen von sekundären degenerativen Nierenveränderungen unter dem Einfluß der Bluteiweiße ist, ergibt sich aus der Beobachtung von *Wegelin*, welcher Hypoproteinämie und Paraproteinämie bei der infektiös bedingten Plasmazellwucherung von Verfettungen der Nierenepithelien in den Schaltstücken und Schleifen gefolgt fand. Die Veränderungen der Nierenepithelien wiesen nicht den Intensitätsgrad auf, den wir von der Dysproteinämie im engeren Sinne bei Lebererkrankung und im allgemeinen Sinne bei der Stoffwechselerkrankung der „Lipidnephrose“ kennen, die morphologisch bisher von den Formen bei chronischen Infekten noch nicht einwandfrei zu trennen ist.

Im allgemeinen sind wir der Meinung, daß die degenerativen Nierenveränderungen ein Symptom von sehr vielgestaltigen äußeren und inneren Einflüssen darstellen können. Bei den akuten toxischen Einflüssen erkrankt die Niere häufig reversibel, doch können Übergänge in chronische degenerative Nierenerkrankungen ebenfalls zur Beobachtung kommen, wie es sich aus den Parenchymdegenerationen der Nierenepithelien nach Gestosen, bei chronischer Hepatopathie, bei Lipoideiweißstoffwechselstörungen, bei in der menschlichen Pathologie und im Experiment zu verwirklichenden chronischen Einflüssen durch Pneumokokkentoxine und sicher noch vieler anderer Mechanismen unbekannter Art ergibt. Hierbei sind die Übergänge von akut toxischen Nierenveränderungen durch Schwermetallsalze in „Lipidnephrosen“ wohl bisher kaum beobachtet. Im Rahmen der degenerativen Schädigung der Niere beeinflussen diese den Gesamtorganismus, die Gewebskolloide wirken ihrerseits auf die Nieren ein, so daß ständige Wechselvorgänge bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen sich abspielen, die wir manchmal besonders deutlich als Abweichungen des Spektrums der Plasmaeiweißkörper erkennen können.

In diesem Sinne sind die chronischen degenerativen Nierenerkrankungen

entweder primär oder in Parallele mit den Nierenaffektionen seltener, vielleicht rein sekundär Allgemeinerkrankungen. Sogar die 1940/41 von *Wuhrmann* und *Leuthardt* beschriebene essentielle Hypoproteinämie, die wir ebenfalls beobachten konnten, löst degenerative Veränderungen an der Nierenstruktur aus. *Wuhrmann* hat 1939 bereits für die besonders deutliche Linksverschiebung der Plasmaproteine gegen die grobdisperse Phase hin Beweise erbracht. Die degenerativen Nierenerkrankungen lassen eine Vermehrung von ganz bestimmten grobdispersen Plasmaproteinen erkennen, die dem Gewebe entstammen müssen. *Wuhrmann* und *Wunderly* fanden bei degenerativen Nierenerkrankungen die Schwellenwerte der Körpereiweiße gegenüber koagulierenden Einflüssen herabgesetzt, wobei sie als Test die Plasmaeweißkörper benutzten. Der Verlauf der Nephelogramme der Bluteiweißkörper erwies sich interessanterweise als nahezu unabhängig vom Gesamteiweißwert im Serum. Unabhängig von der Senkungsbeschleunigung und einer positiven *Takata*-Reaktion waren die Nephelogramme nach rechts verschoben und ergaben Vermehrungen grobdisperser Eiweißkörper. Wir möchten bereits diesen Befund wegen der von der Norm abweichenden Transporteigenschaften dieser Substanzen als Dysproteinämie bezeichnen, denn in kolloidchemischer Hinsicht handelt es sich hier um Aggregate, die einen sehr veränderten Aufbau der Gewebseiweiße als Grundlage haben müssen und deren Vorkommnis bei degenerativen Nierenerkrankungen mit als Test einer Allgemeinerkrankung angesehen werden kann, auch wenn, wie in manchen Fällen verwirklicht, eine Lebererkrankung übergeordnet oder wie in manchen Fällen auch gleichgeordnet besteht.

Eine Besserung ist durch Desaggregation dieser hochmolekularen Substanzen anzubahnen, wie sich aus dem Effekt von Harnstoff ergibt; so erklärt sich die Folgerung von *Löffler*: „bei Nephrose ist Harnstoff das Diureticum“. Die Abweichungen im Lipoidstoffwechsel sind bei „Lipoidnephrose“ und chronischer Nephritis mit zusätzlicher Parenchymerkrankung durch das Auftreten von Lipoproteinen gekennzeichnet, für deren Entstehung wir einige Hinweise gegeben haben; bei den Beobachtungen von *Schüller-Christianscher* Krankheit treten Cholesterin und Phosphatide isoliert im Blut auf und Anstiege von Blutkalium und Blutphosphat sowie Absinken von Blutcalcium und Abstrom von Kochsalz ins Gewebe werden nicht beobachtet. Auf das abwegige Verhalten des Elektrolythaushaltes und insbesondere vom Ansteigen der Blutcalciumwerte bei *Schüller-Christian* haben 1932 eingehend *Kartagener* und *Fischer* hingewiesen. Untersuchungen über den Lipoidgehalt des Blutes nach Zufuhr von Dextrose sowie von Fett wurden von *Hartmann* 1923 in der Klinik von *Löffler* durchgeführt. Die Dextrosedarreichung beeinflusste den Lipoidgehalt des Blutes nicht nennenswert, auch die Darreichung von 50 g Butter erhöhte den Lipoidgehalt des Blutes nur wenig. Die gleichen Feststellungen für Fettzufuhr hatten sogar für Diabetiker Gültigkeit. Wir möchten dies für nicht uninteressant halten, daß bei zwei von uns beobachteten Kranken mit Lipoidnephrose nach oralen Dextrosegaben von 1 g pro kg Körpergewicht die Cholesterinwerte im Blut bis zu 38% über den Ausgangswert anstiegen. Für den Mechanismus kann die Vermutung nicht ausgeschlossen werden, daß nach der Annahme von *Reichstein* Cholesterin aus Triosen gebildet wird, wie sie ja auch beim Abbau der Dextrose entstehen können.

Die eiweißbildende Funktion der Aminosäuren ist nach allen vorliegenden Kenntnissen für die einzelnen Substanzen aus dieser Körperklasse sehr verschieden. Obwohl nach *Schätti* z. B. Alanin und Glykokoll keine unbedingten Zuckerbildner sind und sich der Blutzuckerspiegel nach oraler Zufuhr nicht ändert, haben wir Anstiege der Gesamteiweißwerte im Blut nach Darreichungen dieser Substanzen bis zu 30 g weder bei gesunden Menschen noch bei kranken mit Parenchymaffektion der Nieren beobachten können. Dagegen kommen nach Gaben von 1 g pro kg Casein auch Erhöhungen der Gesamteiweißwerte bei degenerativen Nierenerkrankungen zustande, die bis zu 28% über dem Normwert liegen können.

Die Betrachtung degenerativer Nierenaffektionen als Allgemeinerkrankungen läßt die verzögerte Zuckerresorption von Wichtigkeit erscheinen. Doch dürfte dieser Vorgang sich durch eine Minderung der Transporttätigkeiten im Blutplasma erklären, nachdem besonders *Bennhold* auf die Aufgabe der Plasmaeiweiße hingewiesen hatte. Die starken Schwankungen der Blutzuckerwerte bei Kranken mit Lipoidnephrose können bis zu fast hypoglykämischen Symptomen gehen, die Feststellung besonders niedriger Blutzuckerwerte bei Kindern mit Lipoidnephrose (*Stolte*) ist von großer Bedeutung. Während *Rey* in Versuchen mit Eiweißträgern nur geringfügige Schwankungen des Blutzuckerspiegels um den Nüchternwert herum bei Gesunden fand, kann man durch Serumeiweißgaben von 0,5 g pro kg bei Lipoidnephrosen niedere Blutzuckerwerte sehr häufig ausgleichen. Eine Erklärung könnte darin erblickt werden, daß die Plasmakolloide bei der Lipoidnephrose ernährungsmäßig besonders ungünstig liegen, so daß ein ständiger Mehrverbrauch an Zucker statthat.

Die Undichtigkeit des Nierenfilters und der Nieren überhaupt bei degenerativen Nierenerkrankungen bezieht sich übrigens nicht auf Zucker vom Dextrotyp. Wir haben nach normalen Kostformen bei Parenchymerkrankungen der Nieren renale Glykosurie nicht beobachten können und fanden sie auch nicht nach Gaben von 2 g Dextrose pro kg per os. Des weiteren scheint das Vorhandensein von renaler Glykosurie nicht zu degenerativen Nierenerkrankungen zu disponieren. Die eingehenden Beobachtungen von *Constam* fanden die renale Glykosurie nicht von degenerativen Nierenerkrankungen gefolgt, die auch in den Beobachtungen von *Rühl* und *Thaddea* vermißt wurden.

Wichtig ist die Beobachtung von Hypercholesterinämie bei fortgeschrittenen langbestehenden diabetischen Stoffwechselstörungen, die besonders von *Grieshaber* betont werden. Interessanterweise fand er mit der Besserung der Stoffwechsellage auch Rückgänge der Hypercholesterinämie, besonders unter Insulintherapie. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, daß wir durch 10—20 Einheiten Insulin subcutan Cholesterinwerte bei Lipoidnephrosen nicht beeinflussen konnten. Entweder ist die festere Bindung des Cholesterins an Eiweiß bei diesen Erkrankungen hierfür verantwortlich oder die Hypercholesterinämie bei Diabetikern entwickelt sich als Folgezustand der primären Kohlehydratstoffwechselstörung. Die Arten der Cholesterinvermehrung im Blut bei degenerativen Nierenerkrankungen und ihre Ursachen sind beim Diabetis gar nicht hiermit vergleichbar. Die Hypercholesterinämie an sich ist ein sehr vielseitiges Symptom. Da sie beim Diabetes nur im fortgeschrittenen Stadium auftritt, kann der Gedanke geäußert werden, daß sie der begleitenden Acetonämie ihre Entstehung verdanken und vielleicht aus den Körperkolloiden herausgelöst sind.

Bei den degenerativen Nierenerkrankungen weist ihre vornehmliche Bindung an Lipoproteine auf eine primäre Bildungsstörung hin und es muß offen gelassen werden, ob durch solche Bildungen nicht doch der Versuch gemacht wird, brauchbare Transportvehikel der Gewebs- und Plasmakolloide zu schaffen. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, daß eine Cholesterinvermehrung auch im Rahmen der Lipoproteine sowohl bei chronischen Enteritiden (*Nonnenbruch*) wie bei Hypoproteinämischen Fällen von Sprue und ganz allgemein bei Mangelkrankheiten fehlt, wie auch *Koller* 1942 dargetan hat. Auch bei der symptomatischen Sprue, die *Hotz* und *Zollinger* infolge von Chylangiom des Mesenteriums 1941 beschrieben, war keine Rede von Bildungsstörungen im Sinne einer primären Mehrbildung von Lipoprotein und Cholesterin: die von ihnen dargetanene Krankenbeobachtung zeigt sogar mit 84 mg% einen außerordentlich niederen Gesamtcholesterinwert. Die Formen von Hypoproteinämie mit Auftreten von Lipoprotein und Erhöhungen der Blutcholesterinwerte bei Lipoidnephrose und degenerativer Nierenerkrankung nach primärer Glomerulonephritis sind von denen bei Sprue recht verschieden. Sie tragen bei den degenerativen Nierenerkrankungen den Charakter der Allgemeinerkrankung, während bei Sprue manchmal primäre Bildungsstörungen von Eiweiß aus anderen Ursachen vorliegen, häufiger aber vielleicht chronische Enteritiden die Hypoproteinämie auslösen worauf auch die röntgenologischen Dünndarmbefunde bei Sprue von *Hotz* und *Deucher* (1941) hinweisen.

Die bei Parenchymerkrankungen der Nieren nicht seltene Hypokalcämie läßt sich nach Bilanzversuchen durch Abstrom ins Gewebe genau wie für Kochsalz vor allem aber nach eigenen Befunden nicht selten durch Abnahme des ionisierten Calciums erklären. Dagegen kommt bei Kranken mit chronischer Enteritis die von *Hotz* 1941 beschriebene enterogene Tetanie durch eine schlechte Resorption der Kalksalze zustande. Von den degenerativen Nierenerkrankungen ist sicher die Lipoidnephrose die Parenchymdegeneration bei chronischer Nephritis, die Mischform von Amyloid- und Lipoiderkrankungen der Nieren sowie die „Eklampsienephrose“ in Wechselwirkung mit dem Gesamtorganismus und die Niere tritt hier humoral in Erscheinung.

Die verschiedenen Formen von Glomerulonephrose lassen die Niere mehr sekundär degenerativ erkranken. Bei der diabetischen Glomerulosklerose ist die diabetische Stoffwechselstörung für die extracapillären Sklerosen maßgebend. Welches Gift diese auslöst, kann vorläufig nicht endgültig beantwortet werden. Immerhin sind es Formen mit erhöhten Blutketonwerten bei häufigem Fehlen von Glykosurie. Obwohl man die Veränderungen des intercapillären Glomerulusbindegewebes histo-pathologisch als hyaline erkennen kann, sind die vorliegenden Veränderungen an den Nierenglomeruli doch nicht zu fern von degenerativen Zeichen. Freilich sind hier die degenerativen Prozesse auf die Gefäße bezogen und deshalb von den primär degenerativen Veränderungen an den Nierenepithelien zu trennen. Die Gefäßaffektion macht sich weiterhin auch durch die Kompression der Capillaren geltend und löst den hypertonen Symptomenkomplex aus. Die Veränderung der Epithelzellen mag manchmal sekundär sein und ist vielleicht nicht ganz unbeteiligt bei dem Zustandekommen der zumeist hochgradigen Albuminurie, bei der sogenannten intercapillären Glomerulosklerose *Kimmelstiels*. Es darf erwähnt werden, daß bei ständiger erheblicher

Albuminurie dieses Krankheitsbild von Atrophie der Nierentubuli mit Verbreiterungen der Interstitien gefolgt ist. Degenerative Veränderungen bestehen bisher nur in den Glomerulusepithelien und sind sekundärer Natur, denn die Hyalinisierung des Mesoangiums der Glomeruli ist als primär anzusehen, wie sich besonders daraus erkennen läßt, daß die Mesoangiumhyalinose auf die Gefäßwände übergreift.

*Spühler* und *Zollinger* sind wie auch wir der Meinung, daß die intercapilläre Glomerulosklerose primär in einer Verquellung der Membranen besteht und daß die daraus sich entwickelnde Eiweißeinlagerung Ernährungsstörungen der Glomerulusepithelzellen auslöst. (Abb. 10). *Fahr* hat dies so erklärt, daß nur eine primäre toxische Degeneration der Membranen die primäre Ursache der Eiweißeinlagerungen sein kann. Nach allem ist also die diabetische Glomerulosklerose deshalb von Wichtigkeit, weil sie zwar erhebliche Albuminurie und Ödeme auslöst, wobei infolge der diabetischen Stoffwechselstörung klinisch Anstiege der Blutcholesterinwerte bis 300 mg% und darüber sehr wohl vorkommen können. Doch finden sich keine Vermehrungen der Lipoproteine im Blut und die frei vorhandenen Cholesterinmengen werden sekundär als doppelbrechende Substanz auch in die bei dieser Erkrankung atrophischen Tubulusepithelien eingelagert.

### F. Das hepatorenale Syndrom.

Das hepatorenale Syndrom wurde 1939 von *Nonnenbruch* wohl am zweckmäßigsten als eine Nierenstörung definiert, die bei Lebererkrankungen vorkommt. Die Lebererkrankung leitet den Symptomenkomplex ein, ist also übergeordnet und kann auch anatomisch sehr deutlich sichtbare Zeichen bieten. Die Nieren-

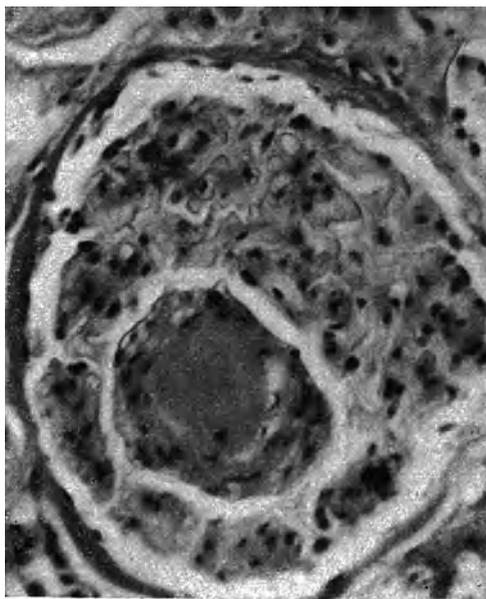


Abb. 10 a.

K

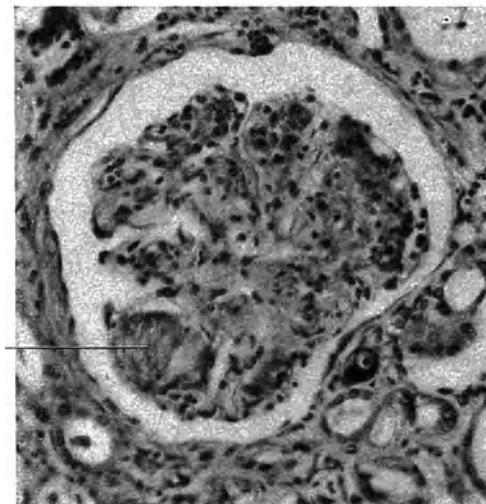


Abb. 10 b.

Abb. 10. Diabetische Glomerulosklerose. (Nach *Spühler* und *Zollinger*.) a) Hyaline Kugel im Mesoangium eines Glomerulus. H.E.-Paraff. Vergr. 230mal. b) Hyaline Kugel (K) mit streifiger Trichromäderung (im Originalschnitt rötlich) im Mesoangium. Trichrom-Paraff. Vergr. 144mal.

störung kann gering und braucht nicht morphologisch faßbar zu sein. *Nonnenbruch* weist darauf hin, daß die nachweisbaren Nierenveränderungen bei dieser Störung manchmal das Bild des entzündlichen Ödems der Niere bieten können. Nicht zum hepatorenalen Syndrom gehören die Störungen, die als Folge primärer Nierenerkrankungen sich abspielen und auch bei renaler Azotämie beobachtet werden. Diese Abgrenzung des hepatorenalen Syndroms veranlaßte *Nonnenbruch*, ursächlich infektiös-toxische Leberschäden, und anderweite Lebererkrankungen in Betracht zu ziehen. Von den infektiös-toxischen Affektionen der Leber stellt der Morbus Weil das Hauptkontingent. Durch Leptospiren wird das hepatorenale Syndrom kaum ausgelöst und bei der Hepatitis epidemica scheint es ebenfalls selten zu sein. Bei chronischen Lebererkrankungen sind sowohl entzündliche wie degenerative Affektionen anzuschuldigen, wenn sekundär zunächst Störungen der Nierenfunktion eintreten. Auch bei akut einsetzender kardialer Dekompensation mit hyperakuter Anschoppung der Leber wird nicht selten eine hepatogene Anurie mit mehr oder weniger intensiver sekundärer Schädigung der Nieren ausgelöst. Bei vornehmlich cholangitisch bedingten Affektionen der Leber hat *F. Koch* degenerative Zeichen leichteren Grades an den Tubuluszellen nachweisen können. Diesem Vorgang der passageren Leberstörung entspricht das akute Bild der hepatogenen Funktionsminderung der Nieren, wie es nach Operationen an den Gallenwegen und nach Traumen der Leber einsetzt. Am häufigsten dürfte das hepatorenale Syndrom durch chronische Formen der Hepatitis entstehen. Durch die blutchemischen Untersuchungen von *Nonnenbruch* ist beim hepatorenalen Syndrom die Erhöhung des Residual-N als besonders wichtig gekennzeichnet worden, als deren Folge auch der Harnstoff-N schließlich ansteigen kann. Wenn auch Hypochlorämie durch inneren Chlorverlust nicht selten ist, so löste sie doch keineswegs ätiologisch das hepatorenale Syndrom aus. Die übergeordnete Bedeutung der Leber ergibt sich aus der Feststellung, daß die Xanthoproteinwerte primär hoch sind und daß die Cholesterinwerte ein starkes Absinken zeigen. Auf die ursächliche Rolle der Leber deutet weiter die erhebliche Hyperindikanämie. Kaliumwerte können, wie auch die Calcium- und Phosphatwerte, normal sein. Wichtig ist die Feststellung, daß das hepatorenale Koma auch dann zustandekommen kann, wenn Rest-N und Residual-N im Blut regelrecht sind. Die Nierenfunktion beim hepatorenalen Syndrom kann nach *Nonnenbruch* zunächst infolge hepatogen bedingter Oligurie eine Urea-ämie auslösen. Dies ist nicht selten bei chronischen Stauungszuständen der Leber, z. B. kardialer Ursache. Eine weit größere Bedeutung kommt der Oligurie mit Hyposthenurie ohne Niereninsuffizienz zu. Diese Hyposthenurie N ist durch Fehlen von Urea-ämie und normaler Nierenfunktion nach der *Rehberg-Zahl*, der *Ambardschen* Konstante sowie dem *van Slyke-Koeffizienten* gekennzeichnet. Die von ihm untersuchten Krankenbeobachtungen ergaben: 5 Fälle von Icterus catarrhalis, 4 Fälle Stauungsleber mit Mitralfehler, 2 Fälle Leberlues, 4 Fälle Carcinom der extrahepatischen Gallenwege, 5 Fälle Lebercirrhose. Die Harnmengen sind bei der Hyposthenurie N meist unter 1 Liter und durch niedere spezifische Gewichte zu kennzeichnen. Wichtig ist der von *Nonnenbruch* gegebene Hinweis, daß der organische Rest im Blut solcher Kranker Anstiege von löslichen, auch nicht eiweißartigen organischen Substanzen im Blutserum anzeigen kann.

Harnstoffretentionen kommen bei dieser Störung trotz der Fähigkeit der Niere vor den Harnstoff zu eliminieren; sie müssen im Gewebe gelegen sein, da die Blutharnstoffwerte nicht ansteigen. Diese extrarenale Harnstoffretention kann der extrarenalen NaCl-Retention verglichen werden und es ist von Wichtigkeit, daß Ödeme hierbei nicht zur Beobachtung gelangen.

Bei einer dritten Form von Nierenfunktionsstörung aus hepatogenen Anlässen finden sich polyurische Krisen (*Chauffard*). Eine vierte Art der Störung ist darin zu erblicken, daß Hyposthenurie mit Niereninsuffizienz eintritt. Die Untersuchung ergibt dann eine Minderung der Harnstoffausscheidung im Harn bei Vorliegen von Polyurie. Diese hypazoturische, hyposthenurische Polyurie kann sich aus einer hyposthenurischen hochgradigen Polyurie entwickeln und in eine normazoturische Form ebenfalls noch hyposthenurische Form übergehen. Die Albuminurie ist im allgemeinen gering und die von *Nonnenbruch* beobachteten Fälle zeigten morphologisch geringe kleintropfige Verfettungen der Epithelien der Tubuli contorti, die mögliche Hypochlorämie und der innere Chlorverlust erkläre das Zustandekommen der Störung nicht.

*Böszörményi* und *Szarvas* weisen auf die pathogenetischen Möglichkeiten hin: neben dem Mechanismus gefäßspastischer Vorgänge, auf den auch von chirurgischer Seite hingewiesen wurde, tritt die Wirkung von toxischen Stoffwechselprodukten aus der Leber. Dieser Meinung haben sich die meisten Autoren angeschlossen und *Nonnenbruch* hat neben die toxischen hepatogenen Einflüsse auf die Nieren mit Recht noch die Möglichkeiten der Auslösung nervöser Bedingungen gestellt. Nachdem die verschiedenen Formen des hepatorenen Syndroms pathogenetisch und diagnostisch durch *Nonnenbruch* fest abgegrenzt waren, haben *Böszörményi* und *Szarvas* versucht, experimentell ähnliche Mechanismen auszulösen. Ihre Untersuchungen mit Unterbindung des Ductus choledochus fanden die hierdurch zunächst eintretenden histologischen Veränderungen in der Leber von degenerativen Zeichen in den Nieren gefolgt. Wichtig ist der Befund, daß an Hunden intraarterielle Gaben von täglich 0,2 g Natriumglycocholat in der Leber deutliche periphere Verfettungsvorgänge zustandekamen. Die auftretenden geringen Fetteinlagerungen in den *Henleschen* Schleifen haben ebensowenig den Charakter der hepatogenen Toxikose wie die chemischen Zusammensetzungen von Blut und Harn bei diesen Vorgängen. Darreichungen von täglich 0,3 g Phenylhydrazin an Hunden löste geringe periphere Gallenfarbstoffthromben in den Leberläppchen aus, neben welchen diffus parenchymatöse Entartung leichteren Grades feststellbar waren. Bei geringer Albuminurie wurden diffus parenchymatöse Degenerationen der Tubuli und der *Henleschen* Schleifen beobachtet. Auch Glomerulonephritis wurde festgestellt. Gaben von täglich 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff oral führten weitgehende Nekrosen der Leberläppchen besonders zentraler Art herbei, welche in Lebereirrhose überführen konnten. Hier waren die morphologischen Veränderungen an den Nieren sehr schwer, in den *Henleschen* Schleifen fand sich fettige Degeneration, während in den Tubuli diffus parenchymatöse Entartung manchmal sogar von Blutungen gefolgt war. Blutchemisch waren hierbei die Anstiege der Residual-N-Quoten meist deutlich, jedoch nicht ausreichend um die Nierenschädigung zu erklären. Schließlich konnte durch Gefrierung der Leber mit Chloräthyl an Hunden das Bild schwerer degenerativer Nierenveränderungen neben den Leberbefunden

beobachtet werden. Bei längerem Überleben der Tiere kamen auch Senkungen der Bluteiweißwerte zustande. Zwar haben diese Versuche nicht ohne weiteres entschieden, ob die Nierenwirkung unter dem Einfluß von hepatogenen Substanzen entstanden ist oder ob eine Abnahme ihrer entgiftenden Funktion ausschlaggebenden Charakter trägt. Wir finden Zusammenhänge, welche die Nieren abhängig von der Leber machen auch morphologisch verdeutlicht. Die Leberschädigungen, welche ursächliche Bedeutung für Nierenveränderungen besitzen, können vielfacher Natur sein. Sowohl degenerative wie entzündliche akute oder chronische Hepatopathien sind imstande, das hepatorenale Syndrom mit den charakteristischen Typen der Azotämie bei dieser zunächst mehr funktionell faßbaren Störung auszulösen. *Nonnenbruch* hat unter Azotämie I Harnstoff-erhöhung bei normalem Residual-N, unter Azotämie II normalen oder verminderten Harnstoff-N bei erhöhtem Residual-N und unter Azotämie III erhöhten Harnstoff-N bei erhöhtem Nightharnstoff-N beschrieben. *Egger v. Blatten* hat eine subakute Phlebitis hepatica bei hepatorenalem Syndrom beobachtet. Es handelte sich um einen Kranken mit so hohen Blutharnstoffwerten (256 mg%), daß man freilich eine zusätzlich rückläufige Wirkung der Niere auf die Leber nicht ausschließen kann, zumal nephrektomierte Hunde in höherem Maße aber noch Hunde, welche mit körpereigenen Nierenpreßsäften behandelt wurden, celluläre Wandinfiltrationen im Gebiet der Verzweigungen der Portaäste aufweisen können. Allerdings ist in der Beobachtung von *Egger v. Blatten* das Vorhandensein von Wandinfiltraten gerade in den Zentralvenen und Lebervenen deutlich, so daß daran zu denken ist, daß hierbei in höherem Maße die Lebererkrankung unabhängig von nephrogenen Einflüssen sich abspielte, als wir dies experimentell beobachten konnten.

Das hepatorenale Syndrom im Rahmen einer hepatogenen Toxikose läßt sich durch i.v.-Gaben körpereigener Leberpreßsäfte andeutungsweise reproduzieren, jedenfalls haben wir in weiteren unveröffentlichten Untersuchungen gefunden, daß bei diesen Untersuchungen an Hunden der Xanthoproteinwert auf das vierfache, der Residual-N-Wert bis auf das 10fache des Anfangswertes ansteigen kann. Bei einfacher experimenteller hepatogener Schädigung durch körpereigene Leberextrakte läßt sich feststellen, daß der Verlauf der Wirkung am besten als extrarenales Nierensyndrom (*Nonnenbruch*) zu kennzeichnen ist: zunächst treten Flüssigkeitsmengen, dann Kochsalz, schließlich Calciumsalze ins Gewebe über, bis auch ein Abstrom von Harnstoff sich einstellt. Die Brücke zu den degenerativen Nierenerkrankungen ist nun einwandfrei darin zu ermitteln, daß man auch im akuten Versuch, gleich ob das entstehende hepatorenale Syndrom mehr oder weniger intensiv ist, an Hunden und Katzen Schwellungen und Entkernungen der Tubulusepithelien mit Epitheldesquamation auslösen kann und daß hierbei recht erhebliche degenerative Verfettungen zustandekommen, wobei die verursachten Veränderungen abhängig von der dargereichten Dosis von körpereigenen Leberpreßsäften sind. (Abb. 11).

Es mag von Bedeutung sein, hier bereits darauf hinzuweisen, daß durch Tonephininjektionen die Intensität der verursachten Veränderungen erheblich herabgesetzt werden kann, während nach *Bansi* gemäß dem Angriffspunkt des Tonephins am tubulären Apparat im Sinn vermehrter Rückresorption eher eine Intensivierung der Befunde möglich gewesen wäre, denn diese hätte den degene-

rativen Prozeß steigern können. Trotzdem möchten wir das hepatorenale Syndrom als Konsequenz der morphologischen Veränderungen auffassen. Von anderen Möglichkeiten, die Funktionsstörungen der Niere bei Hepatopathie experimentell zu studieren, haben wir zunächst bei sehr langdauernden vorüber-

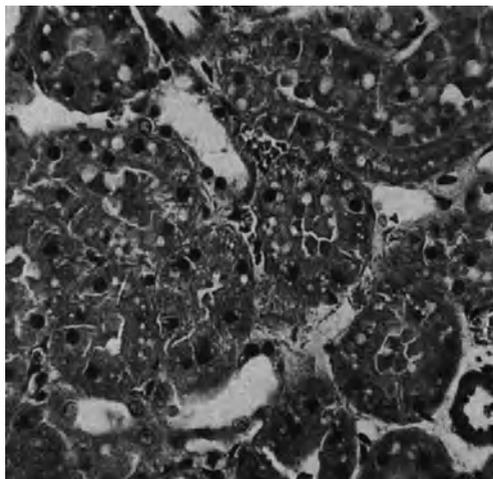


Abb. 11 a.

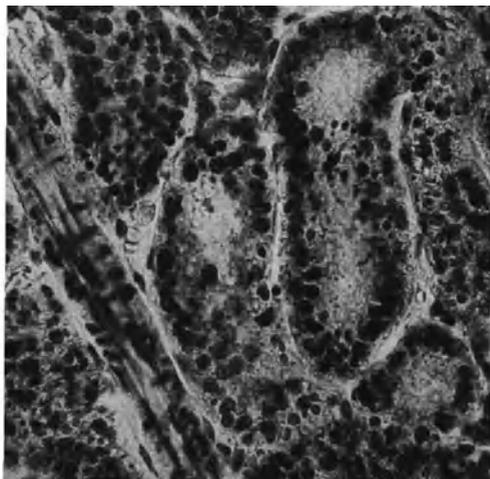


Abb. 11 b.

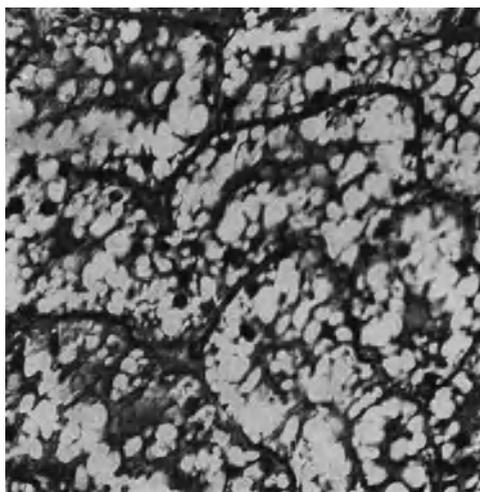


Abb. 11 c.

Abb. 11. Akute Veränderungen der Nieren nach körpereigenen Leberpreßsaftgaben, in deren Verfolg blutchemisch Azotämie III festzustellen war (Residual-N 220 mg%, Harnstoff-N 180 mg%). a) Akute Veränderungen der Nieren nach körpereigenem Leberextrakt i.v. bei der Katze. Tubulusschwellung bei H.E.-Färbung (nach 10 cem Extrakt). b) Intensive Tubulusverfettung bei Sudan-Färbung (nach 10 cem Extrakt). (Katze.) c) Tubulusnekrosen bei H.E.-Färbung (nach 15 cem Extrakt). (Katze.)

gehenden Leberausschaltungen oder bei Hepatektomie nicht nur Herabsetzungen der Harndurchschnittswerte an N und NaCl gesehen, wobei Steigerungen im Blut fehlen oder recht deutlich nachweisbar sein konnten, sondern es zeigte sich die langdauernde Leberausschaltung auch von körniger Degeneration des Protoplasmas der Nierenzelle gefolgt, wenn ein Über-

tritt von hepatogenen Stoffen, die vor allem bei totaler Hepatektomie vermieden wurde. Der durch Hepatektomie resultierende glykoprive Zustand wurde durch Dauerinfusionen von Dextrose kompensiert, jedoch waren 6—8 Stunden nach der Hepatektomie die Residual-Rest-Werte durchschnittlich 4mal so hoch wie die Ausgangswerte. Wenn wir die tropfige Degeneration der Nierenepithelien als Einflüsse der Residual-N-Substanz auffassen wollen, wozu uns die Kenntnis von

nephrotoxischen Aminosäuren vielleicht berechtigen könnte, so ist dieser Befund zumindest bei der sich einstellenden Minderung als Zeichen einer Sekretverhaltung in den Nierenepithelien aufzufassen. Die hepatogene Diuresehemmung ist besonders deutlich, wenn nach vorheriger Anlegung einer *Eckschen* Fistel die Blutzufuhr vorübergehend überhaupt abgeschaltet oder eine totale Hepatektomie durchgeführt wird.

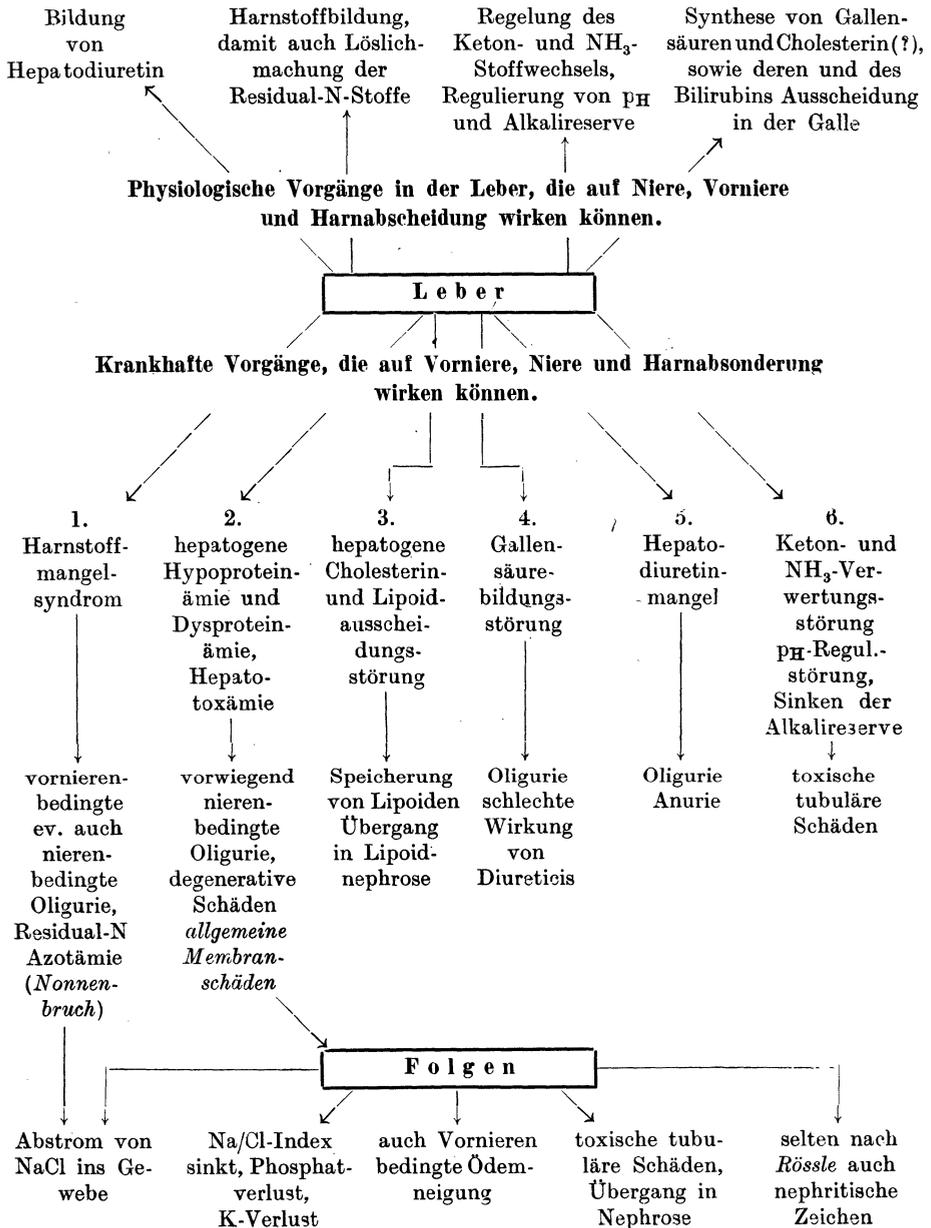
Da die menschliche Pathologie die Freiwerdung körpereigener Leberstoffe möglich erscheinen läßt, haben wir wiederholt auch durch Punktion gewonnene Lebersubstanz zu Preßsäften verarbeitet und diese sogleich i.v. verabfolgt. Hierdurch konnte tropfige Entmischung und Aufquellung in den Tubulusepithelien bis zur Nekrose gesteigert werden. Auch degenerative klein- bis mittel-tropfige Verfettung in den Hauptstückepithelien kam vor. Daß die hepatoprive Zustandsänderung die Nieren schädigt, beruht einmal auf der Notwendigkeit, daß die Nieren dann ohne hepatogene diuretische Substanzen auskommen müssen und daß nun die nicht mehr genugsam eliminierbaren harnpflichtigen Stoffe toxisch wirken, des weiteren darauf, daß die Substanzen des Residual-N durch Vorhandensein von Harnstoff wasserlöslich und harnfähig gemacht werden (*Nonnenbruch*) wie des weiteren in der Möglichkeit der Minderdurchblutung der Nieren bei Ausschaltung der Blutzufuhr zur Leber. Dieser Vorgang ist in der menschlichen Pathologie bei akuten Anschoppungen der Leber durch Stauung reproduziert, welche die wirksamen abströmenden Blute der Leber nur in geringem Maße in den Kreislauf gelangen läßt. Nach Anlegung einer *Eckschen* Fistel wirken die Ausschaltungen der arteriellen oder von der Porta kommenden Blute meist eher erhöhend auf die Nierendurchblutung. Wird jedoch, wie wir es jetzt durchgeführt haben, langfristig bis zu 6 Stunden die Leber passager ausgeschaltet (Methode nach *Kotake*), so ist wie in den früheren Versuchen mit totaler Ausschaltung der Blutzufuhr zur Leber zunächst das Auftreten großer Blutdruckschwankungen charakteristisch. Nach Zeiträumen von 40—60 Minuten treten aber Senkungen der Nierendurchblutungen manchmal bis fast zu 40% unter den Normwert ein, auch wenn durch Dextroseinfusionen mit der gleichmäßig laufenden Apparatur von *Uhlig* (Pharmakol. Institut d. Univ. Berlin) die Blutzuckerwerte konstant gehalten werden. Zunächst lassen also die Störungen der Leberdurchblutung die Nierendurchblutung intakt oder erhöhen sie, worin wir Zeichen für die hepatorenale Syntropie erblicken dürfen. Dauert jedoch der hepatoprive Zustand längere Zeit oder wird auch nur partielle Durchblutungs-drosselung über mehrere Stunden angewendet, so ist auch beim entnervten, Zustand der Nierengefäße beim Intaktbleiben der Hämodynamik (Blutdruck Vorhofdruck, Minutenvolumen) ein allmähliches Sinken der Nierendurchblutung festzustellen. Die Leber übt also nach allem einen trophischen Einfluß auf die Nieren nicht nur für das Zustandekommen physiologischer Sekretionsreize aus, sondern sie zeigt auch wesentliche Einflüsse auf die Durchblutungsdynamik der Nieren. Diese konnten wir weiterhin dadurch verdeutlichen, daß eiweißfreie Leberextrakte, die uns von Herrn Dozent Dr. *Schmidt-Thomé* (Kaiser-Wilhelm-Institut f. Biochemie, Berlin-Dahlem) freundlicherweise überlassen wurden, die Leberdurchblutung unabhängig von der Sekretionssteigerung bei sinkendem O<sub>2</sub>-Verbrauch erheblich zu erhöhen vermögen, so daß es sich sicher nicht um eine reine Bedarfsdurchblutungssteigerung handelt. Im ganzen sind

solche Tatsachen für das Zustandekommen degenerativer Nierenerkrankungen von größter Wichtigkeit, weil Durchblutung und Zufuhr physiologischer Reizstoffe zu den Organen notwendig sind, um zu verhindern, daß degenerative Organprozesse einsetzen, wie wir sie bei partieller Leberausschaltung, partieller Durchblutungs-drosselung der Leber wie auch bei totaler Hepatektomie finden können. Die Abweichungen der Residual- und Rest-N-Werte bei Leberschädigung durch Minderdurchblutung der Leber sind zunächst hepatoprives Signal. Nephrotoxisches Syndrom werden sie erst durch Einfluß von hepatogenen Stoffen, die bei langer Schädigung frei werden, wenigstens in einem Grade, der erhebliche hyalintropfige Degeneration an den Hauptstücken auslöst.

In klinischer Hinsicht ist die Aufrechterhaltung im Natrium-Chlor- und Kaliumhaushalt durch Cholerese und Diurese maßgebend. Bei erheblichen Erkrankungen der Leber leidet die Fähigkeit, gallepflichtige Stoffe zu eliminieren, die dann der Niere zugeführt werden und nicht nur die sezernierte Harnmenge schließlich herabsetzen, sondern schließlich auch die Nierenepithelien durch Erschöpfung in einen atrophisierenden Prozeß übergehen lassen. Die von uns durchgeführten Versuche mit hepatogenen Stoffen ahmen den Zustand der Hepatotoxämie nach: Tubulusschäden nach Membranschädigung auf direktem Wege sind die Folge, denn bei kleineren Dosen bleiben die Glomeruli völlig intakt. Schließlich ist die Übergallung der Leber bei Dauerinfusion der körpereigenen Galle in die Vena portae geeignet, die Leber so weitgehend zu schädigen, daß sie toxische Substanzen mit nephrotroper Wirkung in Freiheit setzt. Die Teilwirkung von toxischen Stoffwechselprodukten aus der Leber beim hepatorenenalen Syndrom wird durch die Injektion körpereigener Leberbreifiltrate bestätigt. Hinzu kommt das Harnstoffmangelsyndrom mit der danach folgenden Retention harnpflichtiger Stoffe. Hepatogen bedingt sind weiter nicht selten Störungen im Cholesterin- und Lipoidstoffwechsel und die Auslösung degenerativer Nierenerkrankungen ist auch auf diesem Wege möglich. Die Minderung an diuretischer Lebersubstanz und die Freiwerdung hepatogener Giftstoffe kann sich bei akuter Leberstauung sehr schnell einstellen, so daß dann ein hepatorenales Syndrom ohne eindeutig erkennbare Vorboten zustande kommt. Da jedoch die Verabfolgung von körpereigenen Leberpreßsäften wie passagere Ausschaltung und Überblutung der Leber und schließlich Hepatektomie auch über lange Fristen zunächst nur Funktionsstörungen der Niere bei Hepatopathie verdeutlichen, glauben wir den Symptomenkomplex des hepatorenenalen Syndroms bisher nicht ohne weiteres experimentell nachahmen zu können.

Da aber nicht nur hepatoprive Zustände, sondern auch Gaben von Lebersubstanz im Experiment neben den extrarenalen Zeichen bei diesem Symptomenkomplex auch recht deutliche degenerative Nierenveränderungen veranlassen, ist das hepatorenales Syndrom in den Zusammenhängen von peripheren Symptomen und unmittelbar renalen Zeichen bei degenerativen Nierenerkrankungen besonders wesentlich. Hepatotoxämie mit nekrotisierender Veränderung der Nierenepithelien läßt sich durch körpereigene Leberpreßsäfte zustandebringen. Sie ist in Parallele befindlich, besonders den hypoxischen Nekrosen in der Leber und ihren Wirkungen beim Krankheitsbild der Eklampsie und bei langfristiger Drosselung der Leberdurchblutung im Experiment. Von den vielfachen Funktionen der Leber sind für die Funktionsstörungen der Niere zu erwähnen: Bildung

Tabelle 9. Funktionsstörungen der Niere bei Hepatopathie.



eines diuretischen Stoffes, Harnstoffsynthese, Synthese von Gallensäuren und deren Ableitung in den Darm, Ausscheidungsfunktion für Cholesterin und Cholesteride, endlich Regelung des Ketonkörperhaushaltes, NH<sub>3</sub>-Synthese, Regelung der Alkali-Reserve sowie der Blut p<sub>H</sub>. Vgl. Tabelle 9. Verschlechterungen der hepatorenenalen Störungen ereignen sich häufig bei Stauungsleber, wenn hepatogen auch die Vorniere schwerst verändert wird. Für die Beseitigung von Giftstoffen

hepatogener Natur sind die Untersuchungen von *Benkö* von Wichtigkeit, der eine gemeinsame Wirkung von Nikotinsäureamid und Rindenhormon bei Porphyrimie fand.

Bei den meisten Formen des hepatorenalen Syndroms scheint der Beginn in hepatopriven Zeichen gegeben. Je nach dem, ob hepatogen-toxische Momente sich hinzugesellen, kommt es zu degenerativen Nierenveränderungen mehr im Sinn der trüben Schwellung oder der hyalintropfigen Degeneration mit zusätzlicher fettiger Dekomposition bei Freiwerdung von toxischen Eiweißabbauprodukten seitens der Leber. Die Häufigkeit der hepatorenalen Dysfunktion bei Operationen an der Porta hepatis oder im Abdomen überhaupt, wobei hypoxische Schädigungen der Leber durch Gefäßspasmen entstehen können, beweisen, daß das hepatorenale Syndrom, sowie man es experimentell andeuten kann, durch hepatoprive Signale eingeleitet wird, noch ehe autolysiertes Eiweiß oder Organsubstrat in die Blutbahn gelangt.

Untersucht man die Funktionsstörungen und morphologischen Veränderungen der Nieren nach Übertritt von körpereigenen Nieren-substanzen, die man durch i.v.-Gaben von Nierenpreßsäften oder durch Drosselungen der Nieren reproduzieren kann, so läßt sich eine schädigende Wirkung auf das histologische Bild der Nieren hierdurch ebenfalls zustandebringen. Die Einflüsse lassen die Glomeruli völlig intakt; an den Hauptstücken ist ja nach der verabfolgten Dosis tropfige Entmischung albuminöse Degeneration bis zur hyalintropfigen Degeneration vorhanden. Neben Auflockerungen der Epithelien findet sich das Bild der Harnkanälchen ausgefranst, Kernpyknose wechselt mit Entkernung, nicht nur in den *Henleschen* Schleifen, sondern auch in den Hauptstücken

finden sich bis mitteltropfige degenerative Verfettungen. Die Intensität der Veränderung zeigt Abhängigkeit von der Dosierung der Nierenpreßsäfte. An der Leber rufen die Nierenpreßsäfte Mobilisation der Capillarendothelien mit sekundären Blutaustritten hervor, in großen Partien bestehen Nekrotisierungen der Leberzellen; infolge der Destruierung der Capillarendothelien und der Auseinanderreißen kommt es stellenweise zu eiweißhaltigen Exudationen zwischen die Leberzellbalken. Diese Befunde weisen zunächst auf eine gewisse Verwandtschaft der Organsysteme Leber und Niere hin. Freilich überwiegen bei weitem die degenerativen Zeichen an den Nieren. Immerhin darf gesagt werden, daß die Niere nicht nur Ausgangspunkt degenerativer Vorhänge, sondern zugleich auch Erfolgsorgan ist. Die Abläufe des Geschehens geben intensiviert durch prärenale und renale Senkungen der Abscheidung harnpflichtiger Stoffe. Bei vielfachen Gaben

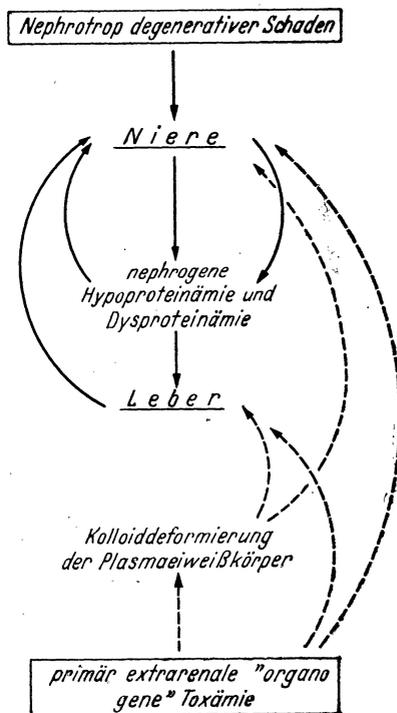


Abb. 12. Ablauf des Geschehens bei der Nephrose bzw. bei den degenerativen Erkrankungen der Nieren. Hypoproteinämie und Dysproteinämie sind nicht nur Folge, sondern auch Ursache der „Nephrose“.

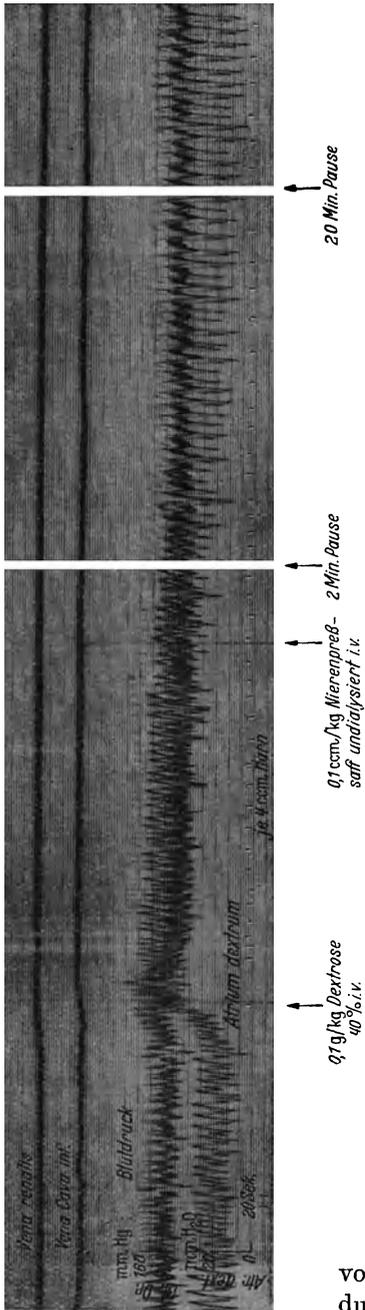


Abb. 13 a.

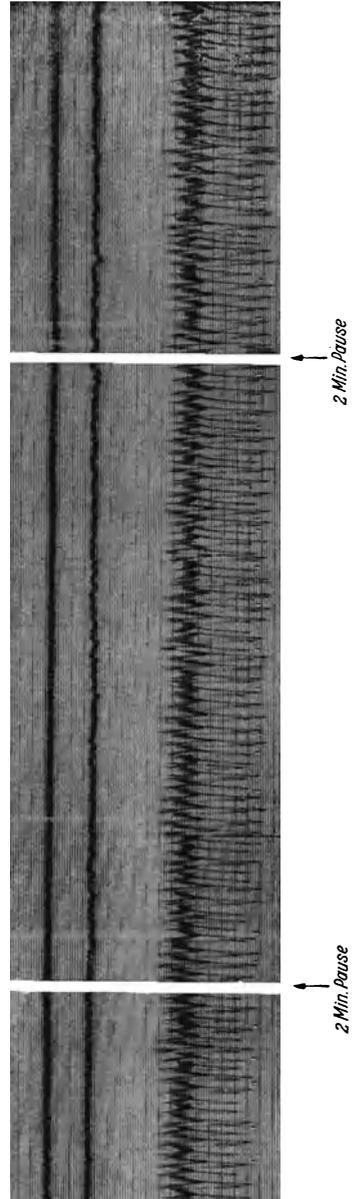


Abb. 13 b.

Abb. 13 a und b. Nephrogene Diureselenkung durch Nierenpreßsaff. Camis. — Abb. 13 b Fortsetzung von 13 a.

von körpereigenen Nierenpreßsäften, die man durch Punction gewinnen kann, stellen sich an manchen Hauptstückepithelien auch Nekrosen und Abstoßungen von Zellen ein. (Abb. 12)

In den Tierversuchen an Hunden und Katzen lösen die körpereigenen Leber- und Nierenpreßsäfte zunächst Senkungen der Harnabscheidung aus, von denen unsere Beobachtungen ausgingen. Der Kreislauf des degenerativen

Geschehens an der Niere im Zusammenhang mit der Leber, der erst später einsetzt als die hepatogene und nephrogene Diuresehemmung, enthält sicher sehr viele noch unbekannte Vorgänge. Immerhin sei es erlaubt, unter Berücksichtigung der hierbei mit in Betracht kommenden Deformierung der Plasmaeiweißkörper das hepatorenale Syndrom auch Wechselvorgängen zwischen hepatogenen und

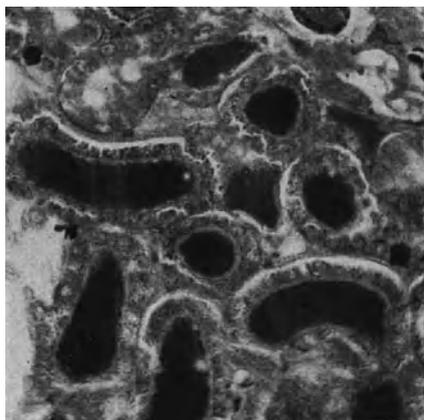


Abb. 14 a.

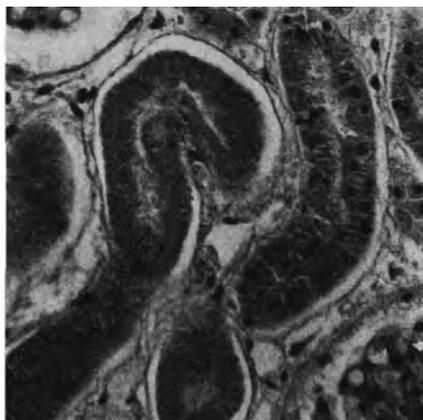


Abb. 14 b.

nephrogenen Organsubstraten zuzurechnen: die primär durch Stauung, Hepatose, Hepatitis oder nervöse Einflüsse geschädigte Leber läßt mehr oder weniger desaggregiertes Organsubstrat in die Blutbahn treten, daß einmal eine Kolloiddeformierung der Plasmaeiweißkörper in Parallele hierzu aber eine Schädigung der Niere auslöst. Von dieser aus finden Rückwirkungen auf die Leber statt, welche den Weg zunehmender Veränderungen der Plasmaeiweißkörper wählen. Es ist von Wichtigkeit, daß die Giftstoffe aus Leber wie auch die durch Autolyse freiwerdenden Stoffe nur schlecht dialysierbar sind, während die diuretischen Substanzen aus Leber sich sehr gut dialysieren lassen, wie interessanterweise

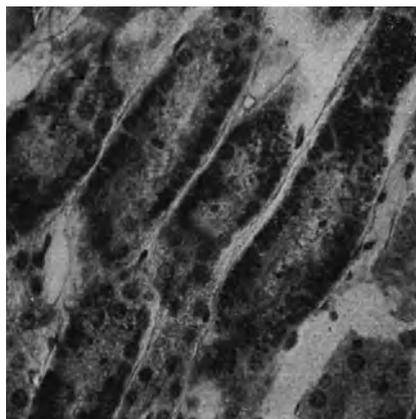


Abb. 14 c.

Abb. 14 a—c. Degenerative Zeichen an den Nieren eines Hundes nach 10 cem 20% körpereigenen Nierenpreßsaftes i. v.

auch die pressorischen Körper aus Niere vom Charakter des Nephrens wie Herr Prof. *Enger* mir freundlicherweise mitteilte.

Die Diuresestörungen durch Leber- und Nierenextrakte sind zunächst nur durch geringe albuminöse Schwellung der Nierenepithelien ausgezeichnet. Bei größerer Dosierung kommen neben geringer Albuminurie, aber auch unabhängig davon an den Nieren deutliche degenerative Veränderungen zustande. Die Bedeutung nephrogener Einflüsse auf Niere und Leber tritt durch recht verschiedene Veränderungen zutage (Abb. 13 und 14, ferner Abb. 15).

Von den Untersuchungen von *Nonnenbruch* (1939) muß weiter darauf hingewiesen werden, daß die Steigerung der Membranpermeabilität beim hepatorenalen Syndrom eine große Rolle spielt; er konnte diese beim spontanen Fieber und bei Fieber nach Pyrufer beobachten. Ferner tritt neben das Inein-

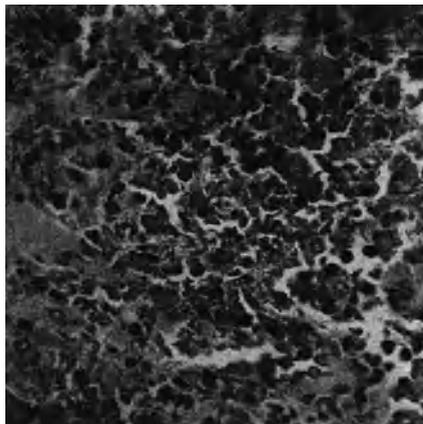


Abb. 15 a.

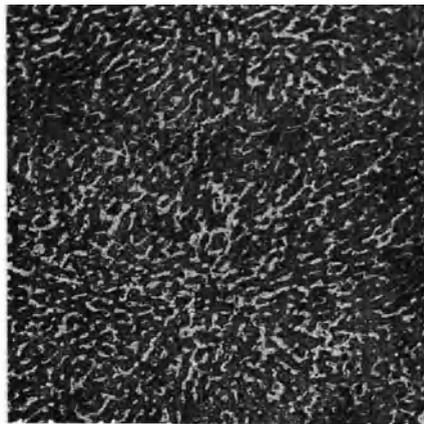


Abb. 15 b.

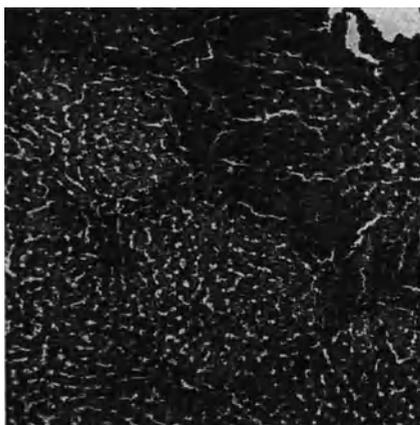


Abb. 15 c.

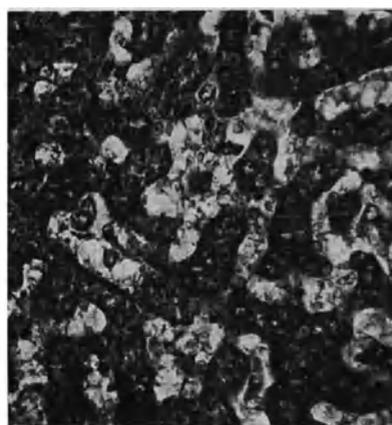


Abb. 15 d.

Abb. 15 a—d. Leberveränderungen am Hund nach 10 ccm 20% Nierenpreßsaftes i.v., 10 Std. nach der i.v.-Gabe des Nierenextraktes. a) Blutungen und Dissoziation in kleinen Bezirken bei Vena hepatica-Astverschluss, Dissoziation der Leberzellbalken als Folge primärer schädigender Einflüsse auf Zellen und Kittlinien. Färbung Hämalaun-Eosin (Vergr. 400fach). b) Mittelstarke seröse Exsudationen zwischen die Leberzellbalken. Färbung Hämalaun-Eosin (Vergr. 100fach). c) Felderung eines Leberabschnittes durch periphere Nekrosen. Färbung Hämalaun-Eosin (Vergr. 100fach). d) Stärkere Eiweißexsudation zwischen die Leberzellbalken. Färbung Masson (Vergr. 400fach).

andergreifen von Faktoren von der Niere aus, von denen wir nur einige wenige experimentell zustande bringen konnten, beim hepatorenalen Syndrom eine Vielfalt von extrarenalen und renalen Vorgängen. Schon der extrarenale Prozeß tritt beim hepatorenalen Syndrom zusätzlich weitgehend in Wechselwirkung mit der Nierenfunktionsstörung, und zwar ohne daß immer morphologische Veränderungen an den Nieren ausgelöst werden. Die hepatorenale Hypostenurie wird in der Klinik besonders beobachtet werden müssen, weil sie sehr gern der

Tabelle 10. Übergang von Oligurie mit Hyposthenurie in Anurie nach Hg-Diureticum. (Nach *Nonnenbruch*.)

Cirrhosis hepatis, luischer Ikterus, Ödem. Nach Salyrgan Oligurie mit Hyposthenurie und Anurie.

	Datum 1938						
	21. VI.	27. VI.	28. VI.	29. VI.	30. VI.	1. VII.	2. VII.
Rest-N . . . . .	26,3	29,4				54,6	84,7
Residual-N . . . . .	16,5					12,6	16,8
Xanthoprotein-Wert . . . . .	28	<i>Salyrgan</i> 1,0				45	
Körpergewicht . . . . .	114,6	113,5	113	113,6	113	112,9	—
Urinmenge . . . . .	300	350	326	150	110	85	45
Spez. Gewicht . . . . .	25	27	12	11	13	10	14
Eiweiß . . . . .	Ø						Trübg.

Vorläufer erheblicher morphologisch faßbarer Nierenstörungen ist und weil die therapeutische Beeinflussbarkeit relativ günstig liegen kann. Sonst ist weiterhin von Wichtigkeit, daß die Darreichung von Quecksilberdiureticis die Oligurie mit Hyposthenurie recht leicht in eine Anurie mit oder ohne anatomischen Befund überzuführen vermag (Tab. 10)

Klinisch sind diese Mechanismen zudem Grund genug, sich der therapeutischen Harnstoffgaben ausgiebig zu bedienen, wenn ein hepatorenales Syndrom vorliegt. In jedem Stadium der Lebererkrankung kann der Residual-N hoch sein. Wie von *Nonnenbruch* gezeigt werden konnte, können die auch toxisch wirkenden Substanzen des Residual-N durch Harnstoffgaben zurückgedrängt werden, was jedoch des weiteren durch Leberinjektionen von therapeutisch

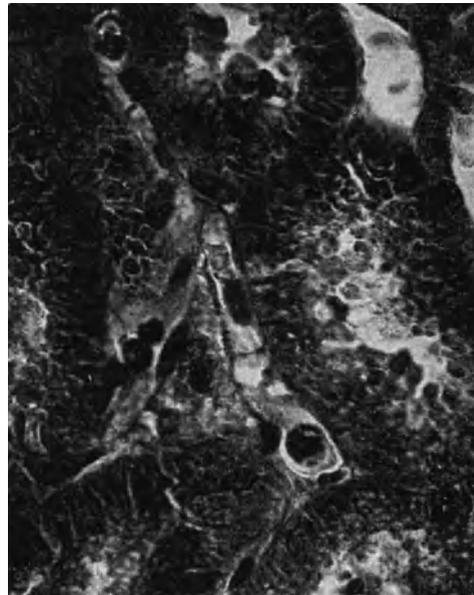


Abb. 16. Albuminöse Degeneration der Hauptstückepithelien bei hepatogener Anurie durch 2 cem 20% körpereigenen Leberpreßsaftes i.v. nach Hepatektomie bei einem Hund von 20 kg.

verwendbaren Leberextraktgaben zu bewerkstelligen ist. Das hepatorenale Koma ist nur eine Form des hepatorenalen Syndroms. Hepatogene Substanzen sind auch bei blutchemisch negativem Coma hepaticum imstande, degenerative Veränderungen an den Nierenepithelien auszulösen. Ätiologisch sind von der Leber aus alle Formen von Hepatosen und Hepatitiden, wie vor allem akut einsetzende Stauungszustände der Leber für ein hepatorenales Syndrom verantwortlich. Die bei hepatogener Anurie sich abspielenden sekundären dystrophischen (Abb. 16) Veränderungen der Nierenepithelien liegen lange vor den Zellnekrosen, die bei massiven Leberpreßsaftgaben oder bei akuter Leberatrophie ausgelöst werden.

Bei bloßem Vorgang der Leberausschaltung waren die Elektrolytwerte im Blut konstant geblieben, lediglich der Residual-N war von 16 auf 80 mg% angestiegen, die Blutzuckerwerte waren durch entsprechende Zuckerinfusionen (Dextrose) im Bereich der Norm gehalten worden. Da die Tropfenbildungen mehr vom Typ der albuminösen Degeneration in den Nieren nachweisbar waren und sich im Verfolg der Anurie entwickelt hatten, darf auf die Möglichkeit hingewiesen werden, daß sie durch Sekretverhaltung in den Nierenepithelien entstanden sind. Ein beginnender toxischer Einfluß der Residual-N-Substanzen ist freilich nicht auszuschließen.

### G. Das extrarenale Syndrom bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Der klinische Begriff „Nephrotisches Syndrom“ ist nicht unbedingt an eine primäre oder sekundäre Nierenaffektion gebunden. Sie kann sich in maßgebender Weise in den weiteren Verlauf einschalten. Das nephrotische Syndrom ist definierbar als mehr oder weniger intensive Albuminurie bei Hypoproteinämie, Lipoidurie bei Erhöhung der Blutlipoidwerte und Ödeme vom extrakardialen Typ. Es entwickelt sich bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen. Beim Fehlen der Lipoidveränderungen im Blut und Harn kommt differentialdiagnostisch eine Lebererkrankung in Betracht, manchmal kann auch eine Pankreasinsuffizienz auslösende Ursache sein. Fehlen äußere Nierenzeichen überhaupt, so ist an Inanitionsödeme, Formen von essentieller Hypoproteinämie (vgl. *Wuhrmann* und *Leuthardt*) und an hypoproteinämische sowie sekundäre Form von Sprue zu denken.

Bei den chronischen degenerativen Nierenerkrankungen entwickelt sich ein „nephrotisches Syndrom“ auch dann, wenn die Parenchymerkrankung an den Nieren zusammen mit einer chronischen Nephritis abläuft. Wichtig ist, daß es auch erhebliche Ausmaße annehmen kann, wenn die Nierenveränderungen gering sind, wie es sich sowohl bei der Lues wie bei Gestose und vor allem beim Amyloid und der Paraproteinose entwickelt.

Für die Pathogenese des nephrotischen Syndroms ist von *Nonnenbruch* die Bedeutung der Hypoproteinämie betont worden, denn Resorptionsstörungen, wie Minderbildungen von Plasmaeiweiß lösen recht ähnliche klinische Symptome aus, nur fehlt dann die erhebliche Steigerung der Blutlipoidwerte und die Albuminurie. Gegen die auslösende Bedeutung der großen Albuminurie beim nephrotischen Vollsyndrom sprechen die Beobachtungen von *Nonnenbruch*, der eine Regenerationsstörung der Bluteiweißkörper feststellte. Wir haben bei weiteren 2 Kranken mit Lipoidnephrose seit 14 Monaten durch wöchentlich je eine Infusion von 100 ccm doppelt konzentrierten Serums völlige Ödemfreiheit und echte Gewichtszunahme erreichen können, jedoch wurde die Hypercholesterinämie nicht beeinflusst. Der Grad der Veränderungen der Plasmaeiweißkörper besagt nichts für die Intensität und die Art der übergeordneten, gleichzeitigen oder auch manchmal abhängigen Nierenerkrankung. Nach unseren Feststellungen scheint zu mehreren Formen von nephrotischem Syndrom eine Erhöhung der Membranpermeabilität für Wasser und Salze zu gehören, die sich jedoch im weiteren Verlauf der Erkrankung einstellt. Sie kommt als Konsequenz der allgemeinen Gewebsschädigung zustande, für die jedoch nicht die Änderung der Plasmaeiweißkörper primär ursächlich anzuschuldigen ist.

*Nonnenbruch* legt durch die therapeutischen Erfolge von Harnstoff sowie von Darreichungen von Pyrifer und therapeutischen Leberextraktgaben die Bedeutung der Lipoproteine 1942 eindeutig dar. Der Effekt von Fieber zeigt besonders die extrarenalen Vorgänge beim nephrotischen Syndrom an. Abweichend von der Hypoproteinämie bei den hypoproteinämischen Spruefällen bei der essentiellen Hypoproteinämie und bei der Inanitionshypoproteinämie wird das nephrotische Syndrom mit gleichzeitiger oder abhängiger Leber- und Nierenerkrankung durch i.v.-Gaben von Serumeiweiß auch dann nicht so rasch beeinflusst, wie es bei den erstgenannten Erkrankungen der Fall ist, wenn die Seruminfusionen stärker konzentriert gegeben werden. Die Bildungsstörung der Plasmaeiweißkörper spielt eine große Rolle, wie *Nonnenbruch* auch für Kranke mit Lebercirrhose darlegt; wir haben feststellen können, daß die Erhöhung der Lipoproteine im Blut manchmal von primärer übergeordneter Bedeutung sein kann.

Das nephrotische Syndrom ist in seiner Erscheinungsform seltener als extrarenal zu charakterisieren als die großenteils extrarenale Störung bei Übertritt von Harnstoff und anderen N-Substanzen ins Gewebe sowie bei Salzstoffwechselstörungen. *Nonnenbruch* hat als extrarenales Nierensyndrom folgende Krankheitsbilder zusammengestellt:

1. das hepatorenale Syndrom,
2. das extrarenale Nierensyndrom bei Salzverlust,
  - a) durch Kochsalzverlust nach außen,
  - b) durch innere Hypochlorämie (Verbrennung, nach Operationen),
  - c) durch Nebenniereninsuffizienz,
  - d) bei Diabetes,
  - e) bei Sublimatniere (Myelomniere, seröse Nephritis, Kleesalz-, Lysolvergiftung),
3. bei cerebralen Prozessen.

Nachdem für das hepatorenale Syndrom der Nierenbefund keine ursächliche Rolle spielte und Sekretverhaltung sowie Durchblutungsstörungen und nervöse Mechanismen in Betracht gezogen werden konnten, ist seine Charakterisierung als Harnstoffmangelsyndrom ebenfalls angebahnt. Die rasch einsetzende hypochlorämisch bedingte Degeneration der Nierenepithelien ist schon durch hypochlorämische Azotämie vergesellschaftet noch ehe morphologische Veränderungen an den Nierenepithelien spielen. Der Gedanke liegt nahe, daß hier zwei Mechanismen ineinander greifen: die Nierenepithelien können N-Substanzen überhaupt nur bei genügender Kochsalzkonzentration in Gewebe und Blut eliminieren. Die durch diesen Vorgang sich rasch entwickelnde renal bedingte Minderung der Harnabscheidung läßt diese Stoffe toxisch auf die Nierenepithelien einwirken. Des weiteren wird aber vor allem auch Harnstoff retiniert, so daß die Gewebe sekundär durch den Abstrom von Harnstoff in ihrer Membranpermeabilität gestört werden. Trotzdem können die Gewebe N-Substanzen bei Kochsalzmangel anscheinend ebensowenig eliminieren wie dies die Niere kann und es greifen renale und extrarenale Vorgänge ineinander. Dies geschieht besonders auch durch inneren Chlorverlust bei Übertritt von Kochsalz in geschädigte Gewebe nach Verbrennungen, Infekten, beim Diabetes oder durch äußeren Chlorverlust durch Magen-Darmerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz und Sublimatvergiftung.

Die Minderung der Nierentätigkeit ist zunächst das funktionelle Zeichen dieses Geschehens. Langdauerndes Sistieren der Harnsekretion läßt aber die Niere nicht intakt, wie wir es nach Hepatektomie z. B. gesehen haben und es stellen sich albuminöse Degeneration, tropfige Entmischung sowie stellenweise Vakuolenbildungen in den Nierenepithelien ein. An eine Sekretverhaltung ist zu denken. Die funktionelle Nierenstörung aus extrarenalen Anlässen mündet in Destruierungen des morphologischen Substrats, die um so intensiver und um so weniger reversibel sind, je länger der Zustand andauert. Von den Frühveränderungen der hypochlorämischen Nierendegeneration ist von besonderer Wichtigkeit, daß *Lehnberg* an Hunden mit Pylorusunterbindung zunächst hyalintropfige Entartung in den Hauptstückepithelien der Niere fand. Die hyalinen Tropfenbildungen sind also eine Antwort der Niere auf sehr viele extrarenale Einflüsse. Auf die später zustandekommenden Kernschrumpfungen und die völlige Nekrotisierung einzelner Hauptstücke konnte hingewiesen werden. In den Nekrosen bilden sich anders freilich als bei den aus anderen Ursachen entstehenden und extrarenal bedingenden Nierenstörungen zunächst an einzelnen Stellen feinste Kalkausfällungen, so daß also bei der Hypochlorämie sich die Verkalkung der Nierenepithelien schon entwickelt, noch ehe Verfettung vor kommt, vielleicht ist sie überhaupt unabhängig von dem Ablauf der degenerativen Verfettung.

Die Nierendegenerationen bei Sublimatvergiftung sind gegenüber der „Kochsalzmangelnekrose“ nicht allzu unähnlich und stehen in gewisser Beziehung hiermit. Genetisch ist aus dem Bild der verkalkenden Degeneration der Tubulusepithelien zu folgern, daß hier unmittelbare Giftwirkungen da sind, während „Lipoidnephrose“ degenerative Veränderungen der Tubulusepithelien bei chronischer Nephritis, bei Gestose und bei Hepatosen die fettige Dekomposition in gleicher Weise zeigen wie die hyalintropfige Entartung. Je stärker also die Wechselwirkung mit dem Gesamtorganismus, um so weniger scheint es zu Verkalkungen zu kommen.

Hier ist von Wichtigkeit, daß jedes extrarenale Nierensyndrom schließlich in steigende Funktionsstörungen der Niere, schließlich auch in morphologische Veränderungen mündet. Hierbei sind es zum Teil Giftwirkungen der extrarenal begonnenen Stoffwechselstörung, zum Teil Minderungen der Nierensekretion, die schließlich im morphologischen Signal Degeneration in Erscheinung treten. Die diabetische Stoffwechselstörung ist genau wie das Vorhandensein von Entzündung im Organismus von „hypochlorämischer Nephrose“ gefolgt. Die Sistierung der Nierentätigkeit ist in dem Augenblick irreversibel, welcher morphologisch als Nekrose der Nierenepithelien in Erscheinung tritt. Diese erstreckt sich zweifellos auch auf die Glomerulusepithelien und kann fast mit als Hinweis darauf angesehen werden, daß die Niere echt sezerniert, denn die abgestorbenen Epithelien müßten vielleicht Flüssigkeit leichter durchlassen können als dies bei funktionstüchtigen Zellen der Fall ist.

Die Nebenniereninsuffizienz löst ebenfalls ein Kochsalzmangelsyndrom mit den „Kalknephrosen“ aus, wie sie *Lehnberg* im Institut von *Büchner* auch in frühen Stadien beschrieben hat. Wie bei allen Formen des extrarenalen Nierensyndroms ist die Diskrepanz zwischen extrarenaler Störung und morphologischem Befund auch bei Sublimatnieren, Niere bei Paraproteinose sowie bei seröser

Nephritis (*Nonnenbruch*) eklatant; es kann von Nierenerkrankungen aber ein extrarenales Nierensyndrom ausgelöst werden. Wir haben vor allem bei der Schrumpfniere auf degenerativer Basis den inneren Chlorverlust als auslösendes Moment für einen circulus vitiosus gefunden. Es dürften aber auch nervöse Vorgänge von den Nieren her periphere Abläufe zustande bringen, worauf besonders *Reilly* hinweist. Die Wechselwirkung zwischen Nierenstörung und zerebralen Affektionen ist besonders deutlich nach cerebralen Blutungen, kommt aber nach *Morawitz* und *Schloss* auch bei Leptomeningitis vor. Die Nierenstörung kann hierbei lediglich funktionell sein, wie wir es bei zahlreichen Fällen von Subarachnoidalblutungen finden. *Nonnenbruch* schildert eine besonders eindrucksvolle Krankenbeobachtung, bei welcher eine Blutung in die Leptomeningen aus einem erbsengroßen Aneurysma der rechten Arteria cerebri anterior erfolgt war. Der Blutharnstoff betrug bei histologisch normalem Nierenbefund 507 mg%. Diese Feststellung deutet darauf hin, daß von harnpflichtigen Stoffen besonders nephrotoxische Aminosäuren und Polypeptide sowie andere N-Substanzen, nicht aber Harnstoff, nierenschädigend wirken.

#### IV. Die Vorgänge in der Niere, die zum degenerativen Prozeß führen.

Bei den bestimmt charakterisierten chronischen degenerativen Nierenerkrankungen ist der Wechselwirkung zwischen Gesamtorganismus und Nieren eine besondere Bedeutung beizumessen. Freilich ist es schwierig, diese Wechselwirkungen durch Veränderungen im Blute endgültig zu erfassen und es sind weitere klinische Erkenntnisse erforderlich, um hier weiter zu kommen. In sehr eingehenden Untersuchungen an Kaninchen hat *Heinlein* die Bildung der Bluteiweißkörper und ihre Beeinflussungsmöglichkeit neuerdings untersucht. Seine eindeutigen Ergebnisse beweisen, daß nicht nur die Plasmazellen Eiweißbildner sind, sondern daß zumindest alle Zellen des Retikulo-Endothels hierfür in Betracht kommen, daß aber Wechselvorgänge in der Zusammensetzung der Plasmaeiweiße von allen Körperzellen ausgelöst werden können. Diese allgemeine Prinzip der Abhängigkeit der Niere vom Gesamtorganismus und die Möglichkeiten, die sie ihrerseits besitzt, auf den Gesamtorganismus zurückzuwirken, läßt die Krankheitsbilder der chronischen degenerativen Nierenerkrankungen nicht ohne weiteres von der Niere her lösen. Von der Niere her lassen sich durch Übertritt von Organsubstanz ins Blut nicht nur Schädigungen der Plasmaeiweißkörperbildung im Sinne einer Senkung über lange Zeit hin, sondern auch morphologisch faßbare degenerative Veränderungen an der Leber und in geringerem Maße Verquellungen in der Muskulatur auch des Herzens auslösen. Bereits 1923 hat *Ernst Frey* darauf hingewiesen, daß eine pathologische Veränderung der Zellen durch Abgabe von chemischen Substanzen auf die Nachbarzellen, aber auch auf das Organ selbst auf dem Blutwege einwirkt. Darüber hinaus konnte es für bestimmte Formen von Vergiftungen nachweisen, daß die ausgelösten Veränderungen häufig progressiv sind und noch dann wirken, wenn der ursächliche Giftstoff nicht mehr vorhanden ist. Er hat einwandfrei den Schluß gezogen, „daß durch eine Zellschädigung Stoffe frei werden, die ihrerseits die Eigenschaft haben, neue Zellschädigung hervorzurufen“. Diese Feststellungen gelten für den

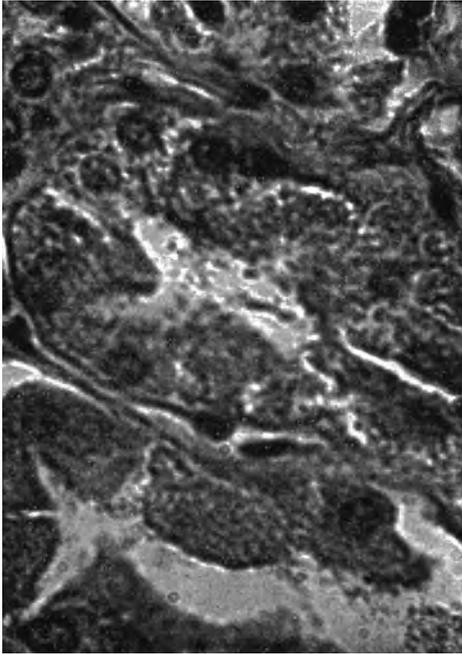


Abb. 17 b

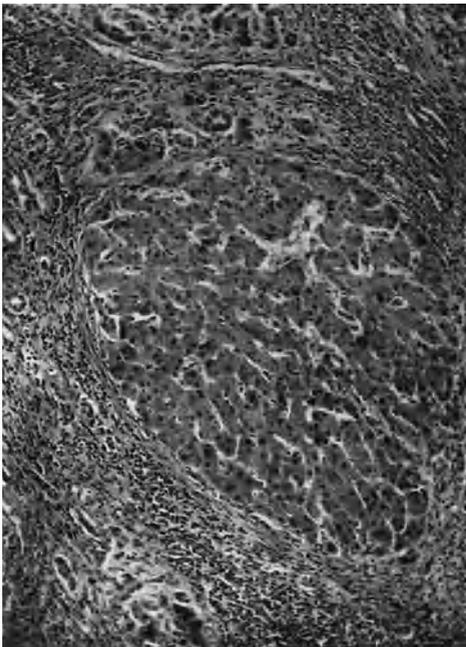
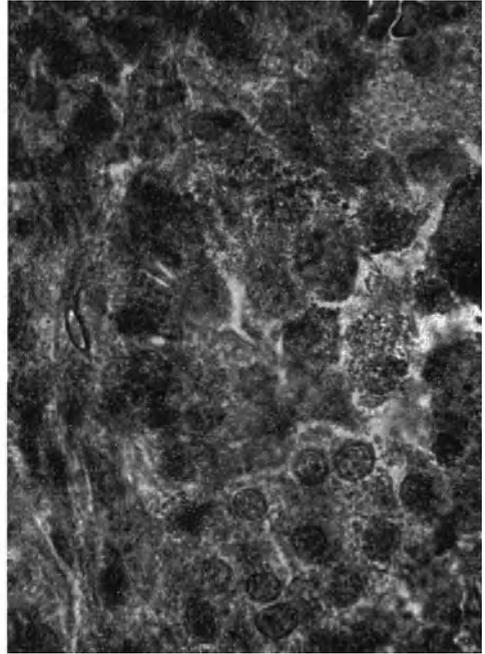


Abb. 17 a.

Abb. 17 a—c. Lebercirrhose mit sekundären degenerativen Veränderungen an den Hauptstückepithelien bei geringer basaler Verfettung der Tubuluszellen.

Fall, daß die Nierenschädigung bereits vorhanden ist und deuten die Wege an, auf welchen die Erkrankung fortschreitet.

Bei der Einwirkung endogener und exogener Giftstoffe, die zunächst degenerative Nierenveränderung ja erst einmal auslösen müssen, sind von den einzelnen Vorgängen, neben möglichen Durchblutungsänderungen und Änderungen der Gefäßreagibilität der Sauerstoffmangel die Bedeutung von Nahrungsfaktoren wie Vitaminen und schließlich aber im Kreislauf der Weiterentwicklung die Einflüsse von gefäßerweiternden Stoffen der Gewebe zu betrachten. Weiter ist der Angriffspunkt, von welchem her der degenerative Prozeß von den Nierenepithelien ausgeht, von entscheidender Bedeutung.

Bei der Betrachtung akut einsetzender schwerer degenerativer Nierenveränderungen wie durch Sublimat oder Bichromatschädigung ist die unmittelbar hämatogene Giftwirkung auf das Nierenparenchym unstrittig. Ähnlich liegt es bei Vergiftungen anderer Art, wie vor allem durch Barbitursäure, bei denen ebenfalls interstitiellen Vorgängen eine besondere Bedeutung wohl nicht beizumessen ist. Von endogenen Giften werden in besonders charakteristischer Weise die bei Verbrennungen freiwerdenden Substanzen von primären Zellnekrosen in den Hauptstücken gefolgt, ohne daß in den Interstitien hierbei

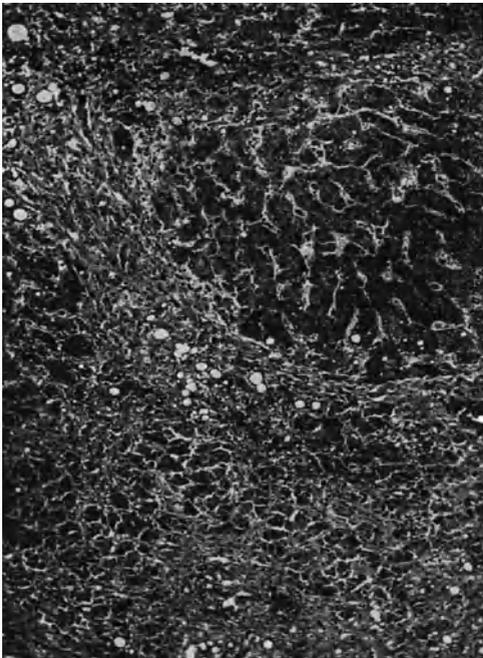


Abb. 18 a.

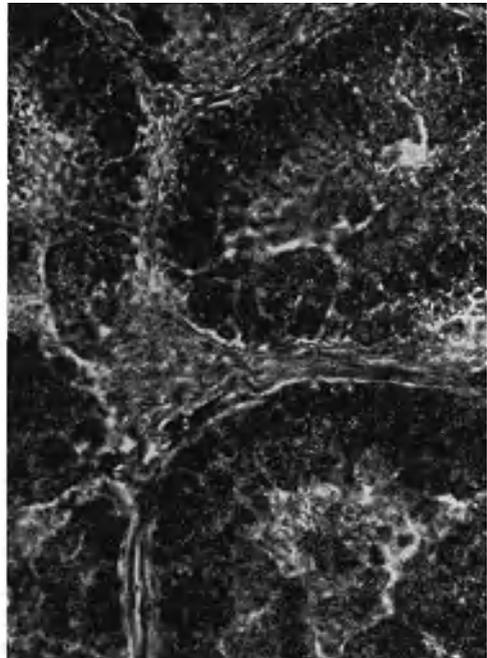


Abb. 18 b.

Abb. 18 a und b. Grobtropfige Degeneration in den Hauptstückepithelien bei intensiver basaler Verfettung infolge von fortgeschrittener Lebercirrhose.

krankhafte Ansammlungen von Flüssigkeit nachzuweisen wären und ohne daß an den Glomeruli sich krankhafte Prozesse abspielen. Bei akut einsetzenden Verbrennungen mit massiver Freiwerdung toxischer Stoffe könnte nun der Schluß gezogen werden, daß es an Zeit fehle, interstitielle Prozesse auszulösen, jedoch können wir in nicht seltenen Fällen nach geringer gradigen Verbrennungen, bei welchen der letale Ausgang erst nach 14 Tagen bis 3 Wochen erfolgt, völlige Entkernungen und Nekrotisierungen der Hauptstückepithelien finden, ohne daß morphologisch sichtbar in den Räumen zwischen Capillar- und Parenchymzellen sich etwas ereignet hätte. Auch fehlen hier meist hyalintropfige Veränderungen, die zutage tretenden Homogenisierungen der entkernten Epithelzellen sind also nach der morphologischen Betrachtung zu urteilen, hämatogen ohne irgendwelche Besonderheiten in der Gefäßversorgung und ohne Abweichungen im Gefäß Bindegewebsraum eingetreten. In gleicher Weise können bei chronischen Hepato-

pathien die Veränderungen an den Niereneithelien unmittelbar erfolgen. Dies ist sogar nach den tierexperimentellen Modellversuchen mit Leberextraktgaben, langfristiger Drosselung der Blutzufuhr der Leber oder mit Überblutung der Leber die Regel. Zwei Beobachtungen von blutchemisch negativ verlaufenen Lebercirrhosen, von denen uns freundlicherweise von Herrn Dozent Dr. *Linzbach* (Pathol. Institut d. Charite, Dir. Prof. *Rössle*) Material überlassen wurde, zeigen die hämatogen entstandenen, zum Teil hyalintropfigen Veränderungen in den Hauptstückepithelien, neben denen Verfettungen bestehen können und lassen hierbei besonders die Intaktheit des Gefäßbindegewebsraumes klar erkennen (Abb. 17 und 18).

Je stärker die Leberveränderungen sind, in um so höherem Maße können sie degenerative Nierenschädigungen zur Folge haben. So zeigt die zweite Beobachtung einer fortgeschrittenen Lebercirrhose mit weitgehenden Atrophien der Zellbalken und enormer Verbreiterung des Bindegewebes in der Glissonscheide neben untergehenden Gewebspartien in der Niere größertropfige Degenerationen in den Hauptstückepithelien und intensive basal gelegene Verfettungsvorgänge. Daß es sich hierbei um hepatogene Schädigungen der Nieren handelt und nicht um eine gleichsinnige Beeinflussung, ergibt sich aus der wesentlich intensiveren Schädigung der Leber gegenüber dem Nierenbild.

In anderen Fällen ist das Auftreten ähnlicher Befunde in den Nieren bei chronischen Hepatopathien festzustellen, wie wir es als zunehmende Epitheldesquamationen neben Weitwerden der Tubuluskanälchen bei fortgeschrittenen Lipoidnephrosen kennen. Wir haben bei einem Kranken mit seit 6 Jahren dauerndes plomemegaler Lebercirrhose jetzt eine Albuminurie bis zu 12 pro mille bei Vorhandensein von Lipoidurie und Blutcholesterinwerten von 380 mg% beobachten können. Da sich die splomemegale Lebercirrhose bei diesem Patienten im Anschluß an einen Icterus catarrhalis im Sinne *Eppingers* entwickelt hat, glauben wir hiervon einer degenerativen hepatogenen Nierenerkrankung sprechen zu dürfen, die in das Bild der Lipoidnephrose überleitet. Die Hypercholesterinämie muß durch Wechselwirkung mit der Nierenerkrankung sekundär entstanden sein, denn in den ersten Jahren der Beobachtung waren die Cholesterinwerte niedrig und Zeichen für eine Nierenerkrankung insbesondere bezüglich des Harnbefundes bestanden nicht. Eine Bedeutung ist also der Leber bei der Pathogenese der hämatogen degenerativen Nierenerkrankungen auch mit Übergängen in die Lipoidnephrose zuzumessen.

Neben den hämatogenen Gifteinflüssen spielt eine geringe Rolle für das Zustandekommen degenerativer Nierenveränderungen der Sauerstoffmangel, dessen besondere Bedeutung beim Herzen nach *G. v. Bergmann* in der Eigenart der Gefäßversorgung liegt. Langdauernder äußerer Sauerstoffmangel verursacht an allen Organen degenerative Schädigungen, wie sie *Büchner* im Unterdruck bis zur vacuolären Degeneration finden konnte. In der menschlichen Pathologie ist auf die Bedeutung der Sauerstoffversorgung der Gewebe von *Eppinger* vornehmlich hingewiesen worden. Freilich sind die von ihm experimentell erzeugten Vorgänge dem Capillarödem durch entzündliche Einflüsse gleichzusetzen. Doch kommen in wohl selteneren Fällen auch degenerative Prozesse an den Capillarwandungen durch Stoffwechselerkrankungen, wie beim Diabetes durch Paraproteine und durch primär abweichend von der Norm gebildete Eiweiße bei manchen Formen von Lipoidnephrose in Betracht, wobei die Bedeutung der

Bildung besonderer, auch in den kleinen Gefäßen zur Ablagerung gelangende Eiweißsubstanzen durch das Auftreten von Mischformen von „Amyloidnephrose“ mit „Lipoidnephrose“ gekennzeichnet wird. Wir haben versucht, solche Abläufe auch durch degenerative Einflüsse sich abspielender Gefäßveränderungen bei Katzen durch Injektion von Paraffinum liquidum in die Arteria renalis zu reproduzieren. Es resultierten schwere tropfige Entmischungen und Zeichen von fettiger Dekomposition in den Parenchymzellen, die denen bei langdauernden Sauerstoffmangel vergleichbar sind. Die gleichen Veränderungen lassen sich an Hunden auslösen, bei denen die fettige Dekomposition ebenfalls bei solchen Versuchen sich besonders in den Hauptstückepithelien findet. Die hier besonders deutlichen großtropfigen Verfettungen in der Zellbasis neben dem Vorhandensein von vacuolärer Degeneration kommen freilich in der menschlichen Pathologie bei degenerativen Prozessen an den Gefäßen mit Einlagerungen von Giftstoffen vom Blut her nur selten in gleicher Intensität zur Beobachtung (Abb. 19).

In manchen Fällen, die gegenüber dem unmittelbar gefäßbedingten Sauerstoffmangel sicher überwiegen, sind die Vorgänge, die in der Niere zu degenerativen Zellveränderungen führen, in den Interstitien gelegen. Durch die Einwirkung von Giftstoffen, wie wir es manchmal bei Diphtherietoxin auch im Experiment und nach größeren Gaben von Pneumokokkentoxin sehen, entstehen wie

nach Histamin zunächst ödematöse Durchtränkungen der Capillaren, denen ein Übertritt eiweißhaltiger Flüssigkeit in die Gewebe folgt.

Die Ansammlungen von eiweißhaltiger Flüssigkeit in den Räumen zwischen Capillaren und Gewebszellen vergrößern einmal die Entfernung für Nährstoffe, aber auch Sauerstoff, und sind schließlich von deletären Folgen begleitet, weil eine Auseinanderdrängung der einzelnen Parenchymapparate durch die Exsudatbildungen stattfindet. *Rössle* hat vor *Eppinger* besonders eindeutig diese Vorgänge der serösen Exudation in die Interstitien beobachtet und ihre Umwandlung in feinfaseriges Bindegewebe beschrieben. Solche Zustände, die bei subakut verlaufenden schweren Infektionen sich abspielen, sind geeignet, Leber und Niere gleichsinnig zu treffen. Besonders länger verlaufende Sepsisformen rufen sowohl an der Leber wie an der Niere Verdickungen der Capillarwandung und interstitielle fibröse Bindegewebsanhäufungen hervor, wie sie sich in den Untersuchungen *Eppingers* aus den akuten Plasmaexudationen entwickeln können.

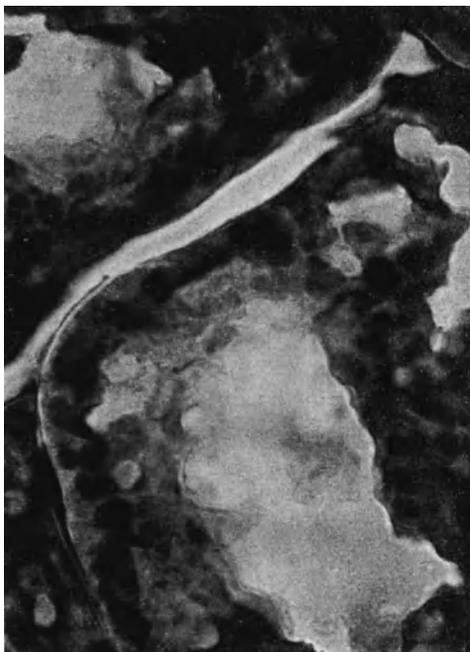


Abb. 19. Hundeniere 3 Tage nach Embolisierung der Capillaren durch Paraffin. (Fett wie in den vorherigen Abb. schwarz, Präparat vorher nur wenig Eosin gefärbt).

Wir verdanken der Freundlichkeit von Herrn Dozent Dr. *Linzbach* (Pathologisches Institut der Charité, Dir. Prof. *Rössle*) eine Beobachtung von Lebercirrhose, bei der die histologischen Befunde die Bindegewebsvermehrungen in den Interstitien, von Leber und Niere, in gleicher Weise zeigen (Abb. 20).

Auch hier bestehen in den Nieren stellenweise Entkernungen und in den Zellen der Hauptstücke die Zeichen der albuminösen Degenerationen. Es dürfte sich neben die Ernährungsstörung eine Gewebsinsuffizienz als Folge gestörter Sauerstoffdiffusionen gesellen, wie sie von *Eppinger* in eindeutiger Weise für andere Organe dargelegt werden konnte. Die Bedeutung pathologischer Prozesse in den Niereninterstitien ist weiterhin von Belang für die seröse Nephritis des Menschen, die durch viele infektiöse und toxische Prozesse ausgelöst werden kann (vgl. *Th. Fahr*).

Da jede Schädigung der Nierenepithelien chronischer Art im Experiment Erhöhungen der Peptidwerte im Blut auszulösen vermag, sind schließlich in den Wegen zur Zellschädigung Kombinationen zwischen endogenen und exogenen Prozessen zu erblicken.

Die sekundär ausgelöste endogene Freiwerdung von Organsubstrat ist nun im Experiment für die Durchblutung nicht gleichgültig. Bei Messung der Durchblutung der Niere ist die wiederholte Gabe von Nierenpreßsäften von zunehmenden Steigerungen der Durchblutung gefolgt. Hierbei erscheint es möglich, daß als Träger der Wirkung auf die zunehmende Durchblutung auch biogene Amine in Betracht kommen, da sich die wirksamen Substanzen als zum Teil dialysierbar erweisen. Jedoch kann es sich nicht um lediglich einfach gebaute Körper handeln, da die Erhöhung des durchblutungssteigernden Effektes nach mehreren Gaben körpereigener Nierenpreßsäfte auch noch mehrere Tage nach der Erstdarreichung der Organextrakte zustande kommt, so daß eine Sensibilisierung gefäßerweiternder Vorgänge anzunehmen ist, wie sie für bisher bekannte Pharmaca bis zur untersuchten Dauer von 8 Tagen nicht bekannt ist.

Körper der Adenylsäuregruppe, Substanzen der H-Körper sowie Acetylcholin und verschiedene Ester des Acetylcholins zeigen bei wiederholten Gaben keine Intensivierung der veranlaßten Durchblutungssteigerung der Niere. Für den Vorgang der degenerativen Einflüsse auf die Nieren kann man in der gefäßerweiternden Wirkung von organogenen Stoffen etwas zweckmäßiges sehen, freilich kann die nutritive Durchblutungssteigerung auch ein Mehr an Einfluß der toxisch wirkenden Substanzen auslösen. Günstig wirkt sich eine inverse Reaktion auf gefäßerengernde Stoffe wie Adrenalin nach vorheriger Darreichung von körpereigenen Substanzen aus Niere aus. Auch hier ist es unwesentlich, ob das umstimmende Nierensubstrat bereits schon mehrere Tage vorher gegeben wurde. Dieser Vorgang ist ganz ähnlich der anschließenden Wirkung des Adrenalins auf die tätigen Muskelgebiete im Sinne einer Verschiebung zu den Stätten erhöhten  $O_2$ -Bedarfs, wie sie von *Rein* dargelegt werden konnte. Jedoch erstreckt sich der modifizierende Einfluß der Organsubstratwirkung auf den Adrenalineffekt im Sinne einer nicht seltenen Gefäßerweiterung auf mehrere Tage. Dies gilt für Dosen von 50—100  $\gamma$  pro 20 kg Hund.

Die Möglichkeit der Adrenalinumkehr beim degenerativen Geschehen am Nierenparenchym und die Mitfreiwerdung von gefäßerweiternden Stoffen wirken den degenerativen Erkrankungen entgegen. Jedoch sind weder sie noch maximale Weitstellungen der Nierengefäße und Erhöhungen der Nierendurchblutung durch

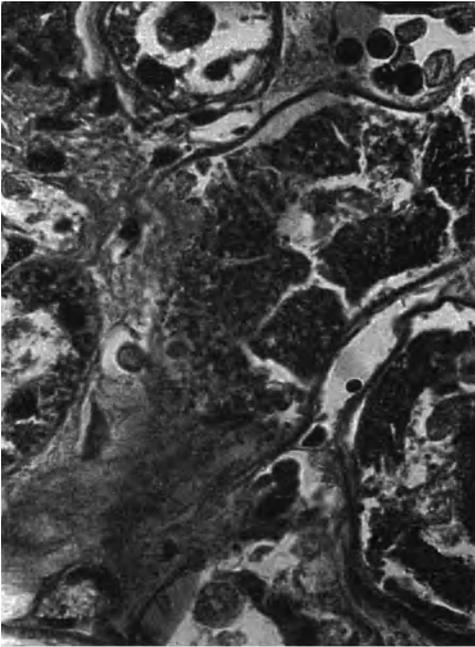


Abb. 20 b.

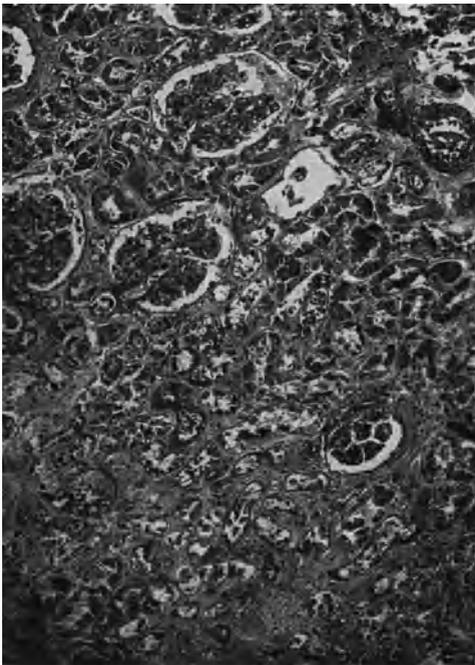
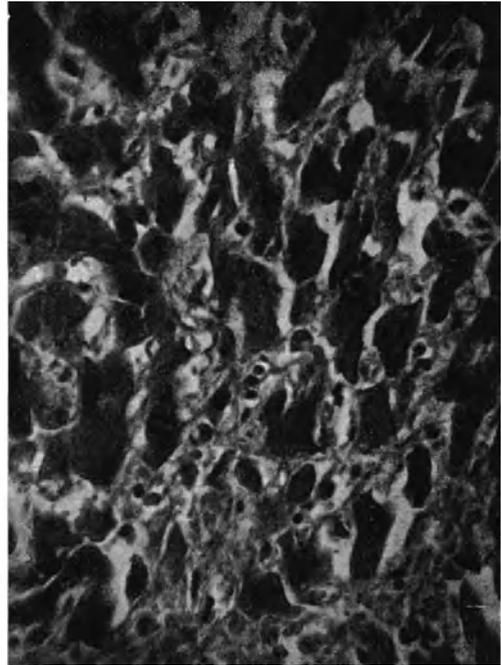


Abb. 20 a.

Abb. 20 a—c. Enorme gleichsinnige Bindegewebsvermehrungen in Leber und Niere bei einem Krankheitsfall, der klinisch als Lebercirrhose ohne Albuminurie verlaufen war.

Milchsäure, Padutin oder Brenztraubensäure in der Lage, die Auslösung degenerativer Zellveränderungen durch Organsubstanzen aus Leber oder Niere wie ihre Auslösung durch Diphtherietoxin oder Pneumokokkentoxin zu verhindern. In Untersuchungen an Hunden können höchstens Hemmungen beobachtet werden. Die Mitfreiwerdung gefäßerweiternder Stoffe und die Möglichkeit der Auslösung inverser Adrenalinreaktion auch bei degenerativen Erkrankungen der Niere liegen also sicher größtenteils in Richtung einer Zunahme der Bedarfsdurchblutung. Eine hemmende Wirkung auf degenerative Veränderungen der Tubulusepithelien durch Chorofomschädigung, Diphtherietoxin oder Nitrobenzol läßt sich an den Nierenepithel-

zellen durch Sekretionsanregung mit Harnstoff, Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat zustande bringen.

Von den gefäßerweiternden Stoffen der Gewebe ist in Versuchen an Hunden für die degenerativen Prozesse an den Hauptstückeepithelien nach Darreichung von körpereigenen Nierenpreßsaftgaben freilich festzustellen, daß Darreichungen von 50  $\gamma$  Adenosintri-phosphorsäure, 2,5  $\gamma$  Acetylcholin und bis zu 0,25 g Dextrose pro kg durchschnittlich 30% intensivere Gefäßerweiterungen auslösen, als dies bei Tieren ohne tubuläre Nierenerkrankung der Fall ist. Die degenerativen Veränderungen der Niere sensibilisieren also immer noch deutlich gegenüber gefäßerweiternden Einflüssen.

Durch die Beobachtung der sensibilisierenden Wirkung gegenüber manchen gefäßerweiternden Einflüssen in der Niere durch Erkrankungen dieses Organs möchten wir auch die Feststellung von *Sarre* erklären, der die Gesamtdurchblutung der Nieren bei der *Masugi*-Nephritis unverändert fand und der darüber hinaus bei dieser Form der Nephritis auch den Nachweis führen konnte, daß fast alle Glomeruli durchblutet waren.

Eine wie große Rolle für die Nierendurchblutung auch akute hochgradige Schwellungen des Epithels der Hauptstücke spielen können, hat *Sarre* zusammen mit *Linder* bei der experimentellen Sublimatniere zeigen können. Die Schwellungen der Epithelien verursachen eine Kompression der dazwischenliegenden Capillaren, so daß eine sekundäre Anämie der Niere zustande kommt. Durch eine frühzeitige Nierendekapsulation konnte von ihnen die Durchblutung der Sublimatniere verbessert werden und durch Herabsetzung des Quellungsdrucks der Epithelien Entlastung und Durchgängigwerden der intertubulären Capillaren erzielt werden.

Die zellschädigende Wirkung scheint an den Nieren mit besonderer Vorliebe die Tubulusepithelien zu treffen. Hierfür sprechen alle chronischen, bestimmt charakterisierten degenerativen Nierenerkrankungen. Die Beeinflussung der Tubulusepithelien durch intrakanaliculäre Vorgänge wird von *Gerard* und *Cordier* sowie von *Randerath* betrachtet. Neben der Möglichkeit der Rückresorption einiger bestimmt zusammengesetzter Substanzen dürfte bei den degenerativen Nierenerkrankungen der starke Eiweißgehalt des Harns das Fortschreiten degenerativer Prozesse in den Nieren begünstigen. Die durch langdauernde Albuminurie resultierenden Bilder bestehen in der menschlichen Pathologie nicht selten in einer Abplattung der Tubulusepithelien.

Den Vorgang des Einflusses einer primären Stoffwechselanomalie auf die Nieren, die zum degenerativen Prozeß führt, haben wir den endogenen toxischen Parenchymdegenerationen der Nieren zugrunde gelegt. Zumindest für die „Lipoidnephrose“ in einer besonderen Erscheinungsform dürfte eine große Rolle spielen.

*Enger* und *v. Sachs* haben durch die Bestimmung der Vakatsauerstoffwerte auch bei degenerativen Nierenerkrankungen beweisen können, daß hier im Harn nicht genügend oxydierte Substanzen ausgeschieden werden, so daß also eine deutliche Störung der Oxydation im intermediären Stoffwechsel vorliegen muß, die nicht allein durch die Veränderungen an den Tubuli zu erklären ist. Auch diese Störung, die sich durch quantitativ abgestufte Drosselung der Nierendurchblutung anbahnen läßt<sup>1</sup>, wie wir in Versuchen an Hunden fanden, wird

<sup>1</sup> Die Vorgänge sind pathophysiologisch natürlich different.

durch Wiederherstellung oder Überschießen der Durchblutung nicht kompensiert, wobei in Versuchen mit Drosselung der Nierendurchblutung *Enger, Linder* und *Sarre* sehr rasch eine Wiederherstellung der Durchblutung gefunden hatten. Auf diese Abläufe ist hinzudeuten, weil sie nephrogene Störungen in jedem Fall zu verdeutlichen vermögen. Bei der Auslösung der Glomerulonephrose haben wir neben der Einwirkung bakterieller Gifte besonders die abweichende Zusammensetzung der Bluteiweiße anzuschuldigen, da die Paraproteine nach den Versuchen von *Randerath* besonders deutlich den Befund der „Glomerulonephrose“ auslösen. Freilich haben die Studien von *Albrich* über die Glomerulonephritis bei  $B_2$ -Avitaminose gezeigt, daß die allergische *Masugi*-Nephritis bei den avitaminotischen Tieren weitgehend modifiziert wird. *Albrich* findet im Stadium langdauernder  $B_2$ -Avitaminosen eine fast fehlende Entzündungsfähigkeit. Vor allem Schwellung und Proliferation der Capillarmembran fehlten völlig. Die von *Albrich* durchgeführten Versuche ergaben bei der *Masugi*-Nephritis an Ratten Bilder, die zum Teil der Glomerulonephrose gleichen.

Diese Veränderungen entsprechen den weiteren Beobachtungen von *Albrich* beim Inanitionsödem, wobei das Capillarsystem besonders ein verdicktes starres Aussehen bot.

Es mag nach allem berechtigt sein, die Glomerulonephrose als etwas besonderes von den übrigen degenerativen Nierenerkrankungen abzugrenzen. Denn bei der Lipoidnephrose findet sie sich meist erst sekundär, durch Lues und Pneumokokkentoxin kann sie nur selten ausgelöst werden und tritt vornehmlich zusammen mit degenerativen Veränderungen der Tubuluszellen auf. Daß gerade das Bestehen von Amyloidose und Paraproteinose vornehmlich diese Gebiete betreffen, zeigt weiterhin, daß gegenüber den primärdegenerativen Nierenerkrankungen deutliche Unterschiede bestehen. Wir möchten auch nach Bildung einer Glomerulonephrose durch allergische Vorgänge wie den Einfluß spezifisch nephrotoxisch wirkender Cytotoxine im Verfolg einer  $B_2$ -Avitaminose nicht die Reaktionslage als entscheidendes Moment für die Vorgänge, die zur degenerativen Nierenerkrankung führen, generell ansehen.

Die primäre Erkrankung von Tubuluszellen kann durch alle endogenen und exogenen Gifte zustande kommen und tritt wohl mit besonderer Vorliebe unmittelbar hämatogen ausgelöst ein. Hierfür spricht das Auftreten der degenerativen Veränderungen in der basalen Region der Hauptstückepithelien, die fast ausschließlich hier vorhandene degenerative Verfettung und das nicht seltene Fehlen von Veränderungen am Glomerulus und in den Interstitien. Das wichtige unmittelbare Betroffenwerden der Hauptstückepithelien ist auch in besonderer Deutlichkeit durch den Einfluß von körpereigenen Nierenpreßsäften bis zur Nekrotisierung der Epithelien auszulösen.

## Behandlung degenerativer Nierenerkrankungen.

### A. Wirkung von „Tätigkeitsstoffen“.

Zu Tätigkeitsstoffen können neben den gefäßerweiternden Stoffen der Gewebe im Sinne von *Dale* wie Acetylcholin und Adenosintriphosphorsäure Substanzen gerechnet werden, die auch im Zellstoffwechsel der Nieren eine Rolle spielen. Bei Schädigungen der Niere durch Leber- oder Nierenpreßsaftgaben sowie durch

Diphtherietoxin oder Pneumokokkentoxin, deren Dosen vorher so ausgetestet waren, daß hyalintropfige und vacuoläre Degenerationen in den Nierenepithelien zustande kamen, wirkten Gaben von 0,2 mg Adenosintriphosphorsäure, 10 mg Phosphoglycerinsäure, 50 mg Natrium lacticum, 0,5 g Brenztraubensäure und 1  $\gamma$  pro kg Acetylcholin in geringem oder mittleren Grade diuresesteigernd. Besonders intensiv war die Erhöhung der Harnabscheidung nach 0,25 g pro kg Harnstoff in 10% Lösung i.v. Die Wirkung der Tätigkeitsstoffe läßt also erkennen, daß beim Vorliegen von degenerativen Veränderungen der Nierenepithelzellen eine Steigerung der Nierendurchblutung nicht genügt, um sehr erhebliche Besserungen der Harnabscheidung zustande zu bringen. Die genannten experimentellen Schäden verursachten nach den Beobachtungen Senkungen

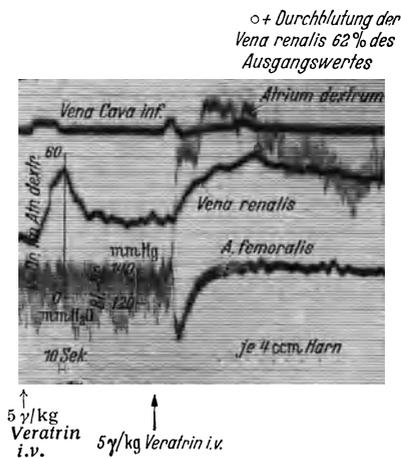


Abb. 21. Hund mit degenerativer Tubulusschädigung durch mehrmalige Gaben von körpereigenem Nierenpreßsaft. Diureseeffekt von 5  $\gamma$  pro kg. Veratrin i.v. (*Canis*). (paradox?) Anstieg des Ges. N. 18%, des NaCl 22%, über den Ausgangswert<sup>1</sup>.

der hämodynamischen Verhältnisse diuresesteigernd wirken (Abb. 21).

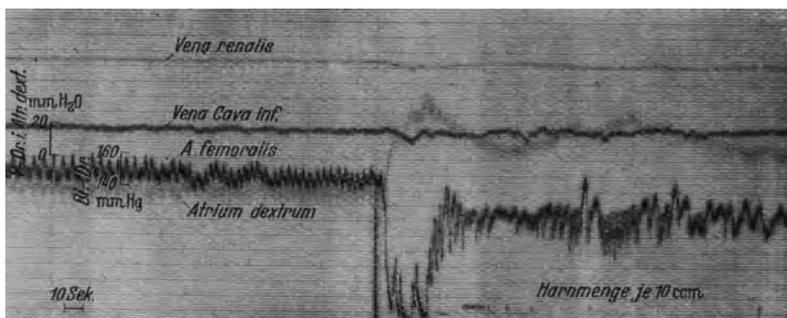
Die Spezifität der diuretischen Wirkung ist weiterhin dadurch zu belegen, daß sie auch nicht an die Intakthaltung des Blutdruckes gebunden ist. So ist durch die Reizwirkung des Veratrin in größerer Dosis auch bei fallendem Blutdruck eine deutliche Mehrung der Harnsekretion zu beobachten, obwohl hier zeitweilig der Blutdruck bis auf 20 mm Hg sinkt (Abb. 22).

Bei der Wirkung der Tätigkeitsstoffe ist immer zu berücksichtigen, daß eine besondere Bereitschaft zu gefäßerweiternden Wirkungen besteht, wenn eine degenerative Nierenschädigung vorliegt.

Der Vorgang der möglichen Steigerung der Nierendurchblutung im Verlauf der degenerativen Nierenkrankungen kann durch die Darreichung körpereigener Nierensubstanz reproduziert werden (Abb. 23).

<sup>1</sup> Die Eichungen der Thermolemente erfolgten in ccm bei gleichzeitiger Registrierung und Rotameteranwendung (vgl. Reiss: Z. Biol. 87, 394, 1928; Z. Biol. 89, 195, 1929; Abderhalden Arbeitsmethoden Abt. II, Teil 8, S. 693, 1932; Pflügers Arch. 243, 408, 1940; Pflügers Arch. 243, 303, 1940; Erg. Physiol. Bd. 45, 1944, S. 513). Hieraus wurden die Daten in Plus- und Minusprozent gegenüber dem Ausgangswert der Durchschnittsdurchblutung errechnet, die hier der Übersichtlichkeit halber unmittelbar angegeben werden. — Die Angaben für Ges. N und NaCl beziehen sich jeweils auf die Cubikzentimeter-Einheit; sie geben die relative Abweichung pro ccm. an.

Untersucht man von dem Gesichtspunkt aus, die Tätigkeitsstoffe mit als Reizstoffe betrachten zu wollen, Veratrin, Aconitin, Cantharidin und Spartein, so verursachen alle Körper eine Steigerung der Nierendurchblutung, die besonders deutlich ist, wenn degenerative Nierenveränderungen durch Einwirkung von Leber- oder Nierensubstrat oder durch langdauernde Gaben von Pneumo-

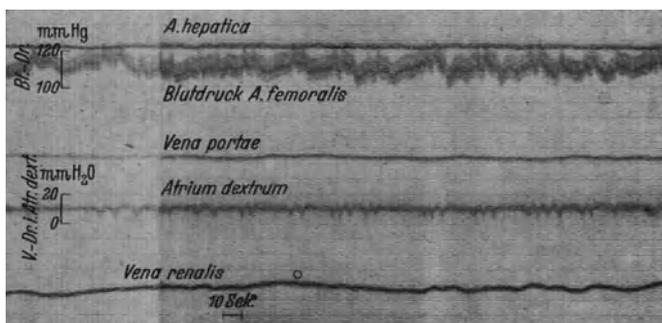


20 γ/kg Veratrin HCl i.v.

Abb. 22. „Diuretischer Effekt“ (paradox?) von 20 γ pro kg Veratrin nach erheblicher degenerativer Nierenschädigung durch 8wöchige 2tägige i.v.-Gaben von Pneumokokkentoxin (Degeneration der Hauptstücke mit Auftreten von Lipoiden). Anstieg des Ges. N. 46%, des NaCl 24% über den Ausgangswert. *Canis*.

kokkentoxin ausgelöst vorlagen. Die Überhöhung der Durchblutungssteigerung gegenüber unveränderten Tieren betrug im allgemeinen bis zu 40% für Dosen von 12,5 γ Cantharidin, 0,5 mg Spartein und 25 γ Aconitin pro kg i.v. Es ist aber festzustellen, daß eine mögliche Reizhyperämie der Nieren bei tubulären

Diuresestörungen nicht mit Gesetzmäßigkeit die Harnabscheidung günstig beeinflusst, auch wenn die verursachte Steigerung der Nierendurchblutung unter Intaktlassung der hämodynamischen Verhältnisse sehr deutlich ist. Die bei der Besprechung der Tätigkeitsstoffe eingangsgenannten Sub-



0,1 ccm/kg körpereigener Nierenpreßsaff i.v.

o + Durchblutung 28% des Ausgangswertes

Abb. 23. Wirkung von 0,1 ccm pro kg 20% körpereigenen Nierenpreßsaffes i. v.: Steigerung der Nierendurchblutung (gering) *(Canis)*.

stanzen aus der Reihe der gefäßerweiternden Stoffe der Gewebe kann also bei günstiger Beeinflussung der Nierendurchblutung nicht als besonders günstig bezüglich des Organs im Zellstoffwechsel in den Nieren anerkannt werden. Obgleich die Definition Tätigkeitsstoffe hier nur im Hinblick darauf gegeben wurde, daß es Substanzen sind, die beim Zellstoffwechsel der Niere entstehen, erscheint es gerade für die Therapie von Bedeutung, daß ihre gefäßerweiternden Wirkungen nutritiver Art wohl beim Vorliegen degenerativer Veränderungen an den Epithelien besonders deutlich ist, daß sie aber keine unbedingt „heilende Wirkung“ besitzen.

## B. Übergeordnete Substanzen.

Da nach allen bisherigen Erfahrungen der Leber ein günstiger Einfluß auf die Zelltätigkeit der Nieren eingeräumt werden darf, ist die Untersuchung von

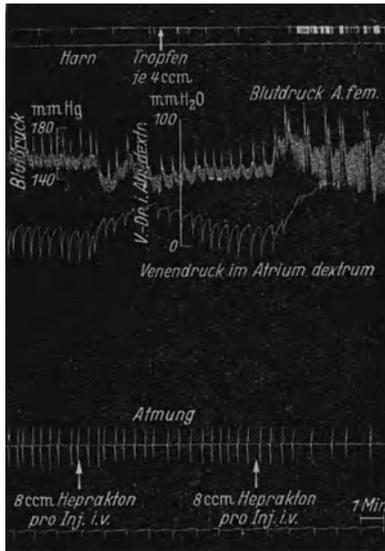


Abb. 24. Diureseeffekt von 2 mal 8 ccm Heprakton i.v. entgegen steigenden Venendruck. Anstieg des Ges. N. 28%, des NaCl 20% über den Ausgangswert (*Canis*).

diuretisch wirkenden Substanzen aus Leber von Interesse. Wir haben diese verwirklicht gefunden, wenn die degenerative Nierenschädigung durch nephrogene und hepatogene Schäden und durch Diphtherietoxin veranlaßt war und haben zunächst geprüft, ob außer der passageren Anlegung einer *Eckschen* Fistel auch andere Beweise existieren, die eine Wirksamkeit von diuretischen Substanzen aus Leber entgegen den venösen Drucken stützen. Hierzu haben wir zunächst handelsübliche Leberextrakte an gesunden Tieren, deren Diurese vorher durch Dextroseinfusionen erschöpft war, untersucht. Es konnte festgestellt werden, daß die Leberextrakte einmal auch nach Erschöpfung der Diurese noch wirkten, weiterhin war dies auch der Fall, wenn die vorliegenden Extrakte den Venendruck steigerten (Abb. 24).

In weiteren Versuchen haben wir an Hunden die diuretische Wirksamkeit von eiweißfreien diuretisch günstigen Leberfraktionen geprüft, die wir der Freund-

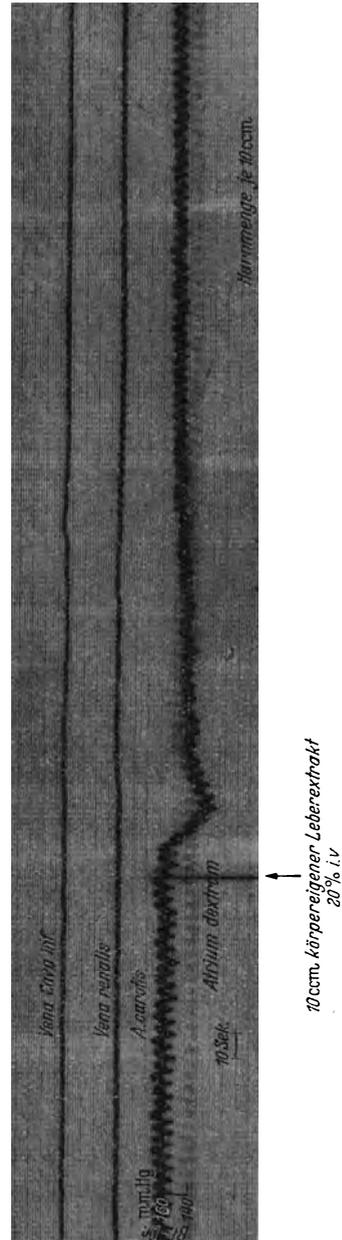


Abb. 25. Erhebliche degenerative Veränderung der Hauptstücke bei einem Hund nach 8 maliger Gabe von 10 ccm 20% körpereigenem Leberpreßsaft pro 20 kg i.v. Wirkung von eiweißfreier diuretischer Fraktion aus Leber. Anstieg des Ges. N. 40%, des NaCl 32% über den Ausgangswert.

lichkeit von Herrn Dozent Dr. *Schmidt-Thomé* verdanken. Dieser Extrakt wirkt begünstigend auf die Diuresis unter Intaktklassung der hämodynamischen Verhältnisse und manchmal unter Besserung der Herztätigkeit. Von degenerativen Leberschäden, die mit Absinken der Harnabscheidung einhergehen, konnten

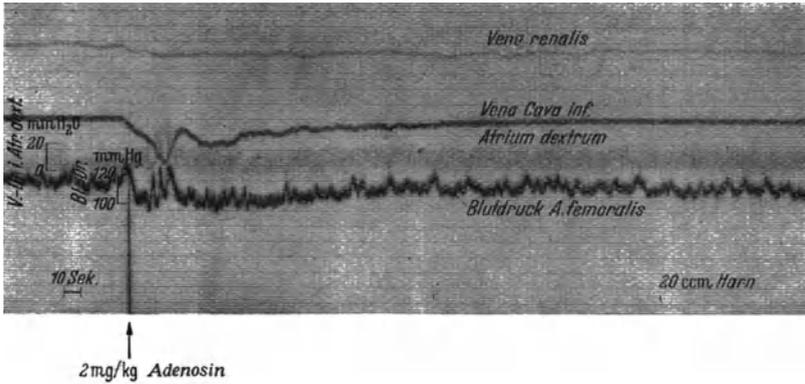


Abb. 26. Schädigung der Hauptstückepithelien beim Hund durch 1 mg Goldchlorid i.v. pro kg vor 4 Tagen. Fast komplette Anurie bei Koagulationsnekrose der Hauptstücke. Diuretische Wirkung von 2 mg pro kg Leberextrakt. („Leberkonzentrat“ Dr. *Schmidt-Thomé*.) Anstieg des Ges. N. 46%, des NaCl 34,4% über den Ausgangswert.

günstig beeinflusst werden: nephrogene und hepatogene Diuresishemmungen, Blockierungen der Diuresis nach Diphtherietoxin und Pneumokokkentoxin und weiterhin degenerative Nierenschädigungen durch Schwermetallsalze (Abb. 26, 27).

Die diuretisch wirksamen Substanzen aus Leber sind in den handelsüblichen Leberextrakten enthalten. Obwohl therapeutisch ihre diuresefördernde Wirkung

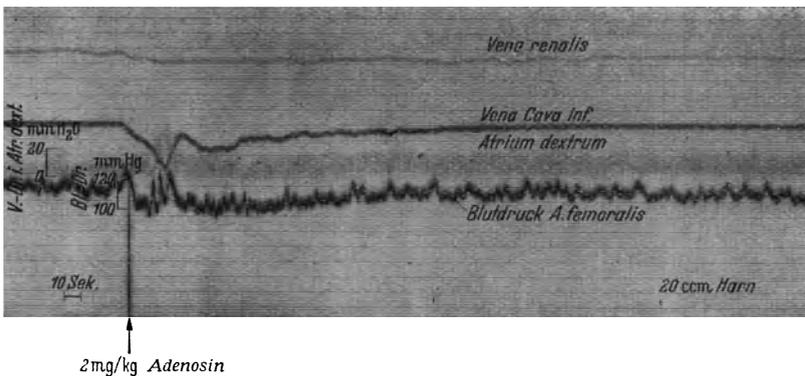


Abb. 27. Erhebliche degenerative Nierenschädigung durch 8wöchige 2tägige i.v.-Gabe von Pneumokokkentoxin. Hauptstückdegenerationen mit Auftreten von Lipoiden. Diuretische Wirkung von 2 mg pro kg Adenosin. Anstieg des Ges. N 20%, des NaCl 16% über den Ausgangswert.

sehr erwünscht ist, ist dieser Effekt noch nicht unbedingt einer Besserung der Nierenerkrankung gleichzuordnen. Entscheidend sind hier Versuche, in welchen gleich intensive Schädigungen der tubulären Apparate an Tieren gesetzt werden und versucht wird, die Intensität der Veränderungen durch Leberextrakte herabzusetzen. Dies konnten wir bisher an Ratten beobachten, die nach 8wöchiger Behandlung mit 3maliger i.m.-Gabe von Pneumokokkentoxin pro Woche ihre

Veränderungen an den Hauptstückepithelien mindestens weitere 10 Wochen behielten. Bei i.m.-Darreichung nach Absetzung der nierenschädigenden Pneumokokkentoxingaben konnte durch Campolon, Heparakon und Hepatopson und

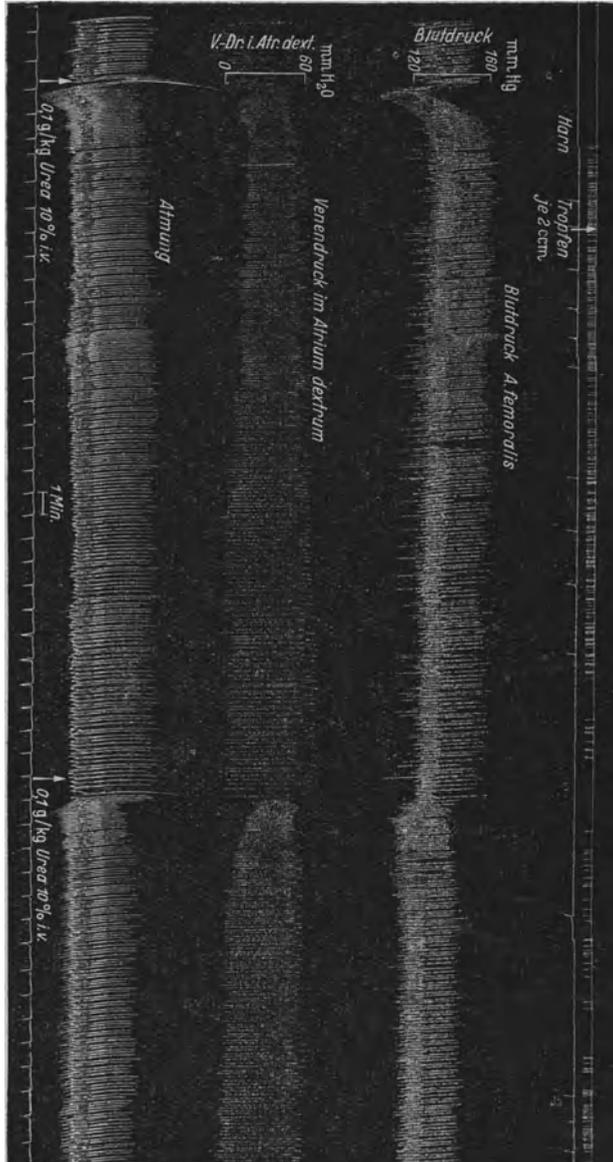


Abb. 28. Hund mit Masugi-Nephritis: Diureseeffekt von 2 mal 0,1 g pro kg Harnstoff i.v. Anstieg des Ges. N. 64%, des NaCl 29% über den Ausgangswert im Durchschnitt.

Pernämyl forte in Gaben von 2 mal wöchentlich 0,1 ccm i.m. die durchschnittliche Dauer der noch faßbaren Veränderungen an der Niere auf 4 Wochen herabgedrückt werden. Es erscheint dementsprechend möglich, daß sich aus Leberextrakten Substanzen, und zwar *diese nicht von Eiweißnatur* gewinnen lassen,

welche auch bei degenerativen Nierenschädigungen nicht nur Diurese fördern, sondern auch beschleunigend auf den Heilungsverlauf wirken.

Als übergeordnete Substanz für die Nierentätigkeit darf weiterhin das Adenosin angesehen werden. Es wirkt ebenfalls bei den Hemmungen der Harnabscheidung durch Leber- und Nierenpreßsäfte sowie durch Pneumokokkentoxin und Diphtherietoxin (Abb. 27).

In gleicher Weise mit Adenosin, das mit Wahrscheinlichkeit auch in der Leber gebildet wird und daher als übergeordnete Substanz bezeichnet werden darf, durchgeführte Versuche bezüglich einer Heilwirkung gegenüber degenerativer

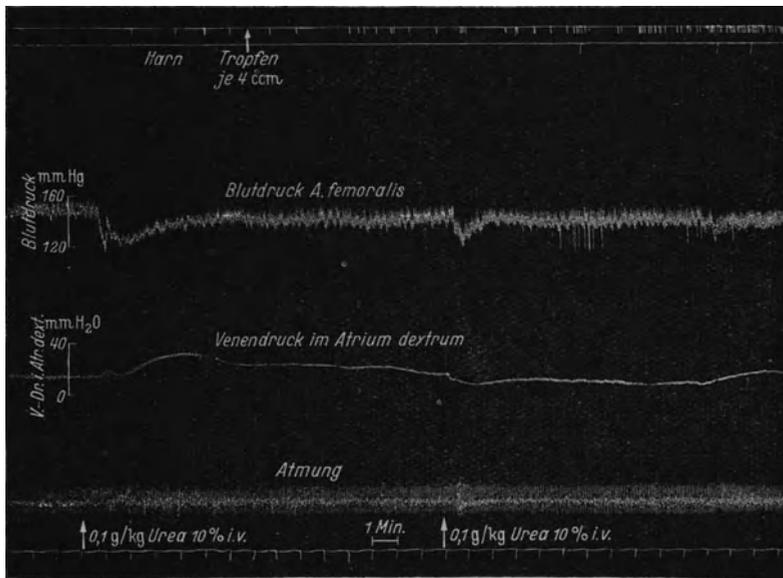


Abb. 29. Diureseeffekt von 0,1 g Harnstoff pro kg bei Chromatschädigung der Niere. Anstieg des Ges. N. 48% des NaCl. 36% über den Ausgangswert (*Canis*).

Nierenschädigungen mit Pneumokokkentoxin und Diphtherietoxin hatten an Ratten bisher keine eindeutige Wirkung im Sinne eines rascheren Rückganges der Veränderungen gegenüber unbehandelten Tieren.

Die weiterhin für die Nierentätigkeit so entscheidende Bedeutung des in der Leber durch oxydative Desamidierung gebildeten Harnstoffs läßt diesen ebenfalls als eine der Nierentätigkeit übergeordnete Substanz bezeichnen. Um die Wirkung des Harnstoff auch auf die Tubuli zu stützen, haben wir an Hunden mit *Masugi*-Nephritis durch Anti-Hundenierenserum, das von Katzen gewonnen war, die Diurese zu fördern gesucht (Abb. 28).

Dies beweist natürlich nicht eine ausschließliche Wirkung von Harnstoff auf die Tubulusepithelzellen. Immerhin kann man in Fällen von völliger Blockierung der Diurese, wie sie in Versuchen an Hunden besonders durch körpereigene Nierenpreßsäfte zu erreichen ist, gerade durch Harnstoff die Harnabscheidung wieder weitgehend in Gang bringen. Dies berechtigt zu Versuchen, Harnstoff auch bei Chromatschädigung der Nieren zu geben (Abb. 29).

Die vorliegende Versuchsanordnung gestattet dem Harnstoff eine unmittelbare Wirkung auf die Tubuli zuzusprechen, da die allgemeine Abscheidungsstörung in der Niere bei der Chromatvergiftung die Hauptstückepithelien besonders betrifft und man das sehr langsame Einsetzen der Diurese in diesem Fall doch als Hinweis für eine langsame Wiederherstellung ihrer Tätigkeit ansehen darf.

Über die besonders deutliche sekretionsfördernde Wirkung auf die Tubulusepithelzellen hinaus läßt sich aber bei Schädigungen der Hauptstückepithelien durch Diphtherietoxin und durch Pneumokokkengift an Meerschweinchen eine in 10 Wochen erhaltene intensive Schädigung meist in der halben Zeit zur Ausheilung bringen, wenn die Tiere im Anschluß an die Schädigungen täglich 0,5 g pro kg Harnstoff per os erhielten. Dies spricht neben den früher gegebenen Daten, welche freilich die Sekretverhaltung in den Nierenepithelzellen an sich als schädigend erkennen lassen, doch für einen unmittelbaren günstigen Einfluß des Harnstoffs auf das Nierenparenchym.

Es kann zweckmäßig erscheinen, bei der Besprechung von Substanzen, welche gegenüber der Nierentätigkeit eine übergeordnete Rolle besitzen, auch die Wirkung von Normalserum zu betrachten. Die menschliche Pathologie läßt den langdauernden Effekt von Hypoproteinämie als intensiv schädigend gegenüber der Niere erkennen. In Tierversuchen kann man durch Verwendung von doppelt konzentriertem Serum in Dosen von 2,5 ccm pro kg i.v. die Diurese weitgehend in Gang bringen (Abb. 30)<sup>1</sup>.

Auf die Möglichkeit, Kranke mit Lipidnephrose durch 1—2 mal wöchentlich 100 ccm doppelt konzentriertem Serum i.v. ödemfrei zu halten, konnte bereits hingewiesen werden. Freilich wird bei der Darreichung von vollwertigem Serum auch eine entsprechende Menge von wirksamen Anti-

körpern mit verabfolgt werden. Weiter ist bei den chronischen degenerativen Nierenerkrankungen eine Absättigung nephrogener toxischer Stoffe möglich und vor allem treten an die Stelle nicht vollwertiger Eiweiße bei genügend langer Behandlung Eiweißkörper von normal physikalisch-chemischer Beschaffenheit.

### C. Hormone.

Die Wirkung von Thyroxin ist besonders deutlich im Experiment bei der nephrogenen und hepatogenen Diuresehemmung. Wegen der möglichen Hypokalzämie bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen sind verschiedentlich auch Parathormongaben angewandt worden, doch wurden in einigen eigenen Versuchen an Hunden diuresefördernde Wirkungen hiervon nicht beobachtet.

<sup>1</sup> Für Überlassung der Seren darf Herrn Prof. Lang und Herrn Dozent Schwiege sehr gedankt werden.

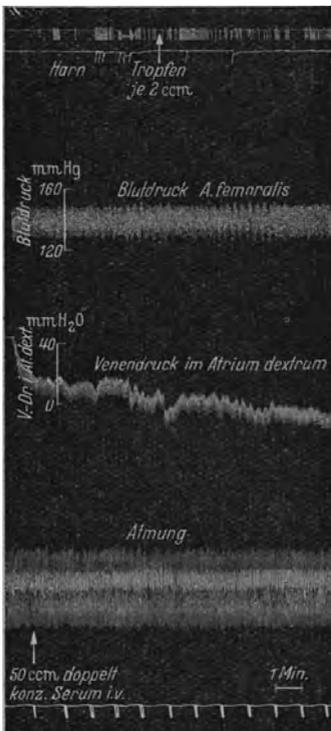


Abb. 30. Diureseeffekt von doppelt konzentriertem Serum bei Chromatnieren. Anstieg Ges. N. 34% NaCl. 28% (Canis).

Chronische Versuche konnten bisher nicht durchgeführt werden. Besonders wesentlich erscheint uns in Anbetracht der nach Epinephrektomie auftretenden Degeneration der Hauptstückepithelien, daß durch Desoxycorticosterondinatriumphosphat die Harnabscheidung gefördert werden darf, und zwar besonders, wenn vorher Schädigungen mit Chromatsalzen, Diphtherietoxin oder Leber- bzw. Nierensubstrat durchgeführt wurden. Freilich sind die möglichen Steigerungen der Diurese durch diese Substanz nur gering und sichere Wirkungen auf Lipoidnephrosen und tierexperimentell beobachtete Nierenschädigungen durch chronische Gaben von Pneumokokkentoxin konnten wir bisher nicht beobachten. Der Wirkungsmechanismus dürfte bei den Wirkstoffen der Nebennierenrinde annähernd dadurch zu kennzeichnen sein, daß das Desoxycorticosteron beiden Phosphorylierungsprozessen (*Verzár*) unentbehrlich ist und daß es sich weiter in den fettspaltenden Zellenzymen als bedeutungsvoll erweist (*Bersin*).

Da nach den eindeutigen Untersuchungen von *Gremels* die Herzglykoside diuretisch wirksam sind, waren Körper, die zwischen diesen und den Steroidhormonen stehen, von Interesse. Wir verdanken der Freundlichkeit von Frau Prof. *Dahne* und Herrn Dr. phil. *Gibian* ein in C<sub>17</sub> Stellung Lakton-substituiertes Östron-(3) [ $\alpha$ - $\beta$ -butenolid] (17)-Acetat.

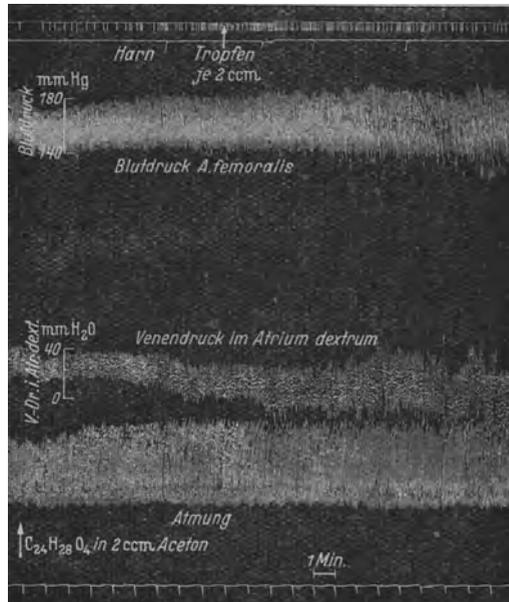
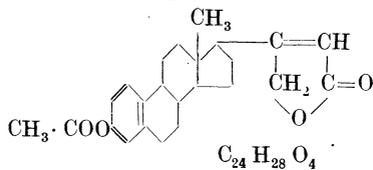


Abb. 31. Diuretische Wirkung von 0,2 mg pro kg Östron-(3) [ $\alpha$ - $\beta$ -butenolid] (17)-Acetat, bei *Masugi*-Nephritis am Hund. Anstieg Ges. N 20%, NaCl 16%.

Diese Substanz wirkte sowohl am Ganztier wie auf isolierte Nieren deutlich diuretisch, und zwar auch dann, wenn eine Chromatschädigung der Nieren durchgeführt war. Die verabreichte Dosis betrug 0,2 mg pro kg gegenüber 1 mg pro kg Desoxycorticosterondinatriumphosphat. Die Wirkungsdauer, gemessen an der Diuresesteigerung, war bei dem Herzgiftlakton auf Östronbasis dreimal so lang (Abb 31: Effekt bei *Masugi*-Nephritis).

Zumindest ist von den männlichen und weiblichen Prägangsstoffen in wasserlöslicher Form zum Desoxycorticosterondinatriumphosphat und weiter zu dem genannten Herzgiftlakton auf Östronbasis eine Steigerung der diuretischen Wirkung festzustellen. Östradiolglukosidphosphat steigert lediglich die Nierendurchblutung, Desoxycorticosterondinatriumphosphat steigert unabhängig davon auch die Diurese (Abb. 32).

Chronische Nierenschädigungen durch Pneumokokkentoxin lassen sich

weiterhin auch durch wirksame Vorderlappenhormone günstig beeinflussen. Gewisse Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zur Intaktheit des Nierenparenchyms konnten in den Beobachtungen degenerativer Nierenerkrankungen bei Hypophysenaffektionen von *Friedrich v. Müller* und *Wilbur Dwight* erblickt werden.

In den vorliegenden, zum Teil tierexperimentellen Daten haben wir, soweit es sich um akute Versuche handelte, Nierendurchblutung, Blutdruck und Vorhofdruck mitregistriert und durch die Bestimmung der Durchblutungsgröße der Vena cava inferior für die zirkulierende Blutmenge Hinweise zu gewinnen gesucht. Freilich ist der akute Versuch nur eindeutig für die diuretische Wirkung. Es

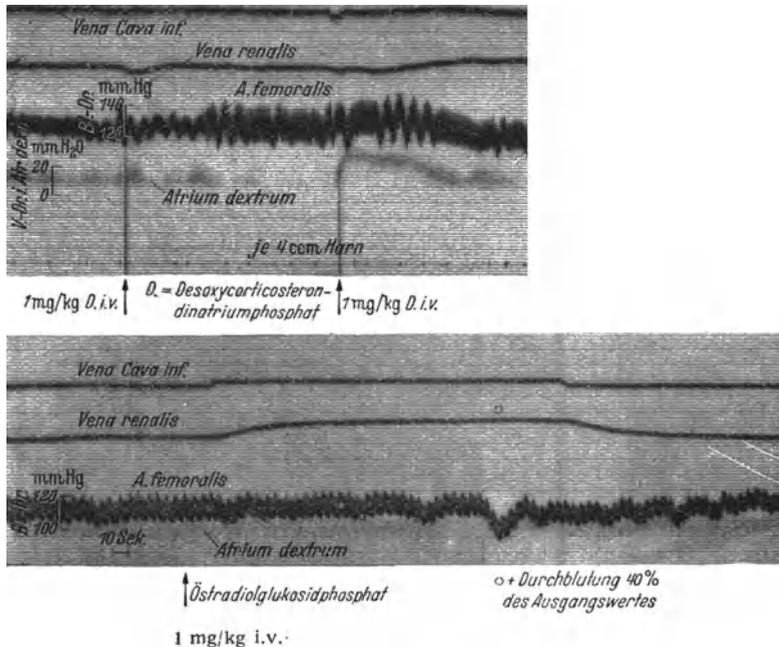


Abb. 32. Diuretische Wirkung von 1 mg pro kg Desoxycorticosteron-dinatriumphosphat bei erheblicher degenerativer Nierenschädigung durch 8wöchige Gaben von Pneumokokkentoxin, Östradiolglukosidphosphat steigert nur die Nierendurchblutung (*Cant's*). Anstieg Ges. N 44%. NaCl 32%.

ist wichtig, daß diese von einer Besserung der Funktion der Nierentätigkeit und nicht in besonderem Maße von der Nierendurchblutung, von Anstiegen des Venendruckes und Änderungen des Blutdruckes bestimmt wird. Hierdurch gewinnen die als wirksam befundenen Substanzen den Charakter von Körpern, welche auch die Nierentätigkeit günstig beeinflussen. Wir möchten dies auch für die Darreichung von Normals Serum annehmen, obwohl in akuten Versuchen die rein kolloidosmotische Wirkung hierbei überwiegt. Eine eindeutig raschere Ausheilung von Schädigungen der Hauptstückepithelien durch Pneumokokkentoxin konnten wir für Harnstoff und handelsübliche Leberextrakte beobachten. Sie läßt sich auch für chronische Schädigungen mit kleinen Dosen von Diphtherietoxin für Desoxycorticosteronacetat in Gaben von allerdings 50 mg pro kg an Ratten nachweisen. Bei den Leberextrakten und beim Harnstoff kann man die diuretische Wirkung als Wirkungsfaktor in Betracht ziehen. Allerdings ist die unmittelbare Zellwirkung bei beiden sicher vorhanden, wobei für den Harn-

stoff insbesondere die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches dem „heilenden Vorgang“ entgegen wirken könnte. Beim Rindenhormon mag es die Herstellung der gerichteten Permeabilität sein und die Anreicherung der Zelle an Glykogen, die sich günstig auswirkt. Doch müßte die Bedeutung der Rindensubstanzen für „Lipoidnephrosen“ eine besondere sein können, da diese manchmal Degeneration und Verfettung der Nieren durch ihr Fehlen auslösen und weiterhin im Aufbau der Lipase eine Rolle spielen.

Wir haben absichtlich bei der Besprechung der Behandlung degenerativer Nierenerkrankungen tierexperimentelle Daten, die an chronisch geschädigten Tieren gewonnen waren, in den Vordergrund gestellt. Es wird möglich sein, daß die chronischen degenerativen Nierenerkrankungen weiterhin durch Hypophysenvorderlappenhormon günstig beeinflußt werden. Doch reicht nach dem Gesagten der Diurese-test nicht aus, ihnen eine „heilende Wirkung“ zuzuschreiben, denn diuretische Wirkungen lassen sich auch durch Reizstoffe zustande bringen, die eindeutig schädigend auf das Nierenparenchym wirken. Bei der Darreichung von Seruminfusionen, die längere Zeit fortgeführt werden müssen, dürfte es sich um einen Einfluß auf

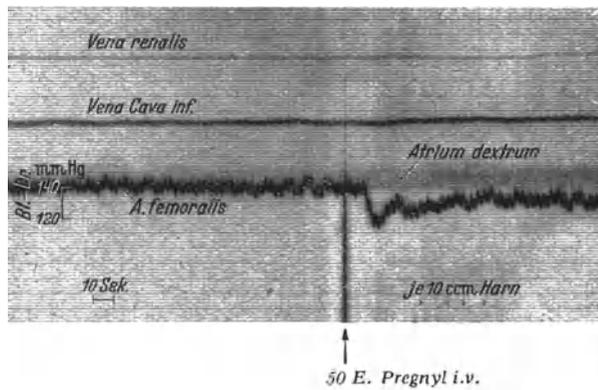


Abb. 33. Erhebliche degenerative Nierenschädigung durch 8wöchige 2tägige i.v.-Gabe von Pneumokokkentoxin, Hauptstückdegeneration und Auftreten von Lipoiden: diuretischer Effekt von 50 Einheiten pro kg Pregnyl i.v. (Canis). Anstieg Ges. N 28%, NaCl 24%.

den Gesamtorganismus handeln und der Ansatz normal zusammengesetzter Eiweißstoffe kann bei der noch nicht endgültig bekannten Stoffwechselstörung, die als Lipoidnephrose verläuft, die abweichend von der Norm aufgebauten Körpereiweiße ersetzen. Auch wenn man den übergeordneten Einfluß der Leber und eventuell der Nebennierenrinde gegenüber der Niere anerkennt und von den Plasmaeiweißkörpern her die Allgemeinerkrankung zu beeinflussen sucht, so fehlt doch die Kenntnis von Substanzen, welche in ähnlicher Weise normalisierend auf Physiologie und Morphologie der Nierenepithelien wirkten, wie Toxine sie zu zerstören vermögen. Das therapeutische Problem liegt anders als bei Herz und Kreislauf. Herzdynamik und Herzenergetik sind relativ gut meßbar, Gefäßtonus und Aufrechterhaltung desselben lassen sich ebenfalls ohne Schwierigkeiten über lange Zeiten messend verfolgen. Tonus und Turgor der Niere sind nur sehr bedingt an der Förderung der Diurese auszutesten. Einen Fortschritt bringt die Untersuchung größerer Mengen von Tieren, die mit möglichst gleicher Intensität der Giftwirkung geschädigt werden. Es wird jedoch weiter notwendig sein, die Vorgänge zu reproduzieren, welche sich bei den chronisch degenerativen Nierenerkrankungen des Menschen abspielen und dabei als Test für Nierenbefund wie die Wechselwirkung mit dem Gesamtorganismus zu wählen (Abb. 33: Effekt von Choriongonavotropie).

Die außerordentliche Verschiedenheit der degenerativen Nierenerkrankungen in der Humanpathologie in ihrer Abhängigkeit von endogenen und exogenen Schädigungen und ihren sehr stark differierenden Wechselwirkung mit dem Organismus machen es erforderlich, die bisher bestehenden therapeutischen Maßnahmen, die sich bieten, zusammenhängend zu besprechen.

#### **D. Therapeutische Möglichkeiten bei den degenerativen Nierenerkrankungen des Menschen.**

Die therapeutische Beeinflussung der degenerativen Nierenerkrankungen beim Menschen hat im wesentlichen drei Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Einmal sind diuretische Wirkungen in vielen Fällen notwendig, um eine Besserung der degenerativen Vorgänge an der Nierenepithelzelle zu bewerkstelligen, da bei der Steigerung des Harnstromes auch retinierte, mehr oder wenig toxische Substanzen mitentfernt werden. Die Diurese besagt in ähnlicher Weise ein wichtiges therapeutisches Vorgehen, wie es die Cholerese bei den Lebererkrankungen darstellt. Weiterhin ist von Belang der Angriff an den Plasmaeiweißkörpern, wobei durchaus die Möglichkeit gegeben sein dürfte, daß Besserungen der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen eine allgemeine günstige Beeinflussung des Organismus darstellen, da wir das Bild der Plasmaeiweißkörper als Durchgangstation für die Wechselwirkungen zwischen Niere und Gesamtorganismus mit anzusehen hatten. Letztlich erscheint es erforderlich, auch die degenerativen Veränderungen und den krankhaften Prozeß in den Nierenepithelzellen selbst durch therapeutische Maßnahmen günstiger zu gestalten.

##### **1. Diuretische Wirkungen bei degenerativen Nierenerkrankungen auch in der Humanpathologie.**

Wie in den dargelegten Tierversuchen geschildert, hatten wir den Effekt von Körpern geprüft, welche bei der Nierentätigkeit frei werden. Genau wie bei der Leberdurchblutung und der Herzdurchblutung hatten sich diese der Organ-tätigkeit entsprechende Substanzen, die vor allem der Klasse des Acetylcholins, der Adenylsäure-Reihe und den Zwischenprodukten bei intermediären Kohlehydratstoffwechsel zuzurechnen sind, als durchblutungssteigernd auf die Nierendurchblutung erwiesen. Dies gilt insbesondere für Milchsäure, für welche *Rein* eine ähnliche allgemeine durchblutungssteigernde Eigenschaft gefunden hat, als dies für Kohlensäure der Fall ist. Eine Besserung der Zellfunktion der Niere im engeren und der Diurese im weiteren Sinne wird durch diese Körper jedoch nur in Ausnahmefällen hervorgerufen. Die Tendenz der Niere mit einer Durchblutungssteigerung auf alle Reize zu reagieren, wenn Parenchymaffektionen da sind, macht den besonders deutlichen Effekt der genannten Stoffe verständlich. Die Darreichung der gleichen Substanzen am Menschen bei akuten wie chronischen degenerativen Nierenerkrankungen jeder Art läßt nun bei Verwendungen von Dosen pro 50 kg nach 2—4 mg Adenosintriphosphorsäure i.m., 20 mg Acetylcholin i.m., 50 mg Phosphoglycerinsäure i.v., 200 mg Phosphoglycerinsäure i.m., 1 g Natrium lacticum in 10% Lösung i.v. und 1 g Brenztraubensäure i.v.

keine gesetzmäßig verwendbaren Steigerungen der Diurese zustande kommen, auch wird der klinische Befund, gemessen am Test der Plasmaeweißkörper und des Harnbefundes nicht so gesetzmäßig durch eine der genannten Substanzen oder durch alle gebessert, daß hieraus verbindliche Konsequenzen abgeleitet werden können. Von den diuretisch wirksamen Stoffen bleiben die im Tierversuch bewährten Substanzen Dextrose, Harnstoff, Magnesiumsulfat und Natriumsulfat übrig. Im Tierversuch läßt sich zeigen, daß bei weitgehenden degenerativen Veränderungen, vor allem der Hauptstückepithelien nach Pneumokokkentoxin, Leberpreßsaftgaben, Nierenpreßsaftgaben und Diphtherietoxin völlige Blockierung der Harnabscheidung von diuretisch wirksamen Mitteln nicht mit besonderer Regelmäßigkeit beeinflussbar sind. Dies mag sich bereits aus den Prinzipien, welche allgemein bei der Diuresetherapie in Betracht kommen, ergeben. Die Auslösung einer Tubulusdiarrhoe für Stoffe der Purinreihe hat teriexperimentell bei den wirksamen Dosen von durchschnittlich 2—3 mg pro kg Theobromin, Theophyllin und Coffein meist gar keine fördernde Wirkung auf die veranlaßten degenerativen Schädigungen der Tubulusepithelien. Weit stärker wirksam als Theophyllin erweist sich in Äthylendiamin gelöst im Mischungsverhältnis des Euphyllin das Nitrotheophyllin, welches von *Marquardt* und *v. Wilucki* hergestellt und uns freundlicherweise zur Prüfung übergeben wurde. Im Tierversuch sind sonst nicht mehr beeinflussbare Hemmungen der Harnabscheidung hierdurch häufig noch wirksam zu beeinflussen.

Von der Hydrämie durch Salze können wir bei degenerativen Nierenerkrankungen beim Menschen Kaliumacetat gut verwenden, eine gut wirksame Dosis liegt bei 4—5 g oral. Wegen der Kaliumwirkung auf das Herz sind intravenöse Gaben — leider — nicht erlaubt, denn das Kaliumacetat scheint bei vorsichtigen i.v.-Gaben am Tier manchmal das mit stärkster wirksame diuretische Mittel zu sein. Von den diuretischen Substanzen ist die auch an der isolierten Niere wirksame Darreichung von Thyroxin in Dosen von 0,5 mg i.v. manchmal von guter Wirksamkeit gefolgt, jedoch ist es nicht ohne weiteres sicher, ob der Einfluß auf die an sich beschädigten Zellen bei den degenerativen Nierenerkrankungen günstiger ist. Immerhin sind manchmal bei völligem Sistieren der Diurese die auszulösenden Wirkungen in der Behandlung am Menschen nicht zu vernachlässigen. Eine unmittelbare renale Steigerung der Harnabscheidung wird durch Quecksilberdiuretica verändert, bei denen der Theophyllingehalt von Salyrgan zu beachten ist. Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Salyrgan, Novurit und Esidron bestehen nicht. Wir möchten sie bei degenerativen Nierenerkrankungen nicht verwandt wissen, da es sich hier um eine so intensive Reizung der Nierenepithelien handelt, daß ganz unvermutete Verschlechterungen des Nierenbefundes und nicht selten unerwartetes Sistieren der Harnabscheidung sich abspielen können, vor allem ist, worauf schon *Nonnenbruch* klinisch hingewiesen hat, die Darreichung von Quecksilberdiuretica bei Vorliegen von Lebererkrankungen manchmal von recht unangenehmen Folgen begleitet. Wir haben gesehen, daß bei passagerer Ausschaltung der Blutzufuhr zur Leber sowie bei vorübergehender Leberausschaltung Quecksilberdiuretica in den therapeutischen Dosen nur geringe Steigerungen der Harnabscheidung auszulösen vermögen und daß nicht selten Nachlassen der Herzkraft mit Steigerungen des Venendruckes bedingt werden.

Bei völligem Sistieren der Harnabscheidung, bei Vergiftungszuständen auch durch Schwermetallsalze, wie z. B. durch Sublimat, kommt es therapeutisch unbedingt darauf an, die Harnsekretion in Gang zu bringen. Dies gelingt weder mit Purinkörpern noch mit Thyroxin noch durch einfache Infusionen großer Flüssigkeitsmengen. Man muß auf die experimentellen Möglichkeiten zurückgreifen, welche es gestatten, die Diurese auch bei weitgehenden Schädigungen der Nierenepithelien zu erzwingen. Dies ist zunächst beim Menschen zu erreichen durch i. v.-Gaben von 2—4 g Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat in 50% Lösung i. v. Da eine Hydrämie nicht unbedingte Konsequenz dieser Darreichungen und somit auslösendes Moment für ein Ingangbringen der Diurese ist, muß an eine echte Wirkung auf die Nierenepithelien gedacht werden. Wegen des Zustandekommens der Kreislaufirritation mit Blutdrucksenkung bei akuten Gaben ist es manchmal zweckmäßiger Mengen von 5—8 g Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat in 100 ccm Thyrode langsam i. v. zu infundieren, was sich bei Vergiftungen mit Sublimat oder auch durch Barbital gut bewähren kann.

In gleicher Weise können gut verwertbare Steigerungen der Diurese durch Gaben von 50 ccm 40% Dextrose pro 50 kg beim Menschen verwandt werden. Nach den oben angegebenen Daten ausgelöste völlige Blockierungen der Harnabscheidung sind im Tierexperiment durch äquivalente Dosen weitgehend zu beseitigen. Gerade bei Vergiftungsfällen am Menschen mit akut tubulären Schädigungen sind solche hypertonischen Dextrosegaben oft entscheidend wirksam.

Ogleich die sekretorische Wirkung des Harnstoffs nur einen Teil der Harnstoffwirkung auf die Nieren darstellt und auch unmittelbare Wirkungen auf die Nierenepithelien dieser Substanz zukommen dürften, ist hier ebenfalls festzustellen, daß ein Sistieren der Diurese durch 2—4 g Harnstoff in 10% Lösung beim Menschen pro 50 kg verabfolgt, hier dann noch das Vorhandensein von Blockierungen der Harnabscheidung zu beseitigen, wenn die diuretischen Körper aus der Purinreihe sowie Thyroxin keine Wirkung mehr auslösen. Die Wirkungsintensität der Sulfatsalze sowie von Harnstoff und Dextrose in den genannten Dosen ist beim Menschen etwa als isodynam anzusehen. Beim Harnstoff ist die sekretorische Wirkung auch auf die Tubuluszellen sicher von Belang, obgleich Harnstoff und Dextrose die Blockade der Nierenfunktion nach Diphtherietoxin am besten beseitigen. Alle diese Wirkungen haben mit einer Durchblutungssteigerung der Niere, wie sich an Versuchen an Hunden mit der *Reinschen* Stromuhr zeigen läßt, nichts zu tun oder zeigen zumindest davon keine Abhängigkeit.

## 2. Beeinflussung der Plasmaeiweißkörper bei degenerativen Nierenerkrankungen.

Die Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper bei den degenerativen Nierenerkrankungen kann am einfachsten dadurch beeinflußt werden, daß „Serumtransplantationen“ zur Durchführung gelangen. Ihr Einfluß ist nicht nur bei der hypoproteinämischen Nierenschädigung und anderen subakuten oder chronischen degenerativen Nierenerkrankungen von Belang, sondern löst auch eine Normalisierung der Diurese bei akuten Nierenparenchymschädigungen aus, wie sie bei Vergiftungsfällen und akuten Epitheldegenerationen der Nieren bei Infekten in der Klinik beobachtet werden. Bei den chronischen degenerativen Nieren-

erkrankungen wurde die Hypoonkie des Plasmas zum Anlaß therapeutischer Maßnahmen. Jedoch ist der Ersatz der Plasmaeiweißkörper einer Besserung der Zusammensetzung der Gewebeeiweiße zumindest nahekommend. Bei Krankheitsfällen von hypoproteinämischer Sprue hat sich für die Normalisierung der Plasmaeiweißkörper die Kombination von Rindenhormon mit Leberextrakt als besonders deutlich wirksam erwiesen. Wir haben im allgemeinen bei neuerlich beobachteten Krankheitsfällen täglich 10 mg Desoxycorticosteronacetat und 2 ccm Pernämyl forte i.m. gegeben. Freilich spielen die hierdurch ausgelösten Verbesserungen der Resorption mit eine Rolle, jedoch scheinen beide Maßnahmen in Kombination auch wirksam zu sein auf die Plasmaeiweißkörperbildung, wobei über den Wirkungsmechanismus weitere Untersuchungen erforderlich sind. Die Bildung der Plasmaeiweißkörper kann weiterhin angeregt werden, durch orale Gaben von täglich 0,1—0,3 g Glandulae thyreoideae siccatae oder 2 tägige i.m.-Gaben von 0,5 mg Thyroxin. Vorsicht ist hierbei am Platze, weil es nicht sicher ist, wie diese Darreichung wirksamen Schilddrüseninhalts die Nierenzellen selbst beeinflußt.

Zu der Beeinflussung der Plasmaeiweißkörper gehört die notwendige Ausschaltung von Herden und die Behandlung von ursächlichen Leberparenchymschäden, da der circulus vitiosus der Hypoproteinämie auch von der Leber ausgelöst werden kann. Des weiteren wäre es denkbar, daß die Darreichung der unentbehrlichen Aminosäuren die Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper zu normalisieren vermag, doch läßt sich gerade für chronische degenerative Nierenerkrankungen, welche mit Abweichungen in der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper einhergeht, durch Aminosäuregemische, die wir entsprechend der Zusammensetzung des Serums aus unentbehrlichen Aminosäuren herstellten, in Gaben von 10—20 g pro 50 kg die Gesamtgemische, nur eine wesentlich geringere Besserung der Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper bewerkstelligen, als dies durch Seruminfusionen möglich ist.

Da wir tierexperimentell fanden, daß bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen und auch auslösende Lebererkrankungen die Polypeptidwerte im Blut erhöht sind, ist die hierauf gerichtete Medikation von Harnstoff auch als Therapie im Rahmen der Beeinflussung der Wechsellvorgänge zwischen Nieren und Organismus, die sich an den Plasmaeiweißkörpern kundtun, von Belang. Der Harnstoff vermittelt eine Desaggregation der Myxoproteide und der Dysproteine und beseitigt darüber hinaus das Harnstoffmangelsyndrom, sofern ursächlich eine Lebererkrankung vorliegt. Er führt nach den Untersuchungen von *Nonnenbruch* des weiteren die Substanzen des Residual-N gegenüber der Niere besserer Löslichkeit zu und wirkt in gleicher Weise, wie die Verabfolgung von Kochsalz es beim Kochsalzmangelzustand tut.

Eine Beseitigung der Polypeptidtoxie ist nach *Landsberg* durch Desoxycorticosteronacetat möglich. Da die Polypeptide kolloiddeformierend auf die Plasmaeiweiße einzuwirken vermögen, muß der Darreichung von Rindenhormon auch in dieser Richtung eine Bedeutung bei der Beeinflussung degenerativer Nierenerkrankungen eingeräumt werden.

In jedem Stadium der degenerativen Nierenerkrankungen kann die Notwendigkeit der Beeinflussung der Diurese oder der Plasmaeiweißkörper im Vordergrund stehen. Hierfür ist entscheidend, wie intensiv sich jeweilig die

Nierenerkrankung auf den Gesamtorganismus auch bezüglich sekundärer Stoffwechselveränderungen auswirkt.

Im ganzen handelt es sich bei den geschilderten Beeinflussungen von Diurese und nephrogen bedingten Wechselwirkungen nicht unbedingt um spezifische Beeinflussungen der degenerativen Nierenerkrankungen an sich. Der Kochsalzmangelzustand wird der Auffüllung der Kochsalzdepots bedürfen. In allen Stadien ist die Beseitigung von Infektherden unbedingt notwendig und kann entscheidend sein. Wir haben dies besonders bei der Lues, bei chronischen Infektionen durch Pneumostreptokokken und schließlich bei den Paraproteinosen uns vor Augen zu führen, wobei wir letzteren bisher noch nicht eindeutig beeinflussen können.

Bei den Diätbehandlungen ist im wesentlichen der Eiweißreichtum der dargebotenen Stoffe von Belang, wobei jedoch die Verabfolgung von normalem Serumweiß intravenös sich uns weitgehend bewährt hat. Man kann hier täglich bis zu 400 ccm doppelt konzentrierten Serums i.v. geben und in der Dosis je nach der Intensität des krankhaften Zustandes variieren und zurückgehen. Von Wichtigkeit scheint uns der Befund von *Heni*, der durch Darreichungen von Tonephin in Dosen von 0,3 Tonephin durant Anstiege der Plasmaeiweißkörper beobachten konnte. *Linneweh* hat zur Normalisierung der Plasmaeiweißkörper Eiweißersatz mit Rinderserum und Glykokoll vorgeschlagen. Das Rinderserum wurde nach Ausfällung mit Milchsäure zu Gebäck verarbeitet und je nach Verträglichkeit gegeben.

### 3. Beeinflussung der Nierenepithelzellen.

Für die Besserung von Funktion und Morphologie der Nierenepithelzellen wäre es nun notwendig, für jede Art der besonderen Störung der Zellzusammensetzung die Therapie besonders zu besprechen. Freilich ist die morphologische Antwort auf sehr verschieden geartete endogene und exogene Schädigungen an den Nierenparenchymzellen nicht ohne weiteres geeignet Besonderheiten vorliegender Störungen im Sinne weitgehender Differenziertheit erkennen zu lassen. Solange es nicht gegeben ist, im physikalisch-chemischen und chemischen Sinne zellulärpathologisch die einzelnen Formen der Nierenepithelschädigung zu unterscheiden, sei es erlaubt, die Möglichkeiten „organspezifischer Maßnahmen in therapeutischer Hinsicht“, welche eine Besserung der Nierenzellfunktion vermitteln können, zusammenhängend zu besprechen. Man könnte es vielleicht sogar offen lassen, ob therapeutische Maßnahmen unbedingt in der Richtung einer organspezifischen Therapie zu liegen haben. Zu solchen Überlegungen könnte sehr verleiten, daß verschiedenartigste pathologische Änderungen der Membranpermeabilität sowie verschiedenartigste Änderungen der Muskeltonus zu einem Nachlassen desselben führen; für den Fall der Membranpermeabilitätsstörung einerseits und andererseits den des Nachlassens des Muskeltonus können die gleichen Pharmaca beeinflussen. Wir möchten jedoch trotzdem annehmen, daß die Beeinflussung von Organzellen notwendig ist, um in diesem speziellen Fall an der Niere die Organtätigkeit günstig und heilend zu beeinflussen. Wir sind der Meinung, daß der Wunsch, die Nierenepithelien auszuheilen, einen Appell an die Zelltherapie darstellt.

Im allgemeinen sind als spezifische Wirkung in Organen oder Anorganzellen diejenigen bekannt, welche von Hormoneinflüssen abhängen. Ohne Harnstoff

und Leberextrakte als Wirkstoffe von Hormoncharakter im hergebrachten Sinn bezeichnen zu wollen, möchten wir auf die Möglichkeit der Besserung der Nierenzelltätigkeit hinweisen, wie wir tierexperimentell in vergleichenden Untersuchungen sowohl für akute aber auch chronische Schädigungen der Nierenepithelzellen fanden. Es hatte sich herausgestellt, daß Harnstoff wirksame Leberextrakte einen „heilenden Einfluß“ auf die Nierenepithelzellen auszuüben vermögen. Beim Menschen ist dies vor allem auch bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen der Fall, für Leberextraktgaben von beispielsweise 2mal 2 ccm Pernämyl forte pro Woche i.m. und für Harnstoffgaben von 20 g täglich oral.

Da wir Hinweise auf einen circulus vitiosus von Nierensubstanz bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen gewannen, ist das Vorhandensein von Aminosäureoxydase in Fermentextrakten aus Nierentrockenpulver, worauf *Mertens Schmidts* 1943 hinweisen, von Wichtigkeit. Es wird günstig sein, wenn bei Vorliegen von Fermentsubstrat aus der Niere ins Blut mit neuerlicher Wirkung auf die Niere diese Aminosäureoxydase abgesättigt wird und dies kann durch die Darreichung von Redoxpuffern geschehen. Relativ physiologisch haben wir solche als Glutathiol-Glutathion und Cystein-Cystin in Händen. Erst bei maximaler Überdosierung wirkt Cystin nephrotoxisch. Bei allen Arten von degenerativen chronischen Nierenerkrankungen konnten wir weitgehende Besserung der Harnbefunde nach oralen Gaben von täglich 5 g Cystin und andererseits 2 g Glutathion beobachten. Wir glauben in solchen Hinweisen immerhin Wege erblicken zu dürfen, die man weiter gehen muß, sofern man primär durch krankhafte Stoffwechselforgänge ausgelöste degenerative Nierenerkrankungen vor sich hat. Die Darreichung von Vitaminen und Hormonen bei degenerativen Nierenerkrankungen hat unseres Erachtens besonders den Sinn, daß von Effektoren der Enzymwirkung bei solchen Maßnahmen Aktivatoren, Indhibitoren, Destruktoren und Enthemmungstoffe der Enzyme sowie Antienzyme, Coenzyme und Apoenzyme dargereicht werden. Der Ascorbinsäure kommt nach der Zusammenstellung von *Bersin*, der wir bei der Betrachtung der Effektoren der Enzymwirkung folgen, eine Schutzwirkung gegenüber schädigenden Stoffen zu. Diese äußert sich in einer Aktivierung von  $\beta$ -Aminase, Kathepsin, Papain und Serumphosphatase. Vorgänge in dieser Richtung mögen den Beobachtungen von *Heni* und Mitarbeitern zugrunde liegen, welche die Darreichung von Vitamin C bei degenerativen Nierenerkrankungen empfehlen. Das Cystin ist als Aktivator von Trypsin anzusehen und muß daher zweifellos bei den darniederliegenden Zellfunktionen bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen günstige Wirkungen auslösen. Wir haben weiter bei experimentellen Schädigungen der Nieren durch Diphtherietoxin und Pneumokokkentoxin an Hunden durch Gaben von 2 mg Kreatin Diuresesteigerungen eindeutig gesehen und stehen nicht an, diese Wirkung damit zusammenzubringen, daß Kreatin und Kreatinin gerade die Nierenphosphatase aktivieren. Den Thiolen, die sich vom Cystein und Glutathion herleiten, kommen aktivierende Wirkungen auf die wichtigen Cholinesterasen und auf die Lipase zu: dies berechtigt sie vor allem für die chronischen degenerativen Epithelveränderungen der Nieren mit Lipoid-einlagerungen und Verfettungen als bedeutsam zu betrachten.

Daß die Vorgänge freilich noch zu wenig untersucht und nicht leicht zu

überblicken sind, ergibt sich daraus, daß Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure hemmende Wirkung gegenüber der Nierenphosphatase ausüben.

Auch Cystin ist als Inhibitor der Nierenphosphatase anzusehen, doch kann man bei der Janusnatur der Enzyme hieraus sowohl positive wie negative Folgerungen ableiten. Die diuretische Wirkung gallensaurer Salze kann nicht ohne weiteres mit der Hemmung der Leberesterase in Anbetracht der übergeordneten Wirkung der Leber gegenüber der Niere in Zusammenhang gebracht werden. Die hemmende Wirkung von Prostigmin und Physostigmin auf Cholinesterase und Cholinphosphatase wirkt sich günstig auf die Durchblutung, besonders der geschädigten Niere aus. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die abschwächende Wirkung von Thiolen gegenüber der Peptidase degenerativen Vorgängen in den Nierenepithelien Einhalt gebieten mag. Darüber hinaus vermögen Thiole die Ascorbinsäurewirkung je nach der Wirkungsrichtung zu steigern oder zu hemmen.

Die besonders deutliche nierendurchblutungssteigernde Brenztraubensäure ist interessanterweise als Enthemmungstoff gegenüber Enzymen anzusehen, welche Histamin und Histidin zerlegen. Calciumionen aktivieren saure Phosphatase. Magnesiumionen sind besonders imstande, Phosphatase zu enthemmen und vom Magnesiumion sahen wir gerade günstige diuretische Wirkungen. Thiole enthemmen weiter Phosphatase und die Redoxase des Brenztraubensäure/Triosephosphorsäure-Systems.

Die Magnesiumionen spielen eine Rolle als Komplemente von Carboxylase, Leucylpeptidase, Lipase, dialysierter Phosphatase sowie von Pyrophosphatase, üben also sehr weitgehende Wirkungen aus.

Nach unseren bisherigen Befunden war das Coenzym der Carboxylase Aneurindiphosphorsäure in geringem Maße diuretisch wirksam. Doch müssen wir hier erneut darauf hinweisen dürfen, daß die Besserungen der Nierenzelltätigkeit nicht unbedingt geknüpft an den Effekt einer Diuresesteigerung zutage zu treten brauchen. So sind auch die diuretisch wenig wirksamen Substanzen Lactoflavinphosphorsäure, welche das Coenzym des Flavinenzym darstellt, das Flavinadeninucleotid als Coenzym der Alaninoxidase-Xanthinoxidase, das Diphosphopyridinnucleotid als Coenzym der Redoxase für Dextrosemonophosphat, Triosephosphat, Links- $\beta$ -Oxybuttersäure, Milchsäure und Glycerinphosphorsäure, das Triphosphopyridinnucleotid als Coenzym für den Robison-Ester nicht besonders am Test der Diurese als bessernd auf die Nierenzellfunktion zu erkennen, obwohl dies nicht nur nach der Vitamnatur der vorliegenden Coenzyme, sondern auch nach der Entstehung degenerativer Nierenerkrankungen bei ihrem Fehlen vermutet werden kann.

Die verwandten Dosen der Coenzyme betragen pro kg Hund in akuten Diureseversuchen an Hunden mit ungeschädigten Nieren sowie bei Tieren mit degenerativen Tubulusveränderungen nach Diphtherie- und Pneumokokkentoxin:

Aneurindiphosphorsäure	10 mg: geringer Diureseeffekt.
Ascorbinsäure	20 mg: geringer Diureseeffekt.
Lactoflavinphosphorsäure	0,2 mg: kaum Diureseeffekt.
Flavinadeninucleotid	0,5 mg: geringer Diureseeffekt.
Diphosphopyridinnucleotid	0,2 mg: mittlerer Diureseeffekt.
Triphosphopyridinnucleotid	0,2 mg: mittlerer Diureseeffekt.

Für das Corticosteron ist eine Coenzymwirkung gegenüber der Lipase nach *Steiger* und *Reichstein* anzunehmen. Für diesen Körper haben wir bisher nicht nur im akuten Versuch, besonders bei der allerdings großen Dosis von 1 mg pro kg diuretische Wirkungen beobachten können, sondern in chronischen Versuchen bei degenerativen Nierenschädigungen heilende Wirkungen bereits bei Gaben 40  $\gamma$  pro kg an Ratten und Meerschweinchen, bei Pneumokokkentoxinschäden der Nieren gesehen.

Im ganzen ist die Beeinflussung der Nierenepithelerkrankungen nach den bisherigen Untersuchungen noch wenig spezifiziert. Immerhin sind wir von den Vitaminen zu den Effektoren der Enzymwirkung übergegangen und glauben, damit ätiologischer verfahren zu sein. Besondere Therapiemöglichkeiten für jede einzelne Form degenerativer Nierenveränderungen glauben wir jedoch noch nicht angeben zu dürfen.

Eine organspezifische Wirkung gegenüber den Nierenparenchymzellen bei degenerativen Nierenerkrankungen konnten wir experimentell und klinisch nach handelsüblichen Leberextrakten sowie nach Harnstoffgaben beobachten. Die Organspezifität wird besonders dadurch unterbaut, daß andere Hormone, wie Thyroxin, aber auch Gonadenhormone bei chronischen Pneumokokkenschädigungen der Nieren an Ratten eine raschere Heilung nur sehr bedingt bewirken, während wir dies von den Streoidhormonen für Desoxycorticosteronacetat in sehr intensivem Maße feststellen können und diese immerhin eine nephrotrope Wirkung im günstigen Sinne nicht absprechen möchten.

Von den zunächst untersuchten Vitaminen und Hormonen sowie den Tätigkeitsstoffen und den übergeordneten Substanzen gegenüber der Nierentätigkeit im allgemeinen Sinne hat sich also ein notwendiger Übergang zu spezifischeren Körperklassen ergeben.

Nachdem im vorigen die Nierenepithelwirkungen, sowie wir sie aus eigenen Untersuchungen abzuleiten imstande sind, im allgemeineren Sinne dargelegt werden konnten, ist es von Wichtigkeit, die nicht mehr rein auf die Nierenepithelzellen, sondern die allgemein als auslösende Erregerformen in Betracht kommenden Pneumo-Streptokokken zu betrachten. *Bessau* hat am 14. Juli 1943 in einem Vortrag in der kinderärztlichen Gesellschaft Berlin über sehr beachtliche therapeutische Erfolge nach der Darreichung von Pyrimal<sup>1</sup> bei kindlichen Lipoidnephrosen, aber auch bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen, die zu chronischen Nephritiden zusätzlich eingetreten waren, berichtet. Die von ihm verwandten Dosen betragen optimal 0,5 g Sulfanilamid-pyrimidin pro kg. Eine überraschende Wirkung bei der Darreichung von Sulfonamiden auf die Lipoidnephrose hat weiterhin *Fanconi* beobachtet. Von ihm wurden früher vornehmlich diätetische Maßnahmen bei dieser Erkrankung in Anwendung gebracht. Er hat jetzt protrahierte Gaben von Sulfanilamidthiazol-(Cibazol) in Dosen von 3 g bei einem Körpergewicht von 15 kg durchgeführt. In den von ihm geschilderten Krankenbeobachtungen sind in gleicher Weise, wie in der Feststellungen von *Bessau*, die rasch einsetzenden Anstiege der Gesamteiweißwerte im Blut und die Minderung der Blutcholesterinwerte von ganz besonderer Bedeutung. Es ist also die Wirkung der Sulfonamide bei degenerativen Nieren-

<sup>1</sup> Pyrimal = Sulfoamidpyrimidin oder Sulfadiazin.

erkrankungen ganz unstreitig, wenn ursächlich eine chronische Pneumo-Streptokokkeninfektion vorliegt. Da diese durchaus in den Nieren vorhanden sein können, wurden die hierauf gerichteten Daten mit bei der Beeinflussung der Zelltätigkeit der Nieren geschildert, zumal die Darreichung dieser Körper wenn auch nicht sichere diuresefördernde Wirkung zu haben scheint. Idiosynkrasien kommen freilich vor!

Die im einzelnen durchzuführenden Maßnahmen bei degenerativen Nierenerkrankungen sind jedoch in unbedingter Abhängigkeit von der speziellen vorliegenden Veränderung an den Nieren. Sie haben weiter den Gesamtorganismus zu beeinflussen und der Abhängigkeit beider voneinander Rechnung zu tragen.

### Schlußwort.

Im wesentlichen wurden die degenerativen Nierenerkrankungen im Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus betrachtet. Anders als bei den entzündlichen Nierenerkrankungen erwies sich der Harnbefund nicht immer als ein zuverlässiger Test für Intensität und Stadium der Nierenerkrankung. Die Möglichkeit, diese Kriterien deutlicher an Änderungen der Plasmaeiweißkörper zu erkennen, deutet darauf hin, daß gerade bei den Parenchymerkrankungen der Niere Einflüsse und Abhängigkeit gegenüber dem Gesamtorganismus besonders deutlich sind. Die bei ihnen vorhandenen Störungen des Wasserhaushaltes können fehlen oder extrarenal bedingt sein, wie es auch Verlaufsformen gibt, deren Beginn sich rein extrarenal ereignet und deren Zunahme erst sekundär die Nieren in Mitleidenschaft zieht. Bei den Störungen des Eiweißstoffwechsels im engeren Sinne wie bei den Paraproteinosen geht die Krankheit gewissermaßen zunächst nur die Nieren hindurch. Man wird sich am besten so stellen, wenn man degenerative Nierenerkrankungen zum Teil als Symptome exogener oder endogener Schädigungen ansieht, wobei freilich die möglichen Wechselwirkungen der Niere gegenüber der Leber wie auch gegenüber den Körperkolloiden ganz andere Ausmaße annehmen als z. B. bei den degenerativen Erkrankungen des Herzens.

Die Versuche, eine rationelle Behandlung zu erreichen, haben es notwendig gemacht, gerade die Wechselwirkung mit der Leber besonders in den Vordergrund zu stellen. Hierbei handelt es sich nicht nur um Minderungen der nierensekretionsfördernden Stoffe aus Leber, sondern vor allem um toxische Einflüsse, die in der menschlichen Pathologie vielleicht nicht einmal immer an der Leber ein eindeutiges morphologisches Substrat finden.

Die degenerativen Zeichen an den Nierenepithelien lassen bereits ätiologische Abhängigkeiten erkennen, doch ist dies bisher nicht immer der Fall. Insbesondere gelangen die chronischen degenerativen Nierenerkrankungen häufig schließlich in Stadien, in welchen auch morphologisch-pathologisch die Erkennung der Ursache nicht mehr möglich ist. Es ist vielleicht weniger anzustreben, die verschiedenen Bilder des morphologischen Aufbaus der Nierenepithelien histochemischen Daten zuzuordnen, denn die protoplasmatische Struktur der Zellen kann je nach dem Funktionszustand weitgehenden Wechselvorgängen unterworfen sein. In der Cytologie ist das Vorhandensein von Strukturgebilden nur dann als bleibende Besonderheit zu erachten, wenn einheitliche Aggregatzustände

in der vorliegenden Mikrostruktur gegeben sind. Beim Zustand degenerativer Schädigung der Nierenepithelien sind bereits Entmischungsvorgänge, wie sie durch Inanition oder Hypoproteinämie ausgelöst werden, in der Lage, die morphologisch faßbaren Bilder weitgehendst zu ändern. Aber nicht nur die Hydratation der Plasmabestandteile, sondern die verschiedensten Enzymeinflüsse auf zell-eigene Art, lassen abweichende Bilder in den Strukturproteinen erscheinen. Es ist daher notwendig, zur Erkennung eines krankhaften Zustandes morphologisch bei der Betrachtung der mikroskopisch sichtbaren Plasmastrukturen nur diejenigen in Rechnung zu setzen, welche eine einheitliche cytologische Struktur auch unabhängig von Funktionsänderungen der Zellen aufweisen. Dies ist bei der bisherigen morphologischen Einteilung der degenerativen Nierenerkrankungen durchaus berücksichtigt und es fragt sich nur, ob vom histo-chemischen Standpunkt aus nicht genauere Definitionen jeweiliger krankhafter Veränderungen noch möglich sein werden. Man möchte dies bei allen degenerativen Organerkrankungen für wünschenswert halten, auch wenn beim Vorliegen von infektiös-toxischen Noxen eine genauere Klassifizierung der chemischen Strukturänderung der Zelle vielleicht nicht einmal notwendig ist. Unerläßlich ist es hier jedoch, wenn abweichende Bilder und Funktionen der Plasmakolloide in der Zelle durch Stoffwechselstörungen sich abspielen.

Entscheidend wichtiger wäre freilich eine chemische Definierung der Strukturabweichungen der Eiweißkörper bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen wie der Lipoidnephrose, bei welchen man bisher nur Hinweise darauf hat, daß die Körperkolloide sich in denaturiertem Zustand befinden und daß die Polypeptidketten nicht wie normalerweise cyclisiert und leistungsfähig vorliegen. Alle Wahrnehmungen, die in dieser Richtung liegen, müssen von größtem Interesse sein, da Rückgänge der chronischen degenerativen Nierenerkrankungen auch bei den jetzigen unvollkommenen Behandlungsmethoden in jedem Stadium noch zu erreichen sind. Weiter sind die Bindungsabweichungen der bei chronischen degenerativen Nierenerkrankungen vermehrt vorhandenen Lipoproteine von Wichtigkeit.

Der Feinbau der Grenzmembranen, der aus Proteinfolien und Lipoidlamellen besteht, darf z. B. bei der Lipoidnephrose als abweichend von der Norm angenommen werden, da sich bei einfachen Versuchen auch manchmal nach der Methode von Landis die Grenzflächenpermeabilität als gesteigert erweist. Gemäß der vorhandenen Vermehrung der Lipoproteine wird es nicht unwahrscheinlich sein, daß der Einbau von Lipoidmolekeln in die Proteine in anderer Form verläuft, als dies normalerweise der Fall ist. Daß eine Beeinflussbarkeit der krankhaften Veränderungen vorliegt, ergibt sich bereits daraus, daß diese Substanzen sich durch große Seruminfusionen zurückdrängen lassen. Vielleicht ist auch die Hypoproteinämie bei chronischen Parenchymkrankungen der Nieren ein Zeichen dafür, daß die Protein-Lipoidgerüste höheren Wassergehalt aufweisen, als dies für eine regelrechte Protoplasmafunktion wünschenswert wäre.

Wir haben am Schluß des bisher vorliegenden Materials einige Gedanken und Wünsche geäußert, die erlaubt sein mögen, um therapeutisch weiter zu kommen. Die Notwendigkeit hierzu ergibt sich aus der Tatsache, daß man vielfach den Weg, welchen eine Krankheit nahm, Stück für Stück zurückgehen muß, wenn man den krankhaften Vorgang ausschalten will.

## XII. Untersuchungen zur Harnfarbe im Kindesalter.

Von

*G. Brakhage-Stettin.*

Mit 8 Abbildungen.

### Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	952
Einleitung . . . . .	953
Thema . . . . .	958
Methodik . . . . .	958
I. Physiologie der Harnfarbe	
1. Farbwert, reduzierter Farbwert und Gesamtfarbstoffausscheidung . . . . .	961
2. Die Menge der normalen Farbstoffe Urochrom, Uroerythrin und Urobilin . . . . .	965
3. Die Farbstoffausscheidung beim Säugling . . . . .	967
4. Besonderheiten beim Neugeborenen . . . . .	969
5. Die Harnfarbkurve . . . . .	973
II. Zur Pathologie der Harnfarbe.	
1. Beispiele von Infektionskrankheiten und Lungenentzündung . . . . .	984
2. Beispiele von Ikterus . . . . .	989
Zusammenfassung . . . . .	991

### Literatur.

- Bingold, K.*: Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoffabbau. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* **60**, 1 (1941).
- Bomskov, C.*: Methodik der Vitaminforschung. Leipzig 1935.
- Brakhage, G.*: Fluorometrische Milchuntersuchungen. *Arch. Kinderheilk.* **129**, 49 (1943).  
— Untersuchungen mit der Oxyurochrombestimmung nach *Sato*. *Ebenda* **129**, 180 (1943).
- Charnas, D.*: Über die Darstellung, das Verhalten und die quantitative Bestimmung des reinen Urobilins und des Urobilinogens. *Biochem. Z.* **20**, 401 (1909).
- Czerny, A., u. A. Keller*: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Leipzig und Wien 1901.
- Danckwortt, P. W.*: Lumineszenzanalyse, 4. Aufl. Leipzig 1940.
- Dombrowski, St.*: Über Ausscheidung von Urochrom im Harn. *Z. physiol. Chem.* **54**, 390 (1907).
- Drabkin, D. L.*: The normal pigment of the urine. *J. of biol. Chem.* **75**, 443 (1927).
- Fischer, H.*: Hämin, Bilirubin und Porphyrine. *Naturwiss.* **18**, 1026 (1930).  
— u. *Meyer-Betz, F.*: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe II. Über das Urobilinogen des Urins. *Z. physiol. Chem.* **75**, 232 (1911).

- Fürth, O.*: Nachweis der Oxyproteinsäuren. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. IV, Teil 5.
- Garrod, A. E.*: A contribution to the study of the yellow colouring matter of the urine. Proc. roy. Soc. London B **55**, 394 (1894) — J. of Physiol. **17**, 439 (1895).
- Hammarsten, O.*: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 11. Aufl. München 1926.
- Heilmeyer, L.*: Klinische Farbmessungen. Z. exper. Med. **58**ff. (1927ff.). — Blutfarbstoffwechselstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**f. (1931f.) — Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. II, Teil 2; Abt. IV, Teil 5, 1. — Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1933.
- Hohlweg, H.*: Zur Kenntnis des Urochroms. Biochem. Z. **13**, 199 (1908).
- Jaffe, M.*: Zur Lehre von der Abstammung und den Eigenschaften der Harnpigmente. Virch. Arch. **47**, 405 (1869).
- Jaschke, R. v.*: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen, 2. Aufl. München 1927.
- Kayser, M.-E.*: Frauenmilchsammelstellen. Jena 1940.
- Koschara, W.*: Über ein Lyochrom im Harn (Uroflavin). Ber. Deutsch. Chem. Ges. **67**, 761 (1934). — Über Harnlyochrome. Z. physiol. Chem. **232**, 101 (1935).
- Löwe, F.*: Optische Messungen des Chemikers und Mediziners. Dresden u. Leipzig 1925.
- Mancini, St.*: Zur Kenntnis des Urochroms. Biochem. Z. **13**, 208 (1908).
- Martens, F. F.*, u. *F. Grünbaum*: Über eine Neukonstruktion des Königschen Spektralphotometers. Ann. d. Phys. **12**, 984 (1903).
- Mayerhofer, E.*: Der Harn des Säuglings. Ergebn. inn. Med. **12**, 553 (1913).
- Mörner, K. A. H.*: Zur Kenntnis von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste. Z. physiol. Chem. **11**, 66 (1887).
- Müller, F.*: Über Hydrobilirubin. Diss. Berlin 1889. Jber. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur, Breslau 1892.
- , *R.*: Beobachtungen über den Lactoflavingehalt der Frauenmilch und seine Beeinflussung durch die Ernährung. Klin. Wschr. **16**, 807 (1937).
- Neubauer-Huppert*: Analyse des Harns, 11. Aufl. Wiesbaden 1913.
- Neuberg, C.*: Der Harn, I. Teil. Berlin 1911.
- Riva*: Gaz. med. di Torino Ann. **43**, zit nach *Hammarsten*.
- Saillet*: De l'urobiline dans les urines normales. Rev. de méd. **17**, 109 (1897).
- Sato, A.*: Quantitative Bestimmung der Hauptharnfarbstoffe mit dem *Pulfrich*-Photometer. Klin. Wschr. **17**, 1108 (1938).
- Schmitz, E.*: Harn. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **4**. Berlin 1929. — Die Harnfarbstoffe. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. IV, Teil 5.
- Schumm, O.*: Die spektrochemische Analyse natürlicher organischer Farbstoffe. Jena 1927.
- Tausch, M.*: Der Fetalharn. Arch. Gynäk. **162**, 217 (1936).
- Veil, W. H.*: Die Harnfarbe. Klin. Wschr. **6**, 2217 (1927).
- Vierordt, K.*: Die Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektren und zur quantitativen chemischen Analyse. Tübingen 1873. — Die quantitative Spektralanalyse. Tübingen 1876.
- Wagner-Jauregg, Th.*, u. *H. Wollschitt*: Bemerkungen zu einer Mitteilung „Über Urochrom und die Teilnahme von Lyochromen an der Zellatmung“. Naturwiss. **22**, 107 (1934).
- Warburg, O.*, u. *W. Christian*: Über das gelbe Ferment und seine Wirkungen. Biochem. Z. **266**, 377 (1933).
- Weigert, F.*: Optische Methoden der Chemie. Leipzig 1927.
- Weiss, M.*: Die Farbstoffanalyse des Harns. Biochem. Z. **102**, 228 (1920). — Neuere Harnuntersuchungsmethoden und ihre klinische Bedeutung. Berlin 1922.
- Yoneyama, Y.*: Über die Lumineszenzanalyse des Harns. Z. exper. Med. **76**, 680 (1931).
- Zoja, L.*: Über Uroerythrin und Hämatoporphyrin im Harn. Zbl. med. Wiss. **30**, 705 (1892).

## Einleitung.

In der einfachen Weise subjektiver Beobachtung gehört die Untersuchung des Harns zum alten Bestand der Heilkunde. Gewiß hat sich schon in früher Zeit an die Übung des „Harnbeschauens“ manche brauchbare Erfahrung geknüpft. Dabei mußten auch Besonderheiten der Farbe des Harns, seine helle und dunkle Beschaffenheit sowie die Färbung eines

Bodensatzes auffallen. Abweichungen der Harnfarbe in kranken Tagen konnten übungsmäßig in einem Zusammenhang mit dem Leiden gesehen und für die Beurteilung verwertet werden. Solche Übung und Erfahrung mag mehr Besitz einzelner Ärzte, Heilkundigen und Schulen gewesen sein.

Die mit dem Ausbau neuzeitlicher Chemie und Physiologie einsetzende Erforschung der Harnzusammensetzung führte am Ende des 18. Jahrhunderts auch zu wissenschaftlicher Beschäftigung mit der Harnfarbe (s. bei *Neubauer-Huppert*). Es findet sich damals die bald widerlegte Vermutung, daß der Harnstoff die Farbe des Harns verursacht. Eingehendere Angaben machte 1799 *Proust*, der bereits zweierlei Farbstoffe im Harn beschrieb; der eine gebe dem harnsauren Bodensatz die Färbung, ein anderer Farbstoff werde als Urinharz bei der Einengung von Harn erhalten. Solche Untersuchungen stellten auch die Chemiker *Berzelius* und *Liebig* an. Der das Ziegelmehl des Harns färbende, damals als rosige Säure bezeichnete Körper wurde als auffälliger und unschwer zugänglicher Stoff in der folgenden Zeit mehrfach untersucht und mit Namen belegt, bis im Jahre 1840 *Simon* die Benennung Uroerythrin einführte. Dieser Farbstoff ist später besonders von *Zoja*, *Riva* und *Garrod* näher untersucht worden. Uroerythrin ist im Harn bei Gesunden nur in geringer Menge vorhanden und fehlt in vielen Proben praktisch ganz, die obere Grenze der Tagesausscheidung beträgt nach *Heilmeyer* 1 mg. Eine starke Vermehrung kennt man besonders bei Fiebernden und nach stärkerer Muskeltätigkeit. Die Herkunft und chemische Natur des Uroerythrins ist nicht bekannt, man hat es als einen Skatolfarbstoff bezeichnet, in neuerer Zeit nach klinischen und experimentellen Beobachtungen mit dem Blutfarbstoffabbau in Zusammenhang gebracht. Das Uroerythrin ist ein amorphes Pulver von rosaroter Farbe. Durch Lichteinfluß tritt leicht Zerstörung ein, die besonders in Lösungen am raschen Ausbleichen bemerkbar ist. Die Löslichkeit ist in Alkohol, Chloroform und Wasser mäßig gut. Um das Uroerythrin-spektrum haben sich vor allem *MacMunn* und *Heilmeyer* bemüht. Der Farbstoff soll in zwei Formen vorkommen, selten als Uroerythrin A, gewöhnlich in der Form B. Die Modifikation A zeigt zwei Absorptionsbänder zwischen 550 und 525 m $\mu$  und zwischen 510 und 484 m $\mu$ , die Form B ein verwaschenes, breites Band mit einem Maximum bei 500 m $\mu$ . Für die Darstellung wird Harn, besonders ziegelmehlhaltiger, wiederholt mit Wasser behandelt und mit Ammoniumchlorid gefällt, wobei man auf die Abtrennung von Urobilin und Porphyrin achten muß.

Daß die gewöhnliche Harnfarbe auf andere Körper als das Uroerythrin zurückgeht, war eine seit den Untersuchungen über das Harnharz vorgezeichnete Auffassung. Inzwischen waren die Studien darüber fortgeführt worden. *Thudichum* belegte einen aus dem Harn gewonnenen Farbstoff 1840 mit dem Namen Urochrom. Bald darauf hat *Jaffe* einen durch auffälliges optisches Verhalten gekennzeichneten Körper aus Harn abgetrennt und als Urobilin bezeichnet (1867). Bei den weiteren Studien über diesen Farbstoff teilte *Saillet* 1897 mit, daß Urobilin nicht als solches im Harn ausgeschieden wird, sondern in der farblosen Vorstufe des Urobilinogens, aus dem sich das Urobilin bildet. Über die Urobilinentstehung erschien zu jener Zeit die bekannte Arbeit *Fr. Müllers*, der 1892 die Bildung im Darm aus Gallenfarbstoff nachwies. Die chemische Beweisführung für diese genetische Verknüpfung des Urobilins mit dem Bilirubin ist *H. Fischer* und *Meyer-Betz* zu danken (1911), welche die Identität des im Harn vorkommenden Urobilinogens mit dem Mesobilirubinogen erwiesen. Die Tagesausscheidung an Harnurobilin, 1—2 mg beim gesunden Erwachsenen, stellt nur etwa 1% der Produktion von Stercobilin (Urobilin) dar, das über den Darm zur Ausscheidung kommt. Die Vermehrung des Harnurobilins bei pathologischen Zuständen ist bekanntlich klinisch von großer Bedeutung. Das Urobilin ist amorph, in neuerer Zeit auch kristallisiert erhalten, rötlichbraun. Die Darstellung geht am besten vom Mesobilirubinogen aus. Nach Absorptionsbestimmungen sind die Urobilinpräparate nicht einheitlich in der Zusammensetzung. Sie sind empfindlich gegenüber oxydierender Einwirkung von Licht, Wärme und chemischen Mitteln. In Alkohol und Chloroform ist Urobilin leicht löslich, in reinem Wasser ist es wenig, als Alkaliverbindung besser löslich. Durch Ammonsulfat wird es ausgesalzen. Die bräungelbe, neutrale, alkoholische Lösung fluoresciert intensiv grün. Die Fluorescenz einer ammoniakalischen, Chlorzink enthaltenden Urobilinlösung ist durch die *Schlesingersche* Reaktion bekannt, diese Probe gestattet auch den spektroskopischen Urobilinnachweis. Das Spektrum einer sauren Urobilinlösung gibt ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei 490 m $\mu$ , das einer alkalischen Lösung bei 510 m $\mu$ .

Den eigentlichen gelben Farbstoff des Harns stellte nach den älteren Bemühungen nochmals *Garrod* dar und wählte dafür wieder die Bezeichnung Urochrom, wobei er eine Verwandtschaft mit dem Urobilin vermutete. Über Urochrom ist in der Folge noch vielfach gearbeitet worden, so von *Dombrowski*, *Hohlweg*, *Mancini*, *H. Fischer*, *Heilmeyer*. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich, die untersuchten Produkte noch wechselnde Farbstoffgemische und ihre Benennung als Urochrome zum Teil verwirrend. Veränderungen der Farbstoffe bei der Darstellung bereiteten weitere Schwierigkeiten. *Weiss* hat besonderes Gewicht auf den Nachweis einer Farbstoffvorstufe, des Urochromogens, gelegt. Was sich hiernach über die Eigenschaften des Urochroms sagen läßt, ist im wesentlichen folgendes: Es ist ein braunes, amorphes Pulver, das sich am besten in Wasser und wasserhaltigem Alkohol löst, die Lösungen sind gelb. In sonstigen organischen Mitteln ist die Löslichkeit gering. Äther und Chloroform lösen Urochrom nicht. Schwermetallsalze fällen es aus Lösungen. Ammoniumsulfatsättigung von Harn führt zu einer Trennung des Urochroms, indem das Urochrom B von einem mehr bräunlichen Farbton ausgesalzen wird und das mengenmäßig geringere Urochrom A mit einem grünlichgelben Farbton in Lösung bleibt, das dann noch nach der Löslichkeit in Butylalkohol weiter aufgeteilt werden kann (*Heilmeyer*). An die genannten Eigenschaften knüpfen sich die Darstellungsverfahren des Urochroms an. Das Spektrum gibt keinen Absorptionsstreifen und zeigt eine Endabsorption im Blau und Violett. Oxydative Einwirkung im Licht bewirkt Zersetzung unter Entstehung brauner Stoffe, Uromelanine. Über die Herkunft des Urochroms, dessen Ausscheidungsmenge die der anderen Harnfarbstoffe erheblich übersteigt, sind noch keine erschöpfenden Erkenntnisse erzielt worden. Mehrfach hat man das Urochrom als Produkt des Eiweißstoffwechsels angesehen und es u. a. den Oxyproteinsäuren zugerechnet. *H. Fischer* hat diese Auffassung nach den Ergebnissen der Säurehydrolyse des von ihm dargestellten Urochroms abgelehnt. Er vermutete eine Herkunft von dem Globinanteil des Blutfarbstoffs. In neuerer Zeit hat *Heilmeyer* für das Urochrom B Zusammenhänge mit dem Blutfarbstoffwechsel aufgedeckt, indem dieser Körper bei Krankheiten mit erhöhtem Blutzerfall und bei experimenteller Hämolyse, ebenfalls nach Injektion von Blut- und Gallenfarbstoff in vermehrter Menge auftritt, während umgekehrt auf große Aderlässe die Urochromausscheidung zurückgeht. Experimentelle Stützen für diese Auffassung, daß Blutfarbstoffabbau und Urochromentstehung enge Beziehung haben, sind neuerdings von *Bingolds* Mitarbeitern *Nothhaas* und *Widenbauer* beigebracht worden. Diese Arbeiten gehören in den größeren Zusammenhang der umfangreichen Studien über Blut- und Gallenfarbstoffe, ihre Beziehungen und ihren physiologischen Umbau von *H. Fischer*, *Lemberg* u. a.; aus älterer Zeit ist noch auf das von *Stokvis* 1870 aufgefundenen sog. reduzierbare Nebenprodukt des Gallenfarbstoffs hinzuweisen, welches jetzt von *Bingold* als Pentdyopent bezeichnet wird und in pathologischen Harnen anzutreffen ist.

Die beschriebenen Stoffe Uroerythrin, Urobilin und Urochrom sind die für normalen Harn in Betracht kommenden Farbstoffe, so wie gegenwärtig der Stand der Forschung ist. Daneben ist nur in sehr geringer Menge und bei besonderer Methodik Porphyrin (Kopro- und Uroporphyrin) nachweisbar, das schon von älteren Autoren, wie *Garrod* bearbeitet worden ist, wobei angenommen wurde, daß es sich um Hämatoporphyrin handle. Die eigentliche Bedeutung der Porphyrinurie gehört pathologischen Zuständen an.

Nach dieser den folgenden Ausführungen angepaßten Übersicht über die Geschichte und Systematik der Harnfarbstoffe erkennt man, daß für die Physiologie und Klinik auf diesem Gebiet noch viele offene Fragen bestehen. Ältere Arbeiten über Harnfarbstoffe enthalten manche Unklarheiten. Die präparative Darstellung dieser Körper hat stets Schwierigkeiten bereitet. Benennung und Einheitlichkeit der bisher beschriebenen Stoffe sind nicht durchweg gesichert. Ihr chemischer Bau ist größtenteils noch nicht genauer bekannt und scheint kompliziert zu sein. Von um so größerer Bedeutung ist es, daß die Farbstoffnatur der für die Harnfarbe in Betracht kommenden Körper die Möglichkeit gegeben hat, die methodische Basis dieses Forschungsgebietes nach der physikalischen Seite zu erweitern. Die Untersuchung der spektralen Eigenschaften der Farblösungen, welche der Harn darstellt und die aus ihm gewonnen werden können, hat sich als fruchtbar erwiesen. Die Harnfarbe in dem Wechsel physiologischer und pathologischer Verhältnisse konnte dadurch weit gründlicher und zuverlässiger als durch die bloße Wahrnehmung mit dem Auge erkannt werden. Für die einzelnen Farbstoffe des Harns ergab sich über die Festlegung ihrer optischen Eigenschaften,

insbesondere der Absorptionsspektren, eine exaktere Kennzeichnung und Beurteilung hinsichtlich Vorkommen und Reinheit als durch chemische Methoden.

Der Physiologe *Vierordt* hat die Methode ausgearbeitet, die Absorptionsspektren von Farblösungen auszumessen (1873). Die beim Durchgang von Licht durch eine Farblösung eintretende Abschwächung der Lichtintensität oder Absorption an verschiedenen Stellen des Spektrums ist von der Natur des Farbstoffs und des Lösungsmittels abhängig und kann daher zur Bestimmung der Farbe dienen. Die Absorption wird für Licht verschiedener Wellenlänge gemessen (Spektralphotometrie). Die Meßwerte werden in Abhängigkeit von der Wellenlänge kurvenmäßig aufgezeichnet und geben so die Absorptionskurve des Farbstoffs oder der vorliegenden Farbstoffmischung. Im einzelnen sind dabei folgende Beziehungen maßgebend: Bezeichnet  $J_0$  die Intensität eines Lichtstrahls bestimmter Wellenlänge beim Einfallen in eine Farblösung,  $J$  die Intensität des austretenden Lichtes nach dem Durchdringen einer bestimmten, in Millimeter ausgedrückten Schicht der Flüssigkeit, so wird die Lichtdurchlässigkeit  $D$  durch den Quotienten  $\frac{J}{J_0}$  angegeben. Da eine direkte Proportionalität zwischen der Schichtdicke  $s$  und der Durchlässigkeit  $D$  nicht besteht, sondern zwischen  $s$  und  $\log D$ , so bedient man sich des Logarithmus der Lichtdurchlässigkeit, und zwar mit negativem Vorzeichen, und definiert die Extinktion  $E$  nach der Formel  $E = (-\log D)$ . Die auf die Schichtdicke 10 mm bezogene Extinktion wird als Extinktionskoeffizient  $k$  bezeichnet. Trägt man die bei der Photometrie einer Farblösung erhaltenen Extinktionskoeffizienten als Ordinaten, die zugehörigen Wellenlängen als Abszissen auf, so kennzeichnet die daraus ermittelte Kurve die Absorptionseigenschaften und damit die Farbe der Flüssigkeit bei der vorhandenen Konzentration. Einen von der Farbkonzentration unabhängigen Verlauf der Absorptionskurve erhält man, wenn statt der Extinktionen die Logarithmen dieser Werte eingetragen werden; eine solche aus  $\log k$  gewonnene Kurve wird als typische Farbkurve des gelösten Farbstoffs bezeichnet. Bei verschiedener Konzentration des gelösten Farbstoffs ergeben sich nach diesem Vorgehen Kurven gleicher Form, die durch Parallelverschiebung zur Deckung gebracht werden können. Ein Farbstoff läßt sich in einfacherer Weise schon dadurch kennzeichnen und in seiner Reinheit beurteilen, daß man das Verhältnis der Extinktionen bildet, die mit der Farblösung an zwei definierten Stellen des Spektrums gemessen werden; ein historisch bekanntes Beispiel ist der *Hüfnersche* Quotient für das Hämoglobin. Da ferner die Extinktion einer Lösung der Konzentration des Farbstoffs direkt proportional ist, stellt sie ein Maß für die relative Farbstoffmenge dar. Für eine eigentliche Konzentrationsbestimmung muß das Absorptionsverhältnis  $A$  bekannt sein, das mit monochromatischem Licht an einer Lösung des möglichst reinen Farbstoffs bestimmt wird und für den Farbstoff und das verwendete Lösungsmittel charakteristisch ist.  $A$  wird definiert als das Verhältnis der in g/cm ausgedrückten Konzentration  $c$  der Farbstofflösung zu dem zugehörigen Extinktionskoeffizienten, in Formel:  $A = \frac{c}{k}$ . Die Konzentration einer reinen Lösung des Farbstoffs ist somit nach der Formel  $c = A \cdot k$  zu berechnen. Angehörte Mengenbestimmungen lassen sich nach dieser Beziehung auch unter Verwendung monochromatisierten Lichtes oder eines Farbfilters eines vereinfachten Photometers vornehmen. *Vierordt* hat auch gelehrt, wie man die Konzentrationen verschiedener Farbstoffe in einer Lösung nebeneinander bei Kenntnis ihrer Absorptionsverhältnisse bestimmt. Die Extinktionen der einzelnen Farbstoffe, die nicht aufeinander einwirken dürfen, setzen sich additiv zusammen.

Nach diesen Prinzipien ist der Harn mit seinen Farbstoffen von *Vierordt* mit einem von ihm konstruierten Spektralapparat untersucht worden, nach ihm von *Mörner*, in neuerer Zeit von *Heilmeyer* und, wie dieser Autor anführt, von *Leikola*. Für die Spektralphotometrie des Urobilins ist noch besonders *Charnas* zu nennen. Die älteren Autoren haben in stark gefärbten Harnproben von Kranken und in eingedampftem Harn Absorptionsbänder spektroskopisch beobachtet und sie dem Porphyrin, Urobilin und Uroerythrin zugeschrieben. Dagegen ist die einfache Spektroskopie normalen Harns wenig ergiebig, Absorptionsbänder existieren nicht. Die Absorption des Harns nimmt vom roten bis zum violetten Teil des Spektrums gleichmäßig zu. Genauen Einblick in diese Verhältnisse gibt erst die Photometrie und die Aufstellung der Absorptionskurven. Normale Harn unterscheidet sich in gewissem Umfang durch den Winkel des Kurvenanstiegs und Ausbuchtungen im grünen und blauen

Bereich. Aus solchen Beobachtungen hat schon *Vierordt* auf eine Mehrzahl von Harnfarbstoffen geschlossen. Gleichwohl sind die Verlaufsformen der Harnabsorptionskurven im ganzen übereinstimmend. Das geht auf den überwiegenden Anteil des Urochroms an der Harnfarbe zurück. Zum größeren Teil ist es das Urochrom B mit einer verhältnismäßig flach und gestreckt verlaufenden Kurve, in geringerem Maß das Urochrom A, dem eine Farbkurve mit steilerem Anstieg zukommt. Das Urochrom A, das bei Oxydation durch Einwirkung von Licht und Luft dunkler wird und eine Farbkurve mit flacherem Verlauf annimmt, bestimmt durch diese Eigenschaften vor anderen Farbstoffen die analoge Veränderung, die Harn überhaupt beim Stehen an der Luft zeigt (*Heilmeyer*). Die Harnfarbkurve, die im wesentlichen zugleich die Kurve der Urochromfraktionen A und B in ihrer dem Harn eigentümlichen Mischung darstellt, steigt vom langwelligen Ende des Spektrums her gleichmäßig an, zwischen 600 und 580  $m\mu$  wird die Kurve für den weiteren Verlauf steiler. Bei einem Teil der Harn sind zwei weitere Stellen der Farbkurve auffällig: eine Ausbiegung bei 550  $m\mu$ , die durch Uroerythrin verursacht wird, und ein Knick bei 490  $m\mu$ , den Urobilin hervorruft. Diese Besonderheiten können ganz fehlen, so daß praktisch eine Urochromfarbkurve vorliegt („Farbstoffrest“ nach *Heilmeyer* bei Abwesenheit der andern Harnfarbstoffe), sonst sind die genannten Merkmale in verschiedenem Maß ausgeprägt und ein Indikator für die Menge des vorhandenen Uroerythrins und Urobilins. Bei pathologischen Harnen weist die Farbkurve Veränderungen auf, wie schon die älteren Autoren *Vierordt* und *Mörner* beschrieben haben. Die Absorption von Harnproben Kranker fanden sie um ein Vielfaches größer als bei stark gefärbten Harnen gesunder Personen, der Verlauf der Absorptionskurven war abweichend. Außer dem wechselnden Verhältnis der einzelnen Harnfarbstoffe mit stärkerem Hervortreten von Uroerythrin und Urobilin kommen dafür auch pathologische Farbstoffe in Betracht, besonders Porphyrine und Bilirubin: Das letztere erhöht die Endabsorption des Harns beträchtlich.

Die charakteristische Absorption des Harns kann auch durch eine vereinfachte Photometrie erkannt und nutzbar gemacht werden. *Heilmeyer* hat die Bestimmung der Extinktion des Harns in den drei weiten Spektralbereichen Rot, Grün und Blau mittels der L-Filter des Stufenphotometers und die Berechnung der Extinktionsverhältnisse vorgeschlagen. Er stellt das Verhältnis der Grün- zur Rotextinktion mit 2,0 bis 4,3, das Verhältnis der Blau- zur Grünextinktion mit 2,8 bis 4,5 fest. Abweichungen der gewöhnlichen Zusammensetzung der Harnfarbe können an Änderungen der Extinktionsverhältnisse erkannt werden. Z. B. steigt das zweite Verhältnis bei Anwesenheit von Bilirubin auf über 5,0 an. Durch Arzneimittelgebrauch oder durch Blutgehalt verfärbte Harnproben weisen andere charakteristische Verschiebungen auf. Die Verhältnisse der an umschriebenen Stellen des Spektrums, bei 580, 550 und 490  $m\mu$ , ermittelten Extinktionen, welche nur eine geringe Schwankungsbreite zeigen, haben *Heilmeyer* und *Will* für eine rechnerische Farbanalyse benutzt. Die Extinktionswerte des Harns bei 550 und 490  $m\mu$  sind wegen der Absorptionsmaxima der Farbstoffe Uroerythrin und Urobilin an diesen Stellen von deren Konzentration am meisten abhängig und für eine Mengenabschätzung geeignet. Für den Farbstoffrest Urochrom sind aus urobilin- und uroerythrinfreien Harnabsorptionskurven die folgenden Werte ermittelt worden: Extinktionskoeffizient bei 550  $m\mu$  dividiert durch den bei 580  $m\mu$  1,48 bis 1,73, im Mittel 1,62; Extinktionskoeffizient bei 490  $m\mu$  dividiert durch den bei 550  $m\mu$  2,66 bis 3,31, im Mittel 3,06.

Die praktische Verwertung der Harnphotometrie unter physiologischen und klinischen Gesichtspunkten hat *Heilmeyer* durch die Einführung der Begriffe Farbwert und Gesamtfarbstoffausscheidung gefördert. Als Maß der Harnfarbe (Farbkonzentration) gilt in einfacher Weise die Extinktion im mittleren Spektralbereich, die mit dem hellen Grünfilter L 2 des Stufenphotometers gemessen wird. Der 20fache Extinktionskoeffizient wird als Farbwert  $F$  bezeichnet und schwankt für helle und dunkle Harnen zwischen 0,1 und 3,0, maximal 3,5. Durch Bildung eines Produktes aus Farbwert und 24stündiger Harnmenge wird die Gesamtfarbstoffausscheidung angegeben. Das Produkt  $F \cdot M$  beträgt durchschnittlich bei Männern 9,2 bis 16,0, im Mittel 12,2, bei Frauen 6,5 bis 12,8, im Mittel 9,6. Werte für das Kindesalter fehlen bisher. Die Gesamtfarbstoffausscheidung soll für ein Individuum ziemlich konstant und von äußeren Einflüssen wenig abhängig sein. Brauchbarer als der stärker schwankende Farbwert  $F$  ist der sog. reduzierte Farbwert  $F_0$ , der durch rechnerische Einbeziehung der Harndichte ermittelt wird und das Verhältnis der Farbstoffkonzentration

zur Menge der übrigen im Harn gelösten Stoffe wiedergibt.  $F_0$  schwankt nur zwischen 0,3 und 2,0. Dieser Bereich gibt gewissermaßen die Streuung der Harnfarbe bei ein und demselben spezifischen Gewicht an. Größere Abweichungen sind nach diesen Grenzwerten festzustellen. Von Interesse sind Erhöhungen des reduzierten Farbwertes über 2,0. Sie können die Anwesenheit fremder Farbstoffe anzeigen. Außerdem kommen sie bei Krankheiten mit erhöhtem Blutzerfall und Leberschädigung vor, bei denen zugleich durch einen übernormalen Betrag des Produktes  $F \cdot M$  die pathologische Vermehrung der Farbstoffausscheidung erkennbar ist. Für die Analyse einer Hyperchromurie, wie der Befund genannt wird, ist es von Bedeutung, ob die Extinktionsverhältnisse des Harns dabei im Normbereich liegen.

In neuer Zeit hat *Sato* eine Bestimmung der einzelnen Harnfarbstoffe mit dem Stufenphotometer vorgenommen, Uroerythrin und Urobilin werden in Gewichtsmengen berechnet, der Urochromwert und sog. Oxyurochromwert sind Zahlengrößen wie der Harnfarbwert.

### Thema.

Unter physiologischen und klinischen Gesichtspunkten erscheint es geboten, daß die besprochenen, insbesondere die spektrophotometrischen Untersuchungen über die Harnfarbe systematisch auf das Kindesalter mit seinen Besonderheiten durch Entwicklung und Wachstum ausgedehnt und die am Erwachsenen erhobenen Befunde am Kind geprüft werden. Dafür sollen Harnabsorptionskurven unter Bevorzugung des Stufenphotometers aufgestellt und Durchschnittswerte für Vorkommen und Menge der Harnfarbstoffe festgelegt werden. Die Ausscheidung der Farbkörper ist getrennt für Tag und Nacht zu verfolgen. Neben dem Klein- und Schulkind sind der Säugling und das Neugeborene gesondert zu nehmen. In einem ergänzenden Teil sollen Abweichungen bei Krankheit dargestellt werden.

### Methodik.

Für die Untersuchungen wurde Harn in bestimmter Weise gesammelt. Gesunde Kinder eines größeren Heims, Knaben und Mädchen, wurden zu Gruppen zusammengefaßt, welche das 3. bis 5. Lebensjahr, das 6. bis 9. Jahr und das 10. bis 12. Jahr umfassen. Von ihnen wurde der Urin unter Lichtschutz in 3 Portionen innerhalb 24 Stunden gesammelt, und zwar nach Entleerung der Blase um 17 Uhr der Nachtharn als 1. Portion bis zum nächsten Morgen 7 Uhr, die Tagesmenge in zwei Anteilen: 2. Portion von 7—11 Uhr und 3. Portion von 11 bis 17 Uhr. Die Untersuchung erfolgte durchweg ohne Verzug morgens, mittags und abends. Eine Konservierung der in kühlen Monaten gewonnenen Proben erübrigte sich. Auch von gesunden männlichen, in Heimen untergebrachten Säuglingen konnte Harn in Kölbchen fortlaufend durch 24 und teils 48 Stunden aufgefangen werden, im allgemeinen in 6-Stunden-Portionen, wobei Tages- und Nachtproben wieder getrennt blieben. Von männlichen Neugeborenen wurde Harn auf der Wochenstation der Universitätsfrauenklinik Greifswald gewonnen, es handelte sich dabei fast durchweg um Kölbchenproben aus den Nachtstunden der ersten Lebenstage. Vollständige Harnsammlung aus 24 Stunden ließ sich aus äußeren Gründen (Anlegen u. ä.) nicht ermöglichen.

Kranke Kinder wurden in der Kinderklinik Greifswald und im Flidner-Kinderkrankenhaus Stettin für die Harnuntersuchungen ausgewählt.

Bei dem in Sommermonaten gesammelten Teil der Harnproben dienten einige Krystalle Chloralhydrat dem Schutz gegen bakterielle Zersetzung; durch Kontrollversuche wurde ein störender Einfluß dieses Zusatzes auf die durchgeführten Farbuntersuchungen ausgeschlossen, die erforderliche geringe Korrektur am spezifischen Gewicht wurde empirisch ermittelt. Bei den krankhaften Zuständen wurde Wert auf ein fortlaufendes Sammeln des Harns über die Tage des akuten Krankheitsstadiums gelegt.

Die Reaktion des Harns wurde mittels Lackmuspapier bestimmt, die Dichte mit Urometerspindel, die Temperatur bei Beginn der Untersuchung mit Glasthermometer. Das spezifische Gewicht wurde für die Berechnungen auf 15° reduziert, indem für je 3 Temperatur-

grade eine Einheit in der 3. Dezimalen hinzugezählt wurde, z. B.  $d_{15}^{\circ} = d_{18}^{\circ} + 0,001$ . Geringere Grade als 14 kamen nicht vor. Die Harnproben wurden durch doppeltes Filter Schleicher und Schüll Nr. 595 geklärt, vereinzelt durch gehärtetes Filterpapier.

Die verwendeten optischen Apparate waren ein Spektralphotometer König-Martens, ein Stufenphotometer (Pulfrich) und ein Gittermeßspektroskop Löwe-Schumm. Das Spektralphotometer König-Martens gestattet Absorptionsbestimmungen an Farblösungen unter Verwendung monochromatisierten Lichts. Farbstofflösung und Lösungsmittel werden nebeneinander in den Apparat eingestellt und anschließend vertauscht. Die durch die Flüssigkeiten hindurchgegangenen Lichtbündel erfahren durch die eigenartige Prismenanordnung eine spektrale Zerlegung und Polarisierung. In dem Gesichtsfeld des Photometers werden die beiden Hälften durch Nikoldrehung auf gleiche Helligkeit eingestellt. Es kann so die Absorption in kleinen Spektralbereichen von einigen  $m\mu$  Breite unter subjektiver Beobachtung mit guter Genauigkeit bestimmt werden. Ergibt sich vor dem Vertauschen von Prüfling und Leerflüssigkeit der Winkel  $a$  und nach dem Vertauschen der Winkel  $b$ , so berechnet man die Extinktion  $E$  nach der Formel:  $E = \log \tan a - \log \tan b$ .

An dem benutzten Spektralphotometer wurde eine sorgfältige Wellenlängeneichung nach dem Helium- und Quecksilberspektrum vorgenommen und graphisch ausgewertet. Absorptionsrohre zu 250 mm, Küvetten von 20—50 mm Schichtdicke wurden verwendet. Als Lichtquelle diente eine Punktlichtlampe. Breite des Eintrittsspalts zunehmend von 0,2 mm im Rot bis 0,5 mm im Blau, Okularspalt entsprechend. Viermalige Winkelablesung im 1. und 4. Quadranten und Bildung des Mittels. Es wurden so im sichtbaren Spektralbereich im allgemeinen die Extinktionswerte von 10 zu 10  $m\mu$ , teils von 5 zu 5  $m\mu$  bestimmt und daraus die Farbkurve ermittelt.

Im Stufenphotometer wird das Weißlicht durch Farbfilter spektral zerlegt. Im Vergleich zum König-Martensschen Apparat ist daher die spektrale Reinheit des zur Untersuchung dienenden Lichtes geringer. Die Eignung des Stufenphotometers für spektralphotometrische Harnuntersuchungen ergibt sich aus der Eigenart der Farbstoffe des Harns. Die Brauchbarkeit auch besonders für praktische Harnfarbmessungen wird unten aufs neue erwiesen werden.

Die Apparatur war auf einer optischen Bank montiert, in Anpassung an die helleren und dunkleren Harne und Harnfarbstofflösungen wurden Küvetten und Kleinküvetten mit Schichtdicke 1—50 mm und Mikroabsorptionsrohre zu 150 und 250 mm benutzt. Unter Hinzunahme des neueren Farbfilters S 59 wurden die folgenden 10 Farbfilter gebraucht: S 72, 66, 61, 59, 57, 55, 53, 50, 47, 45. Die 9 Filter S 66 bis 45 dienten durchweg zur Aufstellung der Farbkurven.

Aus den Extinktionswerten der Harne und Harnfraktionen, die mit den beiden Photometern gemessen waren, wurde die sog. typische Farbkurve durch Logarithmierung der Extinktionen erhalten. Stets wurde als Ordinate der Wert  $\log k + 3$  eingesetzt, woraus sich ohne weiteres ein Anhalt für die Farbkonzentration der Probe ergab, als Abszisse bei den stufenphotometrischen Werten der Filterschwerpunkt, sonst die Wellenlänge, bei der die Messung erfolgt war.

Zu der Bestimmung der Extinktionsverhältnisse des Harns wurde das Filter S 61 (an Stelle des unerwünscht hellen Filters L 1) für den roten, L 2 für den grünen und S 47 für den blauen Spektralbereich verwendet, daneben die S-Filter 59, 55 und 50. Es wurden die Quotienten in Anlehnung an Heilmeyer in folgender Form errechnet, wobei  $k$  den Extinktionskoeffizienten bedeutet und der Index das Farbfilter des Stufenphotometers bezeichnet:

$$\begin{aligned} Q_1 &= k_{L2} : k_{S61} & q_1 &= k_{S55} : k_{S59} \\ Q_2 &= k_{S47} : k_{L2} & q_2 &= k_{S50} : k_{S55} \end{aligned}$$

Der Harnfarbwert  $F$  wurde nach Heilmeyer bestimmt.  $F$  ist der 20fache Extinktionskoeffizient oder die Extinktion bei Schichtdicke von 200 mm für das Filter L 2. Nach dem gleichen Autor wird den Schwankungen des Wassergehalts, d. h. der Dichte des Harns Rechnung getragen, indem der Farbwert  $F$  auf ein mittleres spezifisches Gewicht von 1020 umgerechnet wird. Dieser reduzierte Farbwert  $F_0$  ergibt sich nach der Formel  $F_0 = \frac{20 F}{s}$ ,

wobei  $s$  die beiden letzten Ziffern der auf  $15^{\circ}$  reduzierten Harndichte bedeutet. Die Gesamtfarbstoffausscheidung in 24 Stunden ist durch das Produkt  $F \cdot M$  gegeben, worin  $M$  die in Zehntelliter ausgedrückte Harnmenge bedeutet.

Im Vergleich mit den photometrischen Bestimmungen wurde für Harn und Farbstofflösungen das Gittermeßspektroskop in Verbindung mit der Punktlichtlampe benutzt. Die Wellenlängenskala des Apparates wurde mit dem Quecksilberspektrum geprüft.

Weitgehende Anwendung fand hier das von *Sato* angegebene Verfahren einer mengenmäßigen Bestimmung der 3 Harnfarbstoffe Uroerythrin, Urobilin und Urochrom mit Hilfe des Stufenphotometers. Der Methode liegt eine Trennung der Farbstoffe durch Ausschüttelung mit geeigneten Lösungsmitteln zugrunde. Das Uroerythrin wird dabei durch Differenzverfahren indirekt bestimmt. Die Methode ist im Krankenhauslaboratorium ausführbar.

Bei der Bestimmung der 3 Farbstoffe verfährt man folgendermaßen: 10 ccm Harn, 2 ccm Eisessig, 15 ccm absoluter Alkohol und 10 ccm Chloroform werden im Scheidetrichter ohne stärkere Schaumbildung geschwenkt. Bei konzentriertem Harn nimmt man zweckmäßig 20 ccm Chloroform und berücksichtigt die stärkere Verdünnung bei der Berechnung. Die Schichten trennen sich manchmal in kurzer Zeit sehr sauber. In vielen Fällen bedarf es dazu eines mehrstündigen Stehens, wobei für Lichtschutz zu sorgen ist. Die Chloroformschicht wird in zwei weiteren Scheidetrichtern nochmals mit kleineren Mengen Wasser behandelt, mit absolutem Alkohol aufgefüllt und geklärt, die Lösung enthält Uroerythrin und Urobilin nebst Vorstufe. Mit dem Filter S 53 wird die Extinktion gemessen, und zwar vor und nach Behandlung mit Ammoniaklösung, die das Uroerythrin zerstört. Aus der Differenz der Extinktionen wird mit dem Faktor 27,8 die Uroerythrinmenge errechnet. Die verbliebene Chloroformurobilinlösung läßt man 20 Stunden unter Lichtschutz stehen, wobei die Chromogenumwandlung in Urobilin erst vollständig wird. Das Urobilin wird mit dem Filter S 50 direkt gemessen (Faktor 1,28).

Die drei wässerigen Phasen mit dem Urochrom werden vereinigt, mit Wasser aufgefüllt und nach dem Absitzen sorgfältig mit Papierfilter geklärt. Die Lösung hat einen gelbgrünen, oft nur blassen Farbton, der für die Untersuchung lange Absorptionsrohre erfordert. Die Extinktion mit dem Filter S 53 gibt die Grundlage für den Urochromwert, welcher als Zahlengröße definiert und errechnet wird. Die mit diesem *Sato*-Verfahren gemachten Erfahrungen haben nicht ganz das erwartete Ergebnis gebracht, was im einzelnen folgendermaßen zu begründen ist: 1. Uroerythrin: Die indirekte Bestimmung dürfte weniger zuverlässig sein als die unten besprochene direkte Methode. Immerhin wurden besonders an normalen Harnen bei sorgfältigem Vorgehen gleichmäßige Resultate erzielt. Die nach der Ammoniakzerstörung verbleibende Chloroformfarbstofflösung ist vielfach zu hell für eine Messung, dann ist nur die Angabe möglich, daß die Uroerythrinmenge unterhalb eines gewissen Wertes liegt. 2. Urobilin: Die von der Uroerythrinmessung behaltene Chloroformlösung erscheint als ungeeignet für die Bestimmung des Urobilins. Das Kriterium der Reinheit dieser Fraktion muß darin gesehen werden, daß sie ein Absorptionsmaximum bei  $490 m\mu$  hat. Dies konnte nur bei einem kleinen Teil der Proben gefunden werden, besonders bei pathologisch vermehrtem Urobilingehalt. Gewöhnlich zeigte die Fraktion eine gleichmäßig bis zum Filter S 45 ansteigende Endabsorption. Es müssen begleitende Farbstoffe in dieser Fraktion vorhanden sein, die der Nahrung und dem Stoffwechsel entstammen können, wenn wirklich Urochrom durch die Ausschüttelung vollständig abgeschieden ist. Jedenfalls erscheint es unzulässig, daß die Extinktion mit dem Filter S 50, wie es in der Vorschrift vorgesehen ist, auf Urobilin bezogen und daraus dieser Harnfarbstoff berechnet wird. 3. Urochrom: Die Bereitung der wässerigen Fraktion erforderte in der Regel 3—6 Stunden, bis die Schichtentrennung und Filtrierung zu der photometrisch nötigen Klärung der gegenüber dem ursprünglichen Harn gewöhnlich 5fach verdünnten Lösung geführt hatte. In vielen Fällen standen die mit dem gleichen Filter S 53 erhaltenen Extinktionen der Urochromlösung und des originalen Harns in einem Verhältnis, das dem von *Heilmeyer* auf anderem Wege ermittelten Anteil des Urochroms an der Gesamtharnfarbe (85%) entspricht. Öfter wurden aber für das Urochrom höhere Werte gemessen als für den nativen Harn, der frisch zur Untersuchung gekommen war. Das geht offenbar darauf zurück, daß während der mehrstündigen Behandlung und des Stehens, wenn auch unter Lichtschutz, weitere Farbstoffmengen aus Chromogenen entstehen, wodurch der Wert der ganzen Bestimmung mindestens für einen Teil der Proben eingeschränkt wird.

Außerdem hat *Sato* eine direkte Bestimmung des Uroerythrins angegeben, die übernommen wurde. Dabei wird Harn unter Zugabe von etwas Harnsäure mit Ammoniumchlorid gesättigt und abgeschleudert. Der das Uroerythrin enthaltende Bodensatz wird nach vor-

sichtigem Waschen mit Wasser nochmals zentrifugiert, dann in etwas Eisessig und Alkohol gelöst und mit Wasser und Chloroform geschüttelt. Die daraus erhaltene und nochmals mit Wasser gereinigte Chloroformuroerythrinlösung wird mit absolutem Alkohol auf die Hälfte des ursprünglichen Harnvolumens gebracht und mit Filter S 53 im Stufenphotometer gemessen. Die Uroerythrinkonzentration in mg je 100 ccm Harn berechnet man aus der Extinktion bei 10 mm Schichtdicke mit dem Faktor 27,8 und dem Verdünnungsfaktor. Bei kleinen Uroerythrinkonzentrationen des Harns wird man von dieser Bestimmungsmethode nur Näherungswerte erwarten können. Das Verfahren ist bei vermehrtem Uroerythringehalt als verlässlicher anzusehen.

Die eigentliche quantitative Bestimmung des Harnurobilins wurde nach der Methode von *Heilmeyer* und *Krebs* unter Reduktion zu Urobilinen vorgenommen. Dazu wird der Harn mit einer Lösung *Mohrschen* Salzes (Ferro-Ammoniumsulfat) und Natronlauge unter Luftabschluß stehen gelassen. Aus dem Filtrat wird nach Ansäuern mit Essigsäure das Urobilinogen mit Äther aufgenommen und mit Dimethylaminobenzaldehyd und Salzsäure zur Reaktion gebracht. Die erhaltene violette Farblösung wird nach bestimmter Weiterbehandlung photometriert. Wird mit  $v$  das endgültige Volumen der Farblösung in ccm bezeichnet und ist  $k$  der Extinktionskoeffizient für das Filter S 53 des Stufenphotometers, so berechnet man die Urobilinmenge in mg je 100 ccm Harn nach der Formel:  $0,0653 \cdot v \cdot k$ . Daraus ergibt sich die Tagesurobilinmenge.

## I. Physiologie der Harnfarbe.

### 1. Farbwert, reduzierter Farbwert und Gesamtfarbstoffausscheidung.

Es ist die erste Aufgabe, für das Kindesalter die Verhältnisse der Harnfarbe dadurch übersichtlich zu machen, daß die Farbkonzentration und die Farbstoffmenge in ihrem physiologischen Vorkommen erfaßt werden. Dabei wird zunächst von der ersten Lebenszeit abgesehen. Die Unterschiede, welche der Harn auch bei Kindern mit einem Wechsel von fast wasserheller Beschaffenheit über goldgelbe bis zu brauner Farbe erkennen läßt, drücken sich objektiv in den Schwankungen des Farbwertes aus. Dieser auf Messung der Lichtabsorption im mittleren Spektralbereich beruhende Zahlenwert ist bei hellen und dunklen Harnen gleich geeignet für die Bezeichnung der Farbtiefe, deren Unterschiede auf der wechselnden Farbkonzentration beruhen, während die dem Harn eigentümliche Mischung der Farbstoffe nur in verhältnismäßig engen Grenzen schwankt. Das Vorhandensein immer wiederkehrender Bedingungen dieser Art auch im Kindesalter wird durch die folgenden Untersuchungen zur qualitativen Farbanalyse unter Herausarbeitung der optischen Kriterien erwiesen.

Helle Harn sind nur in langen Absorptionsrohren zu photometrieren, sie geben einen Farbwert um 0,1. Goldgelber Harn hat einen Farbwert von etwa 0,4 bis 1,0, gelbbrauner und brauner Harn normaler Zusammensetzung über 1,0. Als höchster Einzelwert unter zahlreichen Bestimmungen ist hier  $F = 1,8$  in einem Nachtharn vom spezifischen Gewicht 1034 bei einem 7jährigen Jungen beobachtet worden. Bei den untersuchten Kindern hat sich gezeigt, daß die Nacht- und Tagesharn in der Farbkonzentration erheblich voneinander abweichen. Die Schwankungsbreite des Farbwertes  $F$  beträgt für Sammelharn der Nacht 0,2 bis 1,8; tags 0,1 bis 1,0. Die Werte sind bei jüngeren und älteren Kindern nicht wesentlich verschieden (s. Tab. 1). Von Interesse ist die Berechnung eines mittleren Farbwertes. Eine solche Durchschnittsberechnung ist zulässig, weil die gemessenen Werte größtenteils in einem mittleren Bereich liegen. Aus 45 Einzelbestimmungen hat sich für Kinder vom 3. Lebensjahr auf-

wärts bei Nachtharn ein durchschnittlicher Farbwert von 0,6 bis 0,8 ergeben. Am Tag ist der Farbwert nach 90 Einzelbestimmungen bei 3 Altersgruppen im Mittel 0,3 bis 0,4, wobei der höhere Wert der Gruppe der Kinder im 10. bis 12. Jahr zukommt. Die Reaktion der Harnproben ist fast durchweg sauer gewesen. Die Harnmengen bei Nacht, d. h. bei der Versuchsanordnung während 14 Stunden, sind deutlich geringer, nämlich durchschnittlich etwa halb so groß wie während der übrigen 10 Stunden am Tag gewesen, worauf zur Beurteilung der Farbwerte hingewiesen werden muß (s. Tab. 1). Es ist daraus zu schließen, daß die während der Nacht ausgeschiedene Menge an Farbstoffen etwa ebenso groß wie am Tag gewesen ist. Die quantitative Bestimmung wird unten an Hand des Produktes  $F \cdot M$  noch zu besprechen sein.

Die Dichte des Harns ist bei diesen Proben im allgemeinen eine mittlere gewesen, und zwar durchschnittlich nicht wesentlich verschieden bei Tag und Nacht. Der Mittelwert für alle Altersgruppen beträgt nachts 1018, tags 1016 bis 1017. Es ist daraus zu entnehmen, daß hinsichtlich der Konzentration der übrigen im Harn gelösten und seine Dichte bestimmenden Stoffe nicht solche Unterschiede zwischen Nacht- und Tageszeit bestehen wie für die Farbstoffkonzentration.

Die Berechnung des reduzierten Farbwertes  $F_0$  soll die Farbstoffmenge des Harns in einem Zahlenwert wiedergeben, der die Differenzen der Dichte bei den einzelnen Harnproben rechnerisch nach der Formel  $F_0 = F \cdot \frac{20}{s}$  einigermaßen ausgleicht, die extremen Einzelwerte sehr verdünnter und stark konzentrierter Harne werden dadurch eliminiert. Da bei den vorliegenden Untersuchungen das spezifische Gewicht im allgemeinen mittelgroß, d. h. nahe an 1020 liegend gefunden worden ist, so ist zu erwarten, daß der reduzierte Farbwert  $F_0$  annähernd die gleiche Schwankungsbreite und dieselbe Nacht- und Tagesdifferenz aufweist wie der Farbwert  $F$ . Tatsächlich schwankt  $F_0$  bei den 45 Nachtproben der untersuchten Kinder von 0,3 bis 1,1, bei den 90 Tagesproben von 0,2 bis 0,9. Im Durchschnitt aller Altersgruppen beträgt der reduzierte Farbwert nachts 0,7, tags im Mittel der Gruppen I und II 0,4, der Gruppe III 0,5.

Eine genauere Übersicht der einfachen und der reduzierten Farbwerte bei den hier durchgeführten Untersuchungen vermittelt die Tab. 1. Sie enthält die bei je 15 Kindern der Altersgruppen I, II und III gemessenen Grenzwerte von  $F$  und die Mittelwerte aus allen Einzelmessungen. Außerdem die Schwankungsbereiche und die ebenso ermittelten Durchschnittswerte von  $F_0$ . Die erste Probe von jedem Kind entstammt den Stunden von 17 bis 7 Uhr (Nachtharn), die zweite und dritte Probe den Tagesstunden 7 bis 11 bzw. 11 bis 17 Uhr. Schließlich ist die für jede Altersgruppe berechnete durchschnittliche Harnmenge bei diesen 3 Proben aufgeführt.

Es bleibt drittens noch die Bestimmung der Gesamtfarbstoffausscheidung beim Kind zu erörtern. Die Produktion der Harnfarbstoffe muß in engem Zusammenhang mit dem ganzen Stoffwechsel des Organismus gesehen werden, wenn auch die Kenntnisse allein über die genetische Verknüpfung mit dem Blutfarbstoffumsatz unvollständig sind, wie in der Einleitung ausgeführt. Auch in quantitativer Hinsicht sind hierfür noch tiefere und zuverlässigere Erkenntnisse zu wünschen. Dagegen ist die Harnfarbstoffausscheidung ihrerseits mit Hilfe

Tabelle 1. Farbwert und reduzierter Farbwert bei gesunden Kindern.

	Gruppe I 3.—5. Lebensjahr	Gruppe II 6.—9. Lebensjahr	Gruppe III 10.—12. Lebensjahr
Sammelharn 17—7 <sup>h</sup>	<i>F</i> 0,3—1,2	0,2—1,8	0,2—0,9
	Mittel 0,6	0,8	0,6
	<i>F</i> <sub>0</sub> 0,4—1,0	0,5—1,1	0,3—0,9
	Mittel 0,7	0,8	0,7
	Mittlere Harn- menge 245 ccm	265 ccm	315 ccm
Sammelharn 7—11 <sup>h</sup>	<i>F</i> 0,2—0,4	0,2—0,4	0,1—0,7
	Mittel 0,3	0,3	0,4
	<i>F</i> <sub>0</sub> 0,3—0,6	0,3—0,5	0,3—0,9
	Mittel 0,3	0,4	0,6
	Mittlere Harn- menge 145 ccm	165 ccm	205 ccm
Sammelharn 11—17 <sup>h</sup>	<i>F</i> 0,2—0,5	0,2—0,5	0,1—1,0
	Mittel 0,3	0,3	0,4
	<i>F</i> <sub>0</sub> 0,2—0,7	0,2—0,5	0,3—0,7
	Mittel 0,4	0,4	0,5
	Mittlere Harn- menge 275 ccm	285 ccm	410 ccm

des Harnfarbwertes mengenmäßig gut zu erfassen, und es bietet physiologisch ein besonderes Interesse, wie die Verhältnisse bei dem wachsenden Organismus des Kindes liegen. Für diese Feststellungen erscheint die Aufteilung in Altersgruppen besonders angebracht. Aus den durchgeführten Untersuchungen ergibt sich eine deutliche Abhängigkeit der Harnfarbstoffmenge vom Alter des Kindes. Bei den Kindern im 3. bis 5. Lebensjahr beträgt das Produkt  $F \cdot M$  im Mittel 2,6, im 6. bis 9. Lebensjahr 3,5 und im 10. bis 12. Jahr 4,5. Bei diesen größeren Kindern ist ein Geschlechtseinfluß durch die beginnende Pubertät nicht aufgefallen. Das Farbstoffprodukt für das Säuglingsalter beträgt im Mittel 1,0, wie unten berichtet wird. Es zeigt sich somit durch die Kindheit ein stetiges Ansteigen der Farbstoffausscheidung. Sie läßt eine angenähert lineare Abhängigkeit von der Körpermasse erkennen, für die ihrerseits eine feste Relation zur Blutmenge anzunehmen ist. Wenn man für das Säuglingsalter und jede der drei weiteren Altersgruppen das Durchschnittsgewicht der untersuchten Kinder ermittelt, ergeben sich die Zahlen: Säuglinge 6,2 kg, Gruppe I vom 3. bis 5. Jahr 15,1 kg, Gruppe II vom 6. bis 9. Jahr 19,6 kg, Gruppe III vom 10. bis 12. Jahr 28,5 kg. Die vier Gewichtszahlen stehen im Verhältnis 1 : 2,4 : 3,2 : 4,6. Das kommt den vier oben angeführten mittleren Werten des Produktes  $F \cdot M$  in den Altersgruppen so nahe, wie es bei der Fehlerbreite und Zahl der angestellten Untersuchungen erwartet werden kann. Es ist hiernach berechtigt, von einem linearen Verhältnis der durchschnittlichen Harnfarbstoffausscheidung zur Körpermasse zu sprechen. Zum Vergleich sei auf die in der Einleitung angeführte Größe des Produktes  $F \cdot M$  beim Erwachsenen hingewiesen, beim Mann 12,2, bei der Frau 9,6. Setzt man das Körpergewicht des Mannes mit 70 kg an, so bedeutet dies das 10,8fache des oben als Einheit gewählten mittleren Säuglingsgewichtes, das der Größe  $F \cdot M = 1,0$  entspricht. Somit ergeben sich auch

in der Beziehung von Kind und Erwachsenen gute Näherungswerte. Bei einem Gewicht von 60 kg für die Frau gibt die analoge Rechnung den Wert 9,2, was wiederum der bei der Frau ermittelten Größe 9,6 nahe kommt. Nach diesen Ergebnissen ist kein Platz für die Annahme, daß in der Harnfarbstoffproduktion beim Kind sich noch besondere Einflüsse des Wachstums geltend machen. Dagegen bilden die hier erörterten quantitativen Beziehungen von Harnfarbkörperbildung einerseits, Körpergewicht und damit Blutmenge andererseits eine neue Stütze für die These eines engen genetischen Zusammenhanges von Hämoglobin- und Harnfarbstoffhaushalt, die in der neueren Forschung auf Grund andersartiger Befunde und Experimente in zunehmendem Maß vertreten wird (s. Einleitung).

Die Farbstoffausscheidung in 24 Stunden ist noch unter Anschluß an die obigen Berechnungen des Farbwertes gesondert für die Nachtzeit und die beiden Tagesabschnitte bestimmt worden, womit auch der Frage nach einer Rhythmik der Organtätigkeit auf diesem Gebiet Rechnung getragen werden soll. Es wird aus dem Farbwert der einzelnen Portionen und der jeweiligen Harnmenge das Teilprodukt gebildet, bezeichnet mit  $F \cdot M_1$ ,  $F \cdot M_2$  und  $F \cdot M_3$ . Erst die Summe dieser 3 Produkte ergibt die gesamte Farbstoffausscheidung in 24 Stunden, also das Produkt  $F \cdot M$ . Die während der 14stündigen Sammlung des Harns von 17 bis 7 Uhr erhaltene Farbstoffmenge  $F \cdot M_1$  beträgt bei den Kindern der Gruppe I und II 55 bis 60%, bei der Gruppe III 40% des Produkts  $F \cdot M$ . Die bei den 3 Gruppen aufgetretenen Differenzen des nächtlichen Anteils an der Farbstoffausscheidung sollen nicht als feste physiologische Eigenheiten der einzelnen Altersstufen bewertet werden. In diesem Verhalten können sich äußere Einflüsse der unterschiedlichen Lebensweise der Heimkinder geltend machen. Insbesondere kann die bei den älteren Kindern erkennbare stärkere Tagesausscheidung an Harnfarbstoffen auf ihre ausgiebigere Körperbetätigung während dieser Zeit zurückgehen. Wenn im ganzen, wie es die Befunde zeigen, die nächtliche Farbstoffmenge einen erheblichen Anteil, bei den jüngeren Kindern rund die Hälfte der 24stündigen Ausscheidung ausmacht, so bestätigt dies den oben aus den hohen nächtlichen Farbwerten gezogenen Schluß, daß sich der physiologische Vorgang der Harnfarbstoffbildung auch nachts in einem dem Tagesverhalten vergleichbaren Ausmaß vollzieht.

Die Tab. 2 enthält die Werte der Farbkörperausscheidung im einzelnen, zunächst die Ergebnisse bei den einzelnen Harnportionen, am Ende ist das durch

Tabelle 2. Farbstoffprodukt  $F \cdot M$  bei gesunden Kindern.

	Gruppe I 3.—5. Lebensjahr	Gruppe II 6.—9. Lebensjahr	Gruppe III 10.—12. Lebensjahr
Sammelharn 17—7h	$F \cdot M_1$ 0,7—2,5 Mittel 1,5	0,9—3,3 2,1	0,5—2,8 1,8
Sammelharn 7—11h	$F \cdot M_2$ 0,1—1,0 Mittel 0,3	0,1—1,0 0,4	0,2—2,0 0,9
Sammelharn 11—17h	$F \cdot M_3$ 0,3—1,8 Mittel 0,8	0,4—1,4 1,0	0,5—3,1 1,7
	$F \cdot M$ 1,1—4,0 Mittel 2,6	1,8—4,5 3,5	2,2—6,1 4,5

Addition der Teilprodukte (für jedes Kind besonders) gebildete Produkt  $F \cdot M$  aufgeführt, wieder mit dem kleinsten und größten Einzelwert und dem Mittelwert jeder Altersgruppe, der das eigentliche Ergebnis darstellt und näher besprochen worden ist.

## 2. Die Menge der normalen Farbstoffe Urochrom, Uroerythrin und Urobilin.

Bei der Mengenbestimmung der einzelnen Harnfarbstoffe erweist sich im Kindesalter ebenso, wie es für den Erwachsenen gilt, das Urochrom, wenn man diese zusammenfassende Bezeichnung anwenden will, als der hauptsächlichste Farbkörper. Wertvolle Feststellungen über das Vorkommen des Urochroms im normalen Harn ermöglicht die Analyse der Farbkurven, wie sie systematisch im 5. Kapitel dieses Hauptteils dargelegt wird. Außerdem sind noch die zahlreichen Harnproben, die nach dem vorigen Kapitel für die Farbwertbestimmungen gedient haben, nach dem Verfahren von *Sato* auf ihren Urochromgehalt untersucht worden. Es hat sich dabei ständig eine hohe Urochrommenge ergeben, die nicht unter dem sonst bekannten normalen, mindestens 85proz. Anteil des Urochroms am Harnfarbwert liegt. Nur diese Feststellung kann den Untersuchungen entnommen werden. Eine genauere zahlenmäßige Auswertung der Messungen unterbleibt in Anbetracht der Bedenken, die der Bestimmungsmethode gegenüber geltend gemacht werden müssen (s. S. 960).

Von den beiden anderen normalen Farbstoffen ist das Uroerythrin zufolge seiner Farbeigenschaften stärker als Urobilin an dem Zustandekommen der Harnfarbe beteiligt, es „färbt“ gewissermaßen stärker als Urobilin bei gleicher Konzentration. Für die Bestimmung ist das indirekte Verfahren nach *Sato* angewandt worden, da sich bei den geringen Farbstoffmengen eine direkte Bestimmung im Niederschlag nicht empfiehlt. In einem Teil der Proben ist Uroerythrin nur spurenweise vorhanden, so daß die Farbstofffraktion eine zu helle Beschaffenheit für die Photometrie hat. Das ist bei den farbstoffärmeren Tagesproben öfter als bei den Nachtportionen vorgekommen, im ganzen in der Altersgruppe I durchschnittlich bei jeder zweiten Bestimmung, unter den größeren Kindern in jeder vierten Probe. Die Uroerythrinkonzentration ist durchweg gering gefunden worden, bei den Kindern der Gruppe II und III beträgt die Tagesausscheidung 1,0 bis 0,3 mg und weniger, bei den kleinen Kindern der I. Gruppe liegt sie meistens unter 0,4 mg.

Über das Harnurobilin bei Gesunden finden sich in dem älteren Schrifttum allzu hohe Mengenangaben, die auf unzulänglicher Methodik beruhen. Die 24stündige Urobilinmenge im Erwachsenenharn ist nach neuen Bestimmungen mit durchschnittlich 1 bis 2 mg anzusetzen. Für die Physiologie des Kindesalters ist es erwünscht, die Verhältnisse des Harnurobilins mit gegenwärtiger Methodik zu verfolgen. Fragen der Leberfunktion und Blutmauserung sind von dieser Seite her zu beleuchten. Eine Urobilinurie bei pathologischen Zuständen läßt sich bei Kenntnis physiologischer Werte durch eine Mengenbestimmung zuverlässiger beurteilen als mit dem üblichen qualitativen Nachweis oder einer spektroskopischen Schätzung des Urobilins.

Daher ist bei den untersuchten Harnproben der Kinder verschiedenen Alters das Urobilin regelmäßig und mit besonderer Sorgfalt bestimmt worden. Im

Spiel- und Schulalter sind es wieder 3 Gruppen mit zusammen 45 Kindern gewesen. Die Urobilinmenge ist durchweg am Tag höher als nachts gefunden worden. Allgemein zeigt sich ein Ansteigen der 24stündigen Menge von den jungen zu den älteren Kindern. Die mittlere Menge beträgt bei den Angehörigen der Gruppe I im 3. bis 5. Lebensjahr 0,5 mg, im 6. bis 9. Lebensjahr 0,8 mg und bei den Kindern im 10. bis 12. Lebensjahr 1,1 mg, die damit schon die untere Grenze der Erwachsenenwerte erreichen. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Die kleinsten und größten Werte sind für die einzelne Altersgruppe und für die Nacht- und die vereinigten Tagesportionen des Harns aufgeführt, am Ende die vorkommenden größten Differenzen der 24stündigen Urobilinmenge und der Mittelwert von allen Kindern jeder Gruppe.

Tabelle 3. Urobilinausscheidung im Harn bei gesunden Kindern.

	Gruppe I 3.—5. Lebensjahr	Gruppe II 6.—9. Lebensjahr	Gruppe III 10.—12. Lebensjahr
Sammelharn 17—7 <sup>h</sup>	0,1—0,4 mg Mittel 0,2 mg	0,2—0,5 mg 0,3 mg	0,2—0,5 mg 0,4 mg
Sammelharn 7—17 <sup>h</sup>	0,1—0,6 mg Mittel 0,3 mg	0,3—1,1 mg 0,5 mg	0,5—1,2 mg 0,8 mg
Ausscheidung in 24 Stunden	0,2—1,0 mg Mittel 0,5 mg	0,5—1,3 mg 0,8 mg	0,8—1,6 mg 1,1 mg

Bei der Bestimmung des Urobilins, die man am reduzierten Farbstoff ausführt, wird auch das vorhandene Urobilinogen miterfaßt. Bei den physiologischen und klinischen Gesichtspunkten, unter denen man das Verhalten des Harnurobilins verfolgt, ist es nicht von Interesse, ob der Farbkörper zur Zeit der Untersuchung fertig oder als Chromogen vorliegt. Auch in frischem Harn findet sich Urobilin. Im allgemeinen geht beim Stehen des Harns an Licht und Luft mehr und mehr Urobilinogen in den Farbstoff über.

Die Bestimmungen der Harnfarbe beziehen sich durchweg auf möglichst frischen Harn. Beim Stehen treten Veränderungen der Harnfarbe ein. Daran ist besonders das Urochrom A beteiligt, wie sich spektrophotometrisch verfolgen läßt. Im ganzen dürften sich, wenn die Farbe von Harn beim Stehen verändert wird, sekundäre, besonders oxydative Umwandlungen der fertigen Harnfarbstoffe in wechselndem Ausmaß mit anderen Vorgängen verbinden, durch die neue Farbkörper aus ungefärbten Vorstufen entstehen. Die Analysierung dieser Verhältnisse, die einen Beitrag zur Chemie dieser Körper geben könnte, hat bei der Labilität und verschiedenen Natur der Stoffe mit großen Schwierigkeiten zu rechnen und scheidet bisher für gewöhnliche klinische Fragestellungen aus. Der blasse, durch den Gehalt an Farbstoffvorstufen ausgezeichnete Schrumpfnierenharn ist ein eindrucksvolles Beispiel für ein besonderes Verhalten. Noch weniger gehören in das Programm der vorliegenden Untersuchungen die Änderungen der Harnfarbe unter der Einwirkung eigentlicher chemischer Agenzien. Das Substrat dafür sind außer den normalen Harnfarbstoffen sonstige Endprodukte des Stoffwechsels, z. B. gepaarte Indoxyl- und Skatoxylverbindungen, Eiweißabbaukörper verschiedener Art, Chromogene des Uroroseins, des Diazo-

farbstoffs und der sog. Huminkörper u. a. Hierher würde auch die Urochromogenreaktion gehören. In neuerer Zeit hat *Sato* für klinische Zwecke neben der stufenphotometrischen Bestimmung der 3 Hauptharnfarbstoffe die des sog. Oxyurochroms nach Oxydation mit Chlorkalk in essigsaurer Lösung vorgeschlagen. Es kann sich dabei nicht um die Erfassung eines einheitlichen Körpers handeln. Die Oxyurochrombestimmung ist hier in großem Umfang beim Kind ausgeführt worden. Die dabei gemachten Erfahrungen sind bereits an anderer Stelle mitgeteilt<sup>1</sup>.

### 3. Die Farbstoffausscheidung beim Säugling.

In der Physiologie des Kindesalters grenzt sich die Säuglingszeit durch die besonderen Verhältnisse ab, welche die Entwicklung und das gesteigerte Wachstum dieser Altersperiode und die ihr eigene Ernährung mit sich bringen. Deshalb müssen die bisherigen Feststellungen über die Harnfarbe beim Kind noch für den Säugling ergänzt werden. Es ist in den obigen Ausführungen schon vorweggenommen worden, daß die Gesamtausscheidung der Harnfarbstoffe beim Säugling absolut kleiner als beim älteren Kind ist und der geringeren Körpermasse im 1. Lebensjahr entspricht. Der Säugling steht damit in der Harnfarbausscheidung am Anfang der Reihe, deren Ansteigen sich durch die weitere Kindheit verfolgen läßt. In dem Verhältnis der einzelnen normalen Harnfarbstoffe zueinander ergeben sich bei dem Säugling keine merklichen Abweichungen von der späteren Kindheit, wie aus den Mengenbestimmungen und der qualitativen Farbanalyse abzuleiten ist. Es sind demnach dem Säuglingsalter eigentümliche, der Physiologie dieser Altersstufe zuzuschreibende Einflüsse auf Bildung und Ausscheidung der normalen Harnfarbkörper nicht erkennbar. Nur eine bemerkenswerte, auf alimentären Einfluß zurückgehende Abänderung der Harnfarbe bei Säuglingen wird später zu erörtern sein. Das Neugeborene weist eigene Verhältnisse auf, die für sich besprochen werden.

Der Harn des Säuglings hat im allgemeinen eine mäßige Farbe, die vielfach deutlich gelb ist, andere Proben sind hell ohne eigentlichen Farbeindruck. Die genaue Festlegung des Farbgehaltes, den der Säuglingsharn besitzt, ist wieder durch die photometrische Ermittlung des Farbwerts möglich und dadurch in objektiver Weise in Vergleich zum älteren Kind und zum Erwachsenen zu bringen. Der Farbwert hat bei den Säuglingen durchweg nur eine mäßige Streubreite erkennen lassen, sie erstreckt sich von 0,1 bis 0,7. Dies steht anscheinend im Zusammenhang mit den gleichmäßigen Verhältnissen in der Ernährung und Lebensweise dieser Altersstufe. Bei jüngeren und älteren Säuglingen sind die Harnfarbwerte nicht wesentlich verschieden, es ist daher zulässig, einen Mittelwert aus den 90 bei Säuglingen angestellten Proben zu bilden, er beträgt 0,3. Dies ist auch der bei den Tagesharnproben der Klein- und Schulkinder ermittelte Durchschnittswert, während sich die Nachtharne der älteren Kinder als farbstoffreicher erwiesen hatten. Bei den Säuglingen sind Unterschiede im Farbgehalt der Nacht- und Tagesharnproben nur in geringem Grad gefunden worden, so daß es sich nicht verlohnt, diese Befunde genauer wiederzugeben. Gleiches gilt vom spezifischen Gewicht der Tag- und Nachtharne.

<sup>1</sup> Arch. Kinderheilk. 129, 180 (1943).

Auch in den Harnmengen von Tag und Nacht sind nur geringe Unterschiede angetroffen worden, im allgemeinen sind die Mengen während der Tagesstunden von 6—18 Uhr nur unwesentlich größer als während der übrigen die Nacht umfassenden Stunden. Aus diesen Befunden ergibt sich für den Säugling die Schlußfolgerung, daß die Produktion der Harnfarbstoffe tags und nachts ziemlich gleich groß ist, ein Ergebnis, das auch aus den zum Teil andersartigen Befunden beim Klein- und Schulkind erhalten worden war. Daß sich beim Säugling tageszeitliche Unterschiede der Harnmenge und ein nächtliches Ansteigen der Farbwerte so wenig ausprägen, ist offenbar durch die zeitlich hingezogene, von Nacht zu Nacht reichende und im ganzen verhältnismäßig flüssigkeitsreiche Ernährungsweise auf dieser Altersstufe bestimmt.

Die Ernährung des Säuglings, und zwar des hier aus äußeren Gründen für die Untersuchungen herangezogenen künstlich ernährten wie auch des Brustkindes, ändert sich mit dem 4. und 5. Lebensmonat durch die Hinzunahme von Gemüse- und Breikost, nachher durch den Übergang von 5 auf 4 Mahlzeiten unter weiterem Zurücktretenden des flüssigen und Milchanteils, so daß es nahe liegt, die Untersuchungsbefunde noch getrennt nach 3 Säuglingsgruppen aufzuführen. Die erste Gruppe umfaßt die Säuglinge mit Flaschennahrung (Halbmilch) im 2. bis 4. Lebensmonat, die zweite die Säuglinge mit 3 Flaschen, vorwiegend Zweidrittelmilch, Milch- oder Zwiebackbrei und Gemüsebrei, besonders in der Zeit des Übergangs auf Gemüsebeikost, wobei es sich meistens um Karotten und frischen Weißkohl gehandelt hat. Die letzte Gruppe ist die der älteren Säuglinge mit 4 Mahlzeiten und gemischter Kost aus Vollmilch, einem Milch- und einem Zwiebackobstbrei und einer Gemüsemahlzeit mit Fleischbrühe und Kartoffeln. Für die qualitative Farbanalyse des Harns (s. Kap. 5) hat sich diese Aufteilung der Harnbefunde als wertvoll erwiesen. Die Farbwerte in den einzelnen Gruppen sind ziemlich gleich, die Streuung der Werte ist in der 1. Gruppe am geringsten, wohl im Zusammenhang mit der gleichmäßigen Flaschennahrung dieser Säuglinge. Der mittlere Harnfarbwert beträgt in allen 3 Gruppen 0,3. Die mittlere Harnmenge in 24 Stunden, die sich nach dem früher Gesagten etwa zu gleichen Teilen auf Tag und Nacht verteilt, ist bei den jüngeren und älteren Säuglingen fast gleich, etwa 350 ccm. So haben alle Säuglinge fast dasselbe mittlere Farbstoffprodukt  $F \cdot M$  von 1,0. Nur die mittlere Harndichte nimmt vom jüngeren zum älteren Säugling stetig zu, von 1010 in der 1. Gruppe über 1013 in der 2. Gruppe auf 1016 in der letzten Gruppe. Diese Unterschiede der Harndichte haben zur Folge, daß der reduzierte Farbwert bei den jüngeren Säuglingen höher liegt als bei den älteren, er beträgt in der 1. Gruppe im Mittel 0,6, in den beiden andern Gruppen im Mittel 0,4. Errechnet man den Durchschnitt aus 87 Bestimmungen bei Säuglingen aller 3 Gruppen, so ergibt sich ein reduzierter Farbwert von 0,5.

Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tab. 4 enthalten.

Für das Urochrom ist durch das regelmäßig bei allen Proben angewandte Verfahren von *Sato* die gleiche Orientierung wie beim älteren Kind gewonnen worden, danach ist der Anteil des Urochroms an der Harnfarbe des Säuglings ebenfalls weit vorwiegend, während die übrigen Harnfarbstoffe zurücktreteten. Das Uroerythrin wird vom Säugling in der durchschnittlichen Tagesmenge von 0,1 bis 0,2 mg ausgeschieden, die Einzelwerte haben eine geringe Streuung ge-

Tabelle 4. Farbwert, reduzierter Farbwert und Farbstoffprodukt bei Säuglingen.

	1. Gruppe Halbmilchnahrung	2. Gruppe Übergang auf Gemüsebrei	3. Gruppe Vollmilch und Brei- kost, 4 Mahlzeiten
<i>F</i> . . . . .	0,2—0,5 Mittel 0,3	0,1—0,7 0,3	0,1—0,7 0,3
<i>F</i> <sub>0</sub> . . . . .	0,3—1,0 Mittel 0,6	0,2—0,9 0,4	0,2—1,0 0,4
<i>F</i> · <i>M</i> . . . . .	0,8—1,1 Mittel 1,0	0,6—1,3 0,9	0,8—1,2 1,0
Mittlere Harn- menge . . . . .	335 ccm	340 ccm	355 ccm
Mittlere Harn- dichte . . . . .	1010	1013	1016

zeigt. Die Urobilinausscheidung mit dem Harn hat bei den jüngeren Säuglingen am Tag durchschnittlich etwa 0,1 mg betragen, bei den älteren Säuglingen 0,1 bis 0,2 mg, wobei dem Ende der Säuglingszeit die höheren Werte nahe an 0,2 mg zukommen. Unterschiede zwischen Tag und Nacht prägen sich dabei nicht aus.

#### 4. Besonderheiten beim Neugeborenen.

Die Neugeborenenzeit erfährt durch die Umstellung des jungen Organismus auf die extrauterine Lebensweise tiefgreifende Einflüsse auf dem Gebiet des Stoffwechsels. Das langsame Einsetzen der Ernährung über den Darm, der Untergang von Blutzellen durch die Anpassung an die Verhältnisse der Lungenatmung und die allgemeine Steigerung der Stoffwechselfvorgänge sind physiologische Besonderheiten des Neugeborenen. Äußere Zeichen dafür sind die Gewichtsabnahme und Gelbsucht, das transitorische Fieber, die physiologische Albuminurie und der Harnsäureinfarkt der Niere. Für die Verhältnisse des Harns beim Neugeborenen sind durch Untersuchungen begründete Erkenntnisse in gewissem Umfang vorhanden. Gewöhnlich wird während oder alsbald nach der Geburt Harn in einer Portion entleert, die als Fetalharn zu bezeichnen ist. Er ist wenig gefärbt, das spezifische Gewicht liegt in der Regel unter 1010, die Menge beträgt durchschnittlich weniger als 10 ccm, kann aber auch das Vielfache ausmachen. An den beiden ersten Lebenstagen wird dann weniger Harn entleert, öfter während 24 Stunden gar nichts, und erst mit zunehmender Nahrungsaufnahme in den folgenden Tagen wird auch die Harnausscheidung größer. Ältere Feststellungen besagen, daß vom Ende der 1. Lebenswoche an die Harnmenge etwa zwei Drittel der Nahrungszufuhr beträgt. Die relative, auf das Körpergewicht bezogene Harnmenge pflegt zu dieser Zeit, wie auch weiterhin im Säuglingsalter, erheblich höher als beim älteren Kind und beim Erwachsenen zu liegen. Die Ausscheidung fester Stoffe durch den Harn nimmt von der Geburt an täglich zu, das gilt insbesondere für Harnstoff, Harnsäure und Ammoniakverbindungen. In den ersten Tagen zeigt das Sediment gewöhnlich Epithelzellen der Harnwege und einige Blutzellen. Während der sog. Infarktperiode, in der reichlich Harnsäure und Urate in die abführenden Harnkanälchen der Niere ausgeschieden und alsbald teilweise fortgespült werden, treten im Sediment verschiedenartige, mit körnigem Urat besetzte Zylinder und amorphe Urate auf. Die Zellelemente und Uratkugeln des Sediments können durch Gallepigment gefärbt erscheinen. Bei ausgeprägtem Ikterus des Neugeborenen kommt Gallenfarbstoff in Schollen und Körnern von goldgelber Farbe zur Beobachtung.

Es muß bei den besonderen Verhältnissen der Neugeborenenzeit auch die Frage nach den Farbstoffen des Harns gestellt werden. Es ist bekannt, daß bei den verhältnismäßig geringen Harnmengen der 1. Lebenswoche die Harnfarbe dunkler als später beim Säugling ist, ohne daß darin Regelmäßigkeit an den einzelnen Tagen besteht. Während über die eigentlichen Harnfarbstoffe bei dem Neugeborenen im einzelnen keine Mitteilungen vorliegen, sind im Zusammenhang mit der Gelbsucht Untersuchungen über den Gallenfarbstoff

und seine Abkömmlinge angestellt worden. Das erwähnte Vorkommen ungelösten Bilirubins im Harnsediment ist schon in älterer Zeit beschrieben worden (*masses jaunes*). Ein Lösungsvermögen für Gallenfarbstoff soll Neugeborenenharn aus Mangel an geeignetem Salz kaum besitzen. Bei verfeinertem Verfahren sind auch kleine Mengen gelösten Bilirubins dem Nachweis zugänglich gewesen. Die gewöhnliche *Gmelinsche* Probe fällt negativ aus. Urobilin und Urobilinogen sind im Harn, der zur Zeit der Geburt entleert wird und als Fetalharn zu gelten hat, nur vereinzelt aufgefunden worden. Zur Erklärung wird auf das Fehlen von Fäulnisvorgängen im fetalen Darm hingewiesen. Daß aber von der Geburt an mit der Keimbeseidlung des Darms auch schnell Fäulnisprozesse einsetzen, hat man u. a. durch die Verfolgung der Indicanausscheidung beim Neugeborenen erhärtet. Somit ist, vom Fetalharn abgesehen, auch beim Neugeborenen mit der Ausscheidung reduzierten Gallenfarbstoffes durch den Harn zu rechnen.

Eine systematische Untersuchung der Produktion von Harnfarbstoffen in der Neugeborenenzeit steht noch aus, ist aber als Ergänzung der Physiologie dieser Altersperiode zu wünschen. Wenn der Harnsäureausscheidung viel Aufmerksamkeit geschenkt und ihre Ursache im Untergang von Leukocyten gesucht worden ist, so ist aus dem gesteigerten Zerfall von Blutzellen überhaupt und der Ausbildung eines Ikterus die Erwartung abzuleiten, daß mit dem erhöhten Umsatz von Blut- und Gallenfarbstoff auch die Harnfarbproduktion eine vorübergehende, an diese Lebensstufe gebundene Ausprägung erfährt, über die nähere und zahlenmäßige Ermittlungen weitere physiologische Einsichten versprechen. Die breitere Erforschung der Harnfarbstoffausscheidung beim Neugeborenen, besonders in der 1. Lebenswoche, ist eine eigene umfangreiche Aufgabe, die in den Rahmen dieser das ganze Kindesalter betreffenden Untersuchungen nicht vollständig aufgenommen werden konnte. Die hier verwendeten Methoden mit Betonung der Harnfarbkurve sind auch beim Neugeborenen brauchbar. Einige Gesichtspunkte verdienen für die Durchführung erwähnt zu werden. Während der Infarktperiode können einzelne Harnproben infolge Trübungen durch kolloid gelöste Urate für photometrische Untersuchungen ungeeignet sein. Zuweilen tritt bei kurzem Stehen noch eine Klärung ein. Farbstoffextraktionen gelingen auch bei trüben Harnen. Mit dem Verfahren nach *Sato* ist bei dunklen Harnen die saubere Trennung oft erst zu erreichen, wenn man größere Mengen der Lösungsmittel wählt. Für die Erkennung von Umfang und Art der Harnfarbausscheidung beim Neugeborenen ist eine fortlaufende quantitative Gewinnung des Harns mindestens während der 1. Lebenswoche erforderlich, Menge und Dichte des Harns können von Tag zu Tag erheblich wechseln. Dabei ist auch das Sediment während der Infarktperiode und des Ikterus zur Untersuchung heranzuziehen.

Über die Ergebnisse und Beobachtungen an den Neugeborenen ist folgendes zu berichten: Die untersuchten Neugeborenen sind überwiegend an der Brust der Mutter ernährt worden. Über die kolostrale Periode hinweg kommt dabei dem Kind erst um die Mitte der 1. Woche eine stärker zunehmende Flüssigkeitszufuhr zugute, was für die Menge und Dichte des ausgeschiedenen Harns bzw. die Konzentration der festen Harnbestandteile von Bedeutung ist. Nur bei einigen Kindern ist schon während der Untersuchungszeit eine Ergänzung durch künstliche Nahrung (Halbmilch) in geringem Umfang erfolgt. Die Dichte der Harnproben vom 1. bis 9. Lebenstag hat meistens 1005 bis 1008 betragen (bei 32 von 42 Proben). Als niedrigster Wert ist 1003 bei einer in 12 Stunden des 4. Tages gesammelten Harnmenge von 70 ccm anzuführen, die das Einsetzen stärkerer Diuresis anzeigte. Mehrere der Werte liegen oberhalb des genannten Bereichs bei 1010 und darüber, z. B. zeigt ein Brustkind am 4. Tag 1014, ein anderes am 3. Tag unter gleichzeitigem Auftreten von Uratsediment und Durstfieber 1018. Die meisten der untersuchten Proben haben eine deutliche Färbung von mehr oder weniger gelber, in einigen Fällen auch brauner Beschaffenheit gehabt. Die Farbwerte sind fast durchweg höher als in der eigentlichen Säuglingszeit und bei älteren Kindern, wie sie oben unter den üblichen Lebensbedingungen ermittelt sind. Hohe Einzelwerte von 3,4, 4,1 und 4,7 sind bei Proben

vom 1. und 2. Lebenstag vorgekommen. Bei Erwachsenen gilt 3,5 als oberer normaler Grenzwert von  $F$ , bei den zahlreichen hier durchgeführten Bestimmungen im Kindesalter ist aber ein so hoher Wert sonst niemals angetroffen worden. Die Farbkonzentration des Neugeborenenharns ist demnach in vielen Proben hoch. Vom 4. Lebenstag an werden dann wieder vorwiegend niedrigere Farbwerte bis zu 1,0 beobachtet. Die Berechnung eines Mittelwertes aus allen Neugeborenenbestimmungen ist aus diesem Grund nicht am Platz. Bei der Beurteilung der Befunde ist immer auf das Alter des Kindes und die Menge und Dichte des Harns Rücksicht zu nehmen, es handelt sich bei den vorliegenden Bestimmungen fast immer um Sammelharn aus 12 Nachtstunden. Stickstoffhaltige organische Stoffe und Salze sind in den Harnproben zur Zeit geringer Diurese noch verhältnismäßig wenig in gelöster Form vorhanden, zu einem andern Teil als harnsaurer Sediment, das auf die Dichte des Harns keinen Einfluß hat und noch einen ungelösten Anteil von Harnfarbstoff zu enthalten pflegt. Das spezifische Gewicht dieser Harnproben erreicht deshalb zwar nur eine geringe oder mittlere Höhe, die Farbkonzentration ist aber erheblich, und es besteht nicht die sonst in der Harnphysiologie in gewissem Grad erkennbare Übereinstimmung im Gehalt an Farbstoffen und sonstigen gelösten Körpern. Unter diesen Umständen übertreffen auch die reduzierten Farbwerte die sonst für das Kind ermittelten Werte. Sogar über den oberen Grenzwert von  $F_0$  beim Erwachsenen, der mit 2,0 angegeben wird, gehen die Werte des Neugeborenen fast sämtlich hinaus. Die in 25 Bestimmungen an den Neugeborenen erhaltenen Werte von  $F_0$  liegen im Bereich von 1,6 bis 5,6, nur zwei der Werte sind kleiner als 2,0, im Mittel beträgt  $F_0$  3,5, ein Durchschnitt, auf dessen Berechnung bei der geringeren Streuung von  $F_0$  im Gegensatz zum einfachen Farbwert nicht verzichtet werden soll. Dank der mäßigen Harndichte sind demnach die Erhöhungen des reduzierten Farbwertes bei dem Neugeborenen noch ausgeprägter als die des einfachen Farbwertes. Wir müssen diesen Befund mit dem vergleichen, der bei Erwachsenen im Hungerzustand und bei manchen Oligurien mit abnorm geringer Ausscheidung fester Stoffe als seltenes Vorkommnis beschrieben wird, wobei so gut wie niemals  $F_0$ -Werte über 3,0 vorkommen sollen (*Heilmeyer*).

Aus den Untersuchungsprotokollen ist die folgende Tab. 5 zusammengestellt worden, die unter Anführung von Lebenstag und Geburtsgewicht des Kindes, Menge und Dichte des Harns (12stündigen Sammelharns) die einfachen und reduzierten Farbwerte enthält. Nach Möglichkeit sind die Bestimmungen beim gleichen Kind mehrfach an verschiedenen Tagen vorgenommen worden. Sämtliche Kinder sind spontan geboren.

Die wiedergegebenen Befunde beim Neugeborenen kommen dadurch zustande, daß die Diurese tagelang gering ist und unter den im Harn gelösten Bestandteilen gerade die Farbstoffe in erheblicher Menge vertreten sind. Die von Geburt an erkennbare reiche Produktion der Harnfarbstoffe ist eine bemerkenswerte Erscheinung der Physiologie des Neugeborenen und ein Hinweis auf die endogene Entstehung dieser Körper. Die Bildung der Harnfarbstoffe in der beim Neugeborenen vorliegenden Art ist als Teil der ihm eigenen Stoffwechsellage zu verstehen, und ihre Quelle haben wir in erster Linie in dem erhöhten Umsatz von Blut- und Gallenfarbstoff zu suchen. Bei einer mengenmäßig geringen Diurese fallen die Farbwerte hoch aus. Wie maßgebend der

Tabelle 5. Übersicht über Farbwerte bei Neugeborenen.

Kind	Lebenstag	Geburts- gewicht kg	Menge des Harns ccm	Dichte des Harns	$F$	$F_0$	Nahrung	Ikterus
Kr.	1. Tag,	3,90	10		4,1		Brust	fehlt
	5. „		35	1006	0,8	2,6		
	6. „		40	1005	0,4	1,6		
	9. „		60	1006	0,6	2,1		
Fr.	2. Tag,	3,25	10		2,7		Brust	gering
	5. „		40	1007	1,4	3,9		
	6. „		35	1005	0,5	2,1		
Mü.	1. Tag,	3,08	10	1010	2,3	4,6	Zwimilch	gering
	2. „		30	1006	1,6	5,2		
Pa.	1. Tag,	4,30	40	1013	2,7	4,2	Zwimilch	gering
	2. „		5		3,4			
Ko.	2. Tag,	3,06	33	1011	1,9	3,5	Brust	gering
	3. „		7		3,6			
Kl.	4. Tag,	3,20	40	1006	1,7	5,6	Brust	gering
	6. „		20	1005	0,9	3,7		
Ja.	4. Tag,	2,91	70	1003	0,5	3,3	Brust	fehlt
	5. „		65	1005	0,8	3,0		
Fri.	5. Tag,	2,44	55	1005	0,6	2,4	Zwimilch	gering
	6. „		30	1006	1,3	4,4		
Lü.	1. Tag,	3,46	40	1005	1,2	4,8	Brust	gering
Ha.	2. „	3,25	25	1005	0,9	3,7	Brust	fehlt
Da.	3. „	3,10	33	1006	1,0	3,3	Brust	gering
Ri.	6. „	3,95	25	1008	1,9	4,8	Zwimilch	gering
Sch.	7. „	3,55	40	1005	0,9	3,5	Brust	fehlt

Einfluß der Harnkonzentration auf das Zustandekommen der hohen Farbwerte im Neugeborenenharn ist, läßt sich beim Einsetzen stärkerer Diurese und Abklingen der Infarktperiode erkennen, es geht aus Befunden der Tab. 5 hervor und kann noch durch die beiden folgenden Beispiele gezeigt werden. Bei den in der Tab. 6 aufgeführten Kindern gibt der ausgeprägte Ikterus den Hinweis auf erhöhten Blutumsatz, aber zu der Zeit, wo die Gelbsucht sich an der Haut voll ausbildet und deutlich bestehen bleibt, bringt die inzwischen besser gewordene Diurese die Farbwerte so weit zurück, daß  $F$  unter 1 und  $F_0$  nur um 2 bis 3 liegt, das spezifische Gewicht ist dabei ebenfalls niedrig.

Tabelle 6. Farbwerte bei ausgeprägtem Ikterus neonatorum.

Kind	Lebenstag	Geburts- gewicht kg	Menge des Harns ccm	Dichte des Harns	$F$	$F_0$	Nahrung	Ikterus
Vi.	2. Tag,	3,90	10	•	4,7		Brust	stark am 3./4. Tag
	3. „		42	1004	0,6	2,8		
	4. „		7		2,5			
Sch.	5. Tag,	3,85	23	1006	0,7	2,4	Zwimilch	stark vom 5./8. Tag
	7. „		33	1008	0,9	2,3		
	8. „		50	1005	0,4	1,8		

Die Bestimmung des Farbstoffproduktes verspricht weitere Einsichten, wenn sie bei einer genügenden Anzahl von Kindern durch die ganze Neugeborenenzeit ausgeführt wird, wozu eine von Tag zu Tag fortlaufende quantitative Sammlung und Untersuchung des Harns gehört. Die vorliegenden Beobachtungen zeigen, daß das Produkt in den allerersten Tagen größer als etwa vom 5. Tag an ist und den Wert bei älteren Säuglingen deutlich übertreffen kann.

Bei der getrennten Bestimmung der einzelnen Farbstoffe ist wieder der vorherrschende Anteil des Urochroms auch im Neugeborenenharn gefunden worden. Das wird später auch durch die Harnfarbkurve erwiesen. Die Uroerythrinausscheidung hält sich durchweg in der Größenordnung wie bei älteren Säuglingen. Das Urobilin ist niemals vermißt worden, die Menge ist aber gering und beträgt, auf den Tag berechnet, fast immer deutlich weniger als 0,1 mg.

### 5. Die Harnfarbkurve.

In der Einleitung ist die Farbkurve des Harns besprochen und mit ihren bekannten, im wesentlichen am Erwachsenen festgestellten Eigenschaften erörtert worden. Für die Messung der Lichtabsorption, deren Werte der Aufstellung der Farbkurve zugrunde liegen, eignet sich ein großes Spektralphotometer, wie die Konstruktion von *König* und *Martens*, das die Zerlegung des sichtbaren Spektrums in kleine Abschnitte mit einer Distanz von 5 oder 10 m $\mu$  gestattet. Durch sie erhält man zahlreiche, dicht beieinander liegende Meßwerte, mit denen die Form der Farbkurve genau festzulegen ist. Aber auch mit dem *Pulfrich*-Photometer, das statt eines monochromatisierten Lichtes eine beschränkte Anzahl Farbfilter mit einer größeren spektralen Breite verwendet, können die Harnfarbkurven gut studiert werden. Es ist bei den hier durchgeführten Untersuchungen gerade das Bestreben leitend gewesen, in möglichst großem Umfang das *Pulfrich*-Photometer heranzuziehen. Für Farblösungen mit umschriebenen Absorptionsmaxima oder -minima ist die Überlegenheit eines großen Spektralphotometers einleuchtend. Daß bei der Farbkurve des Harns eine Ausbiegung bei 550 m $\mu$  durch Uroerythrin und ein Knick bei 490 m $\mu$  durch Urobilin sich ausprägen können, ist in der Einleitung bereits gesagt worden. Solche Besonderheiten gewisser Harnproben mit dem Apparat *König-Martens* möglichst genau festzulegen hätte dann Wert, wenn sich dadurch die Konzentration dieser Farbstoffe ermitteln ließe. Vorschläge in dieser Richtung sind gemacht worden, doch lassen eigene Erfahrungen bei solchem Vorgehen nur Schätzungen erwarten, welche nicht die Bestimmung des Uroerythrins und Urobilins nach den hier angewendeten Abtrennungsmethoden ersetzen können. Für die allgemeinere Orientierung über die in einer Harnprobe vorliegende Mischung der Farbstoffe gibt die mit dem Stufenphotometer ermittelte Farbkurve eine brauchbare Grundlage. Das Photometer erscheint besonders geeignet für die Gewinnung der gleichmäßig verlaufenden Absorptionskurve des Urochroms, wie es im Harn angetroffen wird. Für die Anwesenheit von Uroerythrin und Urobilin sind die mit den Farbfiltern S 55 und 50 ermittelten Extinktionen des Harns maßgebend. Bei einem entsprechenden Gehalt an diesen Farbstoffen sind Abweichungen der Harnfarbkurve an diesen Stellen auch bei Benutzung des Stufenphotometers zu erkennen, wie spätere Beispiele zeigen.

Die Kurvenform des Harns läßt sich, wie früher ausgeführt, auch ohne vollständiges Messen und Auszeichnen der Kurve durch die Berechnung einiger Extinktionsverhältnisse beurteilen. Für Harn sind die Quotienten  $Q_1$  und  $Q_2$ , die aus den Extinktionen mit den Farbfiltern S 61 (statt L 1), L 2 und S 47 des Stufenphotometers zu erhalten sind, aufgeführt worden (S. 957). Später hat *Heilmeyer* bei seinen Bemühungen um eine rechnerische Farbanalyse des Harns auf die mit dem Photometer von König-Martens gemessenen Extinktionen bei 580, 550 und 490  $m\mu$  Wert gelegt<sup>1</sup>. Dem Urochrom und dem Harn, der uroerythrin- und urobilinfrei ist, kommen die von diesem Autor ermittelten, in der Einleitung wiedergegebenen Quotienten dieser 3 Extinktionen zu, ihre Streuung ist gering, obwohl das Urochrom chemisch kein einheitlicher Farbkörper zu sein scheint. Wenn das Urochrom von nennenswerten Mengen der beiden andern Farbstoffe Uroerythrin und Urobilin begleitet ist, so ist eine Änderung gerade bei diesen Extinktionsverhältnissen die Folge. *Es ist nun für die hier aufgenommenen Untersuchungen am Kind die Überlegung maßgebend gewesen, daß es von Wert sein muß, die an den umschriebenen Stellen des Spektrums meßbaren Extinktionen und ihre Verhältnisse nicht für das Urochrom allein zu studieren, sondern für den nativen Harn als solchen*, wie das auch bei den Quotienten  $Q_1$  und  $Q_2$  geschieht. Dabei wird die Streuung der Werte etwas größer sein müssen, weil sich auch der übliche Gehalt des Harns an Uroerythrin und Urobilin in den Werten ausdrückt. Aber gerade hinsichtlich der Konzentration des Harns an diesen Farbstoffen haben die in den vorhergehenden Kapiteln mitgeteilten Untersuchungen für die gewöhnlichen Lebensbedingungen gesunder Kinder ziemlich gleichmäßige Verhältnisse ergeben. Abweichendes Verhalten, das noch dem physiologischen Bereich angehört, wie z. B. eine vermehrte Uroerythrinausscheidung nach starker Muskeltätigkeit, ferner eine eigentliche pathologische Vermehrung von Uroerythrin und Urobilin und die Gegenwart fremder Farbstoffe (Blut- und Gallenfarbstoffe, Porphyrine, aus Arzneimitteln stammende Farbkörper u. a.) werden sich durch Änderungen der Extinktionsverhältnisse erkennen lassen. Auch bei der Ermittlung dieser Quotienten wird das Stufenphotometer benutzt. Während *Heilmeyer* bei der spektrophotometrischen Bestimmung die 3 Wellenlängen 580, 550 und 490  $m\mu$  gewählt hat, werden hier analog beim *Pulfrich*-Photometer die 3 Farbfilter S 59, 55 und 50 verwendet und die Quotienten mit  $q_1$  und  $q_2$  bezeichnet. Bei allen diesen Harnproben werden daneben auch die Quotienten  $Q_1$  und  $Q_2$  (s. oben) bestimmt, damit eine möglichst breite Grundlage für die Beurteilung der Harnfarbe gewonnen wird. Gerade für  $Q_1$  und  $Q_2$  sind im Schrifttum (bei etwas anderer Bezeichnung) die Varianten pathologischer Zusammensetzung der Harnfarbe mitgeteilt.

Bei der Heranziehung des Stufenphotometers für die Harnfarbuntersuchungen ist es zunächst angezeigt, zur näheren Kennzeichnung der S-Filter dieses Apparates eine Übersicht der Filterschwerpunkte zu geben:

<sup>1</sup> Auch mit dem Pulfrich-Photometer sind hier monochromatische Messungen ausgeführt und verglichen worden. Zur Belichtung diente die (neuerdings von Zeiss beziehbare) Quecksilberbirne H.Q.E. Die Spektrallinien 577/579, 546 und 492  $m\mu$  entsprechen gerade den für die Harnfarbstoffe interessierenden Punkten des Spektrums. Aus den Extinktionswerten lassen sich Verhältniszahlen analog den Quotienten  $q_1$  und  $q_2$  berechnen.

S-Filter . . . . .	66	61	59	57	55	53	50	47	45
Filterschwerpunkt in $m\mu$ .	666	619	588	572	550	530	494	463	450

Im folgenden sei ein Beispiel der Harnphotometrie gegeben. Es handelt sich bei dieser Probe um einen normalen, hochgestellten und farbstoffreichen, jedoch von Uroerythrin und Urobilin fast freien Harn mit goldgelber Farbe und einer Dichte von 1029. Die weiteren Daten sind:  $F$  1,5,  $F_0$  1,0,  $Q_1$  2,7  $Q_2$  3,9,  $q_1$  1,68,  $q_2$  2,74. In der Farbkurve (Abb. 1) ist der zum kurzwelligen Ende des Spektrums ansteigende, von  $570 m\mu$  an gestreckte Verlauf für Urochrom charakteristisch. Nach einer Ausschüttelung desselben Harns gemäß dem Verfahren von Sato, wobei praktisch der gesamte Farbstoff des Harns in die wässrige Phase überging, ist nochmals die gleiche Kurve gewonnen worden (Abb. 1 unten), sie liegt wegen der gegenüber dem ursprünglichen Harn eingetretenen 4fachen Verdünnung tiefer, hat aber nahezu die gleiche Form wie die obere Kurve des nativen Harns. Die Extinktionsverhältnisse sind:  $q_1$  1,68,  $q_2$  2,58, d. h. fast ebenso wie für den Harn selbst.

Diese Urochromkurve soll ferner dem Vergleich der Meßwerte des Stufenphotometers und des Spektralphotometers von König und Martens dienen. Von 580 bis  $470 m\mu$  sind im Abstand von je  $10 m\mu$  die Extinktionen der Urochromlösung auch mit dem letzteren Apparat ermittelt worden, die zugehörigen Punkte sind längs der mit dem Pulfrich-Photometer erhaltenen Kurve mit + eingezeichnet und lassen die übereinstimmenden Ergebnisse der beiden Meßinstrumente erkennen. Dank den Absorptionseigenschaften des Urochroms hat sich weitgehende Übereinstimmung der Meßwerte auch bei sonstigen Prüfungen ergeben, wodurch die Benutzung des Stufenphotometers für die Harnfarbuntersuchungen gerechtfertigt wird.

Für die Ermittlung der Extinktionsverhältnisse, die sonst auf die Wellenlängen 580, 550 und  $490 m\mu$  bezogen sind, dienen beim Stufenphotometer Farbfilter, deren wirksame Schwerpunkte auf 588, 550 und  $494 m\mu$  liegen. Dadurch müssen die Quotienten mit diesem Instrument anders ausfallen.  $q_1$  etwas größer und  $q_2$  etwas kleiner als die analogen Quotienten für 580, 550 und  $490 m\mu$ , die für die Urochromlösung im Fall dieses Beispiels 1,53 bzw. 2,78 sind.

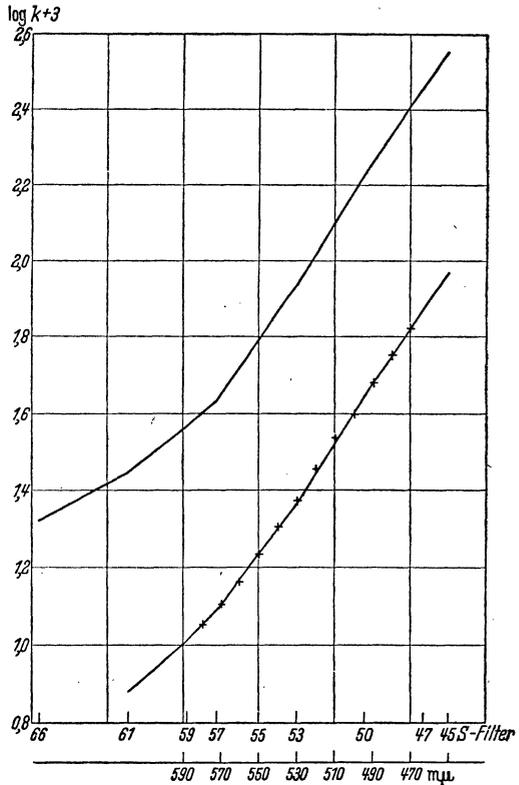


Abb. 1. Beispiel einer typischen Harnfarbkurve (oben) und Urochromkurve (unten), aufgenommen mit dem Stufenphotometer. Zum Vergleich Meßwerte des Spektralphotometers König-Martens mit + eingezeichnet.

Nach diesen Ausführungen werden die an den Kindern der einzelnen Altersstufen gewonnenen Harnfarbkurven wiedergegeben. In der Abb. 2 sind von 3 Kindern der 3. Altersgruppe Farbkurven dargestellt, 20 und 21 K, 22 und 23 K, 24 und 25 K stammen von je einem 9jährigen Knaben. Alle Harnproben haben einen reduzierten Farbwert von 0,5 bis 0,6 und liegen deshalb etwa in gleicher Höhe. Die Kurven lassen durchweg die Grundform erkennen, welche durch Urochrom bestimmt wird. Die vom gleichen Kind nachts und tags erhaltenen Kurven 22 und 23 K haben denselben Verlauf. Ebenso sind 24 und

25 K ähnlich, 25 K wird im kurzwelligen Teil des Spektrums steiler und überschneidet die Kurve 24 K, die auch einen geringeren Knick bei  $490\text{ m}\mu$  aufweist. Die dem 3. Kind zugehörigen, unter sich ähnlichen Kurven 20 und 21 K steigen schon vom mittleren Teil des Spektrums her steiler an. Eine Ausbiegung bei  $490\text{ m}\mu$ , die als Urobilinknick zu bezeichnen ist, zeigen in verschiedener Ausprägung alle 6 Kurven, die Urobilinkonzentrationen dieser Harnproben liegen zwischen  $0,1$  und  $0,25\text{ mg}\%$ . Dagegen ist eine Ausbiegung bei  $550\text{ m}\mu$ , die auf Uroerythrin hinweist, weniger deutlich, das Kind mit den Kurven 20 und 21 K zeigt sie in beiden Fällen.

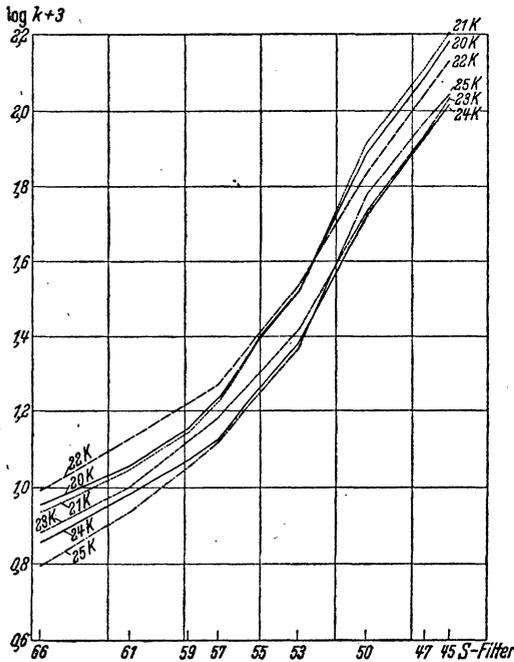


Abb. 2. Harnfarbkurven älterer Schulkinder.

Für die 6 Harnfarbkurven, welche als Beispiele der Verhältnisse des späteren Schulalters gelten können, werden hier noch die Extinktionsverhältnisse vollständig aufgeführt:

	20 K	21 K	22 K	23 K	24 K	25 K
$Q_1$	2,8	2,8	2,4	2,4	2,3	2,5
$Q_2$	3,9	4,2	3,5	3,6	3,8	4,4
$q_1$	1,75	1,79	1,55	1,53	1,56	1,56
$q_2$	3,10	3,28	2,63	2,67	2,88	3,37

Bei der in Abb. 3 gegebenen Übersicht weiterer Kurven, die von jüngeren Kindern stammen, sind analoge Verhältnisse wiederzufinden. Der Charakter der Kurven ist der schon besprochene. Als fast reine Urochromkurven sind 15, 17 und 19 K anzusprechen, sämtlich von Harnproben aus der 2. Tageshälfte. Andere Kurven zeigen eine mäßige Uroerythrinausbiegung, einige einen deutlichen Urobilinknick. Es ist von Interesse, mehrere

Harnproben von demselben Kind miteinander zu vergleichen, dabei auch die Herkunft von Nacht und Tag zu berücksichtigen. Die Kurven 1, 4 und 16 K stammen von Nachtharnen und liegen zufolge ihrer größeren Farbkonzentration höher als die am jeweils folgenden Tag erhaltenen Kurven, die in derselben Reihenfolge der gleichen 3 Kinder mit 3, 5 und 17 K bezeichnet sind. Eine Übersicht der Quotienten ist beigelegt.

In den Farbkurven läßt sich bereits eine große Ähnlichkeit der Gesamtform erkennen. Die Quotienten begründen auch dieses Urteil. Dafür sollen nun noch aus allen Untersuchungen ziffernmäßige Belege gegeben werden. An 90 Harnproben bei Kindern von 2 bis 11 Jahren sind die Quotienten  $Q_1$  und  $Q_2$ , an 35 der Proben außerdem noch die Quotienten  $q_1$  und  $q_2$  bestimmt worden. Für diese Proben liegen vollständige Farbkurven vor. Bei den 3 Altersgruppen der Klein- und Schulkinder sind die Ergebnisse so einheitlich, daß sie im ganzen zusammengefaßt und besprochen werden können. Die Extinktionsverhältnisse der einzelnen Harnproben gruppieren sich verhältnismäßig nahe um Mittelwerte, die auftretenden Schwankungen geben die Verschiedenheiten wieder,

die sich durch einen etwas mehr flachen oder steilen Verlauf eines Kurvenabschnittes ausprägen und durch die variablen Eigenschaften des Urochroms und seiner Komponenten sowie durch die physiologischen Schwankungen der Uroerythrin- und Urobilinkonzentrationen verursacht sind. Im einzelnen liegt  $Q_1$  im Bereich von 2,3 bis 3,1 und beträgt im Mittel 2,6,  $Q_2$  hat Werte von 3,3 bis 4,7, im Mittel ist es 3,8. Für den Erwachsenen werden die Differenzen der

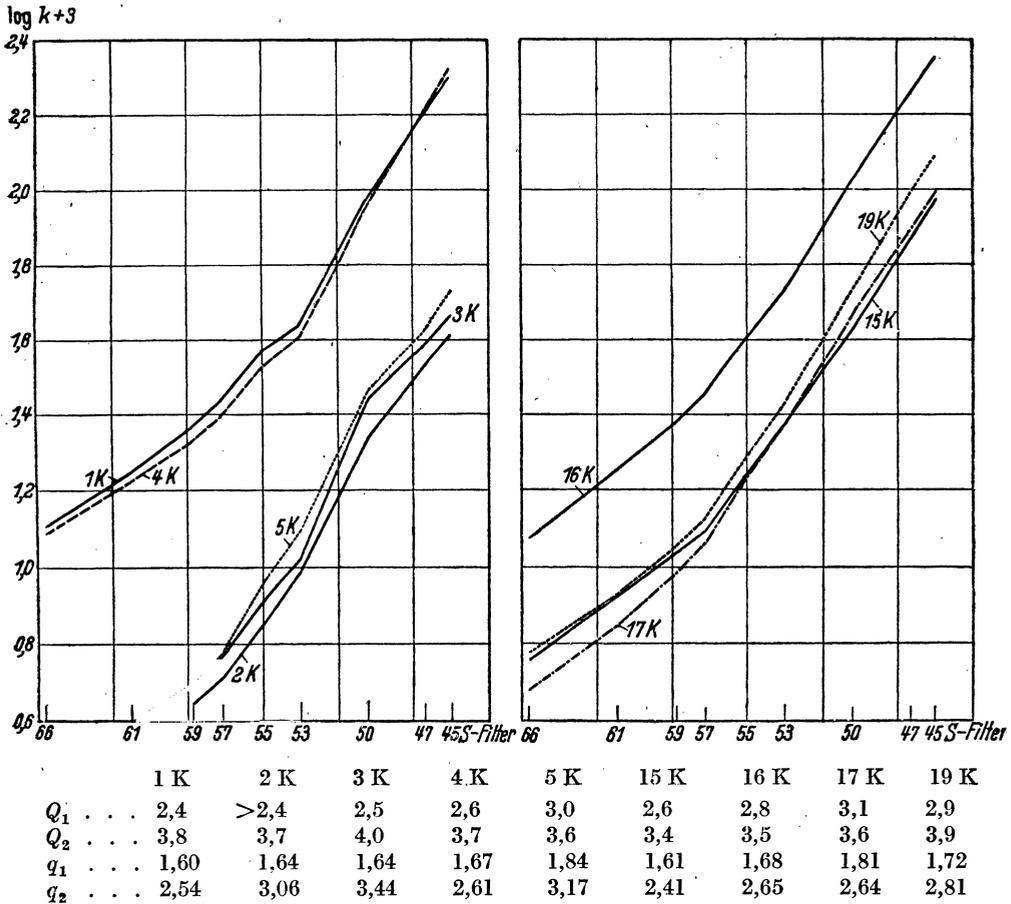
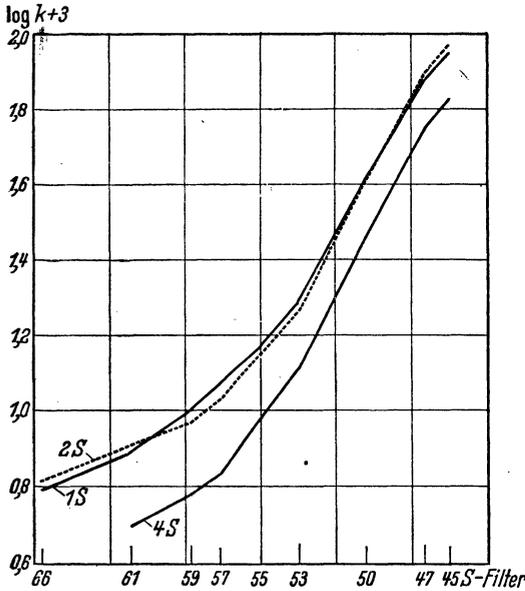


Abb. 3. Harnfarbkurven der Altersgruppen I (1—5 K) und II (15, 16, 17, 19 K).

geringsten und höchsten Einzelwerte nicht wesentlich anders angegeben. (Die  $Q_1$ -Werte können wegen der Verwendung des Filters S 61 anstatt L 1 nicht unmittelbar in Vergleich gezogen werden.) Die für  $q_1$  ermittelten Werte betragen 1,49 bis 1,84, im Durchschnitt 1,64;  $q_2$  liegt zwischen 2,41 und 3,44, im Durchschnitt beträgt es 2,86. Diese Mittelwerte der Klein- und Schulkinder entsprechen genau denen bei Urochromharn des Erwachsenen, dessen Gehalt an Uroerythrin und Urobilin vernachlässigt werden kann. Die Schwankungen sind bei den hier besprochenen Bestimmungen an Kindern naturgemäß etwas größer, weil absichtlich Harnproben mit den physiologischen Variationen im Mischungsverhältnis der 3 Harnfarbstoffe den Untersuchungen zugrunde gelegt sind (s. S. 974).

Es ergibt sich somit aus der Analyse der Harnfarbkurven und Extinktionsverhältnisse des Kindes der gleiche Schluß, wie aus den Untersuchungen zum Farbwert und aus den Einzelbestimmungen der Farbkörper (Kap. 1 und 2), daß die Physiologie der Harnfarbstoffe im Kindesalter analoge Verhältnisse wie beim Erwachsenen aufweist. Das gilt sowohl für die Art wie für die physiologisch vorkommenden relativen Mengen der normalen Farbstoffe.

Es bleibt noch die Säuglingszeit zu besprechen. Wie früher ausgeführt (s. S. 968), werden entsprechend der verschiedenen Ernährung vom jungen zum älteren Säugling 3 Gruppen unterschieden. Von Säuglingen mit Flaschen-



	1 S	2 S	4 S
$Q_1$ . . . . .	2,3	2,1	2,4
$Q_2$ . . . . .	4,3	4,5	4,7
$q_1$ . . . . .	1,48	1,51	1,60
$q_2$ . . . . .	2,84	2,87	3,02

Abb. 4. Harnfarbkurven bei Säuglingen der 1. Gruppe.

nahrung, durchweg Halbmilch, sind die Harnfarbkurven 1, 2 und 4 S der Abb. 4 erhalten. Die Form der Kurven ist im ganzen die bekannte, doch erscheinen sie anfangs flacher, im weiteren Verlauf etwas steiler als sonst, 4 S zeigt einen geringen Knick bei 55  $m\mu$ . Die Extinktionsverhältnisse, die wieder unter den Kurven aufgeführt sind, kennzeichnen dies.

Weitere Harnproben an solchen Säuglingen fallen gleichsinnig aus. Bei 28 Einzelbestimmungen beträgt  $Q_1$  2,0 bis 2,7, im Mittel 2,2,  $Q_2$  3,4 bis 4,7, im Mittel 4,2. Gegenüber den Werten beim älteren Kind und Erwachsenen ist  $Q_1$  im ganzen etwas kleiner,  $Q_2$  etwas größer. Bei einem Teil der Proben sind auch  $q_1$  und  $q_2$  bestimmt worden, letzteres ist durchschnittlich ebenso groß,  $q_1$  etwas kleiner als bei den Klein- und Schulkindern.

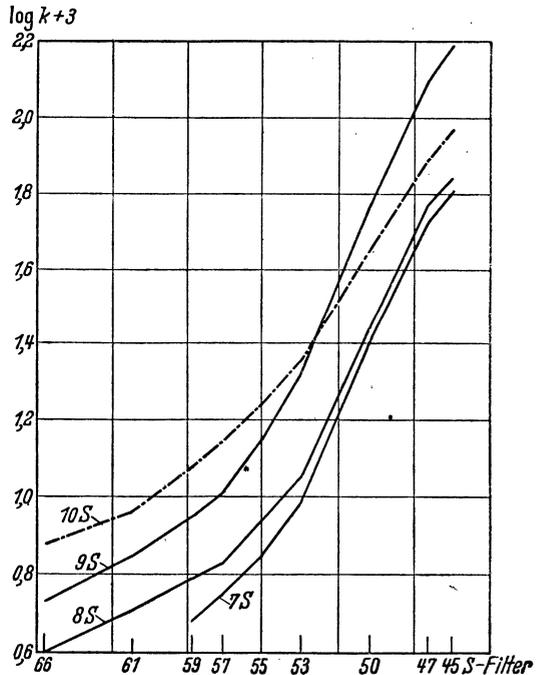
Diese Abweichungen in Kurvenverlauf und Extinktionsverhältnissen sind gering, aber regelmäßig, und sie

genügen, um auf eine etwas andere Farbzusammensetzung des Harns bei diesen Säuglingen hinzuweisen. Die Erklärung dafür bieten die Befunde bei den beiden andern Säuglingsgruppen. Für die 2. Gruppe sind Beispiele in Abb. 5 wiedergegeben; ähnliche Kurven sind auch in der 3. Gruppe erhalten worden.

Die auf Abb. 5 gezeichneten Kurven 7 und 8 S stammen von einem 4 Monate alten Säugling, und zwar vom 3. und 4. Tag nach dem Beginn mit Gemüsekost, beide Kurven zeigen eine starke Lichtabsorption im kurzwelligen Teil des Spektrums, während eine Woche zuvor von demselben Säugling unter Flaschen-

zeigen nebeneinander beide Typen, die Harnprobe der Kurve 9 S ist von Abend bis Mitternacht aufgefangen worden, nachdem mittags Weißkohl mit Brühgrieß gegeben war, die Probe der Kurve 10 S stammt vom nächsten Vormittag. Überhaupt kommen bei den Säuglingen der 2. und 3. Gruppe die Farbkurven mit dem regelrechten und sonst bekannten Verlauf neben den durch veränderte Quotienten gekennzeichneten Kurven vor. Dadurch fallen die Extinktionsverhältnisse in ihrer Gesamtheit weniger gleichmäßig aus, insbesondere sind die Bereiche, in denen sich die Werte von  $Q_2$  und  $q_2$  verteilen, deutlich weiter als nach den früher besprochenen Befunden. Von einer Durchschnittsberechnung dieser Quotienten muß man absehen. Über die Untersuchungsergebnisse bei allen Säuglingen ist zur Übersicht die Tab. 7 zusammengestellt worden. Es sind ihr die Bestimmungen an 90 Harnproben zugrunde gelegt.

Diese Besonderheiten der Harnfarbkurve, die sich in geringem Maß bei der 1. Gruppe der Säuglinge, ausgeprägter an zahlreichen Proben der übrigen Säuglinge zeigen, sind so zu erklären, daß neben den eigentlichen Harnfarbstoffen noch Farbkörper ausgeschieden werden, die eine andere Farbe und Lichtabsorption besitzen als das Urochrom, durch das die Harnfarbkurve sonst im wesentlichen bestimmt wird. Durch die hinzukommende Farbe wird die Absorption des Harns im langwelligen Spektralabschnitt nur wenig vermehrt, stark jedoch im Grün und besonders Blau. Die Harnproben mit den veränderten Extinktions-



	7 S	8 S	9 S	10 S
$Q_1$ . . . . .	>2,3	2,0	2,7	2,3
$Q_2$ . . . . .	5,9	5,7	6,6	3,6
$q_1$ . . . . .	1,50	1,42	1,64	1,48
$q_2$ . . . . .	3,50	3,14	4,10	2,53

Abb. 5. Harnfarbkurven bei Säuglingen der 2. Gruppe.

verhältnissen, besonders  $Q_2$  und  $q_2$ , können schon dem bloßen Auge auffällig sein durch ihre leuchtende, etwa als zeisiggelb zu bezeichnende Farbe, während das durchtretende Licht einer starken Lichtquelle einen grünen Schimmer

Tabelle 7. Extinktionsverhältnisse bei Säuglingen.

	1. Gruppe Halbmilchnahrung	2. Gruppe Übergang auf Gemüsekost	3. Gruppe Vollmilch und Breikost
$Q_1$ . . . . .	2,0 — 2,7	1,9 — 2,8	2,1 — 2,7
$Q_2$ . . . . .	3,4 — 4,7	3,6 — 7,4	3,6 — 7,2
$q_1$ . . . . .	1,45 — 1,60	1,47 — 1,64	1,48 — 1,73
$q_2$ . . . . .	2,46 — 3,02	2,53 — 4,15	2,75 — 3,87

erzeugt. Harnproben dieser Art können auch spektroskopisch bei mittlerer Schichtdicke eine deutliche Endabsorption von etwa  $500\text{ m}\mu$  an zeigen, wie sie dem gewöhnlichen Harn nicht zukommt. Bemerkenswert ist die Fluorescenz solcher Proben. Harn üblicher Zusammensetzung mit dem ausschlaggebenden Gehalt an Urochrom hat im gefilterten Licht der Quecksilberdampfampe eine fahlbläuliche Fluorescenzfarbe. Bei den hier besprochenen Harnproben mit höheren  $Q_2$ -Werten um 5 und mehr wird eine gelbgrünliche Fluorescenz angetroffen. Die Abhängigkeit der geschilderten Harnveränderungen von der Ernährung ist durch die Zahl der Beobachtungen erwiesen. Unter Heimverhältnissen sind mehr als die üblichen Möhren bereits bei jüngeren Säuglingen Kohlartern, auch Weißkohl, verabreicht worden. Im Zusammenhang mit solchen Gemüsemahlzeiten ist eine ausgeprägte derartige Wirkung auf die Harnbeschaffenheit erkennbar. Auch am nächsten Tag kann der Harn noch verändert sein, in andern Fällen sind seine Farbeigenschaften dann wieder ziemlich regelrecht, bis etwa eine neue Mahlzeit dieser Art wiederum eine solche Alteration hervorruft. Durch diese Beobachtungen wird man auf Farbkörper geführt, die mit der Nahrung aufgenommen und leicht durch den Harn ausgeschieden werden.

Man weiß, daß Naturfarbstoffe, z. B. von Früchten, in den Harn übertreten können. Auch auf andere Beobachtungen über das Schicksal von Farbstoffen der Nahrungsmittel im menschlichen und tierischen Körper ist hinzuweisen. Bei Säuglingen, die längere Zeit hindurch viel Möhren und grüne Gemüse bekommen, nimmt die Haut einen gelben Farbton an. Dieser sog. Carotinkterus, bei dem das Hautfett eine orangegelbe Verfärbung erfährt, wird auch nach reichlicher Aufnahme anderer Nahrungsmittel mit einem größeren Gehalt an Carotin, Xanthophyll und sonstigen Carotinoiden beschrieben, selbst bei Erwachsenen. Es ist bekannt, daß die Butter bei reichlichem Grünfutter der Kühe eine stärker gelbe Farbe bekommt. Die Frauenmilch enthält gewöhnlich wenig Lactoflavin und gibt ein blau fluorescierendes Serum. Bei Frauen beobachtet man aber nach dem Genuß bestimmter Nahrungsmittel, wie Leber, großer Mengen Kuhmilch, vieler Eier u. ä., die Flavine in größerer Menge enthalten, in den folgenden Stunden schon einen vermehrten Lactoflavingehalt der Brustmilch mit gelber Fluorescenz ihres Serums (*M.-E. Kayser, R. Müller*).

In dieser Richtung liegt auch die Erklärung für das Auftreten der Harnfarbänderungen, wie sie hier beim Säugling so auffällig zu beobachten waren. Es würde eine besondere Aufgabe sein, Umfang und Art dieser alimentären Chromurie näher zu untersuchen, wobei Fragen des Vitaminhaushalts beim Säugling nahe berührt werden. Für die Analyse der Nahrungsstoffe wie der Harnproben sind neben optischen Methoden auch chemisch-analytische Bestimmungen zusammen mit der chromatographischen Adsorptionsanalyse heranzuziehen. Wie weit auch Carotinoide einen Einfluß auf die Harnfarbauscheidung haben, ist bei dem Umfang, in welchem Lipochrome in der menschlichen Nahrung vertreten sind, eine naheliegende Frage, nachdem über Nahrungslipochrome im Blutserum mehrfach Untersuchungen angestellt worden sind. Die bei den Säuglingen gefundenen Veränderungen der Harnfarbzusammensetzung sind nach den näheren hier beschriebenen Umständen auf die Anwesenheit von Flavin (Lyochrom) zurückzuführen, und zwar in erster Linie Lactoflavin. Die Absorption dieses Farbkörpers ist im Rot und Gelb gleichmäßig gering, wird

im Grün größer und im Blau ganz erheblich. Diese starke Endabsorption bedingt die gelbe Farbe der Flavine. Die im Stufenphotometer mit den S-Filtern 55 und 50 bestimmten Extinktionen des Merckschen Lactoflavinpräparates ergeben einen Quotienten  $q_2$  von 100. Intensive gelbgrüne Fluorescenz und Wasserlöslichkeit sind dem Lactoflavin eigen. Die Veränderung, welche Lactoflavin an der Harnfarbe hervorruft, ist ohne Mühe zu demonstrieren. Harnproben mit einem  $Q_2$ -Wert unter 3 und der gewöhnlichen blauen Fluorescenz erhielten einen Zusatz von Lactoflavin Merck, bis 0,06 mg auf 10 ccm Harn, das ist das 20- bis 80fache des gewöhnlichen Flavinegehalts des Erwachsenenharns, wie er bisher in noch nicht einheitlicher Weise angegeben wird. Dadurch wurde die Farbe des Harns leuchtend gelb, bei künstlichem Licht schillernd, die Fluorescenz kräftig gelbgrün,  $Q_2$  ging auf 5 bis 7 hinauf. Das Vorkommen der Flavine im Harn ist durch Forschungen verschiedener Autoren gesichert (*Wagner-Jauregg* und *Wollschitt, Koschara*). *Warburg* und *Christian* haben in einer Übersicht über den Flavinegehalt verschiedener Substanzen die Konzentration von Menschenharn an Lactoflavin zu 0,075 mg im Liter angegeben, *Koschara* nach anderer Methode etwa 4mal so groß. Dieser Autor findet bei Untersuchungen von Männerharn das von ihm so bezeichnete Uroflavin in den meisten Eigenschaften ganz mit dem Lactoflavin übereinstimmend, will aber mehrere Harnlyochrome unterscheiden. Die Flavine sollen im Harn während der Sommermonate in deutlich größerer Menge ausgeschieden werden als im Winter, die jahreszeitlichen Unterschiede werden auf wechselnden Lyochromgehalt der Nahrungsmittel zurückgeführt.

Bei der weiten Verbreitung der Flavine in der Natur ist ständig mit ihrer Anwesenheit auch in der menschlichen Nahrung zu rechnen. Gemüse, wie Spinat, Kohlarten u. a., Tomaten, Kartoffeln, Ei, Fleisch vom Rind, Kuhmilch, die in der Kost ausschlaggebend vertreten zu sein pflegen, sind wegen ihres bedeutenderen Gehaltes an Lactoflavin hervorzuheben. Die Milch enthält es in freier Form. Die Flavinaufnahme mit der Nahrung übertrifft offenbar in der Regel den Bedarf des Körpers für den Aufbau der gelben Oxydationsfermente. Die Ausscheidung überschüssigen Flavins besonders durch die Niere ist bei der Wasserlöslichkeit des Farbstoffes verständlich. Nun kann man von der üblichen geringen Flavinmenge des Harns, wie sie im Schrifttum angegeben wird, keinen sichtbaren Einfluß auf seine Farbe erwarten, wie auch *Koschara* betont, der die Lyochrome nach seinen Beobachtungen an Männerharn nicht an die eigentlichen Harnfarbstoffe angereicht wissen will. Damit stimmen auch die hiesigen Erfahrungen an den zahlreichen gewöhnlichen Harnproben der Klein- und Schulkinder überein. Selbst für die spektrophotometrische Untersuchung kann es zunächst so scheinen, als ob die Absorption dieser Farbkörper unmerklich in die des Urochroms aufgenommen wird. Bei steigender Konzentration an Flavin muß aber die ihm zukommende hohe Endabsorption den Kurvenverlauf des Harns mehr und mehr verändern und sich in größeren Ausschlägen der zweiten Quotienten  $Q_2$  und  $q_2$  ausprägen. Solche Harnproben können auch für das Auge einen stark gelben und leuchtenden Farbton annehmen, wie oben schon gesagt ist. Daß solche Fälle bei besonderen Ernährungsverhältnissen eintreten, bereitet dem Verständnis keine Schwierigkeiten, und eine derartige alimentäre Situation ist in der ersten Lebenszeit gut erkennbar. Der natürlich an der Brust ernährte

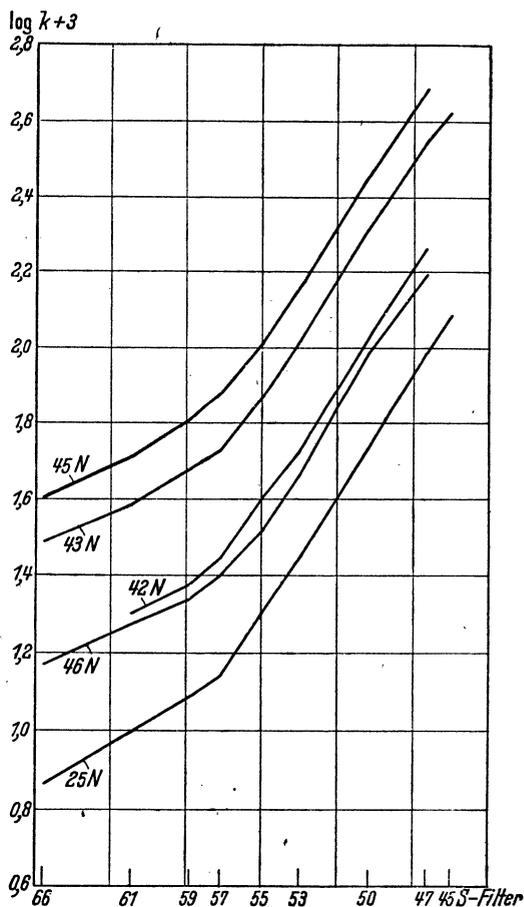
Säugling hat noch ein geringes Lactoflavinangebot über die Nahrung, bis die Beikost mit Gemüse u. a. einsetzt. Das Flaschenkind bekommt von der Kuhmilch her mehr Flavin schon vor Beginn der Beikost, bis diese dann eine weitere starke Vermehrung bringt. Diese durch die Ernährung gegebenen Bedingungen zeitigen naturgemäß Unterschiede je nach Zusammensetzung der Kost, Jahreszeit und anderen Faktoren. Menge und Art von Milch und Gemüse, Hinzunahme von Fleischbrühe u. ä. werden sich besonders auswirken. Jedenfalls muß bei der üblichen Ernährung des Säuglings die Flavinzufuhr als relativ größer gegenüber dem älteren Kind und Erwachsenen gelten. Es ist auch möglich, daß außerdem in der Verwertung der Flavine und in ihrer Bedeutung für den menschlichen Organismus altersbedingte Unterschiede bestehen. Wie der sog. Carotinkterus bei entsprechend ernährten Säuglingen häufiger als in späterer Lebenszeit auftritt, ist auch in der relativ größeren Flavinaufnahme und -ausscheidung im Harn eine Besonderheit der Säuglingszeit zu sehen. Die größten Ausschläge in dieser Richtung finden sich beim Säugling mit Beikost, die Veränderungen der Harnfarbkurve und Extinktionsverhältnisse sind dabei deutlich ausgeprägt. Aber auch bei den nur mit Kuhmilch ernährten Säuglingen der ersten Monate ist in der Harnfarbe diese Abweichung erkennbar, der erste Quotient  $Q_1$  ist durchschnittlich kleiner, der zweite Quotient  $Q_2$  größer als im Durchschnitt des sonstigen Kindesalters. Wie eigens angestellte Beobachtungen zeigen, können nach einer reichlichen Gemüsemahlzeit, z. B. von Weißkohl, die  $Q_2$ -Werte auch beim Klein- und Schulkind sowie Erwachsenen bis nahe an 5 und darüber erhöht sein.

Die Ausführungen machen das Interesse an den geschilderten Beobachtungen bei Säuglingen verständlich. Sie stellen zugleich ein erstes Beispiel für die praktische und gewissermaßen diagnostische Bedeutung der Harnabsorptionskurven und der Extinktionsverhältnisse für die Beurteilung physiologischer Zustände und ihrer Variationen und andererseits nichtphysiologischer Verhältnisse dar. Voraussetzung dafür ist die Festlegung der Harnquotienten, die als regelrecht zu gelten haben. Die Erörterung über das Vorkommen stark endabsorbierender Harne hat nun noch einen besonderen praktischen Wert. Das Ansteigen des zweiten Quotienten  $Q_2$  auf Werte über 5,0 hat *Heilmeyer* (beim Erwachsenen) als Zeichen für die wahrscheinliche Anwesenheit von Bilirubin beschrieben. Die steile Absorptionskurve des Bilirubins führt, wenn es auch nur in geringer Menge im Harn vorhanden ist, zu einer Änderung der Harnfarbkurve, welche der durch Flavine hervorgerufenen ähnlich ist. Für die praktische Beurteilung der Extinktionsquotienten von Harnproben ist es daher wichtig zu wissen, daß derart erhöhte  $Q_2$ -Werte auch außerhalb pathologischer Zustände schon durch Nahrungseinflüsse vorkommen.

Die beim Säugling verhältnismäßig klein gefundenen Werte der Quotienten  $Q_1$  und  $q_1$  können auch die Vermutung begründen, daß auf dieser Altersstufe das durch eine flachere Absorptionskurve ausgezeichnete Urochrom B noch mehr als später vor Urochrom A vorherrscht.

Es bleibt noch zu berichten, welche Befunde an den Harnfarbkurven von Neugeborenen erhoben sind. Die Abb. 6 enthält fünf solcher Kurven. Es zeigt sich wieder die bekannte Kurvenform, die sich auch von Probe zu Probe der einzelnen Neugeborenen ganz ähnlich wiederholt. Das gilt sogar für die Kurven

45 und 46 N, die von den beiden in Tab. 6 (S. 972) angeführten Neugeborenen mit starkem Ikterus stammen, und zwar im Fall 45 N vom Tage des Höhepunktes im Ikterusverlauf, im andern Fall bei gerade einsetzendem Rückgang des Ikterus. Die beiden Absorptionskurven lassen die Anwesenheit von Bilirubin nicht erkennen, die zweiten Quotienten liegen an der oberen Grenze der sämtlichen Neugeborenenwerte, aber auch im Urobilingehalt fallen diese Proben nicht auf, wie noch die direkte colorimetrische Bestimmung bestätigt hat. Die Extinktionsverhältnisse sind unter den Kurven aufgeführt. Bei Auswertung auch der weiteren Bestimmungen an Neugeborenen ergeben sich folgende Werte:  $Q_1$  beträgt 2,4 bis 2,9, im Mittel 2,6,  $Q_2$  3,2 bis 3,8, im Mittel 3,6,  $q_1$  1,50 bis 1,75, im Mittel 1,63,  $q_2$  2,64 bis 2,97, im Mittel 2,77. Es werden demnach die beim Säugling diskutierten Befunde besonderer Extinktionsquotienten in der Neugeborenenzeit bei fast ausschließlicher Brustnahrung vermißt. Das Colostrum ist reich an Carotinoiden, Farbstoffen, die eine steile Absorptionskurve besitzen. Aber auch von dieser Seite läßt der Harn des Neugeborenen nach den vorliegenden Befunden keinen Einfluß erkennen. Die Quotienten  $Q_1$  und  $q_1$  sind im Ausmaß der Streuung und im Durchschnittswert fast ebenso wie beim Klein- und Schulkind. Die Quotienten  $Q_2$  und  $q_2$  liegen im Vergleich zur späteren Kindheit etwas niedriger, vor allem ist aber der Bereich ihrer Schwankungen geringer und entfernen sich die oberen Grenzwerte wenig vom Mittelwert. Die Erklärung liegt darin, daß Lebensweise und Ernährung



	25 N	42 N	43 N	45 N	46 N
$Q_1$	2,7	2,7	2,5	2,4	2,5
$Q_2$	3,7	3,3	3,7	3,8	3,8
$q_1$	1,65	1,67	1,54	1,57	1,50
$q_2$	2,70	2,70	2,84	2,84	2,97

Abb. 6. Harnfarbkurven bei Neugeborenen.

des Neugeborenen in gleichmäßigen Bahnen verlaufen, unbeschadet der Tatsache, daß sich sein Organismus in einer starken Umstellung befindet. Die Quellen, aus denen die Bildung der drei eigentlichen Harnfarbstoffe fließt, bleiben dabei die gleichen wie später, während die Brustnahrung an Flavinen nur erst unbedeutende Mengen hinzubringt.

Bei einem Blick von hier aus auf die Verhältnisse der späteren Kindheit, wo im ganzen etwas steilere Absorptionskurven des Harns in nicht geringer

Anzahl vorkommen, muß man auch beim älteren Kind alimentäre Einflüsse auf die Harnfarbe nach Art der Säuglingsbefunde, nur in viel geringerem Grad, annehmen, und zwar wieder in erster Linie durch Flavine. Dasselbe gilt auch für die vom Erwachsenen mitgeteilten Extinktionsverhältnisse  $Q_2$ , die wir nach den am Kind erörterten Beobachtungen so interpretieren, daß sich im zweiten Quotienten nicht allein die Absorptionseigenschaften der endogenen Harnfarbstoffe, insbesondere Urochrom, ausprägen, sondern daß mit der gewöhnlichen alimentären Aufnahme von Flavinen allgemein die  $Q_2$ -Werte mehr hinaufrücken. Nachdem man bisher Flavine im Zusammenhang mit der sichtbaren und meßbaren Farbe des Harns nicht bewertet hat, ist es von Interesse, daß sich nun durch eine systematische Prüfung der kindlichen Harnverhältnisse eine neue Auffassung von der Bedeutung der Flavine für die Farbe des Harns gewinnen läßt und auf diesem Wege von Pädiatrie und Ernährungslehre des Kindes her eine zusätzliche Interpretation der beim Erwachsenen vorliegenden Harnbefunde begründet wird.

## II. Zur Pathologie der Harnfarbe.

### 1. Beispiele von Infektionskrankheiten und Lungenentzündung.

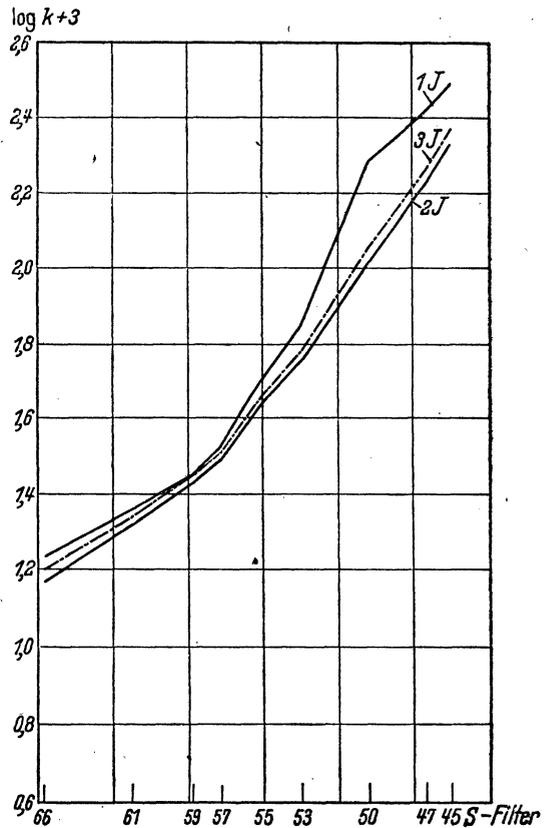
Die Darstellung von Art und Umfang, welche die Harnfarbstoffausscheidung unter physiologischen Bedingungen zeigt, gibt die Grundlage für die Beurteilung krankhafter Zustände, die mit Veränderungen der Harnfarbe verbunden sind. Nach den Untersuchungen an Erwachsenen sind es vor allem Leber- und Herzleiden mit Kreislaufdekompensation, die Erhöhungen der reduzierten Farbwerte und Vermehrung der Gesamtfarbstoffausscheidung aufweisen. Nichtikterische Leberleiden verschiedener Art, besonders auch durch Zirkulationsstörung hervorgerufene Leberfunktionsschäden werden seit langem klinisch durch die Prüfung der Urobilinogen- und Urobilinmenge im Harn beurteilt. Es ist aber erwiesen, daß auch die übrigen Harnfarbstoffe vielfach in vermehrter Menge auftreten, deshalb ist eine Prüfung der Gesamtfarbe des Harns angezeigt (*Heilmeyer*). Die Zusammensetzung der Harnfarbe aus ihren Komponenten wird dabei durch die Extinktionsverhältnisse beurteilt. Sie sind in vielen Fällen wie beim Gesunden, während der Farbwerth und öfter auch das Produkt  $F \cdot M$  Abweichungen zeigen. Die Ursache der Farbstoffvermehrung wird auch bei Herzleiden in der durch die Kreislaufstörung verursachten Leberschädigung gesehen. Eine besondere Stellung nehmen Leberschäden mit Ikterus ein. Gallenfarbstoffgehalt des Harns ist an der Höhe der Blauabsorption erkennbar, der Quotient  $Q_2$  steigt über 5,0 an, verringert sich aber erheblich, wenn durch Zusatz rauchender Salpetersäure zu der Harnprobe Biliverdin gebildet wird. Dieser photometrische Nachweis von Bilirubin im Harn nach *Heilmeyer* ist eine unschwer durchführbare Probe, die unter einer Krankheit fortlaufend vorgenommen werden kann und dann über Ausmaß und Dauer der Bilirubinurie Schätzungen ermöglicht. Abweichungen der Extinktionsverhältnisse des Harns bei Anwesenheit anderer fremder Farbstoffe sind bekannt, z. B. führt Porphyrin- oder Blutgehalt des (filtrierten) Harns zu Verkleinerung des Verhältnisses der Blau- zur Grünabsorption bis weit unter die Grenze der Norm, während Blutharn eine hohe Grün- im Verhältnis zur Rotabsorption hat.

Bei Krankheiten mit gesteigertem Blutzerfall wird ebenfalls eine Vermehrung der Farbstoffausscheidung mit dem Harn beobachtet. Praktische Bedeutung kommt ferner den Abweichungen bei Fieberkranken zu,  $F_0$  ist durchweg größer als 2,0, das Produkt  $F \cdot M$  vielfach über normalen Werten (*Heilmeyer* u. a.). Die Extinktionsverhältnisse zeigen dabei gewöhnlich keine fremden Farbstoffe an. Ein relatives Hervortreten roter Farbstoffanteile wird beobachtet und weist auf Uroerythrinvermehrung hin. Aber auch die andern beiden Harnfarbstoffe sind beteiligt. Die Abweichungen sollen nicht von der Erhöhung der Körpertemperatur und der Stoffwechselsteigerung abhängen, sondern von der Schwere der zugrundeliegenden Infektion, wie überhaupt die Ursache der febrilen Hyperchromurie in einer infektiös-

toxischen Leberschädigung erblickt wird. Eine solche pflegt allgemeiner klinischer Erfahrung nach bei fieberhaften Krankheiten in verschiedenem Maß vorzukommen, z. B. bei Scharlach deutlicher und regelmäßiger als bei andern Infektionen.

Für die beispielhafte Ergänzung der grundlegenden physiologischen Untersuchungsbefunde und Ausführungen des ersten Hauptteils sind von der klinischen Seite her noch Harnfarbstoffbestimmungen bei mehreren fieberhaften Krankheiten durchgeführt worden.

Es sind Scharlach, Masern, Diphtherie, Lungenentzündung und Lungentuberkulose gewählt. Dabei ist Wert darauf gelegt worden, während des Krankheitsverlaufs möglichst von Tag zu Tag den Harn zu untersuchen. Einzelbestimmungen von Uroerythrin und Urobilin haben oft Vermehrung dieser Farbstoffe auf ein Vielfaches der Norm ergeben, besonders bei Scharlach und Lungenentzündung. Hier erreicht die Urobilinausscheidung am Tag 5 bis 10 mg und mehr und fällt mit fortschreitender Heilung wieder ab. Die Uroerythrinmenge im Fieberharn überschreitet bekanntlich oft die Löslichkeitsgrenze. Der im Ziegelmehl enthaltene Farbstoff wird zusammen mit dem gelösten Uroerythrin bei den angewendeten quantitativen Bestimmungen erfaßt. Dabei ist die Uroerythrinmenge am Tag, z. B. bei scharlachkranken Kindern, hier nicht selten zu 10 bis 20 mg gefunden worden. Dagegen entgeht das Ziegelmehl der Photometrie der klaren Harnflüssigkeit. In den Protokollen ist in solchen Fällen hinter dem Farbstoffprodukt ein + eingesetzt, um anzuzeigen, daß  $F \cdot M$  größer ist als die photometrisch ermittelte Zahl, die aufgeführt wird. Wenn man von dieser Einschränkung absieht, ist die photometrische Bestimmung des Farbwerts und des Farbstoffproduktes von großem Interesse und Wert. Aus den im folgenden wiedergegebenen Protokollen der Befunde an 24stündigem Sammelharn bei infektionskranken Kindern sind die abweichenden Werte von  $F_0$  und  $F \cdot M$  zu ersehen. Die klinisch im ganzen schwereren Krankheitsverläufe geben auch die stärker pathologischen Werte am Harn. Mit dem Abklingen des Fiebers und Übergang in die Genesung kehren



	1 J	2 J	3 J
$F$ . . . . .	1,4	1,0	1,1
$F_0$ . . . . .	1,6	1,0	0,9
$F \cdot M$ . . . . .	4,0	5,3	4,5
$Q_1$ . . . . .	3,1	2,5	2,5
$Q_2$ . . . . .	3,6	3,3	3,3
$q_1$ . . . . .	1,82	1,63	1,64
$q_2$ . . . . .	3,79	2,39	2,48

Abb. 7. Harnfarbkurven bei Scharlach.

photometrische Bestimmung des Farbwerts und des Farbstoffproduktes von großem Interesse und Wert. Aus den im folgenden wiedergegebenen Protokollen der Befunde an 24stündigem Sammelharn bei infektionskranken Kindern sind die abweichenden Werte von  $F_0$  und  $F \cdot M$  zu ersehen. Die klinisch im ganzen schwereren Krankheitsverläufe geben auch die stärker pathologischen Werte am Harn. Mit dem Abklingen des Fiebers und Übergang in die Genesung kehren

Name, Alter, Krankheitstag	F	F <sub>0</sub>	F · M	Ergänzungen
Ja., 11 Jahre				Scharlach, anfangs leicht toxisch, sonst mittel-
2./ 3. Tag . . .	3,5	2,6	8,0	schwer. Mittleres Fieber bis 9. Tag
3./ 4. „ . . .	2,9	2,7	8,9	
4./ 5. „ . . .	3,1	2,7	8,9	
5./ 6. „ . . .	2,8	2,5	9,8	
6./ 7. „ . . .	2,6	2,1	10,9	Q <sub>2</sub> 4,4
7./ 8. „ . . .	1,9	1,9	8,4	Q <sub>2</sub> 4,6
8./ 9. „ . . .	1,3	1,7	7,6	
9./10. „ . . .	1,2	1,3	5,3	
10./11. „ . . .	0,8	1,1	4,9	
Gl., 10 Jahre				Scharlach, Fieber durch Otitis med. bis 10. Tag
2. Tag . . . . .	3,4	2,0	9,9	
3. „ . . . . .	3,9	3,3	20,8 +	Ziegelmehlsediment
4. „ . . . . .	6,6	5,5	38,9	
5. „ . . . . .	4,0	3,5	14,4 +	„
6. „ . . . . .	3,7	3,2	17,9 +	„
7. „ . . . . .	1,9	2,4	20,4	
8. „ . . . . .	1,9	2,3	11,5	
9. „ . . . . .	2,0	1,9	16,7	
38. „ . . . . .	0,6	0,9	5,2	
39. „ . . . . .	0,5	0,7	4,7	
Ga., 9 Jahre				Scharlach, Entfieberung 6. Tag
2. Tag . . . . .	3,4	2,0	11,5 +	Ziegelmehlsediment
3. „ . . . . .	5,2	3,0	13,8 +	„
4. „ . . . . .	4,4	2,8	11,4 +	„
5. „ . . . . .	2,4	2,3	8,8	
6. „ . . . . .	1,4	1,2	8,5	
7. „ . . . . .	0,9	1,2	8,2	
8. „ . . . . .	0,8	0,9	4,3	
40. „ . . . . .	0,8	0,6	4,4	
Lu., 12 Jahre				Scharlach, remitt. Fieber bis 4. Tag, Entfieberung 8. Tag
1./2. Tag . . . .	2,7	1,6	11,0	
2./3. „ . . . .	4,5	3,1	23,5 +	Ziegelmehlsediment
3./4. „ . . . .	3,2	2,9	17,8	
4./5. „ . . . .	3,4	3,3	16,1	
5./6. „ . . . .	2,2	2,4	12,1	Mittelschwerer Verlauf ohne Komplikationen
6./7. „ . . . .	0,9	1,5	9,5	
8./9. „ . . . .	0,9	1,2	9,0	
Ri., 8 Jahre				Scharlach, leicht
2. Tag . . . . .	2,5	1,5	6,3 +	Ziegelmehlsediment
3. „ . . . . .	4,1	2,4	10,7 +	„
4. „ . . . . .	1,7	1,6	12,9	Entfieberung 5. Tag
8. „ . . . . .	0,8	0,7	5,9	
9. „ . . . . .	0,6	0,5	4,8	
Ha., 10 Jahre				Scharlach, mittelschwer
1. Tag . . . . .	3,2	2,4	6,1 +	Ziegelmehlsediment
2. „ . . . . .	5,8	4,5	33,1	
3. „ . . . . .	3,6	3,3	16,2	
5. „ . . . . .	3,7	3,3	17,7	
6. „ . . . . .	1,6	1,9	11,0	
7. „ . . . . .	1,0	1,4	9,5	
8. „ . . . . .	0,8	1,0	9,0	
9. „ . . . . .	0,6	1,0	6,5	Entfieberung

Name, Alter, Krankheitstag	F	F <sub>0</sub>	F · M	Ergänzungen
Se., 7 Jahre				Scharlach, leicht
1./2. Tag . . . .	2,6	1,7	7,8	
2./3. „ . . . .	2,0	1,9	12,6	
3./4. „ . . . .	1,8	1,5	9,6	
4./5. „ . . . .	1,8	1,3	9,7	Abfieberung
5./6. „ . . . .	0,8	1,0	5,6	
La., 5 Jahre				Scharlach. Parulis.
1. Tag . . . . .	2,2	1,2	5,1	
2. „ . . . . .	1,6	1,5	7,5	
3. „ . . . . .	1,8	1,8	7,9	
4. „ . . . . .	2,2	2,2	7,1	
5. „ . . . . .	1,3	1,7	7,4	
6. „ . . . . .	0,5	0,9	4,9	Entfieberung
7. „ . . . . .	0,6	1,0	3,8	
8. „ . . . . .	0,6	0,7	3,9	
Hi., 6 Jahre				Masern. Chronisch-rezidivierende Bronchitis
2./ 3. Tag . . . .	1,2	1,1	6,0	
3./ 4. „ . . . .	1,8	1,2	4,8	Exanthem
4./ 5. „ . . . .	2,1	1,5	6,6 +	Ziegelmehlsediment
5./ 6. „ . . . .	2,0	1,9	8,2	
6./ 7. „ . . . .	1,8	2,1	6,1	
7./ 8. „ . . . .	1,2	1,8	7,4	Entfieberung
8./ 9. „ . . . .	1,1	1,1	6,0	
10./11. „ . . . .	0,8	1,0	4,6	
11./12. „ . . . .	0,6	0,9	4,3	
12./13. „ . . . .	0,6	0,8	4,1	
Sch., 7 Jahre				Masern
1. Tag . . . . .	1,5	1,0	4,1	
2. „ . . . . .	1,0	1,1	3,2	
3. „ . . . . .	1,5	1,7	5,2	
4. „ . . . . .	2,2	1,6	4,7	Exanthem
5. „ . . . . .	2,3	1,8	4,6	
6. „ . . . . .	2,2	1,6	4,4	Entfieberung
7. „ . . . . .	1,3	1,1	3,7	
8. „ . . . . .	1,1	1,0	3,8	
9. „ . . . . .	0,8	0,8	2,9	
10. „ . . . . .	0,7	0,7	2,5	
11. „ . . . . .	0,6	0,7	3,7	
Lü., 7 Jahre				Masern
4./ 5. Tag . . . .	1,5	1,1	2,3 +	Exanthem. Ziegelmehlsediment
5./ 6. „ . . . .	2,3	2,0	8,1	
6./ 7. „ . . . .	1,8	1,4	7,2	
7./ 8. „ . . . .	1,7	1,2	4,5	Entfieberung
8./ 9. „ . . . .	0,7	0,7	4,8	
9./10. „ . . . .	1,1	0,9	4,0	
10./11. „ . . . .	0,9	0,7	3,6	
13./14. „ . . . .	0,8	0,7	4,0	
Li., 7 Jahre				Masern
4. Tag . . . . .	1,5	1,0	3,9	Exanthem
7. „ . . . . .	1,9	1,3	5,2 +	Ziegelmehlsediment, Entfieberung
8. „ . . . . .	1,8	1,2	5,4	
10. „ . . . . .	0,8	0,7	3,9	

Name, Alter, Krankheitstag	F	F <sub>0</sub>	F · M	Ergänzungen
<b>Eb., 4 Jahre</b>				Pneumonie, doppelseitig, toxisch. Eubasinum
5. Tag . . . . .	2,6	3,0	4,2	
6. " . . . . .	3,4	2,9	9,2	Aderlaß
7. " . . . . .	3,8	3,5	6,7	Q <sub>2</sub> 3,5
9. " . . . . .	2,6	2,4	8,9	
12. " . . . . .	1,1	1,3	5,9	
14. " . . . . .	1,4	1,3	6,2	4 Tage später Entlassung
<b>Sc., 7 Jahre</b>				Pneumonie, rechter Unterlappen, geringes Pleuraexsudat, wird resorbiert
4. Tag . . . . .	3,8	4,0	9,2	
5. " . . . . .	4,7	3,5	11,5	
6. " . . . . .	2,9	2,8	8,8	
7. " . . . . .	3,2	2,6	7,4	Entfieberung
8. " . . . . .	3,8	2,8	5,5	
9. " . . . . .	1,8	1,6	2,6	
10. " . . . . .	0,6	1,0	2,5	
13. " . . . . .	0,7	0,7	4,8	
22. " . . . . .	1,0	0,7	3,4	
<b>Wa., 1 Jahr</b>				Kruppöse Pneumonie, rechter Oberlappen. Eubasinum
4. Tag . . . . .	1,4	2,0	1,8	
5. " . . . . .	2,0	2,0	2,6	
7. " . . . . .	1,4	1,7	2,9	Entfieberung
8. " . . . . .	0,7	1,6	1,1	
<b>Ru., 8 Jahre</b>				Bronchopneumonie, linker Unterlappen
2. Tag . . . . .	5,0	5,0	16,3	
3. " . . . . .	3,3	3,1	15,4	
4. " . . . . .	2,5	2,8	15,9	
5. " . . . . .	2,8	2,6	9,1	Q <sub>2</sub> 4,6. Entfieberung
6. " . . . . .	2,2	2,1	10,8	Q <sub>2</sub> 4,5. Lunge frei
7. " . . . . .	2,6	2,0	6,8	
8. " . . . . .	2,0	1,8	8,2	Mittelohrentzündung
9. " . . . . .	1,7	1,4	9,1	Temperatur 38,0
10. " . . . . .	0,8	0,9	3,4	
11. " . . . . .	1,0	0,7	5,1	
12. " . . . . .	0,9	0,8	4,5	
17. " . . . . .	0,6	0,6	4,5	Geheilt
<b>Re., 2 Jahre</b>	2,4	1,5	3,2	Miliartuberkulose der Lunge und Meningitis tbc.
2. Tag . . . . .	2,1	1,2	3,8	Hohes Fieber, Diazoreaktion im Harn +
3. " . . . . .	2,2	1,4	2,1	Exitus nach 7 Tagen
<b>Wo., 5 Jahre</b>	3,9	3,0	7,6	Lungentuberkulose mit miliarer Aussaat. Fieber 39°.

die Harnwerte allmählich zur Norm zurück. Das wird verzögert bei kompliziertem Verlauf der Infektionen, z. B. Eintreten der Scharlachkomplikationen an Drüsen und Ohren sowie bei einer durch Rippenfell- oder Mittelohrbeteiligung aufgehaltenen Genesung nach Pneumonie.

Als Beispiel einer abweichenden Harnfarbkurve bei Scharlach, die auf vermehrten Urobilingehalt zurückgeht, dient die Zusammenstellung der drei Kurven 1 bis 3 J auf Abb. 7, es handelt sich um Sammelharn eines 6jährigen scharlachkranken Mädchens vom dritten (1J), fünften (2J) und siebenten (3J) Tag der Krankheit. 1J hat eine deutliche Zunahme der Blauabsorption mit Urobilinknick, der übernormale  $q_2$ -Wert gehört dazu. 2 und 3J zeigen bereits wieder regelrechten Kurvenverlauf bei noch hohem Farbwert und geringer Uroerythrinausbiegung.

## 2. Beispiele von Ikterus.

Für photometrische Untersuchungen sind Ikterusharne ein sehr geeignetes Objekt. Die Gegenwart unveränderten Gallenfarbstoffes im Harn führt zu einer erhöhten, bei Oxydation durch Salpetersäure jedoch nicht beständigen Absorption für blaues Licht, während solche Harnproben dem bloßen Auge erst von einer gewissen Bilirubinkonzentration an durch die braune Farbe auffällig werden. Ikterusharne mit Bilirubin weisen auch einen hohen Farbwert auf. Bei längerer Krankheitsdauer ist vielfach auch Biliverdin in größerer Menge im Harn vorhanden, wodurch die Farbe grünstichig wird. Dabei pflegt die Farbkurve im Anfangsteil wegen größerer Rotabsorption flacher zu sein. Bei den Ikterusformen der ersten Lebenszeit kommt der Photometrie des Harns eine praktische differentialdiagnostische Bedeutung zu. Der Icterus neonatorum geht auch bei stärkerer Ausprägung mit regelrechten Extinktionsverhältnissen einher (s. S. 983). Bei Bestehenbleiben der Gelbsucht über die Neugeborenenzeit hinaus in Form des sog. Icterus prolongatus sowie bei der oft starken Frühgeburtengelbsucht dient die photometrische Untersuchung durch den Nachweis regelrechter Harnfarbquotienten zur Abgrenzung von pathologischen Ikterusformen, wie sie in den ersten Lebenswochen durch Sepsis und Lues und als Verschlussikterus besonders durch Mißbildung an den Gallenwegen vorkommen. Beispiele solcher Art und bei ikteruskranken Kindern sonst sollen nun aufgeführt werden.

1. Das 1½-jährige Kind K. Kr. zeigt im Verlauf einer kruppösen Pneumonie einen an der Haut deutlichen, in geringem Grad auch die Scleren färbenden Ikterus, der auf eine toxische Leberschädigung zurückzuführen ist und nach mehrtägigem Bestehen mit Heilung der Pneumonie abklingt. Eine dunkelbraune, das Filterpapier bräunende Harnprobe mit positiver *Gmelinscher* Reaktion gibt bei der Photometrie die folgenden Werte:

$F$	8,8	$Q_1$	3,7	$q_1$	2,23
$F_0$	9,3	$Q_2$	7,5	$q_2$	3,69

2. Bei dem 3-jährigen Mädchen C. Bl. besteht eine knotig-exsudative Peritonitis tuberculosa. Neben einer erheblichen Anämie bildet sich an Haut und Scleren ein mäßiger Ikterus aus. Das Blutsrum ist durch Bilirubinvermehrung dunkelgelb, die Serumfarbe beträgt 3,1 (normale Extinktion für das Blaufilter des Stufenphotometers 0,5 bis 1,0). Der Harn zeigt im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit die Quotienten  $Q_1$  2,3,  $Q_2$  6,0, womit unter Hinzunahme der Salpetersäureoxydation die Bilirubinurie erwiesen ist.

3. Einige Monate nach einem sog. katarrhalischen Ikterus wird der 7-jährige Knabe E. Bo. zum zweitenmal ikterisch. Auch diese Erkrankung heilt in Wochen unter Diät und Schonung aus. In der Zeit der Gelbsucht gibt eine braune Harnprobe mit dem erhöhten Farbwert  $F_0$  2,2 folgende Extinktionsverhältnisse:  $Q_1$  3,0,  $Q_2$  5,3. Einen Monat später werden bei normal gewordenen Werten der Serumfarbe (0,8) und Harnfarbe ( $F_0$  0,9) die folgenden Harnfarbquotienten bestimmt:  $Q_1$  2,4  $Q_2$  3,3.

4. Ein anderer 7-jähriger Knabe H. Hü. hat einen schweren, auf diffusen, toxisch-degenerativen Leberschaden zurückzuführenden Ikterus. In der 1. Woche des Krankenhausaufenthalts Hepatargie. Serumfarbe 18. Im braunen Harn sind Bilirubin und Urobilin nachweisbar. Die Farbkurve 8 J (Abb. 8) stammt von einer solchen Probe. Sowohl  $Q_2$  wie  $q_2$  sind stark pathologisch erhöht, ebenso der Farbwert. Die in den folgenden Wochen einsetzende Besserung des Zustandes geht nach Monaten in Heilung über.

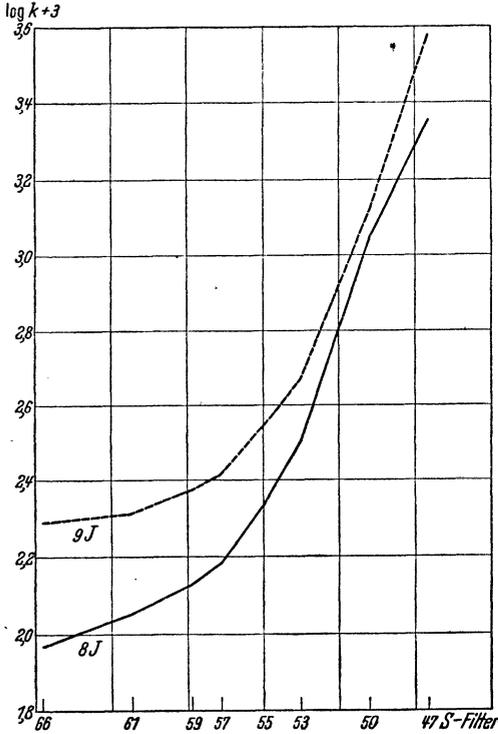
5. Bei einem 2 Monate alten Säugling R. Ka. wird mehrere Wochen hindurch Bilirubinurie unter dem Bild eines Verschlussikterus beobachtet. Die Ätiologie ist ungeklärt. Die in Aussicht genommene Probelaaparatomie erübrigt sich, als spontan vollständige Heilung ein-

tritt. Auf der Höhe des Ikterus beträgt die Serumfarbe 5,6, das Serumbilirubin reagiert direkt nach *Hijmans van den Bergh*. Zu dieser Zeit zeigt der Harn die folgenden Werte:

$F$	0,9	$Q_1$	2,4	$q_1$	1,48
$F_0$	1,4	$Q_2$	5,5	$q_2$	3,68

Bei der Entlassung des Kindes geringer Ikterusrest (der bei einer späteren Nachuntersuchung nicht mehr bemerkt wird), die Serumfarbe ist mit dem Wert 2,1 noch erhöht, die Harnfarbquotienten sind regelrecht, ebenso die Farbwerte:

$F$	0,4	$Q_1$	2,0	$q_1$	1,47
$F_0$	0,6	$Q_2$	4,1	$q_2$	2,73



6. Das Beispiel eines vollständigen Okklusionsikterus durch Gallengangsatresie bietet der 2 Monate alte Säugling H. La. Der Biliverdinikterus des Kindes nimmt während der klinischen Beobachtung zu. Der Harn ist dunkelbraun-grün, der Stuhl acholisch. Die Gegenwart des Biliverdins drückt sich in dem flachen Anfangsteil der Kurve 9 J aus (Abb. 8). Bilirubin ist daneben reichlich vorhanden. Die Farbwerte und zweiten Quotienten sind pathologisch hoch, jedoch ist  $q_2$  verhältnismäßig nicht so stark wie  $Q_2$  erhöht, ein Befund, der sich aus dem Fehlen von Urobilin im Harn infolge der Stuhlacholie erklärt. Die Farbkurve läßt dementsprechend bei 490  $m\mu$  einen Knick nach oben vermissen. Dagegen ist in der Kurve 8 J (Beispiel 4) ein solcher Hinweis auf Urobilin vorhanden und dabei ist auch die Erhöhung des  $q_2$ -Wertes relativ größer.

Im Gegensatz zu den bisherigen Beispielen mit Bilirubinurie und pathologischen Harnfarbquotienten stehen die folgenden Befunde bei Säuglingen mit Ikterus:

	8 J	9 J
$F$	5,8	8,8
$F_0$	6,4	7,3
$Q_1$	2,6	2,1
$Q_2$	7,9	8,6
$q_1$	1,59	1,49
$q_2$	5,21	3,77

Abb. 8. Harnfarbkurve bei schwerem hepatocellulären Ikterus (8 J) und bei Gallengangsatresie (9 J).

7. Der 3½ Wochen alte Säugling B. St. weist an Haut und Scleren einen deutlichen Ikterus auf. Die Stuhlentleerungen sind regelrecht. Der Harn ist dunkelgelb, in einer Probe beträgt  $F_0$  0,6,  $Q_1$  2,4,  $Q_2$  3,6. Ein pathologischer Ikterus ist demnach nicht anzunehmen. Die Gelbsucht klingt in zwei weiteren Wochen ab und ist als ein von der Neugeborenenzeit her bestehender Ikterus prolongatus aufzufassen.

8. Bei der Frühgeburt H. Ri. liegt im Alter von einem Monat ein erheblicher Ikterus vor. Das Körpergewicht beträgt 1,9 kg. Der dystrophe Säugling leidet an spastischer Pylorusstenose und soll nach *Weber-Ramstedt* operiert werden. Es ist zu entscheiden, ob die Gelbsucht Bedenken gegenüber der Operation begründet. Der Harn ist dunkel, Bilirubin chemisch nicht nachweisbar, der Farbwert  $F_0$  ist erhöht und beträgt 2,7, der Quotient  $Q_2$  hat einen regelrechten Wert von 4,4. Nach der ohne Störung verlaufenen Operation wird die Dystrophie ausgeglichen, die Gelbsucht klingt ab. Es handelte sich um die bei Frühgeburten bekannte Verlaufsform des Neugeborenenikterus von stärkerer Ausbildung und längerer Dauer.

Anhangsweise wird von einem 1 jährigen Kind G. St. berichtet, das durch gelbe Hautfarbe auffällt, wobei es sich um natürliches Hautpigment handeln kann, wahrscheinlich aber auch um eine Färbung durch abgelagerte Nahrungsfarbstoffe (Carotinoide). Der Harn ist gelb, die *Gmelinsche* Probe negativ. Die photometrischen Werte sind regelrecht:

$F$	1,3	$Q_1$	2,6	$q_1$	1,58
$F_0$	0,9	$Q_2$	4,6	$q_2$	3,18

### Zusammenfassung.

Vom Erwachsenen her sind im wesentlichen die Kenntnisse über die Harnfarbe und die drei hauptsächlichsten Harnfarbstoffe Urochrom, Uroerythrin und Urobilin gewonnen. Hier sind nun die Verhältnisse der Harnfarbe im Kindesalter zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden, wodurch den physiologischen Eigenheiten dieser Altersstufe Rechnung getragen werden soll. Klein- und Schulkinder, ferner Säuglinge und Neugeborene werden zur Untersuchung herangezogen und in Gruppen zusammengefaßt. Von den bisher in der Harnfarbstoffforschung benutzten Methoden werden in erster Linie die spektrophotometrischen angewandt.

Durch die Lichtabsorption des Harns im mittleren grünen Bereich des Spektrums wird der Farbwert (nach *Heilmeyer*) als einfacher zahlenmäßiger Ausdruck der Farbstoffkonzentration des Harns festgelegt. Wie vom Erwachsenen bekannt, kann der Farbwert  $F$  auch im Kindesalter erhebliche Unterschiede der Konzentration anzeigen, bei jüngeren wie älteren Kindern werden Farbwerte zwischen 0,1 und 1,8 angetroffen. Der auf ein mittleres spezifisches Gewicht von 1020 reduzierte Farbwert  $F_0$  beträgt bei den Kindern im Spiel- und Schulalter im Mittel aller Bestimmungen nachts 0,7, tags bei größeren Harnmengen 0,4 bis 0,5. Die Schwankungen des reduzierten Farbwertes reichen von 0,2 bis 1,1. Während die Harnmengen nachts geringer als am Tag gewesen sind, läßt sich zeigen, daß bei den Lebensbedingungen der untersuchten Kinder die Farbstoffausscheidung bei Nacht mengenmäßig in der gleichen Größenordnung wie am Tag gelegen hat. Damit ist für die Physiologie der Farbkörperbildung des Harns, deren Hauptquelle im Blut- und Gallenfarbstoffumsatz liegt, eine bedeutsame Feststellung getroffen.

Das Farbstoffprodukt, das aus Farbwert und Harnmenge errechnet wird und die gesamte Farbkörperausscheidung in 24 Stunden angibt und dessen Durchschnittswerte für den Erwachsenen bekannt sind, ist nach den hiesigen Untersuchungen von der Körpermasse abhängig und muß für die Untergruppen im Kindesalter einzeln ermittelt werden. Im Mittel ergibt es sich bei Kindern im 3. bis 5. Lebensjahr zu 2,6, im 6. bis 9. Jahr zu 3,5 und im 10. bis 12. Jahr zu 4,5. Ebenso wie diese Mittelwerte der Altersgruppen weisen auch die Einzelwerte der ausgeschiedenen Farbstoffmengen, die mit Unterteilung in Nacht- und Tagesabschnitte besonders aufgeführt werden, ein stetiges Ansteigen im Verlauf der Kindheit auf. Diese schon an sich beachtenswerte Feststellung, daß eine quantitative Beziehung zwischen Gewicht und Blutmenge des Organismus und den Harnfarbstoffen besteht, erweist ihre endogene Natur und stützt indirekt die bisher anderweitig begründeten Auffassungen von einer genetischen Zugehörigkeit der Harnfarbe zum Haushalt des Blutfarbstoffs.

Von den 3 Harnfarbkörpern wiegt, wie es beim Erwachsenen bekannt ist, auch im Kindesalter das *Urochrom* weit vor, sein Anteil am Harnfarbwert ist mit rund neun Zehntel und mehr anzusetzen. Es gibt auch beim Kind Harne, deren Farbe praktisch nur durch Urochrom hervorgerufen wird. Über die quantitative Ausscheidung von *Uroerythrin* und *Urobilin* sind besonders eingehende und über die bisherigen Kenntnisse hinausführende Untersuchungen angesetzt worden. Die Uroerythrinmengen sind im kindlichen Harn gering und betragen in 24 Stunden gewöhnlich nur Bruchteile eines Milligramms. Das Urobilin, das allgemein wenig Anteil an der Harnfarbe hat, ist in den Tagesproben der Kinder in größerer Menge als nachts angetroffen worden. Die mittlere 24stündige Ausscheidung an Urobilin, nach zuverlässigem colorimetrischen Verfahren bestimmt, beträgt bei den Kindern der Altersgruppe I 0,5 mg, der Gruppe II 0,8 mg und der Gruppe III 1,1 mg (während für den Erwachsenen 1 bis 2 mg als durchschnittlich angegeben werden). Die Konzentration des Uroerythrins und Urobilins im Harn der Kinder kann bis zu Spuren vermindert sein.

Bei den untersuchten, in Heimen bei künstlicher Ernährung gehaltenen *Säuglingen* sind vorwiegend Harnproben mit einem kleinen bis mittleren Farbwert vorgekommen. Der reduzierte Farbwert ist im ganzen etwa, so wie bei den farbstoffärmeren Tagesproben des Harns der größeren Kinder und beträgt im Mittel 0,4 bis 0,6. Das Farbstoffprodukt hat den Wert 1,0 im Mittel aller Bestimmungen und steht somit am Anfang der ansteigenden Reihe, welche die Werte der Farbstoffausscheidung durch das Kindesalter bilden. Tages- und Nachtwerte sind gleich.

Beim *Neugeborenen* sind infolge der neuen extrauterinen Lebensbedingungen mit vermehrtem Umsatz an Blut- und Gallenfarbstoff und infolge der in der 1. Lebenswoche physiologisch geringen Diurese die photometrischen Harnbefunde abweichend. In den ersten Tagen sind hohe Farbwerte des Harns anzutreffen. Der Farbwert  $F$  kann bis zu 4 und 5 erhöht sein,  $F_0$  geht über den beim Erwachsenen festgelegten oberen Grenzwert von 2 fast durchweg hinaus und beträgt im Mittel 3,5. Die Befunde bei verschiedenen Graden der Neugeborenen-gelbsucht werden besonders besprochen.

Die *Absorptionskurve des Harns*, die am besten in Form der sog. typischen Farbkurve aus den Logarithmen der Extinktionen den Erörterungen zugrunde gelegt wird, gibt weitere wesentliche Feststellungen über die Harnfarbauscheidung im Kindesalter. Die Farbkurve wird in der Hauptsache durch das Urochrom mit seiner mengenmäßig vorherrschenden Anwesenheit im Harn und mit seiner gleichmäßig vom Rot über Grün zum Blau ansteigenden Absorption bestimmt. Bei einem Teil der Harnproben drückt sich die Gegenwart von Uroerythrin und Urobilin in der Kurve durch einen Knick bei 550  $m\mu$  bzw. 490  $m\mu$  aus. Zur zahlenmäßigen und übersichtlichen Kennzeichnung der Farbzusammensetzung des Harns dienen die Extinktionsverhältnisse (Harnfarbquotienten) zwischen den einzelnen Spektralbereichen Rot, Grün und Blau (Quotienten  $Q_1$  und  $Q_2$ ) bzw. den engeren Abschnitten um 588, 550 und 494  $m\mu$ , wie sie durch die 3 Spektralfilter S 59, 55 und 50 des Stufenphotometers gegeben sind (Quotienten  $q_1$  und  $q_2$ ). Unter Anführung einer größeren Anzahl Farbkurven von Kindern verschiedenen Alters werden die Extinktionsverhältnisse in ihren natürlichen, durch das wechselnde Mischungsverhältnis der 3 Harnfarbstoffe be-

stimmten Schwankungen und in ihren Mittelwerten festgelegt. Den Streubereich der Farbquotienten wird man, um etwaigen von den Lebensbedingungen der hier untersuchten Kinder abweichenden physiologischen Verhältnissen Rechnung zu tragen, noch etwas weiter ansetzen können, als er sich hier ergeben hat. Die Werte sind für *Klein- und Schulkinder* übereinstimmend und lauten:

$Q_1$ 2,3 bis 3,1 im Mittel 2,6	$q_1$ 1,49 bis 1,84 im Mittel 1,64
$Q_2$ 3,3 bis 4,7 im Mittel 3,8	$q_2$ 2,41 bis 3,44 im Mittel 2,86.

Bei den *Harnfarbkurven der Säuglinge* fällt eine größere Blauabsorption auf Erhöhungen des  $Q_2$ -Wertes über 5, d. i. die obere normale Grenze, wie sie beim Erwachsenen angegeben wird, finden sich bei Säuglingen nach dem Einsetzen der Gemüsebeikost. Das wird im einzelnen belegt und durch den relativ höheren, auf die Ernährung zurückzuführenden Flavinegehalt des Harns erklärt.

Flavinharne mit größerem  $Q_2$ -Wert werden unter Nahrungseinflüssen auch jenseits der Säuglingszeit beobachtet. Diese Erscheinung kann als *alimentäre Chromurie* bezeichnet werden. Dabei handelt es sich nicht allein um die gelegentlich reichlichere Anwesenheit dieser aus Nahrungsmitteln stammenden Farbkörper, sondern es muß allgemein den aus der Kost ständig aufgenommenen und mit den endogenen Farbstoffen Urochrom, Uroerythrin und Urobilin ausgeschiedenen Flavinen eine Einwirkung auf den zweiten Harnfarbquotienten im Sinne der Hinaufschiebung der oberen Grenze (bei *Heilmeyer* 4,5, hier 4,7) zugeschrieben werden. Aus diesen am Kind aufgedeckten Zusammenhängen läßt sich somit noch eine Folgerung für die Harnfarbverhältnisse des Erwachsenen ableiten. Den oberen Grenzwerten von  $Q_2$  und  $q_2$  kann aus diesen Gründen nur eine relative Geltung zukommen.

Die *Absorptionskurven und Quotienten bei den Neugeborenen* zeigen an, daß auch in ihrem verhältnismäßig farbstoffreichen Harn Art und Zusammensetzung der Farbstoffanteile im wesentlichen die gleiche wie im späteren Lebensalter ist, wobei jedoch unter Brustnahrung Flavin noch völlig zurücktritt. Die Streuung der Quotienten  $Q_2$  und  $q_2$  ist gering; diese Befunde sind im Vergleich mit den Verhältnissen der späteren Lebensabschnitte bemerkenswert, weil sie das endogen bedingte qualitative Verhalten der Harnfarbe noch ohne Überlagerung durch alimentäre Einflüsse wiedergeben.

Nach einer derartigen Darlegung der physiologischen Verhältnisse der Harnfarbe beim Kind können die durch *Krankheiten hervorgerufenen Veränderungen* beurteilt werden. Zur Ergänzung der im Hauptteil erörterten physiologischen Ergebnisse werden photometrische Harnbefunde an Kindern mit *Infektionskrankheiten und Lungenentzündung* mitgeteilt. Im akuten fieberhaften Stadium werden beträchtliche Erhöhungen der Farbwerte angetroffen, Beispiele veranschaulichen diese Verhältnisse von Tag zu Tag des Krankheitsverlaufs. Erst die systematische Ausdehnung der Untersuchungen über Tage und Wochen nutzt die methodischen Möglichkeiten der Harnphotometrie aus und macht sie für die klinische Beurteilung fruchtbar. Die erhobenen Befunde erweisen sich als abhängig von Schwere, Dauer und Komplikationen der Erkrankung. Wie

zahlreiche quantitative Einzelbestimmungen ergeben haben, ist unter Infektionsbedingungen die Ausscheidung an Uroerythrin und Urobilin oft erheblich gesteigert.

*Ikterus mit Bilirubinurie* weist starke Abweichungen der zweiten Harnfarbquotienten auf. Gleichzeitige Urobilinvermehrung ist an der Farbkurve durch den Knick bei  $490\text{ m}\mu$  abzulesen, sie vergrößert noch besonders den  $q_2$ -Wert. Biliverdin im Harn führt wegen seiner stärkeren Rotabsorption zu einer Verflachung des Anfangsstücks der Kurve. *Neugeborenenengelbsucht*, auch in den Varianten durch längere Dauer und bei Frühgeburten, kann mittels Photometrie des Harns von pathologischen Ikterusformen abgegrenzt werden.

# XIII. Das Körperbild im Reifungsalter<sup>1</sup>.

(Somatoskopische Entwicklungsdiagnostik)

Von

*Jörgen Schmidt-Voigt*-Frankfurt am Main

Mit 20 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	966
Einleitung: Möglichkeiten und Grenzen des Gegenstandes . . . . .	1006
I. Die sichtbaren Veränderungen des Körpers im Reifungsalter . . . . .	1009
A. Allgemeine Vorbemerkungen zum Ordnungsverfahren . . . . .	1009
B. Geschlechtsgemeinsame Veränderungen . . . . .	1012
1. Der Wandel in der Gestaltform . . . . .	1012
a) Der „erste Gestaltwandel“ im Kindesalter. . . . .	1012
b) Der „zweite Gestaltwandel“ in der Reifungszeit. . . . .	1014
2. Die Körperhaltung und die Körperbewegung . . . . .	1021
a) Entwicklung der Muskulatur . . . . .	1021
b) Änderung in der Motorik . . . . .	1022
c) Änderung in der Ruhehaltung . . . . .	1023
3. Die Umbildung des Gesichts . . . . .	1024
a) Allgemeines zur Gesichtsbildung . . . . .	1024
b) Anatomisch-morphologische Veränderungen . . . . .	1025
c) Physiognomische Veränderungen . . . . .	1031
4. Die Veränderungen der Haut . . . . .	1034
a) Allgemeines zur Haut. . . . .	1034
b) Veränderungen der Hautfärbung. . . . .	1035
c) Veränderung der Hautfestigkeitsgrade . . . . .	1037
d) Funktionsänderung der Hautdrüsen . . . . .	1038
5. Die Ausbildung der Reifungsbehaarung . . . . .	1039
a) Allgemeines zur Behaarung . . . . .	1039
b) Die terminale Behaarung beim männlichen Geschlecht. . . . .	1041
c) Die terminale Behaarung beim weiblichen Geschlecht . . . . .	1044

<sup>1</sup> Aus der Jugendärztlichen Forschungsstelle (Leiter Dr. *Schmidt-Voigt*) an der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. *de Rudder*).

	Seite
6. Die Entwicklung der Brustdrüse . . . . .	1045
a) Die kindliche Brustdrüse bei beiden Geschlechtern . . . . .	1045
b) Die Reifungsentwicklung der weiblichen Brustdrüse . . . . .	1047
c) Die Reifungsentwicklung der männlichen Brustdrüse . . . . .	1049
d) Die hormonale Anregung der Brustdrüsenentwicklung . . . . .	1051
C. Geschlechtsgetrennte Veränderungen . . . . .	1052
1. Beim Mädchen . . . . .	1052
a) Die Entwicklung der äußeren Geschlechtsteile . . . . .	1052
b) Die Verbreiterung des Beckens und die Rundung der Hüften . . . . .	1053
c) Die Ausbildung des formgebenden Fettgewebes . . . . .	1056
d) Das Eintreten der Menarche . . . . .	1058
2. Beim Jungen . . . . .	1059
a) Hormonale Einflüsse der Keimdrüsen . . . . .	1059
b) Das Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane . . . . .	1059
c) Die Entwicklung des Kehlkopfes und der Stimme . . . . .	1065
D. Reihenfolge und Zeitgrenzen im Auftreten der sichtbaren Reifungsvorgänge . . . . .	1068
1. Die Reihenfolge der Reifungsvorgänge . . . . .	1068
a) Beim Jungen . . . . .	1068
b) Beim Mädchen . . . . .	1069
2. Die Zeitgrenzen der Reifungszeichen mit Übersichtstafel . . . . .	1070
II. Entwicklungsdiagnostische Beurteilung der sichtbaren Reifungsvorgänge . . . . .	1073
1. Allgemeines zur Entwicklungsdiagnose . . . . .	1073
2. Die Methode der Entwicklungsdiagnose nach Zeller . . . . .	1074
3. Übersicht über die Reifungszeichen und ihre Entwicklungsstufen . . . . .	1075
a) Beim männlichen Geschlecht . . . . .	1076
b) Beim weiblichen Geschlecht . . . . .	1078
Schluß: Zusammenfassung . . . . .	1079

### Literatur.

- Adler, R.*: Dtsch. med. Wschr. **1901** I, 72.
- Allen*: *Cout. to Embryology* **19** (1927).
- Allot*: Größe, Körpergewicht und Muskelkraft der Schulkinder einer ostpreußischen Mittelstadt. Dissertation, Königsberg (1917).
- Ancel u. Bowin*: *Assoc. Anat.* **19** (1924).
- Arnold, A.*: Körperentwicklung, Körperbau und Leibesübungen. *Z. Konstit. Lehre* **15**, 353 (1930).
- Körperentwicklung und Leibesübungen. Lpz.: Barth, 1931.
- Aron, Hans*: Die körperliche Entwicklung des Kindes in der Pubertät. *Arch. Kinderheilk.* **76**, 258—272 (1925).
- Aschheim*: Hypophysenvorderlappenhormon und Genitale. *Med. Welt* **1930** I, 459.
- Aschner, Bernh.*: Physiologie der Hypophyse. In: *Hdb. d. inn. Sekret.*
- Funktion der Hypophyse. *Pflügers Arch.* **1912**, 146.
- Über die Beziehungen von Hypophyse und Genitale. *Arch. Gynäk.* **97**, 534 (1912).
- Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum weiblichen Genitale. In: *Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes* **I**. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1924.
- Asdell*: *Proc. Soc. exper. Biol. and Med. (amer.)* **32**, 931 (1935).
- Bachhaus, A.*: *Zahnärztl. Mitt.* **1935**, 77.
- Baldwin*: Das Wachstum der Kinder von der Geburt bis zur Reife. *J. amer. med. Assoc.* **82** (1924).
- Die Bestimmung der Geschlechtsreife bei Knaben nach einer Laboratoriumsmethode. *J. of. Comp. Psychol.* **8**, Nr. 1 (1923); *Ref. Z. Kinderhk.* **21**, 833.
- Ballmann*: *Z. Konstit. Lehre* **13** (1927).

- Barth, E.*: Einführung in die Physiologie, Pathologie und Hygiene der menschlichen Stimme. Leipzig 1911.
- Bathin*: Die Dicke des Fettpolsters bei gesunden und kranken Kindern. Jb. Kinderheilk. **82**, 103 (1915).
- Bauer, J.*: Innere Sekretion. Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin u. Wien: Springer 1927.
- Allgemeine Pathogenese innersekretorischer Störungen. Wien. med. Wschr. **49**, 1543 (1929).
- Hypophyse und Wachstum. Klin. Wschr. **1930 I**, 625.
- Baur, G.*: Über die Durchbruchzeiten der bleibenden Zähne. Zahnärztl. Rdsch. **1928**, H. 10 u. 11.
- Becker, J.*: Die Haut des Kindes. *Peter-Wetzel-Heiderich II*, 221.
- Benjamin, K.*: Zur Pathogenese der Wachstumsblässe. Jb. Kinderheilk. **99**, 28—43 (1922).
- Bennholdt-Thomsen, C.*: Über die Acceleration der Entwicklung der heutigen Jugend (Kritik ihrer auslösenden Momente). Klin. Wschr. **18**, 865 (1938).
- — Über normale Entwicklung und Entwicklungsgrenzen des Kindes. In: *Hördemann-Joppich*: Die Gesundheitsführung der Jugend. München-Berlin: Lehmann, 1939.
- — Entwicklungsbeschleunigung des Großstadtkindes. In: *de Rudder u. Linke*: Biologie der Großstadt. Stuttgart: Enke, 1941.
- — Die somatischen Wandlungen des Großstadtkindes. In: *Bevölkerungsbiologie der Großstadt*. Hrsg. von *E. v. Eickstedt*. Stuttgart: Enke, 1941.
- — Die Entwicklungsbeschleunigung der Jugend. Erg. inn. Med. **63**, 1153 (1942).
- — Biologische und pathologische Folgen aus der Entwicklungsbeschleunigung der Jugend. Arch. Kinderhk. **128**, H. 3, 110—119 (1943).
- — u. *J. Schmidt-Voigt*: Krankheitsdisposition und Entwicklungsbeschleunigung der heutigen Jugend. Klin. Wschr. **19**, 1337 (1940).
- Berblinger*: Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu den Störungen in der Hypophysenfunktion. Virchows Arch. **228**, 150 (1926).
- Berliner, M.*: Beitrag zur Physiologie und Pathologie des Pubertätsalters. Z. Konstitutionslehre **12**, 119 (1926).
- Entwicklungsalter und Pubertät. In: *Die Biologie der Person*, hrsg. v. *Brugsch u. Lewy*, **2**. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1931.
- Biedl, L.*: Hypophyse. Hdb. d. norm. u. path. Physiol. v. *Bethe, Bergmann* usw. **16**.
- Innere Sekretion. Berlin u. Wien: 4. Aufl., 1922.
- Physiologie und Pathologie der Hypophyse. München, 1922.
- Zur Charakteristik der Pubertät. Z. Kinderheilk. **31**, 347—403 (1926). (Verh. dtsch. Ges. Kinderhk., Karlsbad 1925.)
- Bischoff, H.*: Körpermaßstudien an mecklenburger Schulkindern. Ref. in: Med. Klin. **1933 II**, 1605.
- Bomskov, Christ.*: Methodik der Hormonforschung. **2**: Ovar, Hoden, Hypophysenvorderlappen. Leipzig: Thieme, 1939.
- Bornhardt, M.*: Über Fettsucht im Kindesalter und ihre Prognose mit besonderer Berücksichtigung der Frage der Dystrophia adiposogenitalis. Mschr. Kinderheilk. **67**, H. 4 u. 5 (1936).
- Braus, H.*: Anatomie des Menschen. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1929.
- Brock, Joach.*: Biologische Daten für den Kinderarzt. **1**: 1932, **2**: 1934, **3**: 1939. Berlin: Springer.
- *A. Anzlinger u. E. Stamer*: Hämoglobinwert und Inspektionsmerkmale. Münch. med. Wschr. **85**, 1661 (1938).
- Brugsch, Th.*: Allgemeine Prognostik. 2. Aufl. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1922.
- Die Morphologie der Person. Aus: *Brugsch u. Lewy*: Die Biologie der Person **2**. Berlin: Urban u. Schwarzenberg.
- Brühl*: Das Vorkommen von weiblichem Sexualhormon und Hypophysenvorderlappen im Blut und Urin von Neugeborenen. Klin. Wschr. **2**, 1766 (1929).
- Bürger u. Schlomka*: Untersuchungen an der menschlichen Haut. Z. exper. Med. **63**, 105 (1928).
- Bucura, C.*: Die Eigenart des Weibes **1918**.

- Burrows, J.:* J. Physiologie (Brit.) **85**, 159 (1935).
- Bühler, Ch.:* Das Seelenleben des Jugendlichen. 4. Aufl. Jena, 1927.
- Praktische Kinderpsychologie. Wien-Leipzig, 1938.
- Buschke u. Gumpert:* Zur Kenntnis des Sexualcharakters des Kopfhaarkleides. Klin. Wschr. **5**, 18 (1926).
- Busemann, Ad.:* Pädagogische Jugendkunde. Frankfurt a. M.: Diesterweg, 1931.
- Die Erregungsphase bei 8—9 Jahren. Z. Kinderforsch. **40**, 457—475, 1932.
- Über die Grundbegriffe der Kinder- und Jugendpsychologie. Acta psychol. **1** (1935).
- Cassirer:* Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Berlin, 1912.
- Cimbal, W.:* Die Neurosen des Kindesalters. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1927.
- Clara, Max:* Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1938.
- Coerper, C.:* Habitusformen des Schulalters. Z. Kinderheilk. **33**, 144 (1922).
- Das Jugendlichenalter. Aus: Prakt. Gesundheitsfürsorge, hrsg. v. *Selter*, **2**. Stuttgart, 1929.
- Conti, L.:* Wissenschaft und Gesundheitsführung. Dtsch. med. Wschr. **1942**, 2.
- Corner:* Zbl. Gynäk. **59** (1935).
- Crampton, C. W.:* Pubescence. Amer. Anthropologist, N. S., **6**, Nr. 5 (1914). Lancaster.
- Cruchet:* La puberté. In: Pratique des Maladies des enfants, 1909, éd. Baillière.
- Curschmann, H.:* Endokrine Krankheiten. Dresden u. Leipzig: Steinkopff, 1943.
- Czerny, Adalb., u. Keller:* Des Kindes Ernährung und Ernährungsstörungen. 2. Aufl. Berlin-Wien, 1925.
- Die Pädiatrie meiner Zeit. Berlin: Springer, 1939.
- Sammlung klinischer Vorlesungen über Kinderheilkunde. Leipzig: Thieme, 1942.
- Daffner, F.:* Das Wachstum des Menschen. Leipzig, 1902.
- Dieckmann, H.:* Über die Histologie der Brustdrüsen bei gestörtem und ungestörtem Menstruationsablauf. Virchows Arch. **256**, 321 (1925).
- Dikanski:* Über den Einfluß der sozialen Lage auf die Körpermaße von Schulkindern. Diss. München, 1914.
- Dobszay, L. v.:* Beiträge zur Physiologie und Klinik der weiblichen Genitalorgane. Budapest-Leipzig, 1939.
- Eckhardt, H.:* Die Körperanlage des Kindes und ihre Entwicklung. Stuttgart, 1925.
- Eggeling, H. v.:* Die Milchdrüse. Hdb. mikr. Anat. d. Menschen **3**, 1 (1927).
- Engelhart, E.:* Die hormonalen Wirkstoffe der Nebennierenrinde. Klin. Wschr. **21**, 937—943 (1942).
- Engelmann:* Das Alter bei der ersten Menstruation. 4. intern. Kongr. Rom, 1902.
- Evans:* Amer. Anat. **104**, 464 (1935).
- u. *Long:* Der Effekt intraperitonealer Anwendung von Hypophysenvorderlappenhormon auf Menstruation, Reife und Oestrus der Ratte. Anat. Rec. **21**, 61 (1921).
- — Charakteristische Wirkungen der intraperitonealen Einverleibung frischen Hypophysenvorderlappen-Hormons usw. Proc. nat. Acad. Sci. **8**, 38 (1922).
- u. *Simpson:* Charakteristik der Hypophysenvorderlappen-Hormone. Anat. Rec. **35**, 51 (1927).
- — Experimenteller Gigantismus usw. Anat. Rec. **35**, 81 (1927).
- Faber:* Eine Längen- und Gewichtstabelle für 5—15jährige Kinder. Amer. J. Dis. Childr. **38**, 758 (1928).
- Falta, W.:* Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin: Springer, 1913.
- u. *Högler:* Über das Hypophysenvorderlappenhormon. Klin. Wschr. **1930**, 1087.
- Über die Pubertät. Wien. klin. Wschr. **25—26**, 769 u. 804 (1932) **1**.
- Fauvet:* Zbl. Gynäk. **1932**, 757.
- Arch. Gynäk. **168**, 127 (1939).
- Feer, E.:* Diagnostik der Kinderkrankheiten. 4. Aufl. Berlin: Springer, 1931.
- Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 13. Aufl. Jena: Fischer, 1941.
- Fertik, Majanz u. Monosson:* Über die endokrine Formel bei Kindern in verschiedenen Lebensaltern. Jb. Kinderheilk. **115**, 363 (1927).
- Frank:* Surg. etc. **21** (1915).
- Franz, H.:* Früher Zahndurchbruch bei den heutigen Schulanfängern. In.-Diss., Frankfurt/M., 1938.
- Freud:* Acta neerld. Physiol. etc. **5**, 47 (1935).

- Freudenberg, S.*: Größe und Gewicht der Schulkinder und andere Grundlagen für die Ernährungsfürsorge. Hrsg. v. Dtsch. Zentralausschuß f. d. Auslandshilfe e. V. Bln (1924). Verl. f. Polik u. Wirtschaft.
- Freund, W. A.*: Akromegalie. Volkmanns Slg. klin. Vortr. 1889.
- Friedenthal, H.*: Beiträge zur Naturgeschichte des Menschen. Jena, 1908—10.
- Über Wachstum. III. Teil. Das Längenwachstum des Menschen und die Gliederung des menschlichen Körpers. Erg. inn. Med. **11** (1913).
- Allgemeine und spezielle Physiologie des Menschenwachstums. Berlin, 1914.
- Froriep*: Anatomie für Künstler.
- Fuchs, E.*: Zur Physiologie und Pathologie des Lidschlusses. Gr. Arch. S. O. **31** (1885).
- Fürst, Theob.*: Die somatischen Anomalien des Reifungsalters. Klin. Wschr. **1930**.
- Gesundheitspflege im Reifungsalter. Leipzig: Voß, 1933.
- Methoden der konstitutionsbiologischen Diagnostik. Leipzig-Stuttgart, 1935.
- Geissler, O.*: Starke Größen- und Gewichtszunahme und frühere Pubertätsentwicklung der Jugend von 1934 im Vergleich zur Vorkriegszeit (nebst Feststellungen zur Frage des Erfolges von Erholungskuren). Öff. Gesdh.dienst **1935**, H. 6, 201.
- Gigon, L.*: Einige Beobachtungen über die sekundären Geschlechtscharaktere. Schweiz. med. Wschr. **13**, 316 (1922).
- Godin*: Die Muskeln vor und nach der Pubertät: der endokrine Einfluß. Endocrin. **1**, 305 (1926).
- La croissance pendant l'age scolaire. Neuchatel, 1913.
- Gräper*: Weibliche kindliche Geschlechtsorgane. In: Hdb. d. Anat. d. Kind. **2**, 78.
- Die kindliche Brustdrüse. In: Hdb. d. Anat. **2**, 114.
- Grimm, H.*: Wachstum und Reife bei auslandsdeutschen Kindern und Jugendlichen. Mschr. Kinderheilk. **87**, 249—256 (1941).
- Grigorowa, O.*: Das Blutbild des Kindes in der Pubertätsperiode. Z. Konstitutionsl. **12**, 554—563 (1926).
- Grosser, P.*: Körperliche Geschlechtsunterschiede im Kindesalter. Erg. inn. Med. **22**, 221—244 (1922).
- Gruber, G. B.*: Z. Kinderheilk. **30**, 336 (1921).
- Grützner, G.*: Körperwachstum und Körperproportionen 15—19jähriger Schweizerinnen. Diss. Zürich 1928; Ref. Z. Gesundheitsf. **1**, 558 (1934).
- Gundobin, N. P.*: Die Besonderheiten des Kindesalters. Übers. von *Rubinstein*. Berlin, 1922.
- Die Eigentümlichkeiten des Kindesalters. Jb. Kinderheilk. **65**, 107.
- Gudernatsch*: Entwicklung und Wachstum. In: Hdb. d. inn. Sekretion.
- Gurewitsch, M.*: Konstitutionelle Variationen der Psychomotorik und ihre Beziehungen zu Körperbau und Charakter. Arch. Psych. **91**, 286 (1930).
- Haase, W.*: Versuch zur Erklärung des außergewöhnlichen Wachstums der Jugend. Münch. med. Wschr. **88**, 1162 (1941).
- Hagen*: Der Einfluß der Umwelt auf Größe und Gewicht von Schulkindern. Gesundh. u. Erzhg. **45**, 521 (1932).
- Halban*: Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Arch. Gynäk. **70**, 205—308 (1903).
- Z. Geburtsh. **53**, 191 (1904).
- Arch. Gynäk. **75**, 363 (1905).
- *J. u. L. Seitz*: Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1924.
- Hammond*: Reproduction in the rabbit. Edinburgh, 1925. Hrsg. von *M. Hirsch*. Leipzig: Kabitzsch, 1926.
- Harms, J.*: Körper und Keimzellen **1926**.
- Hartmann, H.*: Endocrinology (amer.) **10** (1926).
- Arch. Gynäk. **148** (1932).
- Hasselwanger, A.*: Bewegungssystem (des Kindes). Hbd. Anat. d. Kindes **2**, 403.
- Heiderich, F.*: Kopf, Hals, Bauch und Becken des Kindes. Hdb. d. Anat. d. Kindes **1**.
- Hellpach, W.*: Die Gemütsregung (Thymose) der Geschlechtsreife im Zuge der jugendlichen Gesamtentfaltung. In: Gefühl und Wille. Ber. über d. XV. Hauptkongr. d. Dtsch. Ges. f. Psychologie in Jena, 1937. Fischer.
- Mensch und Volk der Großstadt. Stuttgart: Enke, 1939.
- Die Beschleunigung der Erlebniszeitmaße (psycho-physische Acceleration) bei Großstadtmenschen. In: *de Rudder u. Linke*: Biologie d. Großstadt. Dresden-Leipzig: Steinkopff, 1939.

- Helmreich, E.*: Physiologie des Kindesalters, 2. Berlin: Springer, 1931 u. 1933.
- Henle*: Grundriß der Anatomie. Neu bearb. von *Merkel*. 4. Aufl. 1901.
- Henke*: Anatomie des Kindesalters. In: *Gerhard*: Hbd. d. Kinderheilk.
- Herz, P.*: Klinische Untersuchungen an 100 Neugeborenen. Med. Diss. Freiburg i. B., 1900.
- Hetzer, H.*: Die seelischen Veränderungen des Kindes bei dem ersten Gestaltswandel. Leipzig: Barth, 1936.
- u. *W. Zeller*: Psychologische Beobachtungen bei den konstitutionsmedizinischen Untersuchungen des Jugendarztes. Veröff. med. Verw. Berlin: Schoetz, 1936.
- Psychologische Untersuchung der Konstitution des Kindes. Leipzig: Barth, 1937.
- Heubner*: Lehrbuch der Kinderheilkunde.
- Heyn*: Über Menstruation, Haarfärbung und Libido und ihre gegenseitigen Beziehungen. Z. Geburtsh. 82, 136 (1920).
- Hille*: Die Fettpolsterdicke bei der Beurteilung des Ernährungszustandes von Kindern. Arch. Kinderheilk. 73.
- Hoepke, H.*: Das Muskelspiel des Menschen. Jena, 1936.
- Hösch-Ermst, L.*: Anthropologisch-psychologische Untersuchungen an Züricher Schulkindern 1906.
- Das Schulkind in seiner körperlichen und geistigen Entwicklung. Leipzig, 1906.
- Hofmann, A.*: Die Größen- und Gewichtsentwicklung bei Volksschulkindern in einem westfälischen Landkreis während der Jahre 1930—1932. Z. Gesundheitsw. 4, 145 (1933).
- Hoffmann, W.*: Pubertätskrisen. In: *H. Küster*: Erziehungsprobleme der Reifezeit. Leipzig, 1925.
- Die Reifezeit. 3. Aufl. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1930.
- Hofmeier, Kurt*: Körperliche und geistige Erziehung des Kindes und Jugendlichen. Stuttgart: Enke, 1939.
- Hofstätter, R.*: Unser Wissen über die sekundären Geschlechtscharaktere. Zbl. Grzgeb. Med. 16, 37—420 (1913).
- Hohlweg u. Dohrn*: Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüse. Wien. Arch. inn. Med. 21, 337.
- Homburger, A.*: Über die Entwicklung der menschlichen Motorik und ihre Beziehung zu den Bewegungsstörungen der Schizophrenen. Z. ges. Neur. 78, 562—570 (1922).
- Howe, K.*: Ein Beitrag zur Verfrühung der Menarche und ihre Abhängigkeit vom Klima. Münch. med. Wschr. 68, 1113 (1939) II.
- Hummel, H.*: Beiträge zur Biologie des Schulkindes. Arch. Kinderhk. 101, 147 (1934).
- Hvorka*: Die äußere Nase. Wien, 1893.
- Jaschke, R. Th. v.*: Physiologie der Neugeborenen. Wiesbaden, 1917.
- Die weibliche Brust. In: *Halban-Seitz*: Biologie u. Pathologie d. Weibes 5 (1926).
- Gynäkologie. 27. u. 28. Aufl. Berlin-Wien, 1939.
- Jennebach, N.*: Die leib-seelische Geschlechtsentwicklung des Kindes und Jugendlichen. Leipzig-Berlin, 1937.
- Jung, F., and A. Shafton*: The mammary gland in the normal adolescent male. Proc. Soc. exper. Biol. 33, 455 (1935/36), New York.
- Kalaszchnikoff*: Zur Anatomie der Harnwege der Kinder. Diss. Petersburg, 1899.
- Käding*: Alter und Fettpolsterdicke als alleiniger Maßstab für den Ernährungszustand. Münch. med. Wschr. 69, 433 (1922).
- Kaup, J.*: Die Wirkung der Leibesübungen auf das Körperwachstum in der Pubertätszeit. Aus: Muskelarb. u. Körperwachstum. Verhdl.-Ber. üb. d. 5. Sportärztetag in Köln 1928 Hrsg. von *Mallwitz u. Deichmann*. Jena, 1929.
- u. *Th. Fürst*: Körperverfassung und Leistungskraft Jugendlicher. München-Berlin: Oldenbourg, 1930.
- Keller*: Beobachtungen über die Adipositas im Kindesalter. Fortschr. Med. 45, 1927.
- Key, A.*: Die Pubertätsentwicklung und das Verhältnis derselben zu den Krankheitserscheinungen der Schuljugend. Vhdlg. d. 10. intern. med. Kongr. Berlin, 1890.
- Klaar*: Zur Kenntnis des weiblichen Axillarorgans beim Menschen. Wien. klin. Wschr. 1926.
- Kleinschmidt, H.*: Wachstum und Entwicklung des Kindes im Schulalter. Jahres-Kurse f. ärztl. Fortb. 11, H. 6, 11 (1920).
- Klotz*: In: *Müller*: Die Therapie des prakt. Arztes. Bd. 3, 547. Berlin: Springer, 1920.

- Knöpfelmacher, W.*: Über die Auslösung der Milchsekretion bei Mutter und Kind. Jb. Kinderheilk. **56**, 791 (1902).
- Koch, E. W.*: Über die Veränderung menschlichen Wachstums im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts. Leipzig: Barth, 1935.
- Sind die Kinder größer als die Eltern? Z. ärztl. Fortb. **33**, 676 (1936).
- Zum Wachstumsphänomen. Arch. Rassenbiol. **30**, 408 (1936).
- Längen und Gewichte der Leipziger Kinder im Kriegsjahr 1941. Öff. Gesdh.dienst **7**, 609—618 (1942).
- Kornfeld, W.*: Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen einiger weiterer Körpermaße bei Kindern (Kopfumfang, Sitzhöhe und relative Stammlänge). Z. Kinderheilk. **49**, 64—78 (1930).
- u. *H. Schüller*: Über Durchschnittswerte und Bewertungsgrundlagen einiger Weichteilmaße bei Kindern verschiedener Altersstufen. Z. Kinderheilk. **49**, 227—298 (1930).
- Wachstum und Körperdifferenzierung im frühen Kindesalter. Wien. klin. Wschr **1932 II**, 1182—1184.
- Kotlmann*: Die Körperverhältnisse der Gelehrtenschüler des Johanneums in Hamburg. Z. Preuß. stat. Büros, 1879.
- Kraepelin, E.*: Z. pädagog. Psychol. **23** (1922).
- Krasusky, W. S.*: *Kretschmers* Konstitutionstypen unter den Kindern im Schulalter. Arch. Kinderheilk. **82**, 22—32 (1927).
- Konstitutionstypen der Kinder. Aus: Kinderheilk. Hrsg. v. *Czerny*. H. 24. Berlin: Karger, 1930.
- Kreilmayer, H.*: Beispiele für die Reifungstypen der heutigen weiblichen Großstadtjugend. Erbarzt **10**, 4—10 (1942).
- Kreindler, A.*, u. *H. Elias*: Zur Klinik und Pathogenese der juvenilen Akrocyranose. Z. Kinderheilk. **50**, 608—629 (1931).
- Kretschmer, E.*: Med. Psychologie. 6. Aufl. Leipzig: Thieme, 1941.
- Körperbau und Charakter. 15. u. 16. Aufl. Berlin: Springer, 1942.
- Kylin, Eskil*: Die Klinik der hypophysären Erkrankungen. Leipzig: Barth, 1943.
- Kyrle, J.*: Über Entwicklungsstörungen der männlichen Keimdrüse im Jugendalter. Wien. klin. Wschr. **1910 II**, 1583.
- Über Hodenentwicklung im Kindesalter. Zieglers Beitr. **60**, (1915).
- Kußmaul, A.*: Über geschlechtliche Frühreife. Würzb. med. Z. **3** (1862).
- Lange*: Das Ohr des Kindes. In: Hdb. Anat. d. Kindes **2**, 155.
- Langer*: Anatomie der äußeren Formen des menschlichen Körpers. Wien, 1844.
- Laqueur, F.*: Hormone und innere Sekretion. Leipzig: Steinkopff, 1934.
- Klin. Wschr. **1927 II**, 1859 und **1930 II**, 2344.
- Dtsch. med. Wschr. **1927**, 866 u. **1928**, 465.
- Acta neerland. Physiol. etc. **2**, 161 (1933); **3**, 52 u. 94 (1933).
- Laroche, Guy*: La Puberté. Etude clinique et physiopathologique. Paris: Masson u. Cie, 1938.
- Lasch*: Über Fettansatz in der Rekonvaleszenz. I lin. Wschr. **1927**.
- Lederer, R.*: Kinderheilkunde. Konstitutionspathologie in d. med. Spezialwissenschaft. von *J. Bauer* u. *Lederer*, **1**. Berlin: Springer, (1924).
- Lenz*: Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung mit besonderer Berücksichtigung der Skelettentwicklung. Arch. Gynäk. **99** (1933).
- Liebenow, R.*: Die Gesundheitsführung **1942**.
- Liefmann, E.*: Probleme der Psychologie in der Pubertät. Kinderärztl. Praxis **3**, 307 (1932).
- Lindig*: Mschr. Geburtsh. **47**, 534 (1918).
- Lipschütz, A.*: Die Pubertätsdrüse und ihre Wirkungen. Bern: E. Bircher, 1919.
- Leschke, H.*: Virchows Arch. **255** (1925).
- Loew, H.*: Jugendgesundheitsführung und Psychologie. In: *Hördemann-Joppich*: Die Gesundheitsführung der Jugend. München-Berlin: Lehmann, 1938.
- Lubinski*: Über Körperbau und Wachstum von Stadt- und Landkindern. Mschr. Kinderheilk. **15**, 264 (1919).
- Lüneburg*: Beiträge zur Entwicklung und Histologie der Knäueldrüsen in der Achselhöhle des Menschen. Diss. Rostock, 1902.
- MacAuliffe, L.*: Les temperaments. Essay de synthese. 3. Aufl. Paris 1926.

- Marañón*: Endocrinology **5**, 159 (1921).
- Marschner, H.*: Einfluß der Leibesübungen auf das Wachstum von Schulkindern. In.-Diss. Breslau, 1921.
- Marshall*: Proc. roy. Soc. Lond. **89** (1917).
- Marie, P.*: Rev. Méd. **6**, 297 (1886).
- Martin, R.*: Lehrbuch der Anthropologie **3**. Jena: Fischer, 1928.
- Marx, H.*: Innere Sekretion. In: Hdb. d. inneren Medizin. Hrsg. von *G. v. Bergmann* u. *R. Staehelin* **6**, 1. Berlin: Springer, 1941.
- Mayer-List*: Über Cutis marmorata usw. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 257 (1929).
- Merkel, F.*: Beitrag zur Kenntnis der postembryonalen Entwicklung. Festschr. f. *J. Henle*. Bonn 1882.
- Bemerkungen zum Beckenwachstum. Anat. Hefte **20** (1903).
- Hdb. d. topogr. Anatomie **1**, 1885—1890; **2**, 1899; **3**, 1907.
- *L. C.*: Stimm- und Sprachorgan. Leipzig 1857.
- Der Kehlkopf in gesundem und erkranktem Zustand. 2. Aufl. von *O. Heinze*. Leipzig 1896.
- Mikulicz-Radecki, F. v.*, u. *E. Kausch*: Beziehungen zwischen Kohabitation und Gravidität in jugendlichem Alter und der daraus erkannte physiologische Follikelzyklus beim Mädchen. Zbl. Gynäk. **59**, 2290 (1935).
- Mirow, E.*: Über Wachstum und Entwicklungsstand volksdeutscher Kinder des Warthegaues und Vergleichsuntersuchungen an ihrer Heimatbevölkerung des Altreiches. (Beitrag zum Accelerationsproblem.) Z. Kinderheilk. **63**, 301—317 (1942).
- Mita, G.*: Physiologische und pathologische Veränderungen der menschlichen Keimdrüse von der fötalen bis zur Pubertätszeit. Zieglers Beitr. path. Anat. **58**, 554 (1914); **60**, 35 (1915).
- Moll, A.*: Das Sexualleben des Kindes. Berlin 1909.
- Müller, E.*: Ernährung und Behandlung des Kindes. Stuttgart 1936.
- *O.*: Die Capillaren der menschlichen Körperfläche. Stuttgart: Enke, 1922.
- *R.*: Sexualbiologie. Berlin 1907.
- *Freienfels, R.*: Kindheit und Jugend. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1937.
- Neumann, H.*: Die Dicke des Fettpolsters bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **75**, 481 (1912).
- Schwangerschaftsreaktionen im Neugeborenenharn. Berlin 1930.
- u. *F. Peter*: Die Hormonausscheidungen im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **52**, 24 (1932).
- Neurath, R.*: Physiologie und Pathologie der Entwicklungsjahre. Berl. Klin. **36**, H. 480.
- Geschlechtsreife und Körperwachstum. Z. Kinderheilk. **19**, 209—224 (1919).
- Physiologie und Pathologie der Pubertät des weiblichen Geschlechts. Aus: *Halban-Seitz*, Biologie und Pathologie des Weibes. 5. Teil. Berlin: Urban u. Schwarzenberg, 1928.
- Physiologie und Pathologie der Pubertät. In: *Pfaundler-Schloßmann*: Hdb. d. Kinderheilk. 4. Aufl. **1**, 637. Berlin 1931.
- Die Pubertät. Physiologie, Pathologie. Wien: Springer, 1932.
- Nobécourt*: Les syndromes endocriniames dans l'enfance. Paris 1923.
- Bemerkungen über den Hochwuchs in der Kindheit und Jugend. Progrès méd. **1929**, 1773.
- Nobel, E.*: Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter. Physiologie, Pathologie und Klinik. Wien: Maudrich, 1937.
- Novak, J.*: Intracutane Venenbüschel am Oberschenkel. Z. Konst.-Lehre **11** (1925).
- Ochs*: Ärztl. Ztg. **1928**.
- Ogawara, S.*: Über die Fettgewebsverteilung an der Körperoberfläche des Kindes. Z. Konst.-Lehre **17** (1932).
- Olivet, J.*: Die sekundäre weibliche Behaarung als Hypophysenmerkmal. Z. Konst.-Lehre **10** (1924).
- Oster*: Vorzeitige Reifeentwicklung unserer Schulkinder. Öff. Gsdh.dienst, Ausg. B, H. 22 (1937).
- Vorzeitige Reifeentwicklung der Jugend. Öff. Gsdh.-dienst, Ausg. B, **3**, 733 (1938).
- Paglioni, L.*: Sopra alcuni fattori della sviluppo umano. Z. Atti Accad. Torino **1876**.
- Die Entwicklung des Menschen in den der Geschlechtsreife vorangehenden späteren Kinderjahren und im Jünglingsalter. Moleschotts Unters. **12**. Gießen 1881.
- Peiser*: Zur Kenntnis der Körperproportionen des wachsenden Kindes. Mschr. Kinderheilk. **28**, 227 (1924).

- Pende*: Das Gesetz der morphologischen Korrelationen. Z. Konst.-Lehre 8.
- Pernkopf, E.*, u. *V. Patzelt*: Anatomie und Histologie der Haut. In: Die Haut und Geschlechtskrh. 1, hrsg. von *L. Arzt* u. *K. Ziegler*. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg, 1934.
- Peter, K.*: Der Kehlkopf des Kindes. In: Hdb. d. Anat. d. Kindes 1, 525.
- Nase des Kindes. In: Hdb. d. Anat. d. Kindes 2, 184.
- Die Geschlechtsorgane des Kindes. In: Hdb. d. Anatomie d. Kindes 2, 42 (1938).
- *Wetzel-Heiderich*: Hdb. d. Anatomie d. Kindes 1 u. 2 (1938).
- Petri, E.*: Untersuchungen zur Erbbedingtheit der Menarche. Z. Morph. u. Anthr. 33, 43 (1935).
- Pfaundler, M. v.*: Konstitution und Konstitutionsanomalien. In: *Pfaundler* u. *Schloßmann* Hdb. d. Kinderheilk. 4. Aufl., 1, 637 (1931). Leipzig: Vogel.
- Körpermaßstudien an Kindern. Z. Kinderheilk. 14, 1 (1916).
- Körpermaß von Münchener Schulkindern während des Krieges. Münch. med. Wschr. 1919, 895. 936 II, 2129.
- Pfuhl, W.*: Das menschliche Wachstum als energetisches Problem. *Gegenbauers Morphol. Jahrb.* 65 (1925).
- Philipp*: Zbl. Gynäk. 53, 2333 (1929).
- Pinkus, F.*: Die normale Anatomie der Haut. In: Hdb. d. Haut- u. Geschlechtskrh. (von *Jadassohn*) 1 (1927). Berlin.
- Die Haut. In: Biologie der Person, von *Brugsch* u. *Levi*, 3, Nr. 3 (1930).
- Ploß-Bartels*: Das Weib in der Natur und Völkerkunde. 7. Aufl. Leipzig: Grieben, 1902.
- Poll, H.*: Zur Lehre von den sekundären Geschlechtscharakteren. Sitzber. d. Ges. naturf. Freunde z. Berlin 1909.
- Porter*: The growth of St. Louis School children. Trans St. Louis Acad. Act 6 (1894).
- Preyer, W.*: Die Seele des Kindes. 4. Aufl. Leipzig: Grieben, 1895.
- Priesel, R.*, u. *R. Wagner*: Körperbau, Wachstum und Entwicklung diabetischer Kinder. Z. Kinderheilk. 41, 267 (1926). Klin. Wschr. 6, 1892 (1927).
- — Fehlbildungen beim Diabetes mellitus der Jugendlichen. Z. Kinderheilk. 49, 419—428 (1930).
- — Z. Konst.-Lehre 15, 323 (1930).
- — Gesetzmäßigkeiten im Auftreten der extragenitalen sekundären Geschlechtsmerkmale bei Mädchen. Z. ges. Anat., Abt. II, 15, 333—352 (1931).
- — Fettsucht im Kindesalter. 15. Beih. Arch. Kinderheilk. Stuttgart: Enke, 1938.
- Prigge, R.*: Die Wachstumsbeschleunigung der Leipziger Schulkinder und ihre Beziehungen zum Durchbruch der Sechsjahrmolaren. Diss. Leipzig, 1936.
- Prinzling, F.*: Hdb. d. Medizinischen Statistik. Jena: Fischer, 1930.
- Quetelet*: Anthropométrie. Bruxelles 1870.
- Ranke*: Beiträge zur Frage des kindlichen Wachstums. Arch. Anthropol. 3, Nr. 7 (1905).
- Raubitschek, H.*: Über die Brustdrüsen menschlicher Neugeborener. Z. Heilk. 25 (1914).
- Reche*: Untersuchungen über Wachstum und Geschlechtsreife bei melan. Kindern. Korr.-Bl. d. dtsh. Ges. f. Anthropol. 41, 49.
- Reich*: Klinische Testikelmessungen bei Kindern. Jb. Kinderheilk. 105, 290 (1929).
- Reich, D.*: Gesundheitliche und körperliche Entwicklung der Erfurter Schulkinder seit 1923. Arch. soz. Hyg. 4, 197 (1927).
- Reiprich, W.*: Arch. Frauenkd. u. Konstitutionsforsch. 11, 349 (1925).
- Rietz*: Das Wachstum Berliner Kinder während der Schuljahre. Arch. Anthropol. N. F. 1, H. 1 (1903).
- Risak, E. E.*: Über die verschiedenen Arten der männlichen Genitalbehaarung. Z. ges. Anat., 15 II, 164—175 (1931).
- Das menschliche Haarkleid in seiner klinischen Bedeutung. Wien. klin. Wschr. 33, 767 (1939).
- Risel, H.*: Längenmaße und Gewichte der Leipziger Volksschulkinder in den Nachkriegsjahren. Z. Gsdh.verw. 3, 418 (1932).
- Ritter, G.*: Die geschlechtliche Frage in der deutschen Volkserziehung. Berlin 1936.
- Rößle*: Wachstum und Altern. München 1923.
- u. *H. Böning*: Das Wachstum der Schulkinder. Jena 1924. Veröff. a. d. Kriegs- u. Konstitutionspath. 4, H. 15.

- Rosenfeld, Siegf.*: Zum Eintritt der Geschlechtsreife des weiblichen Geschlechts in Wien. Z. Konstitut.-Lehre **14**, 625—647 (1929).
- Rosenstern, J.*: Wachstumsstörungen im Kindesalter. Klin. Wschr. **1926**.
- Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät. (Über Veränderungen des Gesichtes vor und in der Pubertät.) Z. Kinderhk. **50**, 1—25 (1930).
- Wachstumsstörungen im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. **1930**, H. 6.
- Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät (auf Grund von Individualuntersuchungen). Z. Kinderheilk. **50**, 1—25 (1931).
- Über die körperliche Entwicklung in der Pubertät. Erg. inn. Med. **41**, 789—901 (1931).
- Temporäre Disharmonien des Wachstums im Kindesalter. Ref. Arch., Kinderheilk. **97**, 176—177 (1932).
- de Rudder, B.*: Die Bedeutung der Hormone im Kindesalter. Ärztl. Rsch. H. 23 (1929).
- Jahreszeit und vegetatives Nervensystem. Arch. Kinderheilk. **128**, H. 3, 97—110 (1943).
- Entwicklungsbeschleunigung der Jugend. Die Gesdhführ. H. 5 (1943).
- Saller, K.*: Leitfaden der Anthropologie. Berlin, 1930.
- Schaffer, J.*: Lehrb. d. Histologie und Histogenese. 3. Aufl. Berlin-Wien: Urban u. Schwarzenberg, 1943.
- Schäffer*: Über das Alter des Menstruationsbeginnes. Arch. Gynäk. **84** (1908).
- Schapiro*: Kann man mit Hypophysenvorderlappen den unentwickelten männlichen Genitalapparat beim Menschen zum Wachstum anregen? Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1605.
- Scheidt, W.*: Somatoskopische und somatometrische Untersuchungen an Knaben des Pubeszenzalters. Z. Kinderforsch. **28**, 71—115 (1923).
- Schlotz, C.*: Massenuntersuchungen über die sportliche Leistungsfähigkeit von Knaben und Mädchen der höheren Schulen. Berlin: Waidmannsche Buchhdl., 1929.
- Schlesinger, Eugen*: Das Wachstum der Knaben und Jünglinge vom 6.—20. Lebensjahre. Z. Kinderheilk. **265** (1917).
- Das Wachstum der Kinder. Erg. inn. Med. **28**, 457 (1925).
- Das Wachstum des Kindes. Berlin: Springer, 1926.
- Einfluß der Leibesübungen auf die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen. Arch. Kinderheilk. **82**, 39 (1927). **92**, 193 (1931).
- Habitus und Körperkraft bei Kindern und Jugendlichen. Z. Kinderheilk. **49**, 159—178 (1930).
- Das Konstitutionsproblem im Kindesalter und bei den Jugendlichen. Erg. inn. Med. **45** 79—128 (1933).
- Schmeißing, K.*: Der Sinn der Reifungsstufen. Erbgang und Werdegang der menschlichen Jugend. 2. neubearb. Aufl. von: Die mehrfache Pubertät. Leipzig: Barth, 1939.
- Schmidt, F. A.*: Das Schulkind nach seiner körperlichen Entwicklung und Eigenart. Leipzig: 1914.
- *Hans*: Wandlungen in den biologischen Grundlagen der Erziehung und Jugendfürsorge. Mschr. Kriminalbiol. **34**, 71—91 (1943).
- *Otto*: Zur Kenntnis der Gynäkomastie. Z. Konst.-Lehre **14**, 588—609 (1929).
- *Voigt, J.*: Der gegenwärtige Eintritt und die Acceleration der Pubertätsentwicklung bei der männlichen Jugend einer Großstadt. Z. Kinderheilk. **61**, 548—590 (1940).
- — Brustdrüsenanschwellungen bei männlichen Jugendlichen des Pubertätsalters (Pubertätsmakromastie). Z. Kinderheilk. **62**, 590—606 (1941).
- — Beispiele für die Reifungstypen bei der männlichen Jugend von heute. Der Erbarzt **9**, 169—178 (1941).
- — Variationen im Erscheinungsbild des schnellreifenden Jugendlichen. Z. Kinderheilk. **63**, 356—365 (1942).
- — Die Entwicklungsbeschleunigung der heutigen Jugend. Folgerungen und Forderungen. Das junge Dtschl. **36**, 275—281 (1942).
- Schönfeld, W.*: Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1938.
- Schröder*: Ergebnisse scheidensbiologischer Forschungen. Arch. Gynäk. **125** (1925).
- Das Scheidensekret. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 27.
- Schulten, H.*: Lehrb. d. klinischen Hämatologie. Leipzig: Thieme, 1939.
- Schwarz*: Untersuchungen über das Wachstum des Menschen. Arch. Anthrop. N. F. **10** (1911).
- Über das Wachstum des Menschen. Bern 1912.

- Seefeldler*: Das Auge des Kindes. In: Hdb. Anat. d. Kindes **2**, 116.
- Seitz, L.*: Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung als ganzheitliches erbmäßig-hormonales Problem. Berlin: Springer, 1939.
- Das hormonale Geschlechtssystem des Weibes, ein bio-pathologisch notwendiger Begriff. Endokrin. **23**, H. 1—2, 33—51 (1940).
- Serebrowskaja, M.*: Die Bewertung der physischen Entwicklung und des morphologischen Typus des Schulkindes. Z. Konst.-Lehre **14**, 411 (1929).
- Sigaud, E.*: La forme humaine. Paris 1904.
- Simpson*: Obstetric works. **1**, 345.
- Soeken, G.*: Die Vaginalflora im Kindes- und Pubertätsalter. Z. Kinderheilk. **40**, 207 (1926). **53**, 339 (1932).
- Spangaro*: Über die histologischen Veränderungen des Hodens, Nebenhodens und Samenleiters von Geburt an bis zum Greisenalter. Anat. Hefte Nr. 18 (1902).
- Spranger, E.*: Zur Psychologie des Pubertätsalters. Arch. Kinderheilk. **76**, 241 (1925).
- Psychologie des Jugendalters. 18. Aufl. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1932.
- Der jugendliche Mensch. In: Handb. f. Jugendpflege, hrsg. von K. Richter, H. 1, Tl. I. Eberswalde, Berlin 1932.
- St. Hilaire, G.*: Histoire génitale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux. Paris 1852.
- Stefko*: Veränderungen des Wachstums bei den Kindern der Gegenwart. Mschr. Kinderheilk. **30**, 149 (1925).
- Stein, R. O.*: Untersuchungen über die Ursache der Glatze. Wien. klin. Wschr. **1924**.
- Steinach*: Die Entwicklung zur vollen Männlichkeit. Zbl. Physiol. **24**, 313 (1910).
- Stern, William*: Anfänge der Reifezeit. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1925.
- Stetner*: Beziehungen der Ossification des Handgelenkes zu Alter und Längenwachstum. Arch. Kinderheilk. **68**, 342 (1921); **69**, 27 (1921).
- Stieve, H.*: Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Leistungen der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen. Leipzig: Becker u. Erler, 1942.
- Z. mikroskop.-anat. Forsch. **6**, 351.
- Stratz, C. H.*: Lebensalter und Geschlechter (1926).
- Der Körper des Kindes und seine Pflege. 12. Aufl. Stuttgart: Enke, 1941.
- Süpfle, K.*: Hygiene des schulpflichtigen Alters. Hdb. Hygiene **4** (1912). Leipzig.
- Symington*: The topographical anatomy of the child. Edinburgh, 1887.
- Tandler, J. u. S. Groß*: Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin: Springer, 1913.
- Tapfer u. Haslhoffer*: Arch. Gynäk. **159**, 313 (1935).
- Theile, F. W.*: Gewichtsbestimmungen zur Entwicklung des Nervensystems und des Skelettes beim Menschen. Nova Acta der Ksl. Leop.-Carol.-Dtsch. Akademie d. Naturforscher **46**, Kr. 3, 133 (1884).
- Thomas*: L'acrocyanose dans la période scolaire. Schw. med. Rdsch. **21** (1921).
- *E.*: Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit (vor und nach der Geburt). Jena: Fischer, 1926.
- Innersekretorische Störungen bei Kindern und Foeten. In: Hdb. d. inn. Sekr. von Hirsch. Leipzig 1929.
- Die Keimdrüsen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **5**, 159 (1934).
- Hdb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie d. Kindes. Hrsg. von Brünig u. Schwalbe.
- Innere Sekretion. Mschr. Kinderheilk. **72**, 117—149 (1938).
- Drüsen mit innerer Sekretion. Mschr. Kinderheilk. **83**, 118—162 (1940).
- Török*: Über den Entstehungsmechanismus der Hautcyanose bei Akrocyanose, Cutis marmorata usw. Zbl. Neurol. **43**, 562 (1926).
- Tschutschukalo, G. J.*: Physische Entwicklung des Kindes im Alter von 1 bis zu 8 Jahren. Charkow 1929.
- Tumlirz, Otto*: Die Reifejahre. Leipzig: Quelle u. Meyer, 1927.
- Die seelischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Reifezeit (1928).
- Die geistige Entwicklung der Jugendlichen. Leipzig: Klinkhardt, 1931.
- Turner*, Anat. Rec. (amer.) **53**, 235 (1932).
- Vassal*: Mammite des adolescents. Paris 1893.

- Vierordt, K.*: Physiologie des Kindesalters. Tübingen 1881.
- Anatom., physiologische und physikalische Daten und Tabellen. 3. Aufl. Jena 1916.
- Vietemberger*: Arch. Biol. (fr.) **35** (1926).
- Voss u. Löwe*: Schnelltest auf männl. Sexalhormon. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1256.
- Wagner, A.*: Virchows Arch. **101**, 385 (1903).
- Weißenberg*: Das Wachstum der Hüftbreite nach Alter u. Geschlecht. Mschr. Geburtsh. **29**, 882—829 (1909).
- Das Wachstum des Menschen. Berlin 1911.
- Das Wachstum des Menschen nach Alter, Geschlecht und Rasse. Stud. u. Forsch. z. Menschen- u. Völkerk. H. 6/8 (1911). Stuttgart.
- Wachstum des Kopfes und Gesichtes. Jhb. Kinderheilk. **68**.
- Wetzel, Georg*: Äußere Körperform. Hdb. d. Anat. d. Kindes **1**.
- *Peter*: Charakteristik der wichtigsten Entwicklungsstadien des Kindes. In: Hdb. d. Anat. d. Kindes **2**.
- Wiesel*: Endokrine Störungen in der Pubertät. Klin. Wschr. **2**.
- Wolff, J.*: Über das Wachstum der heutigen Jugend. Arch. Kinderheilk. **126**, 130—138 (1942).
- Wurzinger, St.*: Habitustypen und Körperentwicklung im Schulalter. Z. Konst.-Lehre **13**, 715 (1927).
- Wewendensky*: Die Hoden und Samenblasen der Kinder. Diss. St. Petersburg (1900).
- Zappert*: Über die akute schmerzhafteste Brustdrüsenanschwellung größerer Kinder. Z. Kinderheilk. **4**, 353 (1912).
- Zeller, W.*: Körperbaustudien am weiblichen Körper. Arch. soz. Hyg. **8**, H. 2/3 (1933).
- Die körperliche Form der Jugend. Gesundheitsfürs. f. d. Kindesalter **8**, 79—99 (1933).
- Die Bestimmung der Maturität in der Entwicklung des Jugendlichen. Gesundheitsf., Muttersch., Kindh., Jugend **1**, H. 1 (1934).
- Aufgaben und Methoden des Jugendarztes. Leipzig: Barth, 1936.
- Der erste Gestaltwandel des Kindes. Leipzig: Barth, 1936.
- Entwicklungsdiagnose im Jugendalter. Leipzig: Barth, 1938.
- Handbuch d. jugendärztl. Arbeitsmethoden. Die diagnostischen Methoden des Jugendarztes. Leipzig: Barth, 1938.
- Entwicklung und Körperform der Knaben und Mädchen von 14 Jahren. Veröff. a. d. Geb. d. Volksges. dienstes **70**, H. 10 (1939). Berlin: Schoetz.
- Der individuelle Faktor bei der Entwicklung der Jugendlichen. In: Individualpathologie, Veröff. Berl. Akad. f. ärztl. Fortb. Nr. 5. Jena: Fischer, 1939.
- Der Weg zur Reife. Berlin: Keil-Verlag, 1939.
- Ziehen, Th.*: Das Seelenleben der Jugendlichen (1923).
- Zisché, H.*: Durchbruch zur ärztlichen Jugendkunde. Das junge Dtschl. **36**, 165—169 (1942).
- Zondek, B.*: Nature (London) **1934 I**, 209.
- Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl. Berlin: Springer, 1923.
- Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 2. Aufl. Wien: Springer, 1935.
- Zwinnoff*: Die äußeren Geschlechtsteile der Kinder. Diss. Petersburg, 1900.

## Einleitung.

### Möglichkeiten und Grenzen des Gegenstandes.

Von der Geburt bis ins höhere Alter wandelt sich der Körper des Menschen. Zu keiner Zeit des Lebens herrscht somit Stillstand im äußeren Erscheinungsbild des Körpers. In der *Kindheit* und im *Jugendalter* aber vollziehen sich besonders eindrucksvoll diese über das ganze Leben hinschwingenden Entwicklungsrhythmen mit ihren *Änderungen im sichtbaren Körperbild*. Man hat diesen Abschnitt daher auch als die „*progressive Phase*“ im Leben bezeichnet. Dabei laufen die Veränderungen im körperlichen Gefüge während dieser Lebensstufen

jedoch nicht in gleichförmiger Bewegung, nicht in einem ständig regelmäßigen Fluß ab. Die Entwicklung vollzieht sich in *Perioden und Schüben* verschiedener Art. Auf Zeiten *stärkster Umbrüche* in kurzen und kürzesten Zeiträumen folgen Phasen einer gewissen Ruhe und Ebenmäßigkeit der Entwicklung. Es fehlt daher nicht an Versuchen, diese uneinheitliche Entwicklungslinie durch eine *ordnende Einteilung* in festbegrenzte Abschnitte aufzugliedern (*Weißenberg, MacAuliffe, Martin, Grosser, v. Pfaindler, Schwalbe, Brusch, Pfuhl, Stratz* u. a.).

Alle diese Vorschläge stimmen darin überein, daß von allen Abschnitten während Kindheit und Jugendalter die *Reifungszeit*<sup>1</sup> seit jeher als die *Phase tiefgreifendster Umbrüche* im äußeren Erscheinungsbild des Menschen gilt. Die biologische Bedeutung dieser Altersstufe im Werden des Menschen können wir daher nicht hoch genug einschätzen. Um so erstaunlicher mutet uns die Tatsache an daß der Umfang, die Klarheit und die Eindeutigkeit unserer Kenntnisse und Erkenntnisse über diesen Lebensabschnitt selbst heute noch recht unzulänglich sind.

Konnte doch erst vor kurzer Zeit *Thomas* die Zeit der Reifung eine Altersstufe nennen, die in vieler Hinsicht einer *terra incognita* vergleichbar ist. *Hofmeier* macht darauf aufmerksam, daß noch immer eine abgerundete *Physiologie des Jugendalters* fehlt. Dazu kommt, daß das Reifungsalter seit jeher ein strittiges *Grenzgebiet* bildet zwischen der inneren Medizin und der Kinderheilkunde. Die Folge davon ist, wie *Czerny* kritisch scharf feststellt, daß weder die Pädiater, noch die Internisten auf diesem Gebiet Bemerkenswertes geleistet haben. Die *Jugendärzte* sind eben bisher nur als Reisende an den Grenzgebieten der Wissenschaft geduldet worden. So ist auch heute noch wohl kein Lebensalter in anatomischer, physiologischer und pathologischer Beziehung so wenig bekannt wie die Reifungszeit (*Thomas, Zisché*). Es ist daher freudig zu begrüßen, daß in neuester Zeit eine Fülle bisher verborgener Möglichkeiten an Anregungen und Beobachtungen der jugendmedizinischen Wissenschaft erschlossen worden sind (*Conti, Liebenow*). Derartige Ergebnisse versprechen, der *Erforschung des Jugendalters einen fruchtbaren Auftrieb* zu geben zur Erweiterung und zur Vertiefung der Kenntnisse über einen Lebensabschnitt, der für die Fortentwicklung des Heranwachsenden sehr oft von entscheidender Bedeutung ist.

*Ansätze zu einer Erforschung des Jugendalters*, insbesondere der Reifungszeit, liegen schon eine gewisse Zeit zurück. Im Mittelpunkt der damaligen Arbeiten standen jedoch die Untersuchungen einzelner, eng begrenzter *Teilerscheinungen* aus dem Gesamtvorgang der Pubescenz. Das Ganze des Vorgangs fand wenig oder keine Beachtung.

Seit jeher sieht man in der *Reifung der Keimdrüsen* mit der Vielzahl ihrer Begleiterscheinungen das Hauptmerkmal der Pubescenz. Dieser Vorgang prägt das zweite Lebensjahrzehnt. Nach ihm führt es seinen Namen. Naheliegend war es daher, daß auch in der wissenschaftlichen Erforschung des Jugendalters die sexuelle Reifung früh zum Gegenstand erhöhter Aufmerksamkeit geworden ist. Daher hat man in der Medizin, der Pädagogik und der Sozialpolitik immer wieder gerade diese Erscheinungen einer sorgfältigen Untersuchung unterworfen.

<sup>1</sup>) *Anmerkung.* Um der sprachlichen Treffsicherheit halber, die im Schrifttum bisher nicht immer scharf genug zum Ausdruck gekommen ist, unterscheiden wir die *Reife* als den erreichten Zustand von der *Reifung*, als dem zu ihr hinführenden Vorgang. Als Fremdwort müßte für die Reife „Pubertät“ (*pubertas*) und für die Reifung „Pubescenz“ (*pubescentia*) verwandt werden. Der sehr verbreitete Gebrauch des Wortes Pubertät für die Reifungszeit ist jedenfalls sprachlich nicht ganz einwandfrei. Die Bezeichnung Pubescenz verwendet allerdings schon *Biedl*. Er versteht darunter jedoch nur den ersten Abschnitt der Reifungszeit (synonym mit Präpubertät).

Daß trotz dieser Arbeiten heute noch wichtige Aufgaben ungelöst sind, ist eine Tatsache, die auch von anderer Seite (*Scheidt, Zeller, Hellpach* u. a.) bestätigt wird. Außer der Erforschung der Geschlechtsentwicklung hat man vor allem den Besonderheiten des *Längen- und Massenwachstums* in diesen Jahren und ihrer Beeinflussung durch Kräfte aus der Umwelt besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Wir erinnern an die Arbeiten von *Weißenberg, v. Pfaunder, Schlesinger, Dikanski, Grützner, Hofmann, Lubinski, Rietz, Freudenberg, Friedenthal* u. a. Auch die Eigenart der *geistig-seelischen* Entwicklung ist seit langem Gegenstand eingehender Untersuchungen (*Preyer, Ziehen, Bühler, Stern, Hoffmann, Tumlirz, Spranger, Busemann, Hetzer, Müller-Freienfels* u. a.).

Diese erwähnten Arbeiten beschäftigen sich auch öfter mit den Wandlungen, die das *Körperbild des Jugendlichen* im Verlauf der Reifungszeit erfährt. Hier sind vor allem zu nennen die Arbeiten von *Rosenstern, Crampton, Baldwin, Scheidt, Schlesinger, Neurath, Aron, Berliner* u. a. Ihre kritische Würdigung erweist aber die *Notwendigkeit einer Ergänzung und Vertiefung*.

Zunächst soll nicht vergessen werden, daß ein Teil der Untersuchungen *weit zurückliegt*. Ihre Ergebnisse dürften daher sowohl in ihren zeitlichen Abgrenzungen wie in ihren Zeitangaben für unsere Tage nur noch in beschränktem Maße Gültigkeit haben. Hat doch die Beobachtung einer *Entwicklungsbeschleunigung der heutigen Jugend*, über die vor allem *Koch* und *Bennholdt-Thomsen* berichten (vgl. S. 1071), eine merkliche Verschiebung der bislang normalen Zeitgrenzen festgestellt.

Zum andern sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die einen Beitrag liefern zu der Frage nach dem Körperbild des Jugendlichen im Reifungsalter und nach seinen sichtbaren Veränderungen, leider *im Schrifttum weithin verstreut*. Sie liegen verborgen in anthropologischen, medizinischen, naturwissenschaftlichen und pädagogischen Veröffentlichungen. Die Ursache hierfür ist, wie auch schon *Scheidt* feststellt, nicht zuletzt der Umstand, daß derartige Beobachtungen häufig jeweils bei anderen Untersuchungen nebenbei abfielen und daher nur gelegentlich mitgeteilt wurden. Schließlich sind nicht wenige der früheren Arbeiten ergänzungsbedürftig oder gar völlig überholt durch unsere neuen Erkenntnisse über Wesen und Bedeutung der *hormonalen Wirkkräfte* für den Ablauf der Reifungsvorgänge.

Schon diese Gegebenheiten machen es verständlich, daß uns heute ein *vollständiges Bild* der sichtbaren Körperveränderungen im Reifungsalter *fehlen muß*. Ein derartiger Mangel wird um so fühlbarer, als man jetzt damit beginnt, die ärztlichen Fragen der Entwicklungszeit stark in den Mittelpunkt nicht nur wissenschaftlicher Forschungen, sondern auch jugendärztlicher Gesundheitsführung zu rücken. Die *Acceleration der Entwicklung* mit ihren mannigfachen Folgerungen und den daraus erhobenen Forderungen an die heutige Jugend lenken in zunehmendem Maße *die Blickrichtung des Arztes auf das Jugendalter*. Dabei ergeben sich gerade für unsere Zeit bedeutsame Fragen, welche auf die Beurteilung der Leistungsbreite und der Leistungsgrenzen im Jugendalter abzielen (*Kaup, Bennholdt-Thomsen, Schmidt-Voigt*). Eine Antwort darauf hat jedoch zur Voraussetzung einmal eine hinreichende Kenntnis von dem derzeitigen Entwicklungsablauf im Jugendalter. Die andere Voraussetzung liegt in der Notwendigkeit, den jeweiligen *Standort, den der Einzelne im Rahmen seiner*

*Gesamtentwicklung erreicht hat, zu bestimmen und zu vergleichen mit den sogenannten Normalwerten im Ablauf der Reifung unserer heutigen Jugend.*

Zeller gebührt das große Verdienst, für die praktischen Anwendungen einer derartigen *Entwicklungsdiagnostik* als erster gangbare Wege aufgezeigt zu haben. Das Wesen dieser Methode beruht in der *Beurteilung der sichtbaren Veränderungen*, die sich während der Reifungszeit am Körper des Jugendlichen abspielen. Die Angabe des *stufenmäßigen Abstandes der Reifungszeichen von der Endform*, der Vollreife, ermöglicht eine genaue Bestimmung des jeweiligen Standortes im Entwicklungsalter.

Zeller hat mit seinen Arbeiten für die Lehre von der Entwicklung des Kindes und des Jugendlichen ganz neue Wege beschritten. Zugleich hat er die jugendärztliche Forschung stark befruchtet. Das Verfahren dieser Entwicklungsdiagnostik schließt zum erstenmal in sich die Grundlage für eine Sammlung wertvollsten Beobachtungsgutes aus der Individualentwicklung.

Die *wissenschaftliche Auswertung* derartiger Befunde setzt voraus, daß diese ergebnisreiche Methode verbunden wird mit den *anatomischen und physiologischen Erkenntnissen vom Reifungsalter*. Wie schon oben erwähnt, vermissen wir derzeit noch eine zusammenfassende Darstellung des Körperbildes während der Reifungszeit, in der auch die veränderten Entwicklungsgegebenheiten der heutigen Jugend berücksichtigt sind. Es scheint daher erwünscht und berechtigt, wenn wir *das Ziel der vorliegenden Arbeit* sehen in dem Versuch, diese Lücken auszufüllen.

In einem *ersten Teil* soll zunächst ein Bild entworfen werden von den anatomischen und physiologischen Wandlungen des jugendlichen Körpers während der Reifungsjahre, soweit sie der somatologischen Beobachtung zugänglich sind. Dabei erscheint es vielfach unumgänglich, auch die Zustandsbilder der kindlichen und der präpuberalen Entwicklung zu streifen, aus denen sich dann die Veränderungen im Reifungsalter bilden. Auf diesen ersten Abschnitt gründen wir einen *zweiten Teil*, der die entwicklungsdiagnostische Auswertung dieser sichtbaren Veränderungen bringt. Wir bemühen uns, mit dieser Abhandlung ebenso theoretisch-wissenschaftlichen wie praktisch-ärztlichen Belangen zu dienen und damit Unterlagen zu bieten für den Ausbau einer *Physiologie des Jugendalters*.

## I. Die sichtbaren Veränderungen des Körpers im Reifungsalter.

### A. Allgemeine Vorbemerkungen zum Ordnungsverfahren.

Die Veränderungen der Pubescenz finden *in viel größerem Ausmaß einen sichtbaren Niederschlag im äußeren Erscheinungsbild* des Jugendlichen, als man dies früher bemerkt und angenommen hat. Seinen Namen führt das Reifungsalter nach der mit ihm einsetzenden Fortpflanzungsfähigkeit des Organismus, nach der Ausbildung der Geschlechtsorgane, also nach einem Vorgang, der ein besonders hervorstechendes Merkmal dieser Entwicklungsstufe ist. Die neuere Forschung nun hat gezeigt, daß auch der *Eintritt der Geschlechtsreife nur ein Teilgeschehen der gewaltigen Umwälzungen* darstellt, die das Reifungsalter mit sich bringt. Dazu gesellen sich noch *zahlreiche andere Veränderungen* im Wachstum und in der Entwicklung des sichtbaren Körperbildes. Soweit diese Reifungs-

vorgänge von Bedeutung sind für eine entwicklungsdiagnostische Beurteilung und Wertung im Sinne der *Zellerschen* Methode, sollen sie hier besprochen werden.

Die Vielzahl von Kräften, welche die physische und psychische Reifung des menschlichen Organismus bestimmen, lassen sich nach *Marx* in drei Gruppen ordnen. Es sind dies einmal die genotypischen Faktoren der *Konstitution*, die man auch als cygotische oder chromosomale Faktoren bezeichnet. Eine zweite Gruppe der Reifungsfaktoren ist zentralnervöser Art. *Marx* bezeichnet sie zusammenfassend als *cerebrale* Faktoren. Schließlich sind von Einfluß *hormonale* Wirkkräfte.

Die biologische Wirkung dieser *hormonalen Kräfte* hat man in ihrer Bedeutung für den Gesamt Ablauf der Reifung früher leicht überwertet. Heute wissen wir, daß die Hormonhierbei häufig nur den Charakter von *Realisatoren* tragen. Sie verhelfen den primären Impulsen zur Verwirklichung, die von der Konstitution her bestimmt sind und vom zentralnervösen System ihren Ausgang nehmen. Daher ist es auch kaum möglich, am eindeutig geschlechtsbestimmten Individuum mit Sexualhormonen des anderen Geschlechtes eine spezifische, grundlegend umstimmende Wirkung hervorzurufen. Nach *Seitz* haben alle Somazellen durch die Erbfaktoren einen gewissen sexuellen Stempel mit auf den Lebensweg bekommen. „Diese Prägung liegt jenseits der Erkennbarkeit, sie ist molekular-strukturell oder, wenn man einen in der Philosophie gebräuchlichen Ausdruck benutzen will, ‚metastrukturell‘.“ (*Seitz*.)

Die sichtbaren Körperveränderungen werden also zwar nicht ursächlich bedingt, aber doch *angeregt* und in ihrem Ablauf *gesteuert* durch *hormonale Wirkkräfte*. An der Geschlechtsreifung sind zahlreiche, vielleicht sogar alle endokrinen Drüsen beteiligt (*Marx*). Wir erinnern an die Reifungsstörung bei Myödem und an die Reifungsüberstürzung bei den Geschwülsten der Nebennierenrinde. *Biedl*, *Marañon* u. a. haben versucht, die *Mitwirkung der einzelnen Drüsen* in eine *zeitliche Reihenfolge* zu bringen.

Nach der von *Marañon* gegebenen Einteilung herrschen in der Kindheit bis zum 9. Jahr *Schilddrüse* und *Thymus* vor. Dann stellt der Organismus sich auf die Geschlechtsreifung ein. Dabei tritt die Thymusdrüse zurück, während die *Hypophyse* zu stärkerer Wirkung gelangt und die Geschlechtsdrüsen sich innersekretorisch regen. In der *Reifungszeit* macht sich bis zum 16. oder 18. Jahr neben dem stärkeren Einfluß der Geschlechtsdrüsen vorübergehend eine Überfunktion der Hypophyse bemerkbar. Das endokrine System ist noch nicht ausgeglichen. Erst mit 30 Jahren ist die Geschlechtsdrüse ausgereift, und ihr paßt sich das übrige Hormongefüge an.

Nach der von *Biedl* vorgeschlagenen Aufteilung überwiegt am Ende der *Embryonalzeit* und auch beim *Neugeborenen* die Nebennierenrinde. In der *Periode der ersten Streckung* übernimmt der Hypophysenvorderlappen die Führung, vielleicht auch die Zirbeldrüse. In der Folgezeit finden wir bis zum Abschluß der Kindheit eine weitgehende Ausgeglichenheit im hormonalen Kräftespiel. Die *Zeit der Reifungsentwicklung* gestattet eine Aufgliederung in die *Präpubertät* oder Pubescenz, die *Adoleszenz* und die *Maturität*. Kennzeichnend für die *Präpubertät* ist ein schnelles Längenwachstum, für das in erster Linie die Prähypophyse verantwortlich gemacht wird. Auch die Keimdrüsen regen sich. Das verstärkte Wachsen der Röhrenknochen tritt jedoch ein nicht infolge, sondern *trotz* dieser Gonadenreifung. Denn mit der Vollendung des Keimdrüsenwachstums und dem Eintritt der Gonaden in die volle Funktion findet ja die Streckung des Körpers ihren Abschluß. In der *Adoleszenz* übernehmen die Keimdrüsen die Führung, bis ihnen mit der *Maturität* endlich die volle Vorrheerschaft zukommt.

In jüngerer Zeit hat *Seitz* das Verhältnis schärfer herausgehoben, das während der einzelnen Entwicklungsstufen besteht zwischen den Hormonen *des allgemeinen Körperwachstums* und den Wirkkräften *der geschlechtsspezifischen Entwicklung*. In der *Kindheit* beherrschen die Körperwachstumshormone das Feld. Es sind dies das Thymushormon und das *eosinophile Wachstumshormon* des Hypophysenvorderlappens. Das geschlechtsspezifische

Wachstum der Keimdrüse, der Geschlechtsorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale wird in dieser Zeit gebremst durch den hormonalen Einfluß der Zirbeldrüse. In der Zeit der vollen Geschlechtsreife, in welcher der Körper im allgemeinen schon fast ausgewachsen ist, überwiegen infolge der reichlichen Bildung der Geschlechtshormone die geschlechtsspezifischen Wachstumsvorgänge. Nur um die Zeit der Reifung entsprechen sich die beiden Arten von Hormonen in ihrer Wirkkraft. Daher kommen durch die reichliche Bildung dieser beiden Wirkstoffe in der Pubescenz sowohl das allgemeine Körperwachstum wie die geschlechtsspezifische Entwicklung zustande.

Das hormonale Kräfteverhältnis während des Reifungsalters ist also keineswegs immer ausgeglichen. Den tiefgreifenden Veränderungen und Umbrüchen im äußeren Erscheinungsbild entsprechen Gleichgewichtsstörungen auch im endokrinen System. Pende spricht daher von einer „Endokrinoarhythmie“, de Rudder von „innersekretorischer Balancestörung“ (im Gegensatz zu endültigen „Defektstörungen“) während der Pubescenz. Man könnte diese Vorgänge auch als „hormonale Ataxie“ bezeichnen. Solche hormonalen Gleichgewichtsstörungen der Reifungszeit, die sich im äußeren Erscheinungsbild ausprägen, können bis dicht an die Grenze zum Pathologischen gehen, so etwa die Präpubertätsfettsucht (Priesel und Wagner), die hyperthyreotischen Erscheinungen (Pubertätsbasedowoid), der temporäre Eunuchoidismus und der Gigantismus oder Adipositas-Gigantismus (Czerny).

Eine lückenlose Darstellung unseres derzeitigen Wissensstandes vom hormonalen Beziehungsgefüge während der Reifungszeit würde freilich weit über den Rahmen dieser Abhandlung hinausgehen, deren Hauptanliegen die Darstellung der somatoskopischen Reifungsvorgänge ist. Wir beschränken uns im weiteren Fortgang unserer Ausführungen daher jeweils auf einen kurzen Bericht über diejenigen besonderen hormonalen Wirkungen, die für das Verständnis der sichtbaren Körperveränderungen von ausschlaggebender Bedeutung sind, soweit wir sie im einzelnen zu erörtern haben.

Eine alte, auf Hunter und Darwin zurückgehende Einteilung scheidet im anatomisch-morphologischen Sinne die primären von den sekundären Geschlechtsmerkmalen. Poll spricht auch von essentiellen und akzidentellen Zeichen.

Unter den primären Geschlechtsmerkmalen verstehen wir alle körperlichen Einrichtungen, die der Betätigung des Geschlechtstriebes und der Fortpflanzung unmittelbar dienen. Hierher gehören nach Seitz vor allem die Keimdrüsen, d. h. Eierstock und Hoden. Ferner zählen dazu die Ausführungsvorgänge mit den verschiedenen Anhangsdrüsen. Beim weiblichen Geschlecht sind dies Eileiter, Uterus, Vagina, äußere Geschlechtsteile, Bartholinische Drüse. Beim Manne rechnet man darunter Samenblase, Samenstrang, Glied, Vorsteherdrüse usw. Zu den sekundären Geschlechtscharakteren gehören alle übrigen körperlichen Merkmale, welche die beiden Geschlechter voneinander unterscheiden: das Haarkleid, die Knochen, die Hüften, das Fettpolster, die Muskulatur, die Brustdrüse usw.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit macht es entbehrlich, hier auf Einzelheiten dieser Gegenüberstellung näher einzugehen. Auch scheint es mir nicht notwendig, über die zahlreichen Versuche zu berichten, welche die einzelnen Stufen des geschlechtlichen Reifens in dieses Gegensatzpaar eingliedern. Hofstätter hat vor längerer Zeit den damaligen Stand unseres Wissens über die sekundären Geschlechtsmerkmale in einer weitgreifenden Abhandlung zusammengefaßt.

Neuerdings macht Seitz mit Recht darauf aufmerksam, daß die Bezeichnungen „primär“ und „sekundär“ zu einer Zeit geprägt wurden, in der man von

dem chromosomal-cygotischen *Erbgut* noch wenig und von den *Hormonen* noch gar nichts wußte. Er hat daher den Vorschlag gemacht, die Bezeichnungen beizubehalten, ihnen aber einen neuen Inhalt zu geben. Damit werden die *primären Geschlechtsmerkmale als eine erbmäßige chromosomal-cygotische Angelegenheit*, die *sekundären Geschlechtsanzeichen als eine vorwiegend hormonal bedingte Erscheinung* gesehen. Diese Bezeichnung ist also von dem ursächlichen Zusammenhang her genommen.

Der Übersichtlichkeit halber wollen wir in unserer Darstellung von der Einteilung nach primären und sekundären Anzeichen ebenso absehen wie von der Anordnung nach hormonalen Wirkkräften. Denn hierbei wären Wiederholungen unvermeidbar. Wir scheiden vielmehr nach *geschlechtsgemeinsamen* und *geschlechtsgetrennten* Veränderungen. Unter den ersten besprechen wir solche, die hinsichtlich ihrer Wesensart keine bedeutenden geschlechtsgebundenen Unterschiede aufweisen. Die zweite Gruppe umfaßt Veränderungen, die sich nur bei dem einen oder dem anderen Geschlecht finden. Dabei sei schon hier vermerkt, daß wir die Stufe der Reifungsvorgänge während der Pubescenz mit der Abkürzung P versehen, während der kindliche Zustand als K und die reife Form als R bezeichnet wird. Eine etwa notwendige Aufspaltung der pubeszenten Stufe (P) erfolgt dann zwanglos in der Weise, daß unter KP eine noch dem kindlichen Zustand genäherte Form verstanden wird, unter PR ein schon der Reife verwandtes Bild.

Zu der Gruppe der *geschlechtsgemeinsamen Veränderungen* zählen wir: 1. den Wandel in der Gestaltform, 2. die Körperhaltung und die Körperbewegung, 3. die Umbildung des Gesichts, 4. die Veränderungen der Haut, 5. die Ausbildung der Reifungsbehaarung, 6. die Entwicklung der Brustdrüse.

Die Gruppe der *geschlechtsgetrennten Veränderungen* umfaßt:

1. *beim Mädchen*: a) die Entwicklung der äußeren Geschlechtsteile, b) die Verbreiterung des Beckens und die Rundung der Hüften, c) die Ausbildung des formgebenden Fettgewebes, d) das Eintreten der Menarche.

2. *beim Jungen*: a) das Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane, b) die Entwicklung des Kehlkopfes und der Stimme.

## B. Geschlechtsgemeinsame Veränderungen.

### 1. Der Wandel in der Gestaltform.

#### a) Der „erste Gestaltwandel“ im Kindesalter.

Die Form der menschlichen Gestalt wird bestimmt durch das Maßverhältnis im Beziehungsgefüge der einzelnen Körperteile. Wie alle körperlichen Gegebenheiten sind auch die Körperproportionen und damit der Habitus des Menschen tiefgreifenden Wandlungen im Laufe des Lebens unterworfen. In einem stetigen Auf und Ab vollziehen sie sich von der fetalen Entwicklungsstufe bis zur Reife. Der Körper macht während der Kindheit und im Jugendalter im ganzen ein *mächtiges Längen- und Massenwachstum* durch. Dieser Vorgang allein würde aber noch keineswegs von einer dauernden Verschiebung in seinen Proportionen begleitet sein, wenn sich der jeweilige Zuwachs an allen Körperteilen mit der gleichen Stärke vollzöge. Erst die *Tatsache eines ungleichmäßigen Wachs-*

tums der einzelnen Teile, vor allem an Kopf, Rumpf und Gliedmaßen führt zu Änderungen im Teilverhältnis. So vergrößern sich im Laufe des Wachstums der Kopf um das Doppelte, der Rumpf um das Dreifache, die oberen Gliedmaßen um das Vierfache und die unteren Gliedmaßen um das Fünffache (Martin).

Das Wachstum des Körpers vollzieht sich zu allen Lebenszeiten nicht mit der gleichen Stärke. Stratz unterscheidet daher:

1. eine Periode der ersten Fülle (1.—4. Lebensjahr),
2. eine Periode der ersten Streckung (5.—7. Lebensjahr),
3. eine Periode der zweiten Fülle (8.—10. Lebensjahr),
4. eine Periode der zweiten Streckung (11.—15. Lebensjahr).

Mit diesem Einteilungsversuch, der allerdings auch Ablehnung erfahren hat (Schlesinger, Arnold), stimmt die allgemeine Beobachtung überein, daß auf dem Wege der individuellen Entwicklung des heranwachsenden Menschen sich an zwei Merkpunkten ein besonders augenfälliger Wechsel vollzieht in der äußeren Gestaltform. Diese Altersstufen erhalten durch diese Vorgänge ihr kennzeichnendes Gepräge. Eine derartige Wandlung im Habitus des Kindes beobachten wir einmal beim Übergang aus der Periode der ersten Fülle in diejenige der ersten Streckung. Sie wurde von Schlesinger u. a. durch eingehende anthropometrische Messungen bestätigt und erhielt in jüngster Zeit von Zeller ihre Bezeichnung als „der erste Gestaltwandel“. Zum zweitenmal erfolgt ein ähnlich tiefgreifender Umbruch in der Gestaltform beim Übergang aus der Periode der zweiten Fülle in diejenige der zweiten Streckung und während des letztgenannten Vorgangs. Mit Rücksicht auf den „ersten“ können wir bei diesem Umbruch von einem „zweiten Gestaltwandel“ sprechen. Diese Veränderung zählt zu den auffälligsten Erscheinungen, welche die Reifungszeit überhaupt bietet.

Der erste Gestaltwandel erfolgt etwa um das 6. Lebensjahr, also zur Zeit der Einschulung. Treffend spricht Zeller daher von einer *Ablösung der Kleinkindform durch die Schulkindform*. Während für Stratz das Wesentliche an dieser Veränderung mit einer Wandlung der Dimensionen nach Länge und Breite gegeben war, faßt Zeller den Begriff des ersten Gestaltwandels bedeutend weiter. Für ihn vollzieht sich an diesem ersten Markstein im Ablauf der Entwicklung ein „qualitativer Wandel der Gesamtgestalt“. Die Gesamtstruktur der Kind-Persönlichkeit verändert sich. Für die nun verdrängte *Kleinkindform* sind, soweit das Gestaltliche in Frage kommt, kennzeichnend die *großen Körperhöhlen* (Schädel-, Brust- und Bauchhöhle). Daneben wird sie geprägt durch das kleinkindliche Proportionsverhältnis, das neben einem bedeutenden, rund-walzenförmigen Rumpf verhältnismäßig kurze Extremitäten aufweist. Umriß und Oberfläche des Körpers erhalten ihre Eigenart durch runde, weiche Formen.

Die *Gestaltform des Schulkindes* erhält nach Zeller nun dagegen ihre Prägung durch das *Überwiegen der motorischen Körperteile und Funktionen*. Die weichen und kleinen Extremitäten des Kleinkindes erfahren ein verstärktes Längenwachstum, angeregt durch hormonale Wirkkräfte des *Hypophysenvorderlappens*, auf die schon Biedl aufmerksam machte. Sie erscheinen im Vergleich zu den Maßen der übrigen Körperteile, insbesondere zum Rumpf, jetzt lang und schmal. Ihr Relief wird geformt durch Muskeln, es wird muskelkonturiert. Stärker heben sich jetzt aus dem Umriß der Extremitäten die Gelenke hervor. Der große, runde, walzenförmige Rumpf des Kleinkindes, bei dem Brust und Bauch ohne Einschnitt ineinander übergehen, erscheint kleiner und verkürzt. Er plattet sich ab und bekommt durch Verbreiterung des Beckengürtels eine mehr keilartige Form. In seiner Oberfläche profiliert er sich stärker. Brust und Bauch werden durch Rippenbogen und Taille nun deutlich gegeneinander abgesetzt. Der Kopf wirkt kleiner, sein Verhältnis zum Hals günstiger. Über die Veränderungen des Gesichts wird später berichtet (s. S. 1024). Die Gestaltform ist im ganzen gestreckt. Bedingt wird diese Streckung durch eine absolute Zunahme des Längenwachstums ohne gleichlaufende Steigerung der Massigkeit (Zeller).

Dieses vorherrschende Längenwachstum hat einen deutlichen *Habituswechsel* zur Folge, der die veränderte Gestaltform des Schulkindes wesentlich kennzeichnet. Schlesinger hat nachgewiesen, daß *während des Kleinkindalters bis zum 3. oder 4. Jahr der breit-rundwüchsige (eurysome) Typus beträchtlich häufiger vorkommt als der schlankwüchsige (leptosome)*. (Vgl. Tab. 1.) Im 5. Jahr bereitet sich dann ein Umschwung vor, der sich im 6. Jahr vollendet.

Es wird jetzt der leptosome Typus zahlenmäßig führend. Vier Zehntel bis zur Hälfte aller Jugendlichen sind nun dem leptosomen Typ zuzurechnen. Der Rest verteilt sich auf die Muskulären und die Eurysomen (Schlesinger).

Tabelle 1. Verteilung der Habitusypen. Der Habituswechsel (nach Schlesinger).

Knaben					Mädchen				
Jahre	Anzahl	schlank	mittel	breit	Jahre	Anzahl	schlank	mittel	breit
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	84	13	31	56	2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	70	21	38	41
4—5 $\frac{1}{2}$	203	28	41	31	4—5 $\frac{1}{2}$	162	34	43	23
6—9	802	36	49	15	6—9	537	46	39	15
10—14	373	41	44	15	10—12	340	51	30	19
15—18	195	25	49	26	13—15	230	31	40	29
					16—18	194	20	33	47

Die mit diesem ersten Gestaltwandel erreichte Schulkindform bleibt im wesentlichen bis zum Beginn der Reifungszeit erhalten. Das Verhältnis von Rumpf und Gliedmaßen verschiebt sich zwar unaufhörlich mit dem fort dauernden Wachstum. Es finden jedoch lediglich dimensionale Veränderungen statt, aber keine qualitativen Wandlungen. Die Eigenart der Gesamtgestalt erhält sich darum bis zum Einsetzen der Reifungsperiode im ganzen unberührt (vgl. Abb. 1 a). Das Kind bleibt in seiner Gestaltform Schulkind (Zeller, Schlesinger). Zeller bezeichnet treffend diesen Abschnitt eines relativ ruhigen und gleichmäßigen Wachstums als das „Vorfeld der geschlechtlichen Entwicklung“. Diese Zeit ist notwendig als Vorbereitung für die großen Beanspruchungen, die dem Körper und auch der Psyche des Kindes vom Anbeginn der Geschlechtsreifung auferlegt werden (Zeller).

### b) Der „zweite Gestaltwandel“ in der Reifungszeit.

Mit dem Beginn der körperlichen Reifungsvorgänge kommt in die nach dem ersten Wandel allmählich gewonnene Ausgeglichenheit der Gestalt erneut Unruhe. Die nun einsetzenden auffälligen Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild sind die ersten Anzeichen der Pubertätsentwicklung. Die Reifungszeit, die wir in ihrem ersten Abschnitt mit Biedl auch als Präpubertät bezeichnen können, ist gekennzeichnet durch eine Verschiebung in den partiellen Wachstumstendenzen (Variot, Aron). Eine erneute mächtige Steigerung des Längenwachstums eilt der Entwicklung in die Fülle voraus.

Aron hat daran erinnert, daß in dieser Periode die blassen, asthenischen Kinder mit geringer Körperfülle und großer Länge den Gestalten jener Kunstauffassung gleichen, wie sie etwa durch Botticelli vor dem Beginn der Ära Raffaels herrschte.

Damit erfährt die Gestaltform abermals eine bemerkenswerte Veränderung. Mit Rücksicht auf den „ersten“ können wir bei diesem Umbruch, wie erwähnt, von einem „zweiten Gestaltwandel“ sprechen. Hier bleiben die Auswirkungen auch nicht beschränkt auf Länge und Breite. Sie umfassen vielmehr die Gesamtpersönlichkeit.

**α) Änderung der Körperproportionen.** Wie aus den von Kaup zusammengestellten Werten in Tab. 2 hervorgeht, trifft dieses „präpubertäre Längenwachstum“ vor allem die Extremitäten. Der Rumpf bleibt im Wachstum zurück, und zwar in allen Dimensionen. Die Hüften sind beim Jungen im Vergleich zu

Tabelle 2. Extremitätenmaße und Proportionen (nach *Kaup*).

Alter	Männliche Jugendliche					Weibliche Jugendliche				
	Armlänge		Beinlänge		Verhältnis	Armlänge		Beinlänge		Verhältnis
cm	%	cm	%	cm		%	cm	%		
11	60,2	44,11	75,1	55,1	80,2	61,2	43,9	78,9	56,5	77,6
12	61,5	43,7	78,0	55,5	79,0	62,8	43,7	80,9	56,3	77,6
13	64,2	44,1	80,5	55,2	80,0	65,4	44,2	82,4	55,0	79,0
14	67,9	44,2	84,2	55,0	81,0	65,9	43,5	84,1	55,3	78,0
15	70,0	44,1	87,4	55,1	80,0	68,4	44,2	84,5	54,4	81,0
16	73,8	44,8	91,5	55,6	81,0	69,6	43,9	86,5	54,5	80,0
17	75,2	44,9	91,0	54,0	83,0	69,9	43,8	86,7	54,4	81,0
18	76,0	44,9	91,5	54,2	83,0	69,9	44,1	95,5	53,5	82,0
19	76,2	44,9	91,8	54,1	83,0					
20	76,3	44,9	92,0	54,2	83,0					

dem Schultergürtel schmal. Beim Mädchen finden wir das umgekehrte Verhältnis. An den *Extremitäten* verläuft das Wachstum nicht gleichmäßig. Bei beiden Geschlechtern wachsen zuerst die *unteren Gliedmaßen* (*Zeller*). Das voraneilende Wachstum dieser Körperteile hat eine weitgehende Verschiebung im Gliederverhältnis zur Folge. Im Bereich der äußeren Gegebenheiten ist dieser zweite Gestaltwandel somit gekennzeichnet durch das *Mißverhältnis*, das sich in zunehmendem Maß ausbildet zwischen einer *zurückbleibenden Entwicklung des Rumpfes* und einem *beschleunigten Wachstum vor allem der Beine*, das zum Bild des „Pubertätseunuchoidismus“ führt (vgl. Abb. 1b und 2b).

Außer diesem Unterschied in der Intensität der Entwicklung von Rumpf und Beinen kommt das *disproportionale Wachstum* (*Aron*) in dieser Streckungsperiode auch noch anderwärts zum sichtbaren Ausdruck. Wir erinnern an die puberalen Umformungen der *Hände* und der *Füße* (*Homburger*). Die Knabenhand wird breit und muskelkräftig. Die Fingerlänge nimmt auffällig zu, namentlich die des Nagelgliedes. Damit verstärkt sich der Greifumfang und die Kraftentfaltung beim Händedruck. Die geschlossene Faust erhält eine massige Form. Auch der Fuß wird breit und grob. Die Hand des Mädchens bleibt in

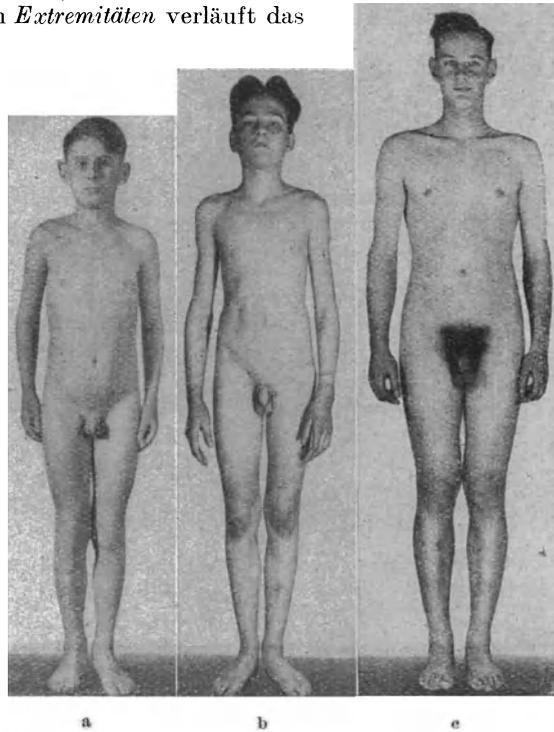


Abb. 1. Der Wandel in der Gestaltform des Jungen. a) K-Stufe: Harmonie der kindlichen Gestaltform (12;10 Jahre). b) P-Stufe: Disharmonie der Körperform in der Pubescenz („Pubertätsakromegaloidie“). Wachstumscyanose der Hände (13;11 Jahre). c) R-Stufe: Harmonie der Gestaltform des Jünglings (17;01 Jahre).

der Form zarter, der Handrücken wird höher und weich. Die Hand ist im ganzen schmaler und kürzer als die gleichaltriger und im gleichen Entwicklungsstand befindlicher Jungen. In der Entwicklung eilen die Füße den Unterschenkeln voraus, die Hände wachsen schneller und stärker als die Unterarme und werden ungeschlacht.

Nicht selten finden wir sogar ein *ungleichmäßiges Wachstum innerhalb des gleichen Gliederpaares*. So führt etwa eine verschieden schnelle Längenentwicklung der Beine zu einem *vorübergehenden Schiefstand des Beckens* (vgl. Abb. 3).

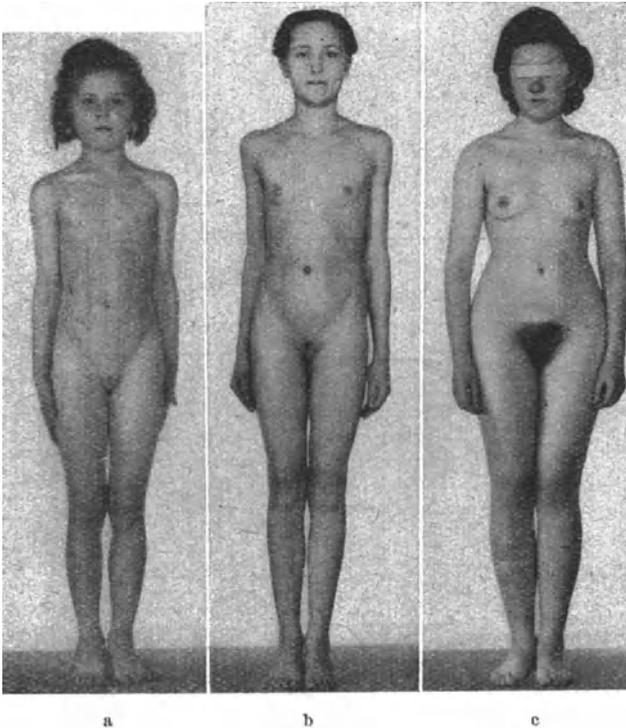


Abb. 2. Der Wandel in der Gestaltform des Mädchens. a) K-Stufe: Harmonie der kindlichen Gestaltform (10; 00 Jahre). b) P-Stufe: Disharmonie der Gestaltform während der Pubescenz. Gespannte und verkrämpfte Körperhaltung (12; 07 Jahre). c) R-Stufe: Harmonie der Gestaltform in der Reife (17; 05 Jahre).

Diese eigenartige Erscheinung konnten wir bei Jugendlichen gar nicht selten beobachten. Das disproportionale Wachstum der einzelnen Abschnitte des *Gesichts* wie das der Nase und der Ohrmuscheln ist Gegenstand besonderer Darstellung (s. S. 1025).

Diese *Wachstumsinkongruenzen einzelner Körperabschnitte* machen die Besonderheiten des zweiten Gestaltwandels aus. Sie erinnern in ihrer Lokalisation an ein klinisches Bild, das wir vom Erwachsenenalter als *Akromegalie* kennen. Hier wie dort finden wir bei starkem allgemeinem Höhenwachstum des Körpers besonders lange Arme und Beine und sehr große Hände und Füße (vgl. Abb. 1 b).

Es lag daher nahe, diese Wachstumsänderungen während des zweiten Gestaltwandels als „*Pubertätsakromegaloidie*“ (besser „*Pubeszentenakromegaloidie*“) zu bezeichnen (*Bauer*). *Mosse* und *Babonneix* sprechen von einem „*Syndrome acromégaliforme*“, *Brissaud* und *Meige* bezeichnen sie als „*Acromégalie transitoire*“ oder „*Crises passagères*“.

Dieser zeitweiligen Überentwicklung einzelner Körperabschnitte sind gewisse Formen eines *Zurückbleibens im Knochenwachstum* gegenüberzustellen. Dieser Vorgang führt ebenfalls zu einem vorübergehenden Mißverhältnis zwischen der Länge der Vorderarmknochen und der Fußwurzelknochen gegenüber den Finger- und Zehenknochen. *Brusch*, *Ballmann*, *Ochs*, *Rosenstern* sehen in dieser Erscheinung eine Art von *Akromikrie*. Sie stellt das Gegenstück dar zu der erwähnten *Akromegaloidie*.

β) Disharmonisierung der Gestaltform. Das disproportionale Längenwachstum während der Reifungszeit mit seinen akromegaloiden Veränderungen gibt dem äußeren Erscheinungsbild dieses Lebensabschnitts sein sondertümliches Gepräge. Die Gestaltform des Kindes wirkt ausgeglichen, in sich geschlossen, harmonisch. Unter dem Einfluß des hormonalen Kräftespiels kommt es mit dem Beginn der Reifungszeit dagegen zu einer *vorübergehenden Auflösung dieser Harmonie*. Die einzelnen Körperabschnitte geraten aus dem Ebenmaß. „Der neue Habitus wächst dem jugendlichen Menschen zu, ohne daß er vorläufig hineinpaßt“ (*Schmeißing*). Im Vergleich mit der bisherigen Ausgeglichenheit erscheint die Gestaltform verzerrt, ja in sich zerrissen. Die kindliche Harmonie wird verdrängt von einer ausgeprägten *Disharmonie der Gestaltform*. Ebenso wie wir beim Tier von einer „eckigen Jugendform in den Flegeljahren“ (*Wagner*) sprechen, ist auch die *typische Pubescentengestalt* gekennzeichnet durch unschöne, eckige, für das betrachtende Auge unruhige, flackernde Formen (vgl. Abb. 1 b, 2 b und 4)

Der Begriff der „*Disharmonie*“ wurde zuerst von *Aron* gebraucht und von ihm auf die Wachstumsveränderungen in der Gestaltform beschränkt. Diese Einengung ist nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse und Vorstellungen von dem körperlichen Geschehen während der Reifungszeit nicht mehr angängig. Schon *Thomas* forderte eine Erweiterung für den Gültigkeitsbereich des Begriffes. Auch im zugrundeliegenden hormonalen Verhältnis, vor allem auch in der geistig-seelischen Entwicklung dieser Jahre finden wir eine Störung eines bisherigen Gleichgewichts, die Ablösung einer bisher bestehenden Harmonie durch eine störende Disharmonie. *Thomas* hält solche Inkongruenzen für ein Charakteristikum beim Übergang in eine andere biologische Lebensphase, wie er statthat zur Zeit der Geburt, der Pubescenz und des Klimakteriums. Während der Reifungszeit zeigen sich solche Disharmonien außer in der Gestaltform u. a. auch in der Ruhehaltung und bei der Bewegung des Körpers, in der Gesichtsbildung, im Ablauf der seelischen Entwicklung.

Das Ausmaß in der Disharmonie der Gestaltform zeigt *individuelle Unterschiede*. Körperbauform und Konstitutionstypus sind von weitgehendem Einfluß. So findet sich die Disharmonie häufiger und ist stärker ausgebildet bei dem leptosomen Typus als bei der eurysoenen Körperbauform (*Rosenstern*). Der „aufgeschossene Gymnasiastentyp“ (*v. Pfaundler*) zeigt die Veränderungen besonders auffällig. Überdies ist das disproportionale Wachstum ganz allgemein bei Knaben deutlicher vertreten als bei Mädchen (*Zeller*). Bei den Knaben setzt das Längenwachstum bekanntlich später ein und hält länger an, bei den Mädchen dagegen beginnt es früher, ist aber von kürzerer Dauer. Darum gelangen die disharmonisierenden Kräfte im Körper des Jungen länger zur Auswirkung. Nicht an allen Jugendlichen beobachten wir also eine gleichstarke Ausprägung dieser pubeszenten Wachstumseigenart. An sich harmonisch gebaute Menschen zeigen sie oft nur in der Andeutung. Auffallend prägt sie sich dagegen aus bei konstitutionell disharmonischen oder gar dysplastischen Jugendlichen.

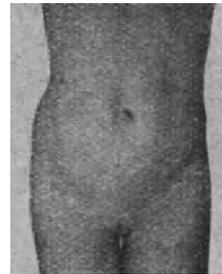


Abb. 3. Vorübergehender Beckenschiefstand während der Reifungszeit als Folge eines einseitig voraneilenden Längenwachstums des rechten Beines. (Beispiel für die Disharmonie der puberalen Wachstumsentwicklung.)

Die Ausbildung der Disharmonie ist eine *relative Erscheinung*. Je nach der Anlage gewinnt sie stärkeres oder schwächeres Ausmaß. Aber jede Gestalt wird während der Reifungszeit, wenn auch nur in etwas, von dieser Disproportion betroffen (*Zeller*).

Ausgesprochene Fälle, die wir als echte *Pubescentenakromegaloidie* bezeichnen können, sind nicht allzu zahlreich. Um so häufiger beobachtet man fließende Übergänge in absteigender Milderung bis zur einfachen *Pubescentenvergrößerung*. Auf die Tatsache und die Häufigkeit im Vorkommen solcher Übergangsformen hat *Freund* schon im Jahre 1889 aufmerksam gemacht. Der Gedankengang seiner Studie lohnt eine Wiedergabe:

Die während der Pubescenz rasch voraneilende Größenentwicklung der Extremitäten und des Gesichtsschädels birgt in sich die Disposition zur Akromegalie. Sie findet dann Verwirklichung, wenn die geschilderten Veränderungen starke Grade erreichen. Andeutungen davon sind in der Pubertätsphase aber oft zu beobachten. „Die Disposition zur Akromegalie hat jeder in den kritischen Zeitabschnitt der Pubertätsentwicklung eintretende Mensch. Sie liegt in der merkwürdigen Ablenkung der Wachstumsenergie aus den bisher innegehaltenen in neue Bahnen. Die Natur führt uns in dem unmerklichen Proportionenspiel des Wachstums aus einem Gestaltbild in andere von den ursprünglichen völlig verschiedene, deren Eindrücke sich dem gesunden Blick unwillkürlich aufdrängen und einprägen. Das Kind sieht „engelhaft“ aus, der heranwachsende Jüngling „flegelhaft“, die heranreifende Jungfrau „spillig“. Wir sind nach unseren bisherigen Auseinandersetzungen imstande, die diesen Eindrücken zugrunde liegenden Momente anzudeuten. Wie dieser physiologische Gang, der zu so mächtigen Veränderungen führt, ein unmerklich gleitender ist, so auch der Gang zur Abnormität. Es besteht keine scharfe Grenze zwischen dem nur ästhetisch störenden Beginn und der vollen krankhaften Ausbildung der Akromegalie“ (*Freund*).

Diese normalen gestaltlichen Veränderungen während der Reifungszeit finden ihr extrem-pathologisches Gegenstück in dem Bild der *Frühakromegalie* (*Falta*). In diesen Fällen kommt es zu den stärksten Graden von Hoch- bzw. Riesenwuchs.

Der *Ausgleich der disharmonischen Züge* erfolgt nicht etwa durch eine Rückbildung der kräftigen Modellierung, wie sie durch das bevorzugte Wachstum der Extremitäten und der übrigen gipfelnden Teile hervorgerufen war. *Stricker* beschreibt allerdings solche *Rückbildungsvorgänge* für Hände und Füße. Auch *Rosenstern* hat derartige Erscheinungen beobachtet. Nach ihm vollzogen sie sich jedoch weniger deutlich am Skelett als an den Weichteilen. Ein solcher Ausgleich durch Rückbildung bleibt eine Seltenheit. In der Regel verschwindet das Mißverhältnis vielmehr dadurch, daß die zurückgebliebenen Teile nachwachsen (*Rosenstern*). Es tritt zunächst ein Stillstand ein in dem so stark voraneilenden Beinwachstum. Dadurch hebt ein stärkeres Wachstum des Rumpfes an, durch das dieser Körperteil bald länger, breiter und tiefer wird.

Die bildende Kunst, auch in den Zeiten, die das „Charakteristische“ suchten, ist der Darstellung solcher disharmonischen Gestaltformen aus dem Wege gegangen. Jedoch wäre eine eingehende Nachprüfung, selbst bei einem Fehlergebnis, lehrreich. Mehr dürfte aus dem „schönen“ Schrifttum zu gewinnen sein (z. B. bei *Max Halbe*, *Frank Wedekind*, *G. Hauptmann*) und in den Pubertätsromanen z. B. bei *Hermann Hesse*), vor allem auch für die sexuellen Entwicklungsstufen.

γ) **Habituswechsel.** Die Verschiebung der Proportionen wirkt sich nicht allein auf die Gestaltform verändernd aus. Sie hat auch einen *Wandel im Gesamterscheinungsbild* (*Habitus*) zur Folge.

Bei der Besprechung des ersten Gestaltwandels erwähnten wir schon, daß mit dem Übergang aus der Kleinkindform in die Schulkindform ein deutlicher Habituswechsel verbunden ist. Die dann erreichte schlanke Körperbauform erhält sich ohne wesentliche Abänderung bis zum Beginn der Reifung. Untersuchungen von *Lederer*, *Krasuski*, *Serebrowskaja* und *Senin*, *Schlesinger*, *Wurzinger* u. a. haben übereinstimmend gezeigt, daß unter dem Einfluß des nun einsetzenden Längenwachstums abermals eine deutliche *Verschiebung* des Gesamterscheinungsbildes statthat *nach der Seite der schlankwüchsigen Körperbauform* (vgl. Tab. 3). Die Ursache für diese bemerkenswerten Vorgänge ist einmal in der Tatsache zu sehen, daß das Gewicht an der Beschleunigung des Wachstums zunächst nicht teilnimmt. Die Kinder werden daher in dem ersten Abschnitt der Reifungszeit unterfüllig. Dadurch ist im wesentlichen die relative puberale Leptosomie bedingt. Weiterhin ist von Einfluß die Abnahme bzw. eine Verteilungsänderung des Fettpolsters, die nicht zuletzt auch durch reichlichere Bewegung verursacht ist. Schließlich hat die physiologische Senkung des Brustbeines und des vorderen Abschnittes der Rippen daran teil. Durch diesen Vorgang wird der Brustkorb schmaler.

Tabelle 3. Die Häufigkeit der Habitus-typen in Prozenten (*Schlesinger*).

Lebensalter in Jahren	Leptosomie	Mitteltyp	Eurysomie
3	22	28	50
4	23	27	50
5	27	32	41
6	43	29	28
10	45	32	23
13	45	34	21
15	52	26	22
17	43	25	32

Schon *Brissaud* brachte mit seiner Bezeichnung „*Acromégalie transitoire*“ zum Ausdruck, daß es sich bei den Wachstumsveränderungen und dem dadurch bedingten Wechsel in der Gestaltform um eine *vorübergehende Erscheinung handelt*. Mit der Annäherung an die *Reife* klingt mit allen übrigen puberalen Disharmonisierungsvorgängen auch die Verzerrung in der Gestaltform allmählich ab. Sie weicht einer zunehmenden Harmonisierung, durch welche die *Gestaltform des Jünglings* und des *heranwachsenden Mädchens* gekennzeichnet ist (vgl. Abb. 1c und 2c). Wohl finden wir auch in der Gestaltform des ausgewachsenen Menschen der Reife meist noch einzelne disharmonischen Züge. Sie haben sich von der Pubescenz her nicht ausgeglichen. Im Verhältnis zum Zustand während seiner Reifungsentwicklung wirkt der Einzelne jedoch im Erwachsenenalter im allgemeinen harmonischer als zuvor.

Wir haben also für die *Maturität* zwei Kriterien im äußeren Erscheinungsbild, die genauer Beobachtung und Messung zugänglich sind. Es ist dies einmal das *Abebben bzw. Aufhören des Längenwachstums* und zum anderen die *Harmonisierung der Gestalt* (*Zeller*).

Die harmonisch idealisierte Gestalt des Jünglings ist eines der bevorzugten Motive der antiken Bildnerkunst und ihrer Blütezeit (z. B. Apoll, Hermes, Venus, Athene) und der in ihrem „klassischen Sinne“ empfindenden späteren Zeitalter. Wenn die Kunst es darauf ablegte, die körperliche Schönheit und Vollkommenheit darzustellen, wandte sie sich fast stets zum Körper des jugendlichen Menschen. Mit Recht macht *Zeller* allerdings darauf aufmerksam, daß sich diese Gestaltform in ihrer Ebenmäßigkeit nur für kurze Zeit erhält. „Sehr bald schon wird der Körper durch die ihm aufgezwungene Funktion, durch das Schicksal seines Arbeitslebens und seiner Umwelt verwandelt. Bei dem Mann ist es die Arbeit

und ihre besondere Ausprägung, bei der Frau sind es die Schicksale ihres weiblichen Lebens. Sie drücken sehr bald dem Körper ihre Spuren auf“ (*Zeller*). Auch die Kunst der Gegenwart weist, dank der Hochwertung des Körperlichen, bedeutende Leistungen auf, die den reifen Jugendlichen darstellen (z. B. *Arno Breker, Fritz Best, Josef Fr. Riedl, Josef Thorak*). Für das Mittelalter, insbesondere das Hochmittelalter, spricht nicht nur der „Bamberger Reiter“, wenn auch durch die Art der Vorwürfe die Möglichkeit der von uns betonten Sicht (z. B. Verkündigungengel, Evas, Marien, Katharinas) in ihrer Entfaltungsmöglichkeit eingegrenzt war. Auch die Dichtung verdiente in dieser Sicht eine fachmedizinische Wertung. Erinnert sei nur an *Stefan George* (Maximin).

**δ) Hormonale Steuerung des Gestaltwandels.** Als *ursächlich-bewegende Kräfte* des Gestaltwandels beim Jugendlichen sah man schon früh die gleichen Bedingungen an, welche auch die akromegalen Veränderungen am Skelettsystem des Erwachsenen hervorrufen (*Pierre-Marie* 1886). *Bauer, Biedl, Neurath, Hutinel, Nobécourt, Wiesel* u. a. sprachen als treibende Kraft für die Steigerung des Längenwachstums während der Präpubertätszeit die *hormonalen Wirkstoffe* an, die von der Hypophyse, teilweise auch von der Schilddrüse ausgeschüttet werden. Die gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse zeigt sich ja häufig in einer Vergrößerung ihrer Substanz während dieser Zeit, in einer Erscheinung, die wir als *Pubertätsstruma* bezeichnen. Nach eingetretener Reife nimmt sie in der Regel an Umfang ab. Ob die Steigerung der Funktion der Schilddrüse primär erfolgt oder ob sie sekundär durch das thyreotrope Hormon der Prähypophyse zu einer verstärkten Tätigkeit angeregt wird, ist heute noch nicht entschieden. Die überwiegende Bedeutung im Antrieb des disharmonisierenden Längenwachstums kommt jedoch wohl in der Tat dem *Hypophysenvorderlappen* zu. *Gudernatsch* bezeichnet daher dieses Organ als „Wachstumsdrüse“. Das von *Evans* und *Long* 1921 entdeckte *Wachstumshormon* wird im Vorderlappen der Hypophyse, und zwar in dessen *eosinophilen Zellen* (*Evans*) gebildet. Der Anteil der rosino-philen Zellen am Vorderlappenaufbau überwiegt während des Reifungsalters. Viele steuernde Antriebe gehen von der Hypophyse als der innersekretorischen Zentralstelle nach verschiedenen Richtungen aus. Es ist daher nicht zu verwundern, daß auch das von ihr abgesonderte Wachstumshormon eine entscheidende und beherrschende Wirkung ausübt.

Der mächtige Wachstumsantrieb in seiner prähypophysären Steuerung kann sich am stärksten auswirken, solange die *Keimdrüsen* in ihrer innersekretorischen Funktion noch untätig sind. Schon *Geoffroy-St. Hilaire* hat auf dieses eigenartige Wachstumsgesetz aufmerksam gemacht: „Sobald die Geschlechtsreife vollendet ist, hört der Körper zu wachsen auf, auch wenn er hinter der mittleren Größe zurückgeblieben ist“. Denn die *Keimdrüsen* wirken mit ihrem endokrinen Einfluß auf das *Wachstum hemmend* ein. In dem Maß, wie die hormonalen Wirkungen der wachsenden Keimdrüse sich zeigen, die wir an der Auswirkung der morphologischen Geschlechtsmerkmale beobachten können, werden die Wirkungen der Prähypophyse ausgeschaltet und damit auch ihr Einfluß auf das Längenwachstum. Das vorher so starke Beinwachstum kommt zur Ruhe und hört schließlich auf, während das bislang gehemmte Rumpfwachstum nun mächtig einsetzt. *Zeller* vermutet, daß dieser Vorgang dann eintritt, wenn zum ersten Male reife Keimzellen erzeugt werden.

Diese *Anregung der Keimdrüsen* erfolgt in einem gewissen Zeitabstand nach dem Beginn des gesteigerten Längenwachstums. Die Länge dieses Zeitraum:c

ist also bestimmend für die Dauer des Wachstums und damit für die *endgültige Körperlänge*. Eine *späte Pubertät* ist daher für das Längenwachstum günstiger als eine frühe Reife. Ganz allgemein ist diese Spanne beim weiblichen Geschlecht kürzer als beim männlichen. Daraus erklärt sich u. a. die geringere Körperlänge der Frau. Jugendliche mit früh ausgebildeter Geschlechtsreife zeigen häufig ein *Überwiegen des Rumpfes* gegenüber kurzen Gliedmaßen. Andererseits ist eine späte Vollendung der körperlichen Sexualentwicklung oft verquickt mit einem Hochwuchs (Eunuchoidismus), der auf der Überlänge der Beine beruht.

## 2. Die Körperhaltung und die Körperbewegung.

Eng verbunden mit dem Wandel der Gestaltform während der Reifungszeit ist eine weitreichende *Änderung in der Körperhaltung*. Sie wirkt sich *sowohl in der Ruhe wie bei der Bewegung* aus. Durch ihre besondere Auffälligkeit bildet diese Umstellung der Ruhe- und Bewegungshaltung eine der charakteristischsten Erscheinungen im Körperbild der Reifungszeit.

Die angedeuteten Veränderungen sind bedingt einmal durch eine *Verstärkung des Bewegungssystems*, insbesondere im Bereich der Muskulatur. Zum andern ist von maßgeblichem Einfluß eine *Wandlung in der Motorik*. Wir können also für das Zustandekommen der geänderten Ruhehaltung und Bewegung des pubeszenten Körpers *zwei Kräfte* unterscheiden: *eine muskuläre und eine zentralnervöse*.

### a) Entwicklung der Muskulatur.

Die *Muskulatur* nimmt zur Zeit der Reifung außerordentlich stark zu (*Neurath*). Nach *Theile* machen die Muskeln bei der Geburt den vierten Teil des ganzen Körpergewichtes aus. Im Verlauf der Kindheit verstärkt sie sich derart, daß um die Zeit der Pubescenz und später ihr Anteil 40—50% des Körpergewichtes beträgt. Dabei kommt die Vergrößerung der Skelettmuskulatur im Leben nach der Geburt fast ausschließlich durch *Wachstum der einzelnen Muskelfasern* zustande und nicht durch ihre zahlenmäßige Vermehrung. Die Massenzunahme der einzelnen Muskelgruppen ist nicht an allen Körperteilen gleich groß. Die stärkste Ausbildung erfahren die Beinmuskeln, deren Anteil am *Gesamt-muskelgewicht* im Laufe der Kindheit von 37% auf 54% steigt (*Hasselwander*). Die Untersuchungen von *Hasselwander* sprechen dafür, daß die *Gelenkigkeit der Kinder* teilweise auf die größere Länge ihrer Muskelfasern im Verhältnis zur Sehne zurückzuführen ist. Diese ihre größere Länge bedeutet darum eine funktionelle Anpassung an die freien, noch nicht in bestimmte Bahnen geleiteten Bewegungen des jungen Kindes (*Helmreich*). Die Weichheit des kindlichen Bewegungssystems ist also sehr wesentlich eine Eigenschaft seiner Muskulatur. Die Gelenkenden haben freilich durch den starken Anteil von Knorpelsubstanz noch eine viel größere Formbarkeit und Weiche. Aber ganz gewiß den gleichen Anteil an den „weichen“ Bewegungen von Kindern — ebenso wie von jungen Tieren — nehmen nach *Hasselwander* die Muskeln mit ihrem geringen *Tonus*, ihrer stärkeren Dehnbarkeit, dem geringeren und noch nicht ein- geübten Widerstand der Antagonisten.

Auf allen Wachstumsstufen ist die *Muskulatur beim Jungen stärker entwickelt als beim Mädchen*. Dies zeigen die Werte, die *Smedley*, *Schlesinger* u. a. bei der

Ermittlung des durchschnittlichen Dynamometerdruckes gewonnen haben (s. Tab. 4). Feststellungen *Quételets* über die durchschnittlichen Lendenstärke zeigten in der gleichen Weise den Vorrang des männlichen Geschlechts (s. Tab. 5). Diese Unterschiede erklären nicht zuletzt die stärkere Ausprägung der Haltungswandlung beim Jungen.

Tabelle 4. Durchschnittliche Dynamometerdrucke (nach *Smedley*).

Alter	Knaben		Mädchen	
	rechte Hand	linke Hand	rechte Hand	linke Hand
6 Jahre	9,21	8,48	8,36	7,74
7 „	10,74	10,11	9,88	9,24
8 „	12,41	11,67	11,16	10,48
9 „	14,34	13,47	12,77	11,97
10 „	16,52	15,59	14,65	13,72
11 „	18,85	17,72	16,54	15,52
12 „	21,24	19,71	18,92	17,78
13 „	24,44	22,51	21,84	20,39
14 „	28,42	26,22	24,79	22,92
15 „	33,39	30,88	27,00	24,92
16 „	39,37	36,39	28,70	26,56
17 „	44,74	40,96	29,56	27,43
18 „	49,28	45,01	29,75	27,66

Tabelle 5. Durchschnittliche Lendenstärke nach *Quételet*. (Das größte mit beiden Händen vom Boden aufzuhebende Gewicht in Kilogramm).

Alter	♂	♀	Unterschied
5 Jahre	21		
6 „	24		
7 „	29		
8 „	35	25	10
9 „	41	28	13
10 „	45	31	14
11 „	48	35	13
12 „	52	39	13
13 „	63	43	20
14 „	71	47	24
15 „	80	51	29
16 „	95	57	38
25 Jahre	153	82	71

zu den weichen und runden Formen des Mädchens herb und kraftvoll erscheint. Vor allem der Rumpf und die Gliedmaßen bekommen ausgeprägtere Reliefs (vgl. Abb. 1c und 2c).

#### b) Änderung in der Motorik.

Zugleich mit diesen umfangreichen Umbildungen im Bereich der Muskulatur machen sich *Änderungen der Motorik* geltend. Sie sind eine besonders bezeichnende Erscheinung der Reifungszeit, deren Deutung wir vor allem *Homburger* verdanken.

Die *Motorik des Kindes* ist dynamisch abgestuft und dem jeweiligen Bewegungs-

bedürfnis angepaßt. In ihrer Abfolge wirkt sie gleichmäßig und weich, das Ausmaß der Bewegung ist geordnet und geregelt. So ist das Bewegungsgesamt des Kindes geprägt zunächst durch die *Flüssigkeit der Bewegungslinien*. Denn sie machen die kindliche Grazie aus. Zum ändern ist es bestimmt durch einen Bewegungsüberschuß, der aber mit der Grazie jenes Alters noch durchaus im Einklang steht.

Während der *Reifungszeit* wird die Motorik in Veränderungen hineingezogen, die nicht selten ein geradezu *krisenhaftes Gepräge* haben. In den übersteigerten Formen tritt ihr Wesen am deutlichsten zutage. Was bisher an Vereinheit-

lichung der Motorik zu einem individuellen Bewegungsbild der späteren Kindheit erreicht war und schon eine gewisse Geschlossenheit zu verbürgen schien, gerät nun wieder in einen Zustand *störender Lockerung*, ja der *vorübergehenden Auflösung*.

Eine neue Übersteigerung tritt in der *Bewegung des Körpers* auf. Die kindliche Grazie geht verloren. Die Beherrschung der Bewegungsorgane versagt, da die aufgewandte Kraft vielfach das Erfordernis übersteigt. Zudem gehen die nötigen Bewegungen meist einher mit einer Fülle überflüssiger und unzweckmäßiger Begleitbewegungen. Häufig kommt es zu *Entgleisungen der Impulse* und zu einer *falschen Innervation*. Beide Fehlleistungen führen zu *Ungeschicklichkeiten*. Um ihnen zu entgehen, lassen die Jungen gern die Hände in den Hosentaschen verschwinden. Auch das Ausmaß der Bewegung überschreitet das Bedürfnis. Beschleunigungen und Verlangsamungen sind nicht auf den Zweck der Bewegungen abgestimmt, gliedern sich ihr nicht harmonisch an. Beginn und Bremsung der einzelnen Bewegungen sind erschwert. Darum erscheinen sie eckig und steif. Die Innervationen werden flüchtig und unstet. Sie wirken unsicher und fahrig: Die Jungen und Mädchen lassen unabsichtlich Gegenstände fallen, sie rennen oder stoßen an, stolpern über ihre eigenen Füße. Diese Unzulänglichkeiten oder Fehlleistungen werden noch schlimmer, wenn die Jugendlichen sich beobachtet fühlen. Der Jugendliche erscheint *tölpelhaft ungewandt*. Dazu kommen vermehrte Synkinesien und choreiforme Bewegungszuckungen, die sich besonders an den Armen und im Schultergürtel äußern. Sie können sich geradezu zu Bildern steigern, die an Chorea minor erinnern und zu Fehldiagnosen verleiten („*choreiforme Instabilität*“). Der Lautheitsgrad der *Stimme* wird oft so wenig beherrscht, daß der Junge, vor allem aber das Mädchen, über ihre schreienden und kreischenden Töne selbst erschrecken und sich zu spät die Hand vor den Mund halten. Strecken, Recken und Räkeln geben häufig Anlaß zu Beanstandungen. So können wir, wie von der Disharmonie der Gestaltform, auch von einem unvollkommenen Zusammenspiel, von einer *Disharmonie in der Motorik* des Reifenden sprechen.



Abb. 4. Die Körperhaltung des Jugendlichen. Unsichere Verkrampfung und innere Gespanntheit während der Pubeszenz. Disharmonie der Gestaltform (13;07 Jahre).

### e) Änderung in der Ruhehaltung.

Die *Ruhehaltung* des Körpers wechselt zwischen Steifheit und schlacksiger Schlawheit. In beiden Fällen werden die Jugendlichen oft genug getadelt, so etwa auch bei militärischen Übungen. Wirkliche Ruhe tritt kaum einmal ein. Blitzartig, unwillkürlich durchfahren plötzliche Bewegungen den Körper. In die gesamte Haltung mischt sich nicht selten *unruhige Gespanntheit und unsichere Verkrampfung* (vgl. Abb. 4).

Der Körper des Jugendlichen wird somit in seiner Gesamthaltung zugleich zum Spiegel der eigenartigen *Seelenlage*, auf deren Schwankungen und innere Disharmonien wir später noch eingehen (s. S. 1032).

Sehr notwendig erscheint uns an dieser Stelle der Hinweis *Homburgers*, daß die Besonderheiten in der Ruhe- und Bewegungshaltung des Jugendlichen während der Reifungszeit die gleichen Grundzüge aufweisen, wie sie den Störungen in der Motorik der *Schizophrenen* eignet. Auch die seelische Verfassung zeigt bekanntlich ebenfalls manche Verwandtschaft zu dieser pathologischen Überspitzung.

Alle diese Erscheinungen *ähneln* aber, worauf *Homburger* hinweist, *früheren Kindheitsstufen*. Sie spielen sich lediglich an dem im Maßstab vergrößerten Körper ab. Die Lieblichkeit und Zartheit der kindlichen Motorik entwickelt sich, wie *Homburger* aufzeigt, aus den unausgeglichene, verzerrten Bewegungen des Säuglings durch den *Überbau des Cortex cerebri* über die subcorticalen und extrapyramidalen Zentren der Motorik. Während der Reifungszeit kommt es nun vorübergehend wieder zu einer *Lösung dieses Zusammenwirkens*. Das beschleunigte Längenwachstum des Körpers und die stärkere Ausbildung der Muskulatur führen zu einer *Störung in den Beziehungen zwischen dem Bewegungsapparat und dem Zentralnervensystem*. Es bildet sich also ein eigenartiges *Mißverhältnis im Erscheinungsbild* aus, weil einzelne Teile des Nervensystems ihre Erfolgsorgane vorübergehend nicht mehr genügend beherrschen und steuern. *Die Entwicklung des Zentralorgans hat nicht Schritt gehalten mit seinen Erfolgsorganen*. In diesem Zustand einer Schwächung der Zentralstelle treten, worin *Homburger* die nächstliegende Erklärung sieht, die *primitiven Teile des Corpus striatum und des Pallidum* mit vermehrter Wirksamkeit vorübergehend in Erscheinung. Sie sind, ähnlich wie bei der echten Chorea minor, für eine Zeit *enthemmt* und damit selbständiger geworden.

Aus dieser Krise der Motorik geht dann die neue *Bewegungsform des Erwachsenen* hervor. Beim Jüngling dauert dieser Zustand länger als beim heranreifenden Mädchen, wie das ganze Erscheinungsbild beim Jungen ja überhaupt wesentlich stärker und auffälliger zum Ausdruck kommt. Allmählich bildet sich das *harmonische Bewegungsgesamt der Reife*. Es ist gekennzeichnet durch eine individuell festgelegte Haltung und Bewegungsweise, die sich bis zum mittleren Alter nicht mehr wesentlich ändern.

### 3. Die Umbildung des Gesichts.

#### a) Allgemeines zur Gesichtsbildung.

Die wesentlichen Züge, die den Aufbau der Persönlichkeit bestimmen, vollziehen sich während der Reifungszeit im Bezirk des Körperlichen ebenso wie im Bereich des Seelischen. Die Ausprägung der *Individualität* beginnt mit Veränderungen des körperlichen Erscheinungsbildes. Auffälliger aber als Körperform und Körperhaltung wandelt sich das *Gesicht* des Jugendlichen. In ihm findet denn auch die persönliche Eigenart den augenfälligsten Ausdruck. Mit Recht hat man das Gesicht daher als das Gefäß und das Gemäß der Individualität bezeichnet. Der *Doppelsinn unseres Wortes „Gesicht“* hält diesen Sachverhalt trefflich fest, indem wir mit Gesicht sowohl einen *morphologischen* wie einen *physiognomischen* Befund meinen.

Auch der *Volksmund* trägt dieser Tatsache Rechnung. Wenn man hört, daß ein vor kurzem noch anmutiges Kind sich ge-, „eselt“ habe, dann weiß man, daß es sich um eine Vergrößerung, ja eine Verhäßlichung des Gesichts handelt. Und sie ist ja für den Lebensabschnitt der Reifung nahezu kennzeichnend.

Um so mehr muß man sich wundern, daß eine *wissenschaftliche Untersuchung* dieser bemerkenswerten Erscheinung bis vor kurzem gefehlt hat.

Gewiß hat *Rosenstern* auf diese Vorgänge aufmerksam gemacht. Dabei beschränkt er sich jedoch *einseitig auf die anatomisch-morphologischen Veränderungen*, welche vor allem durch die Beobachtungen von *Daffner, Gundobin, Henke, Weißenberg, Lange, Merkel, Martin, Peter, Porter, Schwarz, Seefeld* u. a. geklärt worden waren. Die doch gleich bedeutsamen *seelischen Vorgänge* während der Reifezeit aber, soweit sie im Gesicht ihren Niederschlag finden, *blieben bislang unberücksichtigt*.

Das Verständnis für die Wandlungen des Gesichtes während der Pubertät ist aber unzulänglich, wenn nicht beide genannten Wirkantriebe mit der gleichen Aufmerksamkeit beachtet werden. Einmal handelt es sich also um den Einfluß des anatomischen Wachstums im knöchernen Anteil, vor allem am Gesichtsschädel und seiner Weichteilbedeckung. Dieser Umbau bedingt die Ausbildung des *Pubertätsgesichtes*. Zum andern wird die Wandlung bestimmt durch veränderte Funktionsvorgänge im Bereich des Gesichtes. Infolge einer sondertümlichen Mimik des Reifenden gewinnt der *Gesichtsausdruck* seine bestimmte Prägung. In ihr wirkt sich die Eigenart seiner Seelenlage aus. Beide Antriebe stellen ein Wirkungsgefüge dar, das in seinem Miteinander und Ineinander die typische *Pubertätsphysiognomie* bestimmt.

## b) Anatomisch-morphologische Veränderungen des Gesichtes.

**α) Gesichtsschädel.** Es ist eine Eigentümlichkeit fast aller körperlichen Entwicklungsvorgänge, daß sie sich nicht allmählich und in stetigem Gleichmaß vollziehen. Sie zeigen vielmehr ein rhythmisches Auf und Ab. Zeiten größeren Wachstums wechseln mit solchen von verminderter Stärke. Den gleichen Gang beobachten wir auch in der anatomischen Entwicklung des Gesichtes. Können wir doch nach den Untersuchungen *Merkels* für die *postembryonale Schädelentwicklung zwei große Zeiträume eines gesteigerten Wachstums* unterscheiden. Der *erste* liegt zwischen der Geburt und dem 7. Lebensjahr. Der *zweite* tritt ein mit dem Beginn der Reifungszeit und endet mit der vollendeten Schädelausbildung. Entsprechend der Entwicklung des Schädels macht auch das eigentliche Gesicht die gleichen Schwankungen im Wachstum durch. Sie können an dieser Stelle freilich nur in ihren Hauptzügen dargetan werden.

*Gehirnschädel und Gesichtsschädel* wachsen auch *in ihrem Beziehungsverhältnis* nicht gleichmäßig.

Vor der Geburt überwiegt das Schädelgewölbe. Dies ist bedingt durch die vorherrschende Massenentwicklung des Gehirnes während der Embryonalzeit. Hat doch das Gehirn schon bei der Geburt eine beachtliche Stufe der Ausbildung erreicht. Darum tritt beim Neugeborenen der Gesichtsschnitt gegen die Höhe der Stirn stark zurück. Diesem Umstand müssen wir auch die auffallende Größe des Gesamtkopfes des Neugeborenen zuschreiben im Vergleich mit seinem übrigen Körper. Beansprucht doch die Kopfhöhe zu dieser Zeit 25% der gesamten Körperlänge, wogegen sie beim Erwachsenen nur mehr 12,5% beträgt (*Stratz*).

Die *Stirn* des Neugeborenen läßt zunächst stark nach vorne aus. Später tritt sie allmählich zurück und bleibt, während sie ursprünglich breiter war als das Gesicht, in ihrem Ausmaß hinter ihm zurück. Der Unterschied ist bei den Mädchen größer als bei den Knaben (*Schwarz*).

In der Kindheit verschieben sich überhaupt die *Maßverhältnisse*. Die Kopfhöhe nimmt zwar im ganzen nicht mehr stark zu. Der größere Anteil des Gesamtwachses entfällt nunmehr auf den Gesichtsschnitt. War beim Neugeborenen das Obergesicht der maßgebende Teil, so wird beim Jugendlichen nun das Un-

tergesicht im Wachstum führend. Die Stirnhöhe vergrößert sich im Kindesalter nur um die Hälfte. Die *Gesichtshöhe* dagegen, von der die endgültige Form des Gesichtes bestimmt wird, vergrößert sich um das  $1\frac{1}{2}$  fache. Von diesen Wachstumsvorgängen vollzieht sich der Wandel in ihrer Vorherrschaft nach-

Tabelle 6. Morphologische Gesichtshöhe während des Wachstums (nach *Martin*).

Alter Jahre	Schaffhauser Knaben ( <i>Schwarz</i> )	Weißer Amerikaner St. Louis ( <i>Porter</i> )
6	100 mm	96 mm
7	101 „	98 „
8	102 „	100 „
9	105 „	101 „
10	107 „	103 „
11	108 „	104 „
12	109 „	106 „
13	113 „	108 „
14	115 „	112 „
15	116 „	114 „
16	118 „	118 „
17	121 „	121 „

drücklich während der *Reifungszeit*. *Kleinschmidt* verlegt ihren Beginn ins 10. bis 11. Lebensjahr. Die folgende Tabelle *Martins*, welche die Werte für den Zuwachs der Gesichtshöhe in den einzelnen Altersstufen enthält, soll das Gesagte bestätigen (vgl. Tab. 6).

Der Anstoß für den verstärkten Zuwachs im Bereich des Gesichtsschädels geht vor allem aus von den *Kiefern* und hier wieder von den *Zähnen*.

Bei der Geburt liegt der Boden der Augenhöhle fast noch auf den Alveolen der Backenzähne. Am *Oberkiefer* fehlt die Ausbildung eines Körpers, namentlich in der Höhenausdehnung, noch so gut wie vollständig. Dadurch wirkt der Gehirnschädel noch mächtiger. Dies Verhältnis verleiht dem Gesicht der jüngsten Altersstufe das eigenartige, zusammengedrückte Aus-

sehen. Während der ersten Lebensjahre erfolgen dann in diesem Teil des knöchernen Gesichtes bedeutsame Umbildungen, auf die schon *Heubner* hingewiesen hat. Der Oberkiefer erfährt einen starken Zuwachs, für den wohl die erste Zahnung als Wachstumsreiz wirksam ist. Infolge seiner Vergrößerung schiebt er sich zwischen Auge und Alveolarrand in die Höhe, zwischen Nase und Jochbein in die Breite. Dabei drängt er diese knöchernen Bausteine des Gesichtsschädels auseinander.

Mit dem Durchbruch des bleibenden Gebisses und vor allem noch einmal während der Reifungszeit vollzieht sich eine noch stärkere *Höhenzunahme des Oberkiefers*.

In ähnlicher Weise wirkt die Ausbildung des Gebisses auch auf den *Unterkiefer* als Wachstumsantrieb. Beim Neugeborenen fehlt der aufsteigende Ast. Seine Formung beginnt erst mit dem Erscheinen der Zähne. Die erste Dentition hat eine starke Verlängerung und Verbreiterung des Astes zur Folge. Nach dem Erscheinen des zweiten Gebisses kommen diese Entwicklungsvorgänge dann für längere Zeit zum Stillstand. Erst mit dem Eintritt der Reifungszeit setzt erneut ein stärkeres Wachstum ein, das nunmehr Kieferkörper und Kieferast in der gleichen Weise ergreift. Diese Veränderungen können während dieser Altersstufe zuweilen so stark sein, daß sie äußerlich in Erscheinung treten als acromegale Züge im Kinnbereich.

Das starke Höhenwachstum der mittleren und unteren Abschnitte des knöchernen Schädels verursacht eine erhebliche *Streckung* des im Anfang breiten Gesichtes (vgl. Abb. 5). Diese Zunahme der Gesichtshöhe beruht also vor allem auf der Ausbildung des Gebisses und setzt sich etwa bis zum 19. Jahre fort (*Wetzel*). Bei beiden Geschlechtern übertrifft sie die Zunahme der Kopfhöhe. Die *Jungen* zeigen jedoch im allgemeinen eine stärkere Ausprägung der Längsstreckung des Gesichtes als die *Mädchen*. Die Mädchengesichter sind daher breiter oder weniger

länglich als die Gesichter gleichaltriger Knaben. In dieser Streckung sieht *Rosenstern* übrigens die *Hauptveränderung des Gesichts während der Pubertätszeit*.

Eine *Ausnahme* machen allerdings die *Mädchen zwischen 10 und 13 Jahren*. In diesem Alter nimmt bei ihnen infolge des früheren Reifungsbeginnes die Gesichtslänge mehr zu als bei ihren männlichen Altersgenossen (*Schwarz, Porter, Hösch-Ernst*). Die Mädchengesichter sind zu dieser Zeit meist ebenso länglich oder länglicher als Knabengesichter. Erst später zeigen die Knaben wieder eine größere Gesichtshöhe, besitzen also gleichaltrigen Mädchen gegenüber ein schmäleres Gesicht.

Die beschriebenen Wachstumsvorgänge an den Kiefern bewirken, wenn auch in schwächerem Ausmaß, eine *Gesichtsverbreiterung*. Diese Breitenzunahme ist in der oberen Wangengegend (Jochbeinbreite) bedeutender als in der Stirngegend. Bei den Mädchen findet sich diese Veränderung ausgeprägter als bei den Jungen. Ihr Gesicht erscheint dadurch, wie erwähnt, breiter als bei gleichaltrigen Kna-

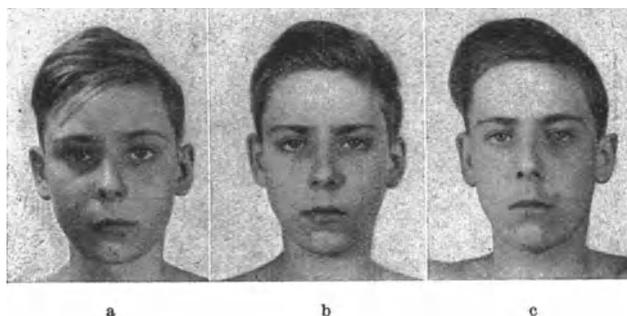


Abb. 5. Die Streckung des Gesichts während der Reifungszeit. Individualbeobachtung bei demselben Jungen mit 14;03 Jahre (a), 15;04 Jahre (b) und 16;00 Jahre (c).

ben, und ihre Stirn schmaler (*Schwarz*). Nach *Neurath* verändert die Verbreiterung das niedere Oval des kindlichen Gesichts in eine mehr und mehr sich abstumpfende Eiform.

**β) Weichteile des Gesichtes.** Der knöcherne Teil bildet das Gerüst des Gesichtes. Über ihm liegen die *bedeckenden Weichteile*: Haut, Unterhautfettgewebe und Muskulatur. Auch sie machen im Verlauf der Kindheit und während des Jugendalters starke Umbildungen durch, die an der Prägung des Pubertätsgesichtes wesentlich mitwirken. Besonders deutlich wird dieser Formwandel an Nase, Mund, Augen und Ohren.

Die Gestalt der *Nase* ist charakteristischen Veränderungen unterworfen, wie die folgenden Skizzen von Nasenprofilen im Kindes- und Jugendalter (nach *Peter*) deutlich zeigen (vgl. Abb. 6).

Bei der Geburt erscheint die Nase niedrig, stumpf und kurz. Die Ebene der Nasenlöcher ist in der Regel leicht nach aufwärts gerichtet. Die Nasenwurzel ist breit und niedrig. Der Nasensattel zeigt eine schwache konkave Biegung. Eine scharfe Grenze zwischen Nase und Stirn fehlt noch, sie gehen ohne Absetzung ineinander über. Erst später biegt sich der Nasensattel. Die Nasennebenhöhlen sind noch unzureichend entwickelt. Während der Kindheit kommt es dann zu stärkeren Veränderungen. Die Nase verhält sich wie das Gesicht. Der Nasenrücken erfährt eine ähnliche Streckung, wodurch die Nase im ganzen höher und schmaler wird. Die Nase tritt außerdem stärker aus dem Gesicht heraus (*Wetzel*). Eine Nasenspitze formt sich aus. Die Nasenlöcher wenden sich abwärts. Immerhin bleibt, trotz dieser Umbildungen, die kindliche „Stupsnase“ erhalten. Allmählich setzt sich dann die Nase deutlicher gegen die Stirn ab. Die Höhenzunahme der Nasenhöhle erfolgt schubweise.

Nach dem 12. Jahr nimmt die Höhe nach Messungen von *Schwarz* noch um 1 cm zu. Hier wie überhaupt bei der endgültigen Gestaltung der Nase ereignen sich die stärksten *Veränderungen während der Pubertätszeit (Peter)*. Während dieser Altersstufe erfährt die Nase im ganzen eine erhebliche Größenzunahme (vgl. Abb. 7c). Ihre Abknickung gegen die Stirn wird vollendet, sie gewinnt jetzt die individuelle Form.

Für diese starke Ausprägung der Nase gerade während der Pubertätszeit nehmen *Lebzelter* und in jüngster Zeit auch *M. Fischer* als maßgebend an die *Beziehung des Geruchssinnes zu den Geschlechtsfunktionen*. *M. Fischer* sieht in dieser Entwicklung des Geruchsorganes geradezu ein sekundäres Geschlechtsmerkmal. Für diese Annahme scheint nach der Meinung *Neuraths* auch die Abnahme des Geruchssinnes im höheren Alter zu sprechen.

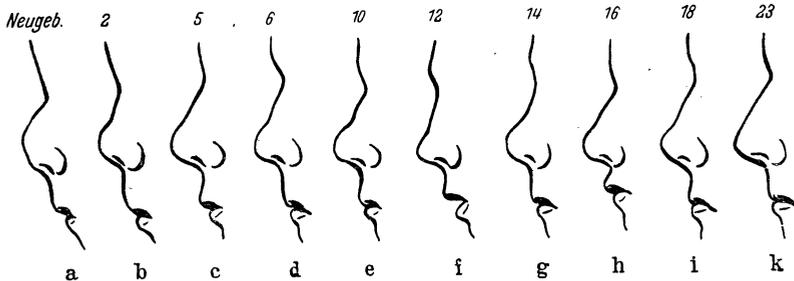


Abb. 6. Veränderungen des Nasenprofils während der ersten zwei Lebensjahrzehnte (nach *Peter*).

Das *Auge* hat, entsprechend den übrigen Teilen des Zentralnervensystems, bereits bei der Geburt einen Grad der Ausbildung erreicht, der den übrigen Organen weit vorausleitet. Im Laufe der extrauterinen Entwicklung vergrößert es sich noch um das 1,8fache (*Rosenstern*) (vgl. Tab. 7). Die stärkste Zunahme erfolgt dabei bereits innerhalb der ersten Lebensjahre. Darum erscheint das Auge des Kindes schon in frühen Jahren auffallend groß. Dieser Eindruck gibt der Eigenart des kindlichen Gesichtsausdruckes ein wesentliches Kennzeichen. Hierauf werden wir später zurückkommen. Die *Iris* scheint nach *Rosenstern* im Schulalter nachzudunkeln. Untersuchungen an Däninnen weisen in die gleiche Richtung (*Martin*). Man kann jedoch nicht sicher sagen, wann die Iris ihre endgültige Färbung erreicht hat, da ein gewisses Nachdunkeln auch noch jen-

Tabelle 7. Wachstum der Bulbusdurchmesser im extrauterinen Leben (nach *Scammon* und *Armstrong*).

Alter	Sagittaler Durchmesser mm	Horizontaler Durchmesser mm	Vertikaler Durchmesser mm
Geburt . . . . .	17,5	17,1	16,5
0—6 Monate . . . . .	17,7 (110)	17,6 (61)	16,5 (55)
6—12 Monate . . . . .	18,5 (4)	18,0 (1)	18,0 (1)
1—2 Jahre . . . . .	20,2 (9)	20,5 (3)	20,8 (3)
2—5 Jahre . . . . .	20,3 (7)	20,1 (4)	21,1 (4)
5—10 Jahre . . . . .	21,8 (11)	21,8 (9)	21,8 (7)
10—15 Jahre . . . . .	21,2 (4)	21,9 (4)	21,5 (4)
Weibliche . . . . .	23,9 (12)	23,4 (12)	23,0 (12)
Erwachsene männliche . . . . .	24,5 (22)	24,2 (20)	23,6 (22)
Beide Geschlechter . . . . .	24,4 (124)	23,8 (89)	23,5 (87)

seits der Pubertät erfolgt (*Seefelder*). Bei Knaben soll es allerdings zu einer Aufhellung der Iris während der Reifungszeit kommen (*Godin*).

Auch die *Lidspalte* entspricht beim Kind in ihrer Größe nahezu den Verhältnissen, die beim Erwachsenen gelten. Nach Untersuchungen von *Fuchs* zeigt die Lidspalte bis zum 5. Jahr ein rascheres, später nur noch ein geringes Wachstum. Ihre endgültige Länge und Form erreicht sie zwischen dem 12. und 15. Lebensjahr. Die Abweichung in der Stellung der Augen im kindlichen Gesicht ist bedingt durch die Breite der Nasenwurzel. Infolgedessen rücken die Augen weit auseinander. Später jedoch, wenn der Nasenrücken sich ausbildet, und wenn er sich dann zu Beginn der Pubertätszeit erhöht, wird der Abstand der inneren Lidwinkel scheinbar kleiner. Die Augen rücken zusammen. Die *Wimperhaare* sind an den Oberlidern früh, zuweilen schon beim Neugeborenen, verhältnismäßig stark entwickelt (*Seefelder*, *Pernkopf* und *Patzelt*, *Becker*, *Pinkus*). Während der *Reifungszeit* werden sie lediglich kräftiger und *dunkeln* nach. Die *Wimpern* der Unterlider sind weniger üppig, wie dies ja auch der bleibende Zustand beim Erwachsenen ist. Die *Augenbrauen* dagegen erhalten erst während der Pubescenz ihre Stärke und die eigenartige Borstenform (*Pernkopf* und *Patzelt*).

Wie wir oben erwähnt haben, erfolgt die Ausbildung der Nasennebenhöhlen, darunter auch die der Stirnhöhle, erst spät. Eine Stirnhöhle ist nennenswert überhaupt erst nach dem 12. Jahre nachweisbar (*Brock*). Daher fehlt noch bei jungen Kindern der Augenbrauenwulst. Er bildet sich erst während der Pubertätsjahre aus. Zu dieser Zeit werden auch die Augenbrauen derber und dunkler (*Daffner*).

Die Ausbildung der *Ohrmuschel* als des sichtbaren Teils des äußeren Ohres ist bereits bei der Geburt stark vorgeschritten. Daher erscheint sie im Verhältnis zum Gesicht sehr groß. Das Ohrläppchen ist allerdings auffallend klein. Dadurch wirkt die Höhe der Muschel im Verhältnis zur Breite geringer. Erst durch rascheres Wachstum dieses Abschnittes in den Kinderjahren kommen die Teile allmählich in das richtige Größenverhältnis zueinander (*Lange*). Während der Pubertätszeit vollzieht sich noch einmal ein stärkeres Längenwachstum, wie aus der folgenden Tabelle nach *Peter* ersichtlich ist.

Tabelle 8. Längenwachstum der Ohrmuschel (nach *Peter*)

Höhe der Ohrmuschel beim Neugeborenen . . . . .	34 mm
„ „ „ am Ende des 1. Lebensjahres . . . . .	48 „
„ „ „ „ „ 10. „ . . . . .	56 „
„ „ „ „ „ 15. „ . . . . .	69 „

Dem relativen Übermaß der Ohrmuschel ist es zuzuschreiben, daß die *Ohren* während der Kindheit *häufig abstehen*. Der zweite starke *Wachstumsimpuls* während der Pubertätsjahre, welcher der übrigen Gesichtsentwicklung voraus-eilt, verstärkt diesen Zustand erneut. Dieses Mißverhältnis aber klingt ab, wenn die bereits beschriebene Verbreiterung des Gesichts im unteren und mittleren Anteil statthat. Denn die Ohren legen und passen sich nun — in den meisten Fällen — dem Kopfumriß an.

Die Veränderungen der Ohrmuschel während der Pubertät beschränken sich nicht allein auf ihre Form. Auch in ihrem *Festigkeitsgrad* konnten wir einen

Wandel beobachten. Das Ohr des Kindes ist auffallend zart, weich und biegsam. Mit voranschreitender körperlicher Reife verliert sich dieser Zustand vielfach. An seine Stelle tritt, beim Jungen erheblich deutlicher als beim Mädchen, eine zunehmende Elastizität der Ohrmuschel. Dadurch erscheint sie härter in ihrer Konsistenz. Die Veränderung ist wohl auf eine Verstärkung des knorpeligen Anteils zurückzuführen.

Der *Mund* ist beim Neugeborenen auffallend groß. Er wächst, nach Messungen von *Daffner*, in seiner Breite von etwa 2,55 cm beim Neugeborenen bis zu 5,49 cm beim Erwachsenen. Mit der Zunahme des Oberkiefers verbindet sich in der Pubertätszeit eine stärkere Ausprägung des Mundes. Die Feinheit der kindlichen Formen geht verloren, wenn auch nur für eine gewisse Zeit. Die Lippen werden größer und gröber (vgl. Abb. 7b). Zuweilen nehmen sie sogar akromegaloide Gestalt an. In der Regel gleichen sich diese starken Mißverhältnisse mit zunehmender Entwicklung wieder aus.

Die *übrigen Weichteile* geben dem kindlichen Gesicht wegen der Besonderheit ihrer Ausbildung seine kennzeichnenden, weichen Formen. Die reichliche Ablagerung eines „formgebenden Fettes“ (*Wetzel*) unter der Haut rundet alle Winkel und Vorsprünge ab und gleicht sie aus. Das Überwiegen des Unterhautfettgewebes im oberen Teil der gerundeten Backen verkleinert den Jochbogen. Die Polsterung und namentlich die Straffheit und Turgescenz der Haut verhindert jede Faltenbildung. Mit dem Beginn der Reifung erleidet dieses gerundete Ebenmaß Störungen. Die Umbildung des knöchernen Gesichts durchbricht die bisherige Weichteilanordnung. Sie läßt die äußeren Umrisslinien nunmehr stärker hervortreten. Dadurch erhält das Gesicht als ein Ganzes mehr Relief. Die Haut wird dicker. Vom 8. Jahr an tritt *Fettabsonderung der Gesichtshaut* ein (*Pinkus*).

Diese bisher beschriebenen anatomisch-morphologischen Wachstumsveränderungen des Gesichts werden, ebenso wie das Wachstum des übrigen Körpers, *hormonal gesteuert* vom Wachstumshormon des Vorderlappens der Hypophyse (vgl. S. 1020). Je nach der Stärke des hypophysären Einflusses oder nach der unzureichenden Abbremsung seiner Wirksamkeit durch andere Inkrete kommt es zu dem betonten Wachstum der sprechenden prominenten Gesichtsteile. Es sind dies die gleichen Abschnitte, die von der Akromegalie im Erwachsenenalter betroffen werden können: Augenbrauenwülste, Ohren, Jochbeingegend, Nase und Kinn. *Ebenso wie die hypophysären Impulse beim Beginn der Pubertät das ruhige Ebenmaß der kindlichen Körperform in ihrer Gesamtheit stören, wirken diese auch auf das Gesicht des Jugendlichen disharmonisierend ein.* Das unausgeglichene, nur in einzelnen Teilen stark vergrößerte Gesicht wirkt oft plump und grob (vgl. Abb. 7b und 7c). Auf die *Vergrößerung* und *Verplumpung des Gesichts* während der Reifungszeit hat *Rosenstern* aufmerksam gemacht. Sie ist ein sehr bezeichnendes Merkmal dieser Lebensjahre. Wir begreifen sie als einen Teilakt aus dem Gesamtbild der Pubertätsakromegalie.

Die anatomischen Veränderungen bestimmen also in ihrem Gesamtbild das Gattungsmäßige des Pubertätsgesichtes. Zu bemerken bleibt freilich noch, daß *rassische* und *individuelle Unterschiede* in der Stärke der Erscheinungen von großem Einfluß sind. Bei den *Hochwüchsigen* treten die Gesichtsveränderungen weit ausgeprägter in Erscheinung als bei den *Kleinwüchsigen* (*Rosenstern*). Die

Ursache für diesen Unterschied liegt wohl in der den Hochwuchs überhaupt bedingenden verspäteten bzw. zunächst unzureichenden Hemmwirkung der Keimdrüsen auf die Hypophyse. Geringere Gesichtsveränderungen sah *Rosenstern* bei euryssomatischer Körperform. Dieser Wachstumstyp zeigt eine knappere Streckung des Gesamtkörpers in der Pubertät. Entsprechend seiner endgültigen Form behält er daher auch ein breites und niedriges Gesicht. Bei Jugendlichen mit Fettwuchs sind die Gesichtsveränderungen häufig geringfügig, vielleicht infolge einer ungenügenden Wirksamkeit der hypophysären Einflüsse. Allerdings wird wohl auch der Fettansatz manche Umbildung verdecken. Schließlich ist die *Pubertätsveränderung des Gesichts beim weiblichen Geschlecht im allgemeinen weit weniger deutlich ausgeprägt als bei den männlichen Jugendlichen*. Dem entspricht denn auch die Tatsache, daß das weibliche Gesicht in späteren Jahren der Jugendform näher bleibt.

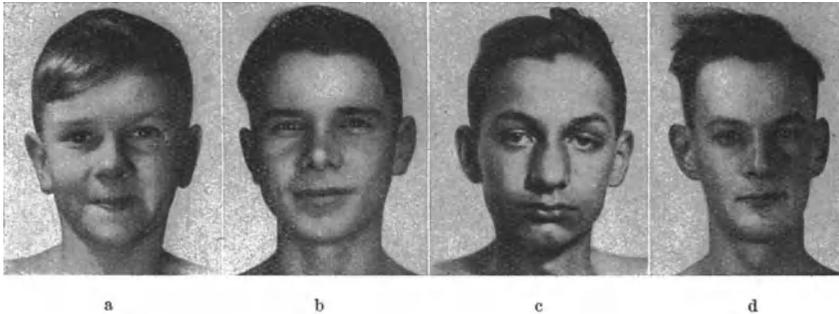


Abb. 7. Die Umbildung des Gesichts im Reifungsalter. a) Kindliches Gesicht (13;11 Jahre). b) Pubertätsgesicht (14;05 Jahre). c) Pubertätsphysiognomie (15; 05 Jahre). Anatomisch-morphologische Vergrößerung (Nase, Mund) und Spiegelung der seelischen Unausgeglichenheit. d) Jünglingsgesicht (17; 01 Jahre).

### e) Physiognomische Veränderungen des Gesichts.

Die Umbrüche und Wandlungen der Reifungszeit beschränken sich aber nicht allein auf das Körperliche. Sie bestimmen vielmehr auch die *seelische Entwicklung*. Diese überaus fesselnden Vorgänge im Bereich der jugendlichen Seele haben schon seit langem die lebhafteste Anteilnahme der Psychologen und Pädagogen geweckt.

Wir erinnern hierzu an die wertvollen Arbeiten von *Spranger, Tumlirz, Ziehen, Hoffmann, Bühler, Müller-Freienfels* usw.

In den letzten Jahren wenden sich nun auch *Kinderärzte* diesen Fragen zu. Es steht daher zu erwarten, daß dank der gegenseitigen Verständigung aller beteiligten Sichtrichtungen auf diesem schwierigen Gebiet fruchtbringende Arbeit geleistet werden kann.

Die *seelischen Veränderungen* während der Pubertätszeit können hier freilich nur insoweit berührt werden, als sie sich in dem äußeren Erscheinungsbild des Jugendlichen bemerkbar machen. Ihren sichtbaren Ausdruck aber finden diese inneren Vorgänge nach unseren Erfahrungen einmal in der eigenartigen *Körperhaltung* der Heranwachsenden. Über sie haben wir oben gesprochen. Zum andern treten sie uns greifbar entgegen in einem Wandel des *Gesichtsausdrucks*, der seit jeher — monstrum in fronte, monstrum in anima — als „Spiegel der Seele“ gilt. Nach unserer Auffassung ergibt erst die *Zusammenschau dieser*

*seelisch bedingten Veränderungen im Gesichtsausdruck und des eben dargestellten anatomischen Gesichtsumbaues die wahre und echte Pubertätsphysiognomie.*

Am Ausgang der *Kindheit* befindet sich der junge Mensch in einem Zustande körperlicher und seelischer Ausgeglichenheit. Er hat sich nach einer vorübergehenden Beunruhigung während des ersten Gestaltwandels (Zeller) eingestellt, etwa seit dem Eintritt in das Schulkinddasein. Ihm entspricht denn auch ein starkes Kraftbewußtsein und eine echte Lebenslust. Diese bejahende Seelenhaltung spiegelt sich im *Gesichtsausdruck des Kindes* (vgl. Abb. 7a). Er verrät frische Aufgeschlossenheit für die Eindrücke aus der Umwelt. Sinnbild für diese gesteigerte Empfänglichkeit sind uns die großen, weitgeöffneten Augen. Gleichsam gierig scheinen sie die Vorgänge aus ihrer Umgebung aufzusaugen. Die innere Harmonie wird noch nicht gestört durch eine Ahnung von dem Gegensatz, in dem eine aufgebaute Welt zur Wirklichkeit stehen kann. Mit unbekümmerter Selbstsicherheit täuscht das Kind sich unbewußt über diese Wirklichkeit hinweg und fühlt sich als „Nabel der Welt“, unbedroht von der heute so viel berufenen Grundbefindlichkeit der „Angst“.

*Hans Thoma* hat diese Grundstimmung eindrucksvoll versinnbildlicht in einer Zeichnung, auf der ein Kind mit unbefangener Gelassenheit und verwunderten Augen in dem Rachen eines Untiers sitzt.

Alle diese förderlichen und bejahenden Kräfte im Seelenleben des Kindes prägen sich aus in seiner Physiognomie. Sie ist gezeichnet durch *naive, offen nach außen gewandte Züge und durch einen aufmerksam-erstaunten Ausdruck* (vgl. Abb. 7a).

Mit dem Beginn der *Reifungsvorgänge* verliert nicht nur der Körper sein Ebenmaß. Auch das Seelenleben gerät vorübergehend aus dem Gleichgewicht.

Treffend hat *H. Hetzer* die *seelische Reifung* als eine „negative Phase“ im Ablauf der psychischen Entwicklung bezeichnet. Denn in voller Übereinstimmung mit den Veränderungen im äußeren Erscheinungsbild erfährt auch das Seelenleben des Jugendlichen Wandlungen im Sinne einer Disharmonisierung. Die *psychische Pubertät* ist eine Zeit starker innerer Unruhe, eine seelische „Sturm- und Drangzeit“. Die kindliche Selbstsicherheit und unbekümmerte Zufriedenheit wird abgelöst durch eine zunehmende Unsicherheit im Empfinden und im Urteilen. Der Jugendliche fühlt sich „zerrissen“. Seine Seelenlage zeigt nicht selten Züge, die denen des schizophrenen Formenkreises verwandt sind, man hat einen dergleichen Zustand auch als *schizothym (Kretschmer)* bezeichnet. Die Pubertätszeit mit ihrer seelischen Unausgeglichenheit, ihren extremen, überspannten Affektlagen disponiert besonders zu Kurzschlußhandlungen, was *Kretschmer* vor allem betont. Der Widerstreit zwischen dem inneren Wollen und dem tätigen Können macht unsicher und bringt die ersten tiefgreifenden Enttäuschungen des Lebens. Diese Zustände führen den Heranwachsenden nicht selten noch in andere seelische Zwischenlagen. Sie lassen ihn einerseits die Einsamkeit suchen. Im Alleinsein, in der Selbstbespiegelung oder in der Selbsttricherei vollzieht sich die Entwicklung des eigenen Ich auf dem Wege zur „Ichfindung“ und im Dienste der seelischen Persönlichkeitswerdung. Neben diesem Drang nach Selbsteinkehr, nach Verselbstung aber und mit ihm im Widerstreit stehend läuft her die Suche nach einem Führer oder nach dem verstehenden Freund in diesem seelischen Dunkel, in dieser Verwirrung der Gefühle (vgl. die Dichtung *Heinrich v. Kleists*). Die Wahl fällt dabei häufig auf einen *Angehörigen des eigenen Geschlechts*. Denn auf dieser Stufe ist die Geschlechtlichkeit in ihrer Zielrichtung häufig noch unsicher. Man darf diese Neigung daher keineswegs kurzsträngig nur als den Ausdruck einer pathologischen *Homosexualität* deuten. Sie ist zunächst als eine *physiologische Durchgangsstufe* im Ablauf der normalen Entwicklung aufzufassen, wie das weithin auch geschieht, z. B. von *Spranger, Kraepelin, Moll, Cimbali, Bühler, Hoffmann, Loew, Jennebach, Tumlirz, Ritter, Müller-Freienfels* u. a.

Sichtbaren Niederschlag finden diese starken Erschütterungen der jugendlichen Seele, die wir nur in großen Zügen andeuten könnten, in einer bemerkenswert eigenartigen *Wandlung des Gesichtsausdrucks* (vgl. Abb. 7c). Ähnlich der unruhigen Gespanntheit und der unsicheren Verkrampfung, die wir als eine kennzeichnende Eigenart in der Körperhaltung und der Körperbewegung des Pubeszenten kennengelernt haben, zeigt auch der Gesichtsausdruck oft ein grimmassierendes Spiel. Es kann geradezu befremdend wirken. Die Gebärden werden steif und eckig. Der bisher offen nach außen gewandte, naiv-unbefangene, arglos „tumb“ sich wundernde Blick des Kindes verschwindet. *An seine Stelle tritt das wesentlich nach innen gekehrte, über die Außendinge hinsehende, enttäuscht zurückgezogene, grüblerisch verschlossene oder auf ein Fernziel gerichtete und daher verträumte Gesichtsbild des Reifenden* (vgl. Abb. 7c). Es ist die Auswirkung des Zusammenspiels von bedeutsamen somatischen und physiologischen Wandlungen des Individuums.

Ist der Höhepunkt dieser Entwicklung überschritten, so tritt gegenüber der starken inneren Unausgeglichenheit wieder eine *zunehmende Beruhigung* ein. Auf Abkehr oder Verneinung folgt eine neue Epoche der Bejahung und der Zuwendung, gekennzeichnet durch Regungen, die sich auf neue, nunmehr aber selbstgewählte Werte richten. Die Stufe der „Ichfindung“ wird abgelöst durch den Willen zur Ichgestaltung im Sinne der *Abrundung der Persönlichkeit*. Die Hinwendung zu diesen Werten scheidet freilich beide Geschlechter hinsichtlich der Art ihres Verhaltens. Auch dieser Vorgang spiegelt sich im Körperlichen wieder. Wie die Haltung, so werden auch die Gesichtszüge straffer, gefaßter und beherrschter. Ihr Ausdruck weist ein stärkeres Maß von Bewußtheit auf (vgl. Abb. 7d). *Damit aber weicht die Pubertätsphysiognomie dem Gesicht des Jünglings und des reifen Mädchens.*

*Hellpach* gebührt das Verdienst, die Tatsachen der seelischen Gesamtentfaltung im Jugendlichen gesehen, in ihre Teilgipfelungen abgegliedert und geprägt benannt zu haben. Nach ihm erreicht der Jugendliche mit etwa 18 Jahren die psychologische Erwachsenenheit. Nach der Frühkindheit durchmißt er, im Dreischritt von je 5 Jahren, die Stufen der *Noese*, der *Eidese*, der *Thymose*.

Die *Noese* — volksläufig *Fragealter* benannt — entfaltet die „Initiative der Verstandesfunktion des Kindes“. Die *Eidese* — im Volk als *Lernalter* bezeichnet, für *Schopenhauer* die günstigste Zeit der Gedächtnistenacität — ist gekennzeichnet durch „die unerhört sinnliche Intensität des Vorstellens“.

Die *Thymose* = Gemütsregung, wobei Gemüt als die Verflechtung von Temperament und Charakter verstanden wird — vom Volksmund Flegeljahre getauft — offenbart sich als „unwiderstehliche Übermacht der emotionalen Seite in der Menschenseele, eines Willensaufbruchs“, der mit dem 16. Lebensjahr die höchste Lernstärke des Affektlebens erreicht, im abstoßenden wie im liebenswerten Sinne. Diese Umbrüche beginnen stürmisch, überfallsartig dergestalt, daß von den drei genannten seelischen Offenbarungsweisen jeweils eine dominiert.

Den *Abschluß* dieser freilich und notwendigerweise etwas konstruktiv gesehenen Lustren bildet ein in sich nun gefestigtes Beziehungsgefüge der seelischen Kräfte, der ausgeformte Charakter, als das Ergebnis von Krisen. „die nur unerläßliche Wege sind zu neuen Normen“.

Die von *Hellpach* für das *Alter* in der Art eines Abbaus gesehene rückläufige Bewegung der seelischen Entwicklung (*Thymose*, *Eidese*, *Noese*) fällt aus unserem Rahmen.

Zu beachten bleibt freilich für die Beurteilung der Gesichtszüge, daß diese nicht nur durch Umbildungsvorgänge während der Pubescenz verändert werden. *Stratz* weist darauf hin, daß Umwandlungen im Sinne einer Frühreife der Ge-

sichtszüge auch hervorgerufen sein können durch eine abnorm stark ausgeprägte Individualität des Gesichtes. Auch eine plötzlich einsetzende starke Abmagerung vermag zu einem vorübergehenden Verschwinden der Kindlichkeit im Gesichtsausdruck zu führen. Das Gesicht weist dann oft alte, angespannte und ermüdete Züge auf. Allgemein bekannt ist diese Erscheinung ja als Folge der Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Daß dann schließlich auch eine abweichende seelische Frühreife sich meist in der Physiognomie widerspiegelt, bedürfte kaum der Erwähnung.

Die Ausbildung der *Physiognomie* beim Heranreifenden wird somit nach unserer Auffassung *von zwei Kräften getragen*. Der *anatomisch-morphologische* Umbau der Gesichtsbildung wird gesteuert von der hormonalen Wirkung des Hypophysenvorderlappens und bewirkt eine Streckung und Vergrößerung des Gesichtes. Dieses Geschehen ist häufig begleitet von einer Vergrößerung und Verplumpung in der Form einzelner Gesichtabschnitte. Dadurch wird die Gesichtsumbildung zu einer Teilerscheinung in dem Gesamtbild der Pubertätsakromegaloidie. Die zweite, ebenso bedeutsame Wirkkraft für die Prägung der Pubertätsphysiognomie sehen wir in dem Einfluß und in der *Spiegelung der seelischen Reifungsvorgänge im Gesichtsausdruck*. Sie finden ihren Niederschlag in einer grüblerisch-verschlossenen Einwärtsrichtung der mimischen Gesichtszüge. So legt das Gesicht in Form und Ausdruck ein beredtes Zeugnis ab von dem Sturm und Drang dieser Jahre, von dem sie beherrschenden Hochgefühl, aber auch von den Enttäuschungen, welche nicht ausbleiben infolge der hier erwachenden Spannungen zwischen dem Ich, dem Du und dem Es.

#### 4. Die Veränderungen der Haut.

##### a) Allgemeines zur Haut.

Auch die Haut erfährt während des Reifungsalters bedeutende Umbildungsvorgänge. Wegen der sichtbaren Lage dieses hochentwickelten Organs sind sie daher der Beobachtung und somatoskopischer Beurteilung leicht zugänglich. Um so seltsamer ist es, daß diesen Veränderungen bisher nur wenig Bedeutung beigemessen wurde. Vermissen wir doch bis heute eine zusammenfassende Darstellung dieser Reifungsvorgänge.

Die Umbildungen, welche die *Haut des Kindes* im Laufe der Entwicklung erfährt, sind teils durch Veränderungen der Unterlage bedingt, teils durch gewebliche Differenzierungen. Schließlich spielen dabei auch eine Rolle Anpassungsvorgänge an die Außenwelt (*Becker*). Da die Haut des Kindes alle wesentlichen Bestandteile bereits in ausgebildetem Zustand enthält, sind die folgenden weiteren Veränderungen bis zur Geschlechtsreife geringfügig. Dabei sehen wir ab von Reliefveränderungen, die durch die Unterlage bedingt werden, und von dem allgemeinen Wachstum der Haut, das zu einer entsprechenden Oberflächenvergrößerung und zu einer gewissen Verstärkung der Oberflächenschicht führt (*Pernkopf* und *Patzelt*). An dieser Stelle kann es freilich nicht unsere Aufgabe sein, den Einzelheiten der Veränderungen im histologischen Aufbau des Hautorgans während des Reifungsalters nachzugehen. Der Absicht dieser Darstellung gemäß beschränken wir uns auf die Besprechung der sichtbaren Veränderungen,

welche die Haut während der Pubescenz erlebt. Diese betreffen einmal die *Färbung* der Haut, zum anderen ihre *Oberfläche* und ihre *Festigkeit* und schließlich die *Tätigkeit der Hautdrüsen*.

### b) Veränderungen der Hautfärbung.

**α) Pigmentvermehrung.** Mit der Zunahme des Lebensalters dunkelt die Haut im ganzen nach. Während der Reifungszeit scheint sich dieser Vorgang jedoch mit besonderer Lebhaftigkeit zu vollziehen. Es ist dies die Folge einer Pigmentzunahme (*Godin, Simpson und Engelmann*). *Scheidt* allerdings bestreitet die Richtigkeit dieser Beobachtung. Da er sich aber nur auf Reihenuntersuchungen stützt, dürfte seine Meinung nicht genügend begründet sein (*Rosenstern*). Die helle rosige Farbe des Kindes erhält einen mehr gelblich-bräunlichen Ton. Individuelle Besonderheiten sind hierbei freilich von Einfluß. So steht die Hautfarbe bekanntlich in gegenseitiger Beziehung zur Farbe der Haare. Dunklere Hauttönungen finden sich durchweg auch bei braun- bis schwarhaarigen Jugendlichen. Die *Zunahme des Pigmentgehaltes erfolgt aber weder bei beiden Geschlechtern noch an allen Körperstellen mit der gleichen Stärke*. So färbt sich die Haut beim weiblichen Geschlecht während der Pubescenz nicht in dem Maß wie beim Jungen. Nur hier gelangt die Pigmentzunahme zur vollen Ausbildung (*Neurath*). Daher sind auch beim Mann alle Farbunterschiede der Haut viel stärker ausgeprägt, sofern sie auf dem Pigmentgehalt beruhen. Beim Jüngling findet sich eine stärkere Färbung am *Perineum*, in der *Analgegend* und in den *Achselhöhlen*. Eine deutlichere Pigmentierung beobachten wir nicht selten auch im Bereich der *Linea alba*. Sie tritt schon früh im Beginn der Pubescenz auf. Bei beiden Geschlechtern färbt sich die *Brustwarze* dunkler, die beim Kind rosa getönt ist. Eine eindeutige Zunahme im Farbstoffgehalt erfährt die Haut im Bereich der *äußeren Genitalien*.

Daß diese stärkere Pigmentierung mit den Reifungsvorgängen im Zusammenhang steht, konnte *Guinard* zeigen. Er beobachtete bei Völkern Asiens, die den jungen Mädchen die Ovarien entfernen, daß das Perineum, die Analgegend und die Achselhöhlen weiß bleiben. Die Ergebnisse der *Hormonforschung* machen es wahrscheinlich, daß wie die Keimdrüsen so auch die Nebennierenrinde mit ihren Wirkstoffen diese Pigmentierungsänderungen anregen und steuern. *Pinkus* weist darauf hin, daß beim Mädchen um die Zeit der ersten Regelblutung die Hautfarbe einen gelblichen Schimmer annimmt. Überhaupt kommen beim weiblichen Geschlecht in viel stärkerem Ausmaß geschlechtsbedingte Pigmentverschiebungen vor.

**β) Wachstumsblässe.** Eine auffallende Erscheinung während des Reifungsalters ist das Auftreten einer *blassen Hautfärbung*, die sich besonders *im Gesicht* bemerkbar macht. Sie beruht nicht auf einer Pigmentänderung und ist ein überaus häufiges und so kennzeichnendes Ereignis des Reifungsalters, daß wir es bei den sichtbaren Hautveränderungen dieser Jahre nicht übergehen dürfen.

In unrichtiger Begründung hat man dieses Vorkommnis als „*Schulanämie*“ bezeichnet. *Czerny* äußert sich hierzu: „Fast unglaublich erscheint es uns heute, daß man von einer Schulanämie, also einer Anämie, die durch den Schulbesuch verursacht sein sollte, sprach. Noch jetzt ist dieses Wort nicht aus der Literatur

verschwunden. Niemand untersuchte das Blut, und so kam es, daß die vasomotorisch verursachte Blässe für eine Anämie gehalten wurde.“ Sehr aufschlußreiche Untersuchungen von *Grigorowa*, ferner von *Brock*, *Anzlinger* und *Stumer*. haben neuerdings gezeigt, daß gerade beim Kind und beim Jugendlichen zwischen der Hautfarbe und dem Hämoglobingehalt keineswegs feste Beziehungen bestehen. Blutfarbstoffwerte zwischen 60 und 100% und Hautdurchblutung erwiesen sich als gänzlich unabhängig voneinander in ihrem gleichzeitigen Auftreten. Nicht selten zeigten die Kinder mit niedrigen Hämoglobinwerten sogar eine bessere Hautfarbe (*Brock*). Man bezeichnet daher diese Dauerblässe bei Jugendlichen treffender als „Scheinanämie“ oder als *Wachstumsblässe*. Die Hautfarbe ist weniger abhängig von dem Hämoglobingehalt des Blutes als vielmehr von der gefäßbedingten *Hautdurchblutung* (*Schulten*). Während der Reifungszeit besteht eine ausgesprochene *Labilität im Bereich der Vasomotoren*. Dabei fällt häufig ein gesteigerter Kontraktionszustand der Hautcapillaren auf. Darum haben schon *Aron*, *Benjamin* u. a. in diesen *angiospastischen Zuständen* die Ursache für die Entstehung der Wachstumsblässe gesehen. Die Hautblässe beruht in diesen Jahren also nicht auf einer Minderung des Hämoglobingehaltes, sondern sie ist bedingt durch eine Einschränkung der kreisenden Blutmenge in bestimmten Hautbezirken, vornehmlich im Bereich des Gesichtes.

Daneben kann nach *Helmreich* die ungenügende Durchblutung der Haut auch durch einen *niedrigen Blutdruck* hervorgerufen sein. Schließlich darf bei einer Anzahl von Kindern eine *abnorme Dicke* oder eine *ungenügende Transparenz* der Körperdecke für die blasse Hautfärbung verantwortlich gemacht werden. Hinweisen wollen wir auch noch auf die Möglichkeit einer vorübergehenden *mangelhaften Entwicklung der kleinsten Hautgefäße*. Ihre Ausbildung hält nicht Schritt mit dem Dickenwachstum der Haut. Auf diese Weise kann es zeitweilig zu einer gefäßbedingten Minderdurchblutung der oberen Schichten der Haut kommen.

**γ) Wachstumscyanose.** Auch eine andere Veränderung der Hautfarbe an bestimmten Teilen des Körpers verdient einen Hinweis. Sie besteht in einer auffallenden bläulich-roten, *cyanotischen Verfärbung einzelner Hautbezirke*, welche die gipfelnden Teile der Gliedmaßen bedecken. Besonders ausgeprägt finden wir diese Erscheinung an den *Händen*. Hier reicht sie nicht selten bis zum unteren Drittel des Vorderarmes (vgl. Abb. 1b). Seltener kommt sie auch an den *Ohren*, der *Nase* und den *Wangen* vor. Zuweilen sind auch die *Füße* befallen, am häufigsten wieder bis zum unteren Drittel des Unterschenkels. Die Farbe selbst kann schwanken zwischen einem hellen Rot und einem dunklen Violett. Diese Veränderungen bestehen dauernd. Sie unterscheiden sich dadurch von der *Raynaudschen Krankheit* mit ihrem anfallsartigen Auftreten.

Bei der Blaufärbung fühlen sich die Hände kalt an. Außerdem finden wir *sekretorische Störungen*. Sie machen sich bemerkbar in einer gesteigerten Tätigkeit der Schweißdrüsen. Die kalten und cyanotischen Hände sind dauernd *feucht*. Auch *trophische Störungen* beobachtet man. Die Hände und die Finger sind im allgemeinen geschwollen. Auf Fingerdruck entsteht keine Delle, die Schwellung ähnelt der myxödematösen Infiltration des Gewebes.

Ursächlich handelt es sich um eine Teilerscheinung aus dem großen, schon vorstehend gestreiften Kreis der *peripheren Durchblutungsstörungen*. Die ganze

Gruppe hat man auch als *Akroasphyxie* bezeichnet. Untersuchungen von *Kreindler* und *Elias* haben gezeigt, daß sich diese Hautverfärbung der Akren in ihrem Auftreten streng auf das Jugendalter beschränkt. Hier wieder zeigt die Erscheinung einen deutlichen Anstieg in der Häufigkeit ihres Vorkommens während der Reifungsjahre. Die Bevorzugung des jugendlichen Alters ist die auffallendste Eigenart dieser Erscheinung. *Kreindler* und *Elias* sprechen daher von einer „*Akrocyanosis juvenilis*“. *Thomas* bezeichnet sie als Akrocyanose des Schulalters. Da die Erscheinung sich nach unseren eigenen Beobachtungen weitaus in der Mehrzahl der Fälle an den Händen ausprägt, schlagen wir als Bezeichnung vor: „*Wachstumscyanoze der Hände*“, Cheirocyanose.

Dem *Wesen* nach beruht dieses Ereignis auf einer *Stauungshyperämie*. Sie weist hin auf eine *Dysregulation im vegetativen Nervensystem*. In dieser Labilität der Vasomotoren ist sie verwandt mit der oben beschriebenen Wachstumsblässe der Haut. *Török* sieht die Akrocyanose an als Folge einer Inkongruenz in dem Weitezustand der Hautcapillaren einerseits und der zuführenden Arteriolen und begleitenden Venolen andererseits. Dieses Mißverhältnis gelangt zum Ausdruck in einer verhältnismäßig großen Weite der Haargefäße. Derselbe Forscher nimmt an, daß bei der Wachstumsverfärbung der Hände nur die oberflächlich gelagerten Capillaren erweitert werden, während gleichzeitig die zuleitenden und ableitenden Gefäße sich verengen. Man findet eine gesteigerte Erregbarkeit sowohl bei den Vasoconstrictoren als auch bei den Vasodilatoren. Das Blut strömt in den erweiterten Capillaren langsam infolge des verminderten Antriebs und des erschwerten Abflusses. Es wird daher in erhöhtem Maß desoxydiert. Dieser Vorgang führt schließlich zu der bläulichen Verfärbung einer peripheren Cyanose. *Kreindler* und *Elias* haben mit dem von *Otfried Müller* eingeführten Verfahren der Capillarmikroskopie auch bei der Wachstumscyanoze der Hände einen ähnlichen Befund erhoben, wie er für die Akrocyanose bekannt ist. Das Schaltstück und die venöse Schlinge der Capillaren sind erweitert und geschlängelt. In ihnen findet eine langsame Bewegung cyanotischen Blutes statt. Der venöse subpapilläre Plexus ist als Folge der Rückstauung stark erweitert. Die Capillaren finden sich in einem spastisch-atonischen Zustand.

Somit dürfen wir die Ursache für die Wachstumscyanoze der Hände sehen in einer inneren Unausgeglichenheit und mangelnden gegenseitigen Abstimmung zwischen Vagus und Sympathicus.

Der Vollständigkeit halber sei noch eine von *Novak* für das weibliche Geschlecht beschriebene Erscheinung erwähnt. Er fand als regelmäßiges Vorkommnis das Auftreten *intracutan gelegener Venenbüschel* am Oberschenkel. Ihr Erscheinen ist an die Reifungszeit gebunden. *Novak* faßt diese Bildung daher auf als ein weibliches Geschlechtsmerkmal.

### e) Veränderung der Hautfestigkeitsgrade.

Bei beiden Geschlechtern wird die Haut während der Reifungszeit *dicker* und *straffer*. *Bürger* und *Schlomka* fanden an flächengleichen Hautstücken bei Kindern im Alter von 1—9 Jahren ein Gewicht von 4,0 g, bei 10—29 Jahre alten Menschen war das Gewicht auf 7,2 g gestiegen. Während die Haut beim Jungen als Folge feingeweblicher Wachstumsveränderungen derber und fester wird und eine größere Elastizität erhält, bleibt sie beim Mädchen auch nach der Pubescenz zart und weich. An Dicke scheint die Haut auch beim Mädchen zuzunehmen. Diese Zunahme ist jedoch geringer als beim Jungen (*Kornfeld*). Der Volksmund spricht ja auch vom dickfelligen Jungen. Die weiblichen Besonderheiten in der Verteilung des Unterhautfettgewebes sind für die Beurteilung der Hautkonsistenz von großem Einfluß. Das Wachstum der Haut ist bis

zu einem gewissen Grade selbständig (*Pinkus*). *Cruchet* weist daher darauf hin, daß die Entwicklung der Haut nicht immer Schritt hält mit der Ausbildung des Knochensystems. Bei beiden Geschlechtern kommt es deshalb während der Reifungszeit nicht selten zu einer vermehrten Hautspannung. Sie vermag in manchen Fällen zu einer Dehnung vorhandener Narben zu führen, z. B. bei Impf- oder Appendektomienarben.

#### d) Funktionsänderung der Hautdrüsen.

Einen sehr deutlichen Einfluß übt die Geschlechtsreifung aus auf die Entwicklung der Hautdrüsen. Über die Ausbildung der *Brustdrüse* wird später berichtet. Auch an den *Talgdrüsen* beobachten wir Reifungsvorgänge.

Wie die vergleichende Physiologie lehrt, zeigen gerade diese Bestandteile der Haut weitreichende Beziehungen zur Sexualsphäre. So wissen wir, daß die Talgdrüsen der Genitalgend vieler Tiere, namentlich in der Brunstzeit, einen Stoff absondern, der durch seinen besonderen Geruch den Geschlechtspartner anlockt.

Die *stärkere Ausbildung* und die *vermehrte Tätigkeit* der menschlichen Talgdrüsen setzt etwa mit 8—9 Jahren ein. Nach *Arnozan* ist eine Fettabscheidung der Haut bei Kindern bis zum 8. Jahre nicht nachweisbar. Dann beginnen Nase, Stirn, Wangen und Kopfhaut Fett abzusondern. Mit dem Eintritt der Reifungszeit kommen die Talgdrüsen des übrigen Gesichts, des Nackens, der Schultern und der Regio pubica noch hinzu. Zu dieser Zeit der Reifung schießen die Talgdrüsen in ihrer Tätigkeit bekanntlich oft über das Ziel hinaus. Auf dem Boden einer Seborrhoe entwickeln sich Comedonen. Entzündungsvorgänge im Bereich solcher durch Mitesser verstopfter Follikel führen dann zu dem bekannten Bild der *Acne juvenilis*. Sie ist eine Sonderform der *Acne vulgaris*, die in ihrem Auftreten streng an die Entwicklungsjahre gebunden ist. Das Vorkommen dieser Hautveränderung während der Pubescenz ist insbesondere beim männlichen Geschlecht so häufig, daß sie geradezu als ein sichtbares Reifungszeichen gelten kann. Ihre Ursache ist im einzelnen noch nicht völlig geklärt. Die Voraussetzung bildet eine Übersteigerung der Talgdrüsenabsonderung.

Das Zustandekommen der Veränderungen ist verständlich, wenn man die Talgdrüsen auch als Ausscheidungsorgane auffaßt, durch die vielleicht Stoffwechselprodukte der Keimdrüsen ausgeschieden werden (*Schönfeld*). Damit würde der enge zeitliche Zusammenhang mit der Reife erklärt werden können. Durch diese Ausscheidungen, denen womöglich auch ungenügend entgiftete Nahrungsschlacken beigemischt sind, wird vielleicht die Anfälligkeit gegenüber Staphylokokkeninfektionen erhöht. Sie spielen bei der *Acne* bekanntlich eine große Rolle.

Auch die *apokrinen Schweißdrüsen* beginnen während der Geschlechtsreifung auszuwachsen. Für die Achselhöhle hat dies zuerst *Lüneburg* gezeigt. Beim Mädchen spielen sich diese Vorgänge früher ab als beim Knaben. Die bezeichnenden Formen eines absondernden und somit tätigen Epithels findet man in diesen a-Drüsen allerdings erst gegen Abschluß der Reifungszeit. *Loeschke* und *Klaar* heben hervor, daß die volle Entwicklung der apokrinen Drüsen des Achselorgans erst mit dem Eintritt der Reife zustande komme, da sie von der Funktion der Geschlechtsorgane abhängig sei. *Loeschke* nimmt für die Frau eine Beeinflussung der Drüsentätigkeit durch den Sexualzyklus an. Der größere Gehalt der weiblichen Zellen an Cholin (*Sieburg* und *Patschke*) ist nicht unbestritten

geblieben (*Klaar*). Auch sollen beim weiblichen Geschlecht die *Stoff- und Duftdrüsen* hauptsächlich in der Genitalgegend reichlicher entwickelt sein. Sie erstrecken sich von hier aus in der Bauchhaut bis zum Nabel. Ähnliche Drüsen finden sich auf dem Mons veneris, den Labien und im Circumanalring. Auch *Schaffer* vertritt die Anschauung, daß die apokrinen Schweißdrüsen — ebenso wie die Talgdrüsen — von den Sexualvorgängen beeinflußt werden. Kind und Greis zeigen nur rudimentäre Drüsen.

## 5. Die Ausbildung der Reifungsbehaarung.

### a) Allgemeines zur Behaarung.

Von den sichtbaren körperlichen Veränderungen im Reifungsalter ist die Ausbildung der *geschlechtseigenen Behaarung* das einzige Merkmal, das nicht bereits im Kindesalter in irgendeiner erkennbaren Form vorhanden ist. Unter den Reifungszeichen ist sie zudem durch einen nahezu gesetzmäßigen Ablauf ausgezeichnet. Daher ist es verständlich, daß seit jeher diesem körperlichen Reifungszeichen erhöhte Beachtung geschenkt wurde. In einigen Arbeiten über die Pubertätsentwicklung wird sie gar zum grundlegenden Kriterium der somatoskopischen Untersuchung gestempelt. So haben schon vor längerer Zeit *Crampton* für amerikanische Knaben, später *Scheidt* für deutsche Jungen Tabellen gebracht, die den zeitlichen Ablauf und die Stärke der Behaarung in der Schamgegend festhalten (vgl. Tab. 9). Zwar ist die Bedeutung der Terminalbehaarung als Merkzeichen für die Pubescenz nach der Ansicht

Tabelle 9. Behaarungsstärke der Regio publica (*Scheidt*).

Alter Jahre	Stärke I %	Stärke II %	Stärke III %
10	10,0	—	—
11	20,0	—	—
12	30,0	—	—
13	28,50	2,5	—
14	53,50	14,3	7,1
15	64,2	15,3	11,5
16	54,1	30,6	15,3
17	—	85,7	14,3
18	—	—	100,0

manchen Beobachters nicht ohne weiteres im Sinne eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Keimdrüsenentwicklung und Terminalhaarwachstum zu werten (*Halban*). Die Mehrzahl der Forscher ist jedoch geneigt, eine solche ursächliche und damit auch zeitliche Beziehung anzunehmen (*Stratz, Süpfle, Tandler* und *Groß, R. Müller, Hofstätter, Martin, Spitz, Moll*).

Für die geschlechtlichen Unterschiede in der Behaarung der Haut ist also einmal ein verschiedenwertiger, protektiver Einfluß von seiten der *Keimdrüsen* verantwortlich zu machen. Zum anderen sind nach *Halban* lokale, die Haarbildung steuernde Eigentümlichkeiten der Haut von entscheidender Wirkkraft. Bemerkenswert ist übrigens, daß die Keimdrüsen bei beiden Geschlechtern nicht in der gleichen Weise auf die Bildung der Körperbehaarung einwirken. Dem Hoden kommt eine ausgesprochen den Haarwuchs fördernde Wirkung zu. Kastration bedingt beim Mann einen Rückgang in der Behaarung. Ein Verlust der Ovarien bedeutet für die Frau dagegen keine nennenswerte Schwächung des Haarwuchses. Das dadurch geänderte hormonale Kräfteverhältnis regt vielmehr die Entwicklung der Terminalbehaarung an. Das Ovarium nimmt also nur Einfluß auf die Ausbildung der eigentlichen Sexualbehaarung (*Pernkopf*

und *Patzelt*). Ohne Zweifel kommt der Entwicklung der Terminalbehaarung für die Beurteilung des Reifungszustandes große Bedeutung zu. Einseitig wäre es jedoch, dieses Zeichen zum alleinigen Kriterium für die Befundsbeurteilung zu erheben, wie dies früher vereinzelt geschehen ist (*Crampton*).

Um die *Zeit der Geburt* findet ein reger Haarwechsel statt, der annähernd die Reihenfolge einhält, in der die ersten Haarbildungen entstanden sind. Das *Lanugohaar* des Kindes ist daher schon als Sekundärhaar zu bezeichnen (*Helmreich*, *Pernkopf* und *Patzelt*). Das *Fehlen des Markes* ist für das Lanugohaar zeitlebens kennzeichnend. Dieses Sekundärhaar ist gleichfalls wie das primitive Haarkleid des Embryos einem Wechsel unterworfen. Trotz dieses Wechsels behält es aber in der Regel *bis zum Eintritt der geschlechtlichen Reifungsvorgänge* die zur Zeit der Geburt erreichte Wuchsform bei. Das allgemeine Lanugokleid bedeckt also ungefähr bis zum 12. oder 14. Lebensjahr die Haut des Rumpfes, des Gesichtes und der Gliedmaßen (*Pernkopf* und *Patzelt*).

Eine sehr eingehende Untersuchung über das nun folgende Terminalhaarkleid des Menschen verdanken wir *Friedenthal*. Die Terminalbehaarung verdrängt, ähnlich der Fellbehaarung der Tiere, das bis dahin herrschende Woll- und Kinderhaar. Die terminale Behaarung ist ein Glied in der Reihe der sekundären Geschlechtsmerkmale. Dafür spricht schon die Tatsache, daß sie sich zur Zeit der Geschlechtsreifung auszubreiten beginnt.

*Zwischen Lanugo- und Terminalhaar* bestehen bezeichnende *Unterschiede*. Das Terminalhaar ist stärker pigmentiert, und seine Dimensionen sind vergrößert. Es besitzt im Mittelteil des Haares einen Markzylinder. Zum Unterschied vom Kindeshaar eignet ihm eine größere Dicke. Die Unregelmäßigkeit der Querschnitte wird bedingt durch das häufige Vorkommen von Drehungen. Zu Beginn der Ausbildung zeigen die Terminalhaare jedoch in ihrer Gesamtform noch die Eigenschaft der Lanugohaare. Erst mit größerer Stärke nimmt die Unregelmäßigkeit des Querschnittes und damit auch die Drehung des Gesamthaares ihren Anfang.

Die Ausbildung der terminalen Behaarung unterliegt *individuellen Schwankungen*. Am wenigsten beeinflußt bleibt dabei im allgemeinen die Entwicklung der Pubesbehaarung. Hinsichtlich der Dichtigkeit des Haarfeldes fand *Scheidt* bei den dunkelhaarigen und dunkelpigmentierten Jugendlichen eine durchweg größere Neigung zu kräftiger Behaarung als bei hellen, pigmentarmen Typen. Auch soll das Schamhaarwachstum bei dunkelhaarigen Kindern früher beginnen als bei hellhaarigen. Die endgültige Ausbildung erfolgt jedoch bei beiden Gruppen etwa zu derselben Zeit. Außer rassistischen Einflüssen sind auch Krankheitszustände von Bedeutung. So zeigen tuberkulöse und schwer ernährungsgestörte Kinder häufig eine besonders starke Behaarung (*Feer*).

Die Entwicklung der terminalen Behaarung stimmt in qualitativer Hinsicht für beide Geschlechter weitgehend überein. Die Terminalbehaarung bei Frauen kann einfach als graduelle Abschwächung der männlichen betrachtet werden (*Helmreich*).

Nachdem das Kinderhaar im Laufe der Jahre mehrfach gewechselt hat und stets wieder durch gleichartige Lanugohaare ergänzt wurde, tritt nach *Pinkus* mit dem Beginn der Reifungsvorgänge ein erneuter starker Haarwechsel ein. Er führt schon zu der Zeit, in der an bestimmten Stellen das terminale Sexualhaar erscheint, vielfach zur Entstehung eines neuen Haarkleides, das *Pinkus* als *mittleres Haarkleid* bezeichnet. Es bildet den Übergang von der Behaarung des Kindes zu der Endform der Behaarung beim Erwachsenen. Die Haare dieser Übergangsform sind länger, stärker und dunkler als die sekundäre Lanugo. Sie zeigen aber noch nicht die Beschaffenheit der eigentlichen Terminalhaare. Erst allmählich wird diese Übergangsform durch das derbere terminale Haar ersetzt.

Wir sehen in dieser körperlichen Veränderung während der Reifungszeit daher ein geschlechtsgemeinsames Merkmal. Dennoch erfolgt das Wachstum nach Anordnung und Begrenzung eigenen Gesetzen. Es erscheint daher zweckmäßig, den Vorgang der Entwicklung der Terminalbehaarung getrennt darzustellen, und zwar zunächst für das männliche und darauf für das weibliche Geschlecht.

### b) Terminale Behaarung beim männlichen Geschlecht.

Eine eingehende Untersuchung über die Entwicklung der geschlechtseigenen Behaarung beim männlichen Jugendlichen verdanken wir vor allem *Scheidt*.

Die Entwicklung des Terminalhaares erfolgt beim Jungen nahezu über den ganzen Körper hin. Nur wenige Bezirke bleiben ganz frei. In besonders starkem Ausmaß sind jedoch betroffen *Schamgegend* (Pubesbehaarung), *Achselhöhle* (Axillarbehaarung), *Gesicht* (Bartbehaarung), *Kopf* (Calvities frontalis).



Abb. 8. Pubesbehaarung beim Jungen. a) KP-Stufe: Beginn der pubeszenten Behaarungsform. b) PR-Stufe: Fortgeschrittene pubeszente Behaarungsform. c) R-Stufe: Vollentwickelte Behaarungsform, femininer Typus. d) R-Stufe: Vollentwickelte Behaarungsform, maskuliner Typus.

**α) Pubesbehaarung.** Das Wachstum der terminalen Behaarung in der Regio publica erfolgt mit ziemlich gleichbleibender Gesetzmäßigkeit. Sie geht hervor aus dem Lanugokleid der Kindheit. Ihre Ausbildung vollzieht sich stetig und zielsicher. Der Beginn der Reifungsentwicklung dieses Merkmals ist gekennzeichnet durch das *Auftreten einzelner terminaler Haare an der Peniswurzel*, nicht selten auch am Scrotum. Sie sind noch schwach pigmentiert, glatt und stehen noch weit auseinander. Während die Scrotalhaare zunächst im weiteren Fortschreiten der Behaarung spärlich bleiben, bildet sich um die Wurzel des Penis ein Kranz von Haaren, der allmählich dichter wird (Abb. 8a). Mit der Behaarungsstärke beginnt die Kräuselung des einzelnen Haares einzutreten. Das Haarfeld dehnt sich dann bald seitlich nach der Inguinalgegend aus. Caudalwärts reicht es über das Scrotum bis zur Gegend des Anus und der Crena ani. Dabei verstärkt sich die Dichte der Behaarung und die *Kräuselung* der einzelnen Haare (Abb. 8b). Die *obere Begrenzung des Haarfeldes* bleibt lange Zeit hindurch horizontal, wie es der reifen weiblichen Form der Schambehaarung entspricht (Abb. 8c, vgl. Abb. 10c). Erst spät beginnt sich die typische virile Rauteform mit der zum Nabel hin ausgezogenen Spitze auszubilden (*Friedenthal, Martin, Helmreich, Zeller*) (vgl. Abb. 8d). Dabei ist jedoch das obere Dreieck der so entstehenden Raute nicht in seiner ganzen Breitenausdehnung, sondern wesentlich nur im Bereich seiner Mittellinie, nach der Symphyse zu etwas brei-

ter, behaart. Diese virile Form hat nicht in jedem Entwicklungsgang eine solche Endstufe. Die Untersuchungen von *Scheidt*, *Risak*; *Gigon* zeigen, daß eine *atypische Behaarung* bei sexuell normalen Individuen viel öfter vorkommt als das allgemein angenommen wird. Die Häufigkeit der virilen Behaarungsform steigt zwar mit fortschreitendem Alter. Eine durchgehende Gesetzmäßigkeit kommt in dieser Zunahme jedoch nicht zum Ausdruck. Nach den Bestimmungen von *Scheidt* scheint es wahrscheinlich, daß diese *endgültige Stufe* erst bei jungen Männern am *Ende des zweiten Lebensjahrzehntes* deutlich nachweisbar wird.

**β) Axillarbehaarung.** Die Behaarung der Achselhöhlen verläuft meist nicht in so deutlicher Abstufung, wie sie der Pubesbehaarung eignet. Individuelle Verschiedenheiten sind gerade hier häufig.

Die Behaarung der Achselhöhle geht aus von der Mitte der Axilla. An ihrer am höchsten gewölbten Stelle zeigen sich die ersten Haare (s. Abb. 9a). Sie sind ganz kurz und stehen noch vereinzelt. Anfangs sind sie meist weniger



Abb. 9. Axillarbehaarung. a) KP-Stufe: Eben beginnende Behaarung. b) PR-Stufe: Fortgeschrittene Form der Behaarung während der Pubescenz. c) R-Stufe: Ausgeprägte Form der Behaarung.

pigmentiert als die Genitalhaare. Auch ihr *Wachstum* geht viel *langsamer* von statten. Von der Ausgangsstelle her überkleidet sich ein etwa fingerbreiter Strich zuerst gegen den Oberarm hin und nach dem Brustkorb zu (s. Abb. 9b). Er scheidet die Achselhöhle in einen vorderen (ventralen) und einen hinteren (dorsalen) Bezirk. Erst nach ziemlich langer Zeit bekleiden sich auch die seitlichen Abschnitte der Achselhöhle (*Wetzel* nach *Reitzenstein*) (s. Abb. 9c).

**γ) Gesichtsbehaarung.** Der Bartwuchs während der Reifung löst die zarten Lanugohaare ab, die in der Kindheit Lippen, Kinn und Wangen bedecken. In der Regel beginnt die Bartbehaarung auf der *Oberlippe*. Nach *Scheidt* allerdings scheint sie nur sehr selten, nämlich in 3,1% aller Fälle, vor der Behaarung der Wangen zu erfolgen. Das Philtrum der Oberlippe bleibt zunächst von Barthaaren frei. Später folgen Kinn, Wangen und die seitliche Halsgegend. An sie schließt in der Wangengegend ohne scharfe Grenze das Kopfhaar an.

**δ) Kopfbehaarung** (*Calvities frontalis adolescentium*). Schon zur Zeit der Geburt sind die Haare der Kopfhaut länger als am übrigen Körper. Das Haupthaar des Jungen dunkelt in der Kindheit nach, besonders deutlich dann noch einmal während des Reifungsalters. Auch wächst es zu dieser Zeit rascher und wird bedeutend straffer.

Auf ein anderes Merkmal, das beim Jungen um die Zeit der Pubertätsentwicklung im Bereich des Kopfhaares auftritt, machte vor einiger Zeit *Stein* aufmerksam. Es ist die *Calvities frontalis adolescentium*. Während bei Kindern

die Haargrenze in einem fortlaufenden Bogen von den Ohren bis zur Stirnhöhe hinzieht, läßt sich beim männlichen Geschlecht während der Reifungszeit und gegen ihr Ende hin ein Zurücktreten der Haargrenze feststellen in der Form symmetrisch einspringender Dreiecke, die seitlich neben der Mittellinie liegen (vgl. Abb. 7d). Es ist dies das Gegenstück zu den sog. „*Geheimratsecken*“ bei älteren Männern. *Stein* erhebt dieses Merkmal sogar zum Rang eines sekundären Geschlechtsmerkmals, was allerdings nicht unwidersprochen geblieben ist (*Buschke* und *Gumpert*). Bei Frauen, femininen Männern und Eunuchoiden soll diese Erscheinung fehlen. *Buschke* und *Gumpert* haben diese Änderung in der Kopfbehaarung weiter untersucht. Sie konnten sie zwar auch bei Frauen und besonders bei jungen Säuglingen finden. Für die Mehrzahl der Beobachtungen bestätigen diese beiden Forscher aber die Richtigkeit des von *Stein* angegebenen Befundes. Das Zustandekommen der *Calvities frontalis adolescentium* ist nach *Poor* ein physiologischer Vorgang und eine Folge der Idiokinese, d. h. eine Erbänderung im Sinne neuer Idiovariation, die durch vorübergehende Ursachen zustande kommt. Der Gegensatz ist freilich bemerkenswert, in dem diese Erscheinung zu der gleichzeitig sich vollziehenden Entwicklung der Bart- und Schamhaare steht.

ⓔ **Übrige Körperbehaarung.** Ist schon die Behaarung der Achselhöhle und des Gesichts in nicht geringem Ausmaß von konstitutionellen Eigenheiten abhängig, so gilt dies in noch verstärktem Grad für die terminale Behaarung der übrigen Körperabschnitte. Noch am regelmäßigsten kommt die Ausbildung terminaler Haare während der Pubescenz an den *Streckseiten der Extremitäten* vor. Sie *beginnt* gewöhnlich und zunächst an der des Unterschenkels, dann an der des Unterarmes (*Scheidt*). *Zeller* weist darauf hin, daß auch schon bei Kindern lange vor dem Beginn der Geschlechtsreife eine starke Behaarung an Unterarmen und an Unterschenkeln bestehen kann. Sie unterscheidet sich aber merklich von der terminalen Form. Die Haare des Kindes haben noch die Eigenschaft der Lanugobehaarung, und sie fühlen sich daher, wenn man darüber streicht, deutlich sehr viel weicher an als das terminale Haar. Auch fehlt ihnen noch die dunklere Färbung. Die Streckseiten der Unterschenkel sind übrigens *die erste Körpergegend* überhaupt, an der während der Reifungszeit die geschlechts-eigene Behaarung zur Entwicklung gelangt.

Eine andere Körpergegend mit stärkerer Terminalbehaarung beim männlichen Jugendlichen ist die *Umgebung der Brustwarzen*. Hier kann es zur Ausbreitung eines ringförmig um die Mamillen angeordneten Haarfeldes kommen (vgl. Abb. 13d). Ferner gehört hierher die Mitte der Brusthaut und der Bauch.

Schließlich macht *Scheidt* noch auf eine Feststellung aufmerksam, die er bei etwa 10% der untersuchten Jungen beobachten konnte. Er fand hier eine mehr oder weniger ausgeprägte *Terminalbehaarung* am Rücken. Sie beginnt etwa in der Höhe der vertebra prominens und verläuft in der Form eines schmalen Streifens längs der Wirbelsäule zwischen den Schulterblättern nach abwärts. Dann verliert sie sich nach unten, nachdem sie sich in der Sakralgegend meist etwas verbreitert und verstärkt hat. Es handelt sich hierbei wohl nur um eine individuell bedingte Erscheinung.

### e) Die terminale Behaarung beim weiblichen Geschlecht.

Die Ausbildung der geschlechtseigenen Behaarung beim weiblichen Geschlecht hat nach Art und Ort weitgehende Ähnlichkeit mit der Form, wie sie schon für den männlichen Jugendlichen beschrieben wurde. Es soll daher hier nur auf geschlechtliche Besonderheiten eingegangen werden.

Auch beim Mädchen der Reifungszeit bildet sich eine Terminalbehaarung an bestimmten, bevorzugten Körpergegenden. Es sind dies vor allem die Regio publica und die Achselhöhle. Die Behaarung des übrigen Körpers tritt an Umfang weit zurück hinter dem beim männlichen Jugendlichen. Zudem bleibt bei der Frau das Lanugohaar dauernd in größerem Ausmaß auf seiner kindlichen Entwicklungsstufe stehen. Dies zeigt sich vor allem an der Haut des Gesichts, der Ohren, des Halses, des Rumpfes und der Beugeseite der Gliedmaßen (*Pernkopf* und *Patzelt*).

**α) Pubesbehaarung.** Die Entwicklung der Schambehaarung folgt beim weiblichen Geschlecht ähnlichen Gesetzmäßigkeiten, wie wir sie schon für das männliche Geschlecht kennengelernt haben. Nicht selten findet man beim Mädchenschon im Kleinkindalter an den großen Labien weit stärkere Lanugohaare als an den angrenzenden Hautstellen (*Rosenstern*). Am Ende des ersten Jahrzehnts etwa wird die Lanugobehaarung der Schamgegend abgelöst durch die Terminalbehaarung.

Als Vorläufer der späteren Pubertätsbehaarung beginnen schon am Ende des ersten Jahrzehnts in der Schamgegend längere und dichtere, gerade gestreckte, deutlich pigmentierte Haare zu sprossen, welche alle die gleiche Strichrichtung haben (*Gräper*). Die *allerersten Terminalhaare* pflegen dann an der obersten Commissur der Rima pudendi hervorzubrechen. Die weitere Entwicklung erfolgt in einer sehr charakteristischen Reihenfolge (*Priesel* und *Wagner, Reitzenstein*). Im Bereich der Mittellinie des Unterbauches sprossen als Anflug von Behaarung kurze, pigmentierte, dicht anliegende Härchen hervor. Dabei wurzelt nabelwärts eines immer etwas höher als das vorhergehende in dachziegelartiger Anordnung. Es wird aber jederseits zunächst nur ein einziger Haarstrich dicht neben der Mittellinie gebildet (s. Abb. 10a). Erst etwas später entwickeln sich die Härchen auch *seitlich* (s. Abb. 10b). Die Haare sind zunächst kurz und schlicht. Sie verlaufen von der Medianlinie nach oben sowie seitwärts und liegen der Oberfläche dicht auf. Der äußere, freie, die Spalte begrenzende Rand der großen Schamlippen bedeckt sich in der gleichen Weise mit kurzen Härchen. Allmählich werden alle diese Haare dicker, dunkler pigmentiert und länger. Dadurch, daß die Haare von der bisherigen glatten in eine gekräuselte Form übergehen, erheben sie sich nun über die Hautfläche. Leicht wird so der Eindruck des *Krausen und Buschigen* der Genitalbehaarung hervorgerufen. Der Mons veneris bleibt jedoch in seinen seitlichen Teilen noch für eine ziemlich lange Zeit von dem Haarwuchs vollständig frei (s. Abb. 10c). Das Haarfeld nimmt für gewöhnlich in dieser Zeit nur eine ungefähr 2 Finger breite Mittelzone ein. Die Behaarung seiner Seitenabhänge pflegt erst am Ende der Reifung zustandezukommen. Ähnlich der virilen Rautenform beim Jungen bildet sich auch beim Mädchen erst spät die bleibende Form der Pubesbehaarung aus. Sie ist gekennzeichnet durch ihre dreieckige Form, die scharf waagrecht nach oben abgegrenzt ist. Ihre Grenze liegt etwa in Höhe der oberen Enden der

Leistenfurche. Seitlich setzt sie sich fort bis in die Inguinalfurche und analwärts bis auf den Damm. Die Bauchdecke selbst bleibt unbehaart (s. Abb. 10d). Vereinzelt findet man jedoch auch beim Mädchen eine obere Begrenzung der Schambehaarung, die mehr oder weniger deutlich an die männliche Form erinnert.

**β) Axillarbehaarung.** Die Ausbildung der Behaarung in der Achselhöhle verläuft beim Mädchen in der gleichen Weise, wie dies bereits für das männliche Geschlecht dargestellt wurde (s. Abb. 9). Bemerkenswert ist vielleicht, daß die Axillarbehaarung bei den weiblichen Jugendlichen im Gegensatz zum männlichen sich *zumeist am spätesten von allen sekundären Geschlechtsmerkmalen* vollzieht (Reitzenstein). Es wurde aber schon darauf hingewiesen, daß Priesel und Wagner ganz vereinzelt als Besonderheit das präcipierte Auftreten der Axillarbehaarung beobachtet haben.

**γ) Übrige Körperbehaarung.** Das *Kopfhaar* übertrifft an Länge weit das Haar beim Manne. Unbeschnitten reicht es leicht bis zur Hüfte (*Bucura*). Dieser Unterschied ist schon im frühen Kindesalter bemerkbar. Zur Zeit der Reifung wird er besonders deutlich. Weiterhin wird, nach den Angaben von Biedl, das Haupthaar des Mädchens während der Pubescenz dünner und glänzender. Man faßt diese Veränderung als ein frühes und eindeutiges Reifungszeichen auf (Biedl).

Die Behaarung des übrigen Körpers ist weit schwächer entwickelt als beim männlichen Geschlecht. Sie ist zudem nicht unerheblich individuellen Einflüssen unterworfen. Die größte Übereinstimmung zeigt noch die Behaarung der Extremitäten, die ebenso wie beim Jüngling vor allem an den *Streckseiten* sich ausbreitet und schon frühzeitig erscheint. Zuweilen findet man, besonders bei Dunkelhaarigen, einzelne terminale Haare in der Umgebung der Brustwarzen, auf der Brusthaut zwischen den Mammae sowie auf der Oberlippe.

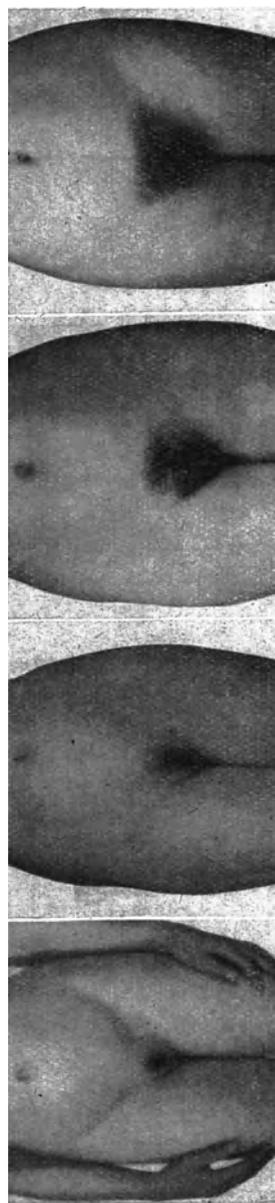


Abb. 10. Pubesbehaarung beim Mädchen. a) KP-Stufe: Beginnende pubescente Behaarungsform. b) P-Stufe: Etwas weiter ausgebildete pubescente Behaarungsform. c) PR-Stufe: Fortgeschrittene pubescente Behaarungsform. d) R-Stufe: Vollentwickelte Pubesbehaarung.

## 6. Die Entwicklung der Brustdrüse.

### a) Die kindliche Brustdrüse bei beiden Geschlechtern.

Die Brustdrüse ist stammesgeschichtlich ein Vorrecht der Säuger. Obwohl sie nur bei dem weiblichen Geschlecht zur vollen Entwicklung kommt, gilt sie

als das kennzeichnendste Merkmal überhaupt für diese Gruppe von Lebewesen. Auch beim Menschen sind beide Geschlechter in ihrem phylogenetisch-chromosomalen Gefüge mit den Anlagen zur Brustdrüsenbildung ausgestattet. Aber nur beim Weibe können sie durch hormonale Einflüsse ihre Zweckbestimmung erfüllen (*Seitz*). Die männliche Brustdrüse galt dagegen bisher allgemein als ein rudimentäres Organ, das nach dem Abklingen der Neugeborenenmakromastie ohne weiteres Wachstum bleibt. Nur wenigen Beobachtern war es auch früher nicht entgangen, daß an der Brustdrüse des Knaben gelegentlich eine stärkere Anschwellung während der Reifungszeit auftreten kann. In diesem Sinne berichteten *Cruchet, Stratz, Helmreich, Henle, Hofstätter, Rosenstern, Wetzel* und *Peter, Priesel* und *Wagner*. Man faßte diese Vorgänge jedoch noch als eine Ausnahmeerscheinung auf, wohl deshalb, weil nur auffallende Formen beachtet wurden.

Wachstum und Gestaltung der menschlichen Brustdrüse nehmen während einer langen Entwicklungsspanne einen *gleichartigen Verlauf bei beiden Geschlechtern*.

Der Warzenhof des *Neugeborenen* hat die Größe von etwa einem Fünfpfennigstück. Infolge der noch fehlenden Pigmentierung ist er ausgesprochen rosig gefärbt. Bei Mädchen ist der Warzenhof etwas größer als bei Jungen (*Herz*). Während das Warzenfeld immer kenntlich ist, wird die Warze selbst noch häufig vermißt. Sie ist erst am Ende des 4. Monats nach der Geburt deutlich ausgebildet (*v. Jaschke*). Am 3. oder 4. Lebenstag etwa tritt bei beiden Geschlechtern in der gleichen Weise eine ungefähr walnußgroße Vorwölbung in der Gegend des Warzenvorhofes auf. Diese Entwicklung bezeichnet man als die physiologische Brustdrüsenanschwellung des Neugeborenen: *Die Neugeborenenmakromastie*. Sie beruht auf einem vorübergehenden Wachstum und auf einer zeitweiligen Tätigkeit des spezifischen Drüsengewebes. Das *histologische Bild* zeigt dies in der Form von proliferativen Vorgängen an den Milchgängen und den Alveolen. Alle Lumina findet man strotzend mit Sekret gefüllt und so stark gedehnt, daß das Epithel wie ein niedriges Plattenepithel erscheint (*Gräper, Raubitschek*). Angeregt wird dieser Vorgang bereits in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten. Zu dieser Zeit der fetalen Entwicklung geht auf dem Wege des mütterlich-kindlichen Blutkreislaufs mütterliches Follikelhormon diaplacentar auf das Kind über (*Zondek, Brühl, Philipp* u. a.). Bis zur Mitte der 2. Woche nimmt die Schwellung an Umfang zu. Während dieser Zeit läßt sich ein dem Colostrum ähnliches Sekret ausdrücken, die sog. Hexenmilch. Erst um die 4. oder 5. Lebenswoche klingt diese Schwellform der Säuglingsbrustdrüse allmählich wieder ab (*Czerny, Langer, Gräper, Gruber, Raubitschek, Halban, Mayer, v. Pfandner, v. Jaschke* u. a.).

Die anderen Veränderungen der Brustdrüse während der *Kindheit* beschränken sich dann bis zum Beginn der Pubertätszeit bei beiden Geschlechtern auf die Ausbildung der Warze (*Mamilla*, s. Abb. 11 a). Die puerile oder neutrale Mamma des Mädchens, die *Ploss-Bartels* auch als Zitzenstadium bezeichnet, besteht nur aus einem rotgefärbten Bezirk, der in der gleichen Ebene mit der Hautoberfläche steht. Es ist dies der flache, scheibenförmige Warzenhof (*Areola*), auf dessen Mitte sich knopfförmig die kleine Brustwarze (*Papilla*) als Ausmündungsstelle des früheren Warzenfeldes abhebt (s. Abb. 11 a). Die eigentliche Milchdrüse liegt unentwickelt als kleine, dichte Scheibe unmittelbar unter der Brustwarze. Histologisch gesehen besteht auf dieser Stufe der Drüsenkörper aus einem tubulösen System von Ausführungsgängen mit zweischichtigem Epithel. Die Verästelung der Gänge ist gering. Die läppchenbildenden Endverzweigungen und die Acini fehlen noch (*Gräper*).

## b) Die Reifungsentwicklung der weiblichen Brustdrüse.

Mit dem *Beginn der Pubertätsentwicklung* erfährt die weibliche Brustdrüse einen mächtigen *Wachstumsantrieb*. Die Brüste schwellen stark an und machen dabei bis zum Erreichen der Reife mehrere *Übergangsformen* durch. Die verschiedenen Stufen dieser Entwicklung sind zuerst von *Backes* abgegrenzt und in ihrem Erscheinungsbild ausführlicher beschrieben worden. Die von ihm gewählten Bezeichnungen für die einzelnen Stadien waren etwas umständlich. Sie hat später *Stratz* durch passendere Benennungen ersetzt, die auch allgemein angenommen worden sind.

Während die kindliche Mamma im *histologischen Bild* nur Milchgänge ohne Endverzweigungen besitzt, kommt es nun bald zur Ausbildung von Drüsenläppchen (*Dieckmann*). Die Gänge sprossen in die Tiefe, und es bilden sich zahlreiche Verzweigungen aus. Diese Massenzunahme des Drüsenparenchyms hat eine Umwandlung an der äußeren Formung des Organs zur Folge. Diesem Vorgang geht jedoch, nach unseren eigenen Beobachtungen, zeitlich voraus eine *Auflockerung* der an sich schon zarteren *Haut des Warzenhofs*. Er erfährt dadurch eine Vergrößerung. In diesem Zustand fühlt sich die aufgetretene Wölbung der Areola noch weich und nachgiebig an. Sehr schnell wölbt sich dann infolge der Wucherung des Milchdrüsenorgans der Warzenhof halbkugelgörmig vor und dehnt sich weiter aus. Danach fühlt sich die Vorwölbung derb-elastisch an. Von dem nun auch stärker pigmentierten Warzenhof wird sie noch immer fast ganz bedeckt. Die Brustwarze, welche bisher die beschriebene knopfförmige Erhöhung auf der Areola gebildet hatte, kommt infolge der Dehnung des Gewebes innerhalb des Warzenhofes zum Verstreichen. Sie verschwindet in der gemeinschaftlichen Wölbung der Brust. Nach *Stratz* bezeichnet man diese Entwicklungsform als das Stadium der „*Brustknospe*“ (*Areolamamma* s. Abb. 11b). Die Höhe der Knospe beträgt etwa 1,5—3,0 cm (*Wetzel*). Dieser Vorgang kann sich an den beiden Seiten verschieden schnell ausbilden.

Beim Knaben stellt diese Form, wie dort beschrieben, eine häufig zu beobachtende Durchgangsstufe in der Entwicklung dar. Beim weiblichen Geschlecht dagegen kommt sie in Reinform nicht allzu oft zu Gesicht (*Priesel* und *Wagner*). Sie wird vielmehr sehr rasch verdrängt von dem folgenden Stadium der „*Knos-*

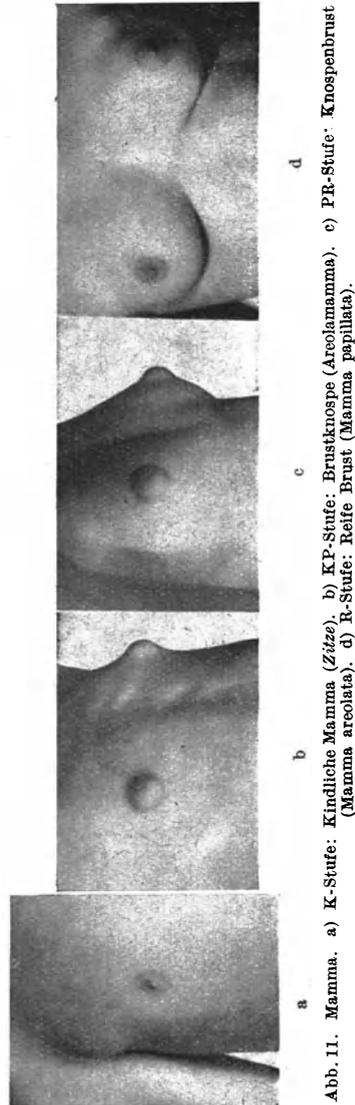


Abb. 11. Mamma. a) K-Stufe: Kindliche Mamma (*Zitze*). b) KP-Stufe: Brustknospe (*Areolamamma*). c) PR-Stufe: Knospentast (*Mamma arceolata*). d) R-Stufe: Reife Brust (*Mamma papilacea*).

penbrust“ (*Mamma areolata* nach Stratz). Für diese Stufe ist kennzeichnend, daß die bisherige Brustknospe im ganzen durch das daruntergelegene Drüsen- und Fettgewebe, welches sich nun mächtig entwickelt, von der muskulären Unterlage des *M. pectoralis* abgehoben und verdrängt wird (s. Abb. 11c). Es kommt sehr bald zur Ausbildung des Fettkörpers (*Corpus adiposum mammae*). Gleichzeitig sprossen Drüsengänge in die Tiefe. Dadurch gewinnt die Brust eine kegelförmige oder halbkugelige Form. Auch in diesem Stadium ist der Warzenhof noch immer gesondert für sich auf dem übrigen Brusthügel stark vorgewölbt, und die Brustwarze ist verstrichen (s. Abb. 11e).

Diese Form der Knospenbrust findet sich als bleibender Endzustand der Entwicklung bei einigen Völkern in Afrika und Ozeanien (v. Reitzenstein). In unseren Breiten stellt sie dagegen im allgemeinen auch wieder nur eine *Durchgangsstufe* dar. Hat nämlich der Drüsenkörper eine gewisse Dichtigkeit erreicht,

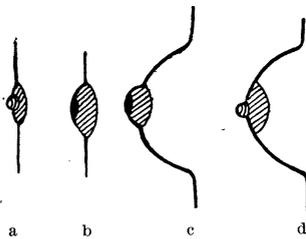


Abb. 12. Skizze der Brustentwicklung (abgeändert nach Stratz). a) Stadium der Zitze. b) Stadium der Brustknospe (*Areolamamma*). c) Stadium der Knospenbrust (*Mamma areolata*). d) Stadium der reifen Brust (*Mamma papillata*).

dann zieht der Brusthügel auch den Warzenhof wieder in seine größere Vorwölbung hinein. Die Areola verstreicht damit in der allgemeinen Ebene der vorgetriebenen Brustoberfläche. Die Brustwarze bildet sich jetzt wieder als knopfförmiges Gebilde aus und erhebt sich aus dem Warzenhof (vgl. Abb. 11d). Mit diesem letzten Vorgang erreicht die äußere Brustentwicklung ihren Abschluß. Die damit gebildete Form bezeichnen wir nach Stratz als „reife Brust“ (*Mamma papillata*). Das Drüsen-  
gewebe ist in diesem Stadium der ruhenden Organfunktion noch verhältnismäßig einfach

gebaut. Die eigentliche Milchdrüse beansprucht in ihrem größten Anteil bei dem letzten Wachstum der Brust nur die Grundfläche auf der Brustwand. Von hier ziehen die Ausführungsgänge zur Warze hin und vereinigen sich mit ihr. Die bedeckende Haut ist mit dem Drüsengewebe durch festere Bindegewebszüge verbunden. Durch die Ausfüllung der Zwischenräume mit Fett hebt die Haut sich von dem eigentlichen Drüsenkörper immer mehr ab und wölbt sich prall (Stratz). Die entstandene reife Form der Brust ist daher weniger auf die Neubildung von eigentlichem Drüsengewebe während des letzten Entwicklungsstadiums zurückzuführen, als vor allem auf die starke Ausbildung des Fettkörpers (v. Jaschke).

Zur Verdeutlichung der beschriebenen Stufen des Reifungsvorganges an der weiblichen Brust fügen wir in der Abb. 12 eine nach Stratz abgeänderte *schematische Darstellung* des Entwicklungsablaufs bei.

In dem *äußeren Erscheinungsbild der reifen Brust* machen sich *individuelle Unterschiede* in starkem Maß geltend. Sie sind durch persönliche Eigenheiten und durch rassische Besonderheiten bedingt. So erwähnt Stratz, daß die Brustentwicklung in der beschriebenen Form nur bei der weißen und gelben Rasse verläuft. Aber auch innerhalb der weißen Rassen finden sich deutliche individuelle Verschiedenheiten in der äußeren Gestaltung.

Während des Wachstums vergrößert sich die weibliche Brust sowohl in ihrer Höhe als auch in ihrem Durchmesser. Mit derselben Höhenentwicklung kann sich nun aber in dem individuellen Entwicklungsgang ein größerer oder auch ein kleinerer Durchmesser verbinden. Je nachdem entstehen auf diese Weise sowohl flache als auch annähernd halbkugelige Formen. Die letzteren überwiegen bis fast zum Abschluß der Pubertätszeit, da nach Martin das Län-

genwachstum im Vergleich zum Höhenwachstum bis dahin einen langsameren Verlauf nimmt. Später werden durch diese Möglichkeit eines verschiedenartigen Wachstums in den Durchmessern zahlreiche Brustformen bedingt. *Ploß-Bartels* unterscheidet sie als schalenförmig, halbkugelig, konisch und ziegeneuterähnlich.

Großen Schwankungen unterliegen auch Form, Umfang und Färbung des *Warzenhofes und der Papille*. Bei der großen Mehrzahl der sog. *Hohlwarzen*, bei denen das Stillen auf Schwierigkeiten stößt, soll es sich nach der Ansicht von *Priesel* und *Wagner* um Brüste handeln, die in ihrer Entwicklung stehen geblieben sind, bevor die reife Form endgültig erreicht war. Auch die *maturen* Formen von Warzenhof und Papille zeigen verschiedenartige Bildungen. So unterscheidet man nach *Ploß* scheibenförmige, flaschenförmige, halbkugelförmige und fast kugelförmige Warzenhöfe, — für die Brustwarze: verstrichene, knopförmige, niedrig-zylinderförmige, halbkugelige und fast zapfenförmige Papillen.

Mit zunehmender Differenzierung der Papille und mit der Ausbreitung des Warzenhofes tritt im allgemeinen eine deutliche *Pigmentierung von Hof und Warze* ein. Ihre Stärke steht in Zusammenhang mit dem Grad der allgemeinen Körperpigmentierung (*Martin*). Bei den Mädchen unserer Breiten schwankt sie zwischen einem schwachen Hellbraun und Dunkelbraun. Blonde haben nicht selten fast gar kein Pigment. Infolge reichlicherer Versorgung mit Blutgefäßen wirkt der Warzenhof bei ihnen hellrosa. Auf der reifen Stufe der Brustentwicklung finden wir häufig eine deutlichere Ausbildung der *Glandulae areolares* (*Mont Gomery*). Sie stellen sich als kleine, knöpfchenförmige Erhabenheiten dar, die auf dem äußeren Rande des Warzenhofes kreisförmig angeordnet sind. Diese kleinen, rundlichen Höckerchen rühren her von teilweise sehr großen und frei ausmündenden oder an Haarbälge gebundenen Talgdrüsen, zuweilen auch von oft mächtig entwickelten Duftdrüsen (*Schaffer*). Manchmal finden sich, besonders bei Dunkelhaarigen, in der Umgebung der Areola auch wenige *terminale Haare*.

Die äußere Form der Mamma erfährt nach Erreichen der Reife im allgemeinen bis zur ersten Schwangerschaft keine wesentliche Änderung mehr.

Die Schwankungen und Veränderungen im Gehalt des Blutes an den beiden Geschlechtshormonen machen sich *während des menstruellen Zyklus* allerdings in geringem Maß an der Brust bemerkbar. So weist *Seitz* darauf hin, daß wir sehr häufig im prämenstruellen Stadium eine leichte Schwellung der Brustdrüse beobachten können. Ihr entspricht im mikroskopischen Bild eine deutliche Vergrößerung der Gänge und Alveolen (*Rosenberg*). Als sichtbare Folgezustände dieser Veränderungen kann man klinisch häufig ein Prallwerden der Brust und ein erhöhtes Spannungsgefühl beobachten. Die äußere Form des Organs wird hierdurch jedoch nicht umgebildet.

*Kälte und Berührung* dagegen vermögen vielfach die glatten Muskelfasern der Warze und des Warzenhofes zur Kontraktion zu bringen. Diese Gebilde ziehen sich dann infolge der Schrumpfung sehr rasch zusammen und richten sich auf.

### e) Die Reifungsentwicklung der männlichen Brustdrüse.

In jüngster Zeit haben *Jung* und *Shafton*, vor allem aber *Zeller* darauf hingewiesen, daß *auch beim Knaben eine den Vorgängen an der weiblichen Brust entsprechende physiologische Entwicklung* vorkommt. „In der Pubertät, regelmäßig bei allen Knaben, tritt vorübergehend eine Veränderung auf, die analog den bekannten Veränderungen der weiblichen Brust in der Form der Areolamamma ist. Es ist der Beobachtung bisher entgangen, daß diese Veränderungen in schwächerer Form bei allen Knaben im Verlauf der Pubertät einmal auftreten“ (*Zeller*). Auch schon *Henle* scheint diese Vorgänge als regelmäßige Erscheinung gedeutet zu haben, wenn er sagt, daß die männliche Brustwarze

„nach einem kaum merklichen Ansatz zur Weiterentwicklung zur Zeit der Pubertät“ in der Entwicklung stecken bleibt. *Stratz* äußert sich gleichfalls in diesem Sinn. Auch *Thomas* und *Brock* weisen hin auf eine deutliche Brustdrüenschwellung beim männlichen Pubeszenten. Meine *eigenen Untersuchungen* haben dieses regelmäßige Vorkommen durchaus bestätigt. Dabei hat sich gezeigt, daß dieser Reifungsvorgang bei der Großstadtjugend heute im Durchschnitt zwischen dem 13. und 15. Jahr durchschlägt.

Wie bei der weiblichen Areolamamma beginnt auch an der pubeszenten Mamille des Knaben der Warzenhof sich zu vergrößern und in seiner Gewebeskonsistenz sich aufzulockern und zu schwellen. Als eine flache Kuppel wölbt er sich über die Brusthaut vor und bildet so die *puberale Schwellform der Mamille* (s. Abb. 13a). *Gundobin* deutet diese Auflockerung als Folge eines vermehrten Blutandranges zur Mamille. Meist ist dieser Vorgang bis zur Vollform der Brustknospe ausgebildet. Zuweilen kann er jedoch nur angedeutet sein und bleibt dann leicht unbeachtet. In seinem äußeren und inneren Verlauf gleicht er genau dem ersten Stadium der weiblichen Brustentwicklung.

Entsprechend der Bildung der Areolamamma beim Mädchen beruhen diese Veränderungen auf einer *Wucherung des Milchdrüsen Gewebes*, die *hormonal ange regert* wird. Durch den wachsenden Drüsenkörper wird der Warzenhof emporgewölbt, stark aufgelockert und ausgedehnt dergestalt, daß die Papille selbst nun keine knopfförmige Hervorragung mehr bildet, wie es bei der kindlichen Mamille der Fall war. Sie geht vielmehr in der gemeinschaftlichen Wölbung auf und verstreicht dann. *Cruchet* wies auf eine vermehrte Erigibilität der Warze während der Reifungszeit hin. Dieser Zustand hält eine gewisse Zeit an.

Tabelle 10. Häufigkeit und Altersverteilung der Pubertätsmakromastie  
(Schmidt-Voigt).

Alter in Jahren:	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Häufigkeit der Pubertätsmakromastie in Prozenten Gesunder	0	0	7,5	12,8	19,4	13,2	4,8	1,3	0	0	0
Von je 100 Fällen entfielen auf diese Altersstufe . . . . .	0	0	17	22	37	18	4	2	0	0	0

Nicht allzu selten beobachten wir, daß auch beim Jungen noch eine *nachfolgende Steigerung* in der Entwicklung der Brustdrüse statthaben kann. In diesem Fall kommt es über das Stadium der Areolamamma hinaus zur *Ausbildung einer Mamma areolata*. Wir haben vorgeschlagen, diese Form der Brustdrüenschwellung beim männlichen Jugendlichen des Reifungsalters als „*Pubertätsmakromastie*“ zu bezeichnen (s. Abb. 13b). Über Häufigkeit und Altersverteilung dieser Erscheinung unterrichtet die Tab. 10. Ausgeprägte Formen der Pubertätsmakromastie können in ihrem äußeren Erscheinungsbild ganz und gar der weiblichen Knospenbrust gleichen. Die stärkere Entwicklung des lockeren Drüsen- und Fettgewebes, das unter der Warze liegt, verursacht eine angedeutet kegelförmige oder halbkugelige Vorwölbung der Brusthaut zusammen mit der Areolamamma (s. Abb. 13b). *Histologisch* findet sich eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung und Epithelhyperplasie mit reichlicher Verzweigung der Milchgänge (*Adler, Rosenblum, Vassal, Stieda, Cruveilhier*).

Diese nahezu rein *physiologische* Erscheinung der Reifungszeit ist nicht zu verwechseln mit dem *pathologischen Zustand der Gynäkomastie*, in der wir eine Teilerscheinung der bleibenden sexuellen Zwischenstufen sehen. Wohl können die beiden genannten Veränderungen der männlichen Brustdrüse sich in ihrem äußeren Erscheinungsbild ähneln. Sie unterscheiden sich nach unserem Ermessen aber außer der abweichenden Stärke der Schwellung wesentlich dadurch, daß sie während verschiedener Reifungsstufen auftreten. Und zwar fällt die normale Umbildung als vorübergehende Erscheinung in die Zeit der Pubertätsentwicklung, während die Gynäkomastie als bleibender Zustand den späteren Reifungsjahren angehört.

Im Regelfall gehen die beiden pubeszenten Entwicklungsformen der männlichen Brustdrüse mit der Annäherung an die Maturität wieder zurück. Es bildet

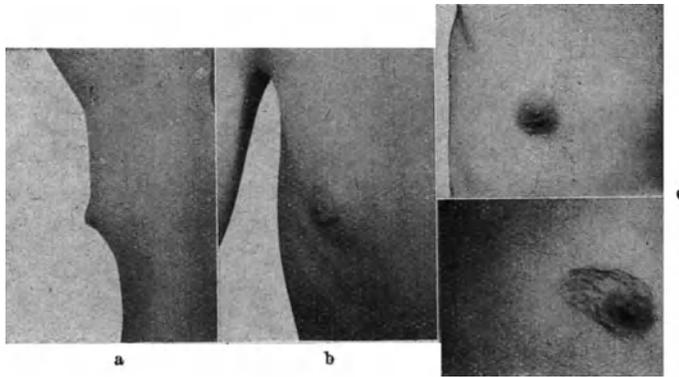


Abb. 13. Männliche Brustdrüse. a) P-Stufe: Pubescente Schwellform. b) Pubertätsmakromastie. c) R-Stufe: Reife Mamille, behaart und unbehaart.

sich nun die *reife Form* des Organs aus. Dieses Stadium ist gekennzeichnet durch das Zurücktreten des Warzenhofes in die Ebene der Brusthaut. Die Haut der Areola erscheint vielfach, wohl infolge einer gewissen Verminderung der Turgescenz, leicht gefältelt und gefurcht. Die Glandulae areolares (*Mont Goméry*) treten mit der Mündung ihrer Ausführungsgänge als kleine Erhabenheiten stärker hervor. Die Warze selbst hebt sich wieder deutlich aus der Areola als eine mehr oder minder breite, knopfförmige Prominenz hervor (s. Abb. 13c). Die Mamilla erfährt eine individuelle, recht verschieden starke Pigmentierung. Häufig bildet sich um den Warzenhof ein Kranz terminaler Haare (s. Abb. 13c).

#### d) Die hormonale Anregung der Brustdrüsenentwicklung.

**α) Beim weiblichen Geschlecht.** Ebenso wie die Neugeborenen-Makromastie wird auch die Entwicklung der Mamma während der Pubertätszeit *ursächlich bedingt durch hormonale Kräfte*. Sie regen vor allem das spezifische Drüsengewebe zu stärkerem Wachstum an. Durch eine große Reihe von Tierversuchen ist es heute hinreichend bewiesen, daß der Wirkstoff, der in erster Linie die Vergrößerung der Brustdrüse auslöst, das *Follikelhormon* ist (*Ancel und Bouin, Aschner, Allen, Franz, Hartmann, Hoffmann, Burrows, Bouser*). Für die Formung der äußeren Gestalt der Brustdrüse eignet ihm somit eine besonders starke Bedeutung, die in der Bezeichnung als „Hormon der Mamma-Ausbildung“

(*Laqueur*) zum Ausdruck kommt. In seinen Aufbaubestrebungen wird das Follikelhormon unterstützt durch das Corpus luteum-Hormon (*Ancel* und *Bowin*, *Asdell*, *Vitemburger*, *Marshall*, *Hammond*, *Freud*, *Turner* und *Frank*, *Hoffmann*). Der *Einwirkungsbereich der beiden Hormone* ist deutlich voneinander abgetrennt und *Anselmino* und *Hoffmann* verteilen die Rollen, welche die beiden Wirkstoffe bei der Vergrößerung der Brustdrüsen spielen, auf Grund ihrer Untersuchungen folgendermaßen: Das *Follikelhormon* übt einen fördernden Einfluß ausschließlich auf das *Milchgangsystem* aus. Es bewirkt eine Vergrößerung und Erweiterung der Milchgänge, läßt sie in die Tiefe sprossen und dort zur Verzweigung kommen. Das Gelbkörperhormon dagegen regt die *Vergrößerung der Alveolen* an.

Ob wirklich eine so scharfe Arbeitsteilung statthat, erscheint nach den Untersuchungen von *Koch*, *Fauvet* u. a. allerdings fraglich. Doch sei daran erinnert, daß auch bei einer anderen Gelegenheit eine solche Arbeitsteilung eintritt. *Burrows*, *Tapfer* und *Haslhoffer* haben sicher nachgewiesen, daß bei der Auflockerung und Verbreiterung der Symphyse, wie sie während der Schwangerschaft beobachtet wird, das Follikelhormon allein eine spezifische Wirkung auf die Beckengelenke ausübt, während das Corpus luteum-Hormon erst dann eine Weiterstellung bewirkt, wenn bereits vorher das Follikelhormon tätig war.

**β) Beim männlichen Geschlecht.** Die Ergebnisse der Hormonforschung aus der jüngsten Vergangenheit machen es wahrscheinlich, daß ebenso wie beim Mädchen auch beim Jungen das Wachstum und die Entwicklung der Brustdrüse einer hormonalen Steuerung unterliegen. Übereinstimmend fanden *Bühler*, *Zondek*, *Funk*, *Zondek* und *v. Euler* zur Zeit der Pubertätsentwicklung auch beim männlichen Geschlecht einen deutlichen Anstieg im Spiegel des Follikelhormons. Wie wir dies an anderer Stelle eingehender begründet haben, fassen wir daher die normalen Umbildungsvorgänge der Brustdrüse beim Jungen während der Reifungszeit in der Form der Brustknospe (*Areolamamma*) auf als eine *Auswirkung dieser innerhalb der üblichen Grenzen liegenden Erhöhung des Follikelhormonspiegels*. Dabei kommt als Bildungsstätte möglicherweise die Nebennierenrinde in Frage. Werden doch nach den Untersuchungen von *Engelhart* hier Stoffe gebildet, die wie das Follikelhormon wirken. Tritt eine Steigerung ein, über diese physiologische Erhöhung hinaus, so kann sich die Brustdrüse weiterentwickeln zur Stufe der Knospenbrust (*Mamma areolata*). Diesen Zustand bezeichnen wir dann als *Pubertätsmakromastie*.

## C. Geschlechtsgetrennte Veränderungen.

### 1. Beim Mädchen.

#### a) Die äußeren Geschlechtsteile.

Beim weiblichen Geschlecht bleibt, zum Unterschied vom männlichen, die Entwicklung im Bereich der Geschlechtsorgane der unmittelbaren Wahrnehmung weitgehend verborgen. Bei der anatomischen Lage der weiblichen Geschlechtsorgane machen sich diese Umbildungsvorgänge der Reifungszeit *äußerlich nur wenig bemerkbar*. Ihre eingehende Darstellung liegt somit nicht im Rahmen unserer Besprechung der nur sichtbaren Veränderungen.

Gleichlaufend mit dem Wachstum von Ovarien und Uterus erfolgt in der Reifungszeit die endgültige Ausbildung der Vagina und der *äußeren Geschlechtsteile*.

Schon beim jungen Mädchen sind *die großen und kleinen Schamlippen* verhältnismäßig stark entwickelt (vgl. Abb. 3 und 20). Infolge einer bevorzugten Ausbildung ihres Fettpolsters nehmen sie zur Zeit der Reifung noch weiter zu an Größe und an Rundung (*Wetzel*). Die großen Labien lassen eine vermehrte Turgeszenz erkennen, bisweilen eine leicht livide Verfärbung. Die kleinen Labien verstärken sich, namentlich in ihren vorderen Anteilen. Die *Clitoris* tritt hervor und wird erektil. Die *Bartholinischen Drüsen* beginnen ihre Tätigkeit (*Rosenstern*). Auch der *Schamberg* erhebt sich infolge der Zunahme seines Unterhautfettgewebes als stärkere Rundung über die Ebene des Unterbauches (*Wetzel*).

Die *Scheide* ist sowohl in ihrer Länge als auch in der Dicke ihrer Wand mit zunehmendem Alter in ununterbrochenem Wachstum begriffen. Während der Pubescenz erfährt sie ein besonders schnelles Wachstum und eine stärkere Entwicklung der Querfaltung, die mit Rötung und Schwellung der Schleimhaut einhergehen. Auch in ihren *feineren biologischen Verhältnissen* tritt eine Änderung ein.

Sie betrifft den *Glykogengehalt* des Scheidenepithels, die chemische Reaktion des *Vaginalsekretes* und die *Bakterienflora*. Zwischen diesen Anteilen bestehen gesetzmäßige Beziehungen.

Die *Reaktion des Vaginalschleimes* erfährt zur Zeit der Pubescenz einen Umschlag. Dies haben *Döderlein*, *Menze*, *Heurlin* und *Lahm* u. a. nachgewiesen. Während der Kindheit hält sich der Säuregrad auf schwach sauren Werten, oder die Reaktion ist neutral. Mit dem Eintritt der Reifung dagegen werden stärkere Säurewerte gefunden ( $pH$  4,0—4,4 nach *Schröder*, *Soeken* u. a.). Diese saure Reaktion ist im wesentlichen durch *Milchsäure* bedingt. Als Muttersubstanz für die Milchsäure gilt heute allgemein das Glykogen des Scheidenepithels. Zwischen dem *Glykogengehalt* der Scheidewand und der Reaktion des Vaginalsekretes besteht eine deutliche Abhängigkeit.

Während der Glykogenbefund im Kindesalter negativ ist (*Nakanoin* und *Miura*), wird er während der Reifung stark positiv (*Schröder*). Mit dieser Änderung der Reaktion hängt schließlich auch noch eine Wandlung zusammen, die sich in der Art der *Bakterienbesiedelung* der Vagina ausdrückt (*Soeken*). An die Stelle der kindlichen *Kokkenflora* tritt während der Pubescenz eine *Bacillenflora* (*Bac. vaginalis Döderlein*). Dieser Umschlag der Flora kann in überraschend kurzer Zeit stattfinden. *Soeken* fand bei Individualbeobachtungen Veränderungen innerhalb einer Woche.

## b) Die Verbreiterung des Beckens und die Rundung der Hüften.

Die Breite des Beckens und die Form der Hüften zeigen geschlechtsgebundene Unterschiede, die besonders auffällig während der Reifungsjahre hervortreten. Seit alters gelten diese Eigenheiten der Körperform geradezu als *das* Merkmal der Weiblichkeit.

Nach *Martin* verstehen wir unter der *Hüftbreite* die geradlinige Entfernung zwischen den beiden Trochanteren, d. h. den am meisten seitlich hervorragenden Punkten der großen Rollhügel. Als die *Beckenbreite* dagegen bezeichnet man die geradlinige Entfernung der beiden *Spinae iliacae antt. sup.* Bei aufrechter Körperhaltung sind sie die am stärksten vorspringenden Punkte der *Crista iliaca*, die am Außenrande ihrer oberen Kante liegen.

Nach den Angaben von *Fehling*, *Schliephake*, *Romiti*, *Tourquet* u. a. sind Geschlechtsunterschiede am Becken schon während des vorgeburtlichen Lebens vorhanden. Andere Untersucher (*Lenz*, *Braus* u. a.) bestreiten das Bestehen derartiger Verschiedenheiten auf einer so frühen Entwicklungsstufe. Dem Gang der Anlage entsprechend nimmt beim *Fötus* zunächst das Kreuzbein eine beherrschende Stellung ein im Gesamtgefüge des Beckens. Diese kommt ihm zu nicht nur vermöge seiner Breite im Vergleich zu der erst nach ihm aufgetretenen Hüftbeinanlage, sondern auch wegen der Länge. Das Becken des *Neugeborenen* ist

durch eine gewisse Plumpheit aller Teile gekennzeichnet, die sich um die trichterförmige und noch wenig geräumige Beckenhöhle anordnen. Das Becken ist im ganzen viel stärker in die Höhe entwickelt, während im Erwachsenenzustand die Breitenausdehnung vorwiegt. Nach *Heiderich* ist das Becken des Neugeborenen in der Entwicklung noch so stark zurückgeblieben, daß in seinem äußeren Erscheinungsbild die Einzelheiten der späteren Formen nur undeutlich hervortreten. Diese geringere Entwicklung hat übrigens eine größere Vorwölbung des Leibes zur Folge, die man bei kleinen Kindern oft beobachtet (*Helmreich*). Für eine Reihe von Merkmalen, die bei beiden Geschlechtern später sehr verschiedene Kennzeichen aufweisen, bestehen bei der Geburt noch keine Unterschiede. An anderen Teilen dagegen finden sich schon Geschlechtsdifferenzen, und zwar meist in gleichem Sinne wie später (*Helmreich*). So ist z. B. die *Beckenhöhle* und der *Beckenausgang* bei neugeborenen Mädchen schon breiter, während bei neugeborenen Knaben die Trichterform des kleinen Beckens stärker auffällt. Am *Kreuzbein* zeigt sich beim männlichen Geschlecht eine größere Breite des Körpers, beim weiblichen eine stärkere Betonung der Kreuzbeinflügel. Diese Besonderheit ist dann bei der erwachsenen Frau voll ausgebildet. Die *Symphyse* ist bei männlichen Neugeborenen wesentlich höher als bei Mädchen. Das große Becken ist bei Knaben zur Zeit der Geburt breiter als bei Mädchen. Dieser Befund bildet gegenüber dem Zustand beim Erwachsenen einen gegensätzlichen Geschlechtsunterschied. Bedingt ist er durch eine breitere Entwicklung des ganzen Darmbeines.

Das starke Wachstum des ganzen Körpers *im ersten Lebensjahr* prägt sich auch am Becken aus. Es kommt während dieser Zeit zu einer vorübergehenden Verwischung der Geschlechtsunterschiede. Im zweiten Lebensjahr ist nach *Merkel* das Beckenwachstum besonders gering. In späteren Jahren erfolgt dann eine langsame allgemeine Größenzunahme.

Tabelle 11. Beckenbreite in Prozenten der Körpergröße (nach *Weißenberg*).

Alter	♂	♀	Alter	♂	♀
Neugeb.	15,6	—	12 Jahre	16,1	16,4
2 Jahre	17,6	—	14 „	16,2	16,9
4 „	17,1	—	16 „	16,2	17,6
6 „	17,0	—	18 „	16,6	17,7
8 „	16,7	—	20 „	16,7	17,9
10 „	16,4	16,4	21-25 „	16,6	18,2

Um die Wende des ersten Lebensjahrzehnts machen sich erneut auffällige Geschlechtsunterschiede bemerkbar in der Ausbildung der einzelnen Teile des Beckens. Stärkere Umwandlungen der äußeren Form bleiben jedoch beschränkt

Tabelle 12. Hüftbreite in Prozenten der Körpergröße (nach *Martin*).

Alter in Jahren	♂	♀
6		18,6
7		18,3
8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	18,0	18,2
9—11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	18,0—18,1	18,3
12		18,6
13		18,7
13 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		18,9
Erwachsene (Deutsche)	18,2	20,2

auf das weibliche Geschlecht. Dabei prägen sich diese Veränderungen nicht so sehr in einer Zunahme der Beckenweite aus. Im Vordergrund steht vielmehr eine *Verbreiterung der Hüften*. Sie wird hervorgerufen einmal durch eine stärkere Auswärtswendung der Trochanteren. Zum anderen dürfte von Bedeutung sein die bevorzugte Fettansammlung über der Gegend der großen Rollhügel. Auf ihren Einfluß weist auch *Brock* hin. Die Verbreiterung der

Hüften geht der Beckenverbreiterung zeitlich voraus. Dies zeigen die Messungsergebnisse von *Martin* im Vergleich mit den von *Weißenberg* mitgeteilten Werten (vgl. Tab. 11 und 12).

*Merkel* gibt als Zeitpunkt für den ersten Beginn dieser Veränderungen das 8. Lebensjahr an. Mit diesem Zeitpunkt stimmen auch die von *Martin* gewonnenen Werte überein (s. Tab. 12). In dem Breiterwerden der Hüften sehen *Priesel* und *Wagner* eine der ersten augenfälligen Veränderungen im Körperbild des reifenden Mädchens.

Schon früh hat man erkannt, daß die treibenden Kräfte für diese Umbildungen in *hormonalen Einflüssen* zu suchen sind. Entfernt man nämlich die weiblichen Keimdrüsen, so bleibt die Entwicklung der weiblichen Form am Becken aus, oder aber die Geschlechtseigenheiten treten nur stark abgeschwächt auf. Ähnlich wie bei der Entwicklung der Brustdrüse scheint nach den Untersuchungen von *Burrows*, *Tapfer* und *Haslhoffer* auch für die Becken- und Hüftverbreiterung dem Zusammenwirken von Follikel- und Gelbkörperhormon eine maßgebliche Bedeutung zuzukommen (vgl. S. 1051). Die Einzelheiten dieser Vorgänge sind uns jedoch noch nicht klar.

Während der *Pubescenz* nehmen diese Umbildungsvorgänge rasch an Deutlichkeit zu. Den Besonderheiten in der äußeren Form der Becken- und Hüftgegend während der Reife liegen *anatomische Eigenheiten* zugrunde. *Braus* kennzeichnet sie mit den folgenden Gegebenheiten: Nimmt man das Becken in seiner Form als einen Kegelausschnitt an, so liegt das männliche Becken mehr der Spitze zu als das weibliche. Zum andern hat der Ausschnitt beim männlichen Geschlecht eine größere Höhe als beim weiblichen. Das weibliche Becken dagegen ist relativ niedriger und weiter. Insbesondere ist der Schambeinwinkel hier größer. Während beim Manne sein Meßwert  $75^\circ$  beträgt, beläuft er sich bei der Frau auf  $90\text{--}100^\circ$ . Infolge der *größeren Beckenbreite* beim weiblichen Geschlecht stehen die großen Rollhügel hier weiter voneinander ab. Dieser Umstand bewirkt, daß die *Oberschenkel* in stärkerem Maße als beim Manne nach innen absteigen. Diese Eigenheit wiederum bedingt die *physiologische X-Stellung der Beine* bei der Frau mit eng zusammenstehenden Kniegelenken.

Die erwähnten anatomischen Besonderheiten formen das *sichtbare Erscheinungsbild*. Schon vor dem Einsetzen anderer Reifungszeichen fällt beim Mädchen die größere Breite des Hüftdurchmessers auf. Die Hüftlinie zieht allerdings zu dieser Zeit noch bei beiden Geschlechtern von der Taille ziemlich gleichförmig über das Becken zum Oberschenkel (s. Abb. 14a). Am Oberschenkel liegt ganz oben unterhalb des Fascienspanners eine schwache Einziehung, auf die *Wetzel* aufmerksam gemacht hat. Mit dem Breiterwerden des Beckens geht zugleich einher eine deutlichere *Rundung der Formen* (s. Abb. 14b). Sie ist bedingt durch die bedeckenden Weichteile. Nach den Angaben von *Stratz* eilt sie der allgemeinen Abrundung des Körpers voraus, die bei der Besprechung des formgebenden Fettgewebes dargestellt worden ist. Die Vergrößerung der Hüftbreite hat zur Folge eine zunehmend ebenmäßige Rundung in der Umrißlinie dieser Gegend (s. Abb. 14b). An dieser Harmonisierung sind beteiligt einmal die *Verstärkung der Auswärtsstellung der Trochanteren*. Zum anderen ist von Bedeutung die für das weibliche Geschlecht typische *bevorzugte Fettansammlung über den Trochanteren*, am *Gesäß* und an der Innenseite der *Oberschenkel*. Infolge des zuletztgenannten Vorganges kommt es zum *Oberschenkelschluß*, dessen Vorhandensein als ein Zeichen der Reife gilt.

Die Veränderung der Hüftbreite hat zugleich auch einen bestimmenden Einfluß auf die geschlechtsgebundene Eigenart der gesamten Gestaltform. Während nämlich beim Jüngling die Hüftbreite hinter dem Brustumfang zurück-

bleibt, finden sich beim Mädchen umgekehrte Verhältnisse. Die Hüftbreite ist nach *Weißenberg* übrigens das einzige Körpermaß, dessen absoluter Wert bei der Frau größer ist als beim Mann. Darum haben beim weiblichen Geschlecht der Abstand der Schultern und der der Hüften in der Regel mindestens das gleiche Maß, nicht selten ist die Hüftbreite sogar der breiteste Teil des Körpers überhaupt (vgl. Abb. 2c). Diese Tatsache bedingt, daß bei dem Mädchen der Reife die Arme nicht, wie beim Jüngling, senkrecht herunterfallen, sondern daß sie gegen die Hüften divergieren.

Der Vorgang der Hüft- und Beckenverbreiterung vollzieht sich allmählich. Schon bald verstreicht die obenerwähnte Einziehung unterhalb des Fascienspanners. Der Umriß der Hüftlinie zieht mit einem zunehmend ebenmäßigen, harmonischen Schwung von der Taille über das Becken zum Oberschenkel (s. Abb. 14c). Dabei entstehen auch hier individuelle Unterschiede in dem Ausmaß der Umformung.

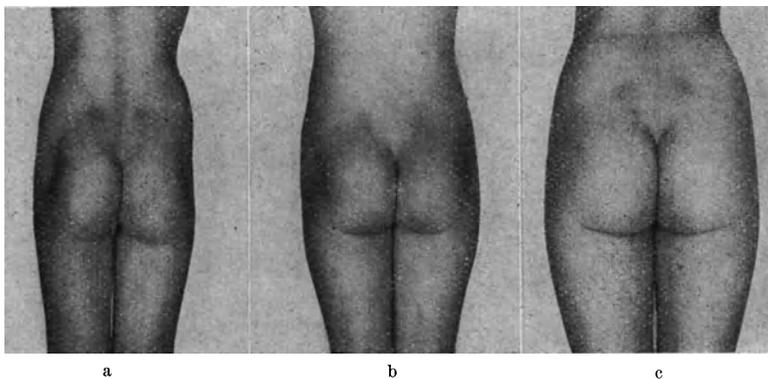


Abb. 14. Hüften. Verbreiterung des Beckens und Rundung der Hüften. a) K-Stufe: Kindliche Form. b) P-Stufe: Pubescente Übergangsform. c) R-Stufe: Reife Form.

### c) Die Ausbildung des formgebenden Fettgewebes.

Das Körperbild des *Kindes* ist bestimmt in seinem Sondergepräge vor allem durch die schöne plastische Form mit ihrer wohltuend gerundeten, harmonisch wirkenden Weichheit des Umrisses. Wir bezeichnen die kindliche Körpergestalt daher als „eurysom“. Dieses Verhältnis erfährt *beim männlichen Geschlecht* während der Reifungszeit eine starke Umbildung. Ihr Ergebnis ist die völlig veränderte Endform des reifen, ausgewachsenen Zustandes.

Anders *beim weiblichen Geschlecht*. Wohl beobachten wir auch hier eine vorübergehende Auflösung des Ebenmaßes im äußeren Erscheinungsbild. Sie ist aber nicht nur bedeutend geringer als beim Knaben, vielmehr stellt sich nach diesem flüchtigen Wandel das frühere Verhältnis weitgehend wieder her. *In seiner äußeren Körperformung steht daher das weibliche Geschlecht dem Körperbild des Kindes ungleich näher als der Mann*. Diese Tatsache ist bedingt durch zahlreiche Besonderheiten in der Reifungsentwicklung des Mädchens, so etwa in der Eigenart seines Skelettwachstums, in der Entwicklung der Haut und ihrer Anhangsgebilde u. a. Einen starken Anteil aber hat die dem weiblichen Geschlecht eigene *Ausbildung des Unterhautfettgewebes*. Ist doch die äußere Formung des Rumpfes und der Glieder im wesentlichen bestimmt durch die Ver-

teilung des oberflächlichen Fettpolsters. *Wetzel* hat daher die treffende Bezeichnung „*formgebendes Fett*“ eingeführt. Dieses *Fettpolster* kann man deshalb ein *geschlechtsunterscheidendes Merkmal* nennen.

Ob schon bei *Neugeborenen* ein Geschlechtsunterschied in der Ausbildung und in der Verteilung des Fettpolsters vorhanden ist, scheint noch nicht gesichert. *Ogawara* leugnet das Bestehen auf Grund eingehender Messungen. *Batkin*, *Bosch* und *Suzuki* bejahen es. Während des *Kleinkindalters* und im frühen Schulalter nimmt die Dicke des Unterhautfettpolsters ab, nach übereinstimmenden Untersuchungen von *Batkin*, *Hille*, *Lasch*, *Kädling*, *Kornfeld*, *Neumann*, *Peiser*, *Tschutschukalo* u. a. Später steigen die Werte wieder merklich an. Beim *Jungen* prägt sich dieser Zuwachs gar nicht (*Neumann*, *Peiser*) oder nur schwach aus (*Hille*, *Kädling*, *Kornfeld*, *Tschutschukalo*). Beim *Mädchen* ist die Zunahme des formgebenden Fettes ungleich deutlicher. Während *Kuntze*, *Stratz*, *Bauer* u. a. diese Steigerung erst mit dem Beginn der Reifungsentwicklung feststellen, verlegen *Ploß-Bartels* den Beginn der vermehrten Fettablagerung schon vor den Eintritt der Pubescenz. Auch *Neumann* findet den Geschlechtsunterschied im Fettpolster schon recht deutlich mit 8—10 Jahren. Ebenso betont ihn *Neurath*. *Ogawara* hat ihn durch Messung an Leichen bestätigt.

Eingehende Erhebungen über die Fettpolsterdicke verschiedener Körpergegenden haben *Kornfeld* und *Schüller* mitgeteilt. Bei *Knaben* ergab sich in der Brust-, Bauch- und Rücken- haut nach einer deutlichen Abnahme der Durchschnittswerte im Kleinkind- und frühen Schulalter ein langsames Ansteigen in den späteren Schuljahren. Auch bei den *Mädchen* fand sich im Durchschnitt eine vorübergehende Abnahme des Fettpolsters. Sie war allerdings geringer und ausgesprochen feststellbar nur an der Haut des Rückens und der Brust. Das Fettpolster der Bauchhaut dagegen wies schon vom Kleinkindalter an eine ständige Zunahme seiner Dicke auf. Im späteren Schulalter zeigte sich beim weiblichen Geschlecht eine erhebliche Massenzunahme des Unterhautfettgewebes am Rücken, eine stärkere an der Brust und die stärkste an der Bauchhaut (vgl. Tab. 13).

Tabelle 13. Fettpolsterdicke während des Wachstums (in Millimeter)  
(nach *Kornfeld*).

Alter Jahre	Knaben				Mädchen			
	Wange	Rücken	Brust	Bauch	Wange	Rücken	Brust	Bauch
4—6	8,1	6,4	8,9	8,0	8,3	6,1	8,8	9,2
6—8	7,3	5,9	7,9	7,6	8,1	6,0	9,8	10,6
8—10	8,2	6,7	7,7	8,1	8,3	7,1	10,8	11,6
10—12	6,9	6,5	8,8	9,3	8,4	7,2	12,0	14,7
12—14	7,3	6,5	8,5	10,3	7,6	8,8	13,0	17,4

*Ogawara* bringt eine noch eingehendere Untersuchung bei, deren Werte sich auf Messungen der Fettdicke an Leichen stützt. Aus ihr gehen früh bestehende Geschlechtsunterschiede deutlich hervor. Im bisexuellen Kindesalter zeigt die Gegend des Jugulum einen Unterschied. An der Brust macht sich eine stärkere Entwicklung oberhalb der Warze bemerkbar. In der Lendengegend zeigt sich bei den Mädchen ein stärkerer Fettansatz, ebenso am Gesäß. Am Oberarm tritt eine stärkere Fülle des dorsalen Teiles hervor. Auch der Oberschenkel übertrifft an Fülle den des Knaben, es fehlt ihm jedoch noch die stärkere seitliche Ausladung der reifen Form. Ebenso verhält es sich beim Unterschenkel an der Wade und an dem oberen Teil der Außenseite.

Während der *Reifungszeit* werden die geschlechtlichen Unterschiede in der Entwicklung des formgebenden Unterhautfettgewebes noch deutlicher auffällig. Die Haut des Mädchens erhält nun noch eine stärkere Fettunterpolsterung. Beim Jungen bewirken die Massenzunahme der Muskulatur, das veränderte Wachstum der Haut und die fortschreitende Abnahme der durchschnittlichen Fettpolsterdicke die bezeichnende, *muskelbetonte Reliefbildung des männlichen*

*Aktes* (vgl. Abb. 1c). Die Körperoberfläche des Mädchens dagegen erfährt durch den starken Zuwachs und die Besonderheiten in der Verteilung des Unterhautfettgewebes eine zunehmende *Abrundung der Formen* (vgl. Abb. 2c). Die ohnehin zartere weibliche Muskulatur kommt vielfach überhaupt nicht dazu, unter dieser Bedeckung die Oberfläche durch ihre Vorsprünge zu modellieren (*Hofstätter*). Im Gegensatz zu den gestrafften, herben Formen des Jünglings bildet sich daher beim Mädchen ein *weiches Körperbild* aus (vgl. Abb. 2c). Die Massenzunahme des formgebenden Fettes verbreitet sich über den ganzen Körper hin. *Einzelne Körperteile* jedoch werden *besonders bevorzugt*. Dazu gehören die Schultern und die Brust, vor allem aber das Gesäß, die Unterbauchgegend, der Mons veneris, die Hüften und die Oberschenkel, an denen es zu einer stärkeren seitlichen Ausladung kommt (vgl. Abb. 10 und 14).

#### d) Das Eintreten der Menarche.

Unter Menarche wird das erste Erscheinen der regelmäßigen monatlichen Blutung verstanden. Ihr Auftreten ist sichtbarer Ausdruck für den Beginn eines stets wiederkehrenden Zyklus im Uterus und in der Tube. Dieser „uterine Zyklus“ wiederum vollzieht sich in Abhängigkeit von dem *Eierstockzyklus*. Beide geschehen gleichläufig.

Im Eierstock erfolgt, zum Unterschied zu der männlichen Keimdrüse, die Bildung der zur Reifung fähigen Eizelle und die damit verknüpfte Erzeugung von sprungbereiten Follikeln nicht unablässig. Dieser Vorgang zeigt vielmehr eine zeitliche Gliederung mit einer Wiederkehr nach Zwischenräumen von durchschnittlich vierwöchentlicher Dauer („*ovarieller Zyklus*“). Die *Ursache* für die periodische Tätigkeit der Eierstöcke ist zu einem Teil an sie selbst gebunden. Sie wird angeregt durch die Eier, die in regelmäßigen Abständen nacheinander reifen. Die Follikel und die Gelbkörper der Eier geben an das Blut *Hormone* ab, welche die Tätigkeit des Ovariums und des Uterus beeinflussen. Eine weitere Ursache für das periodische Heranreifen der Eier war bis vor kurzem unbekannt. Heute wissen wir, daß hierfür der Hypophysenvorderlappen mit seinen *gonadotropen Hormonen* verantwortlich zu machen ist.

Bisher sah man allgemein in dem Auftreten der Menarche einen sichtbaren und zuverlässigen Beweis für die *erreichte Fruchtbarkeit* des Mädchens. In jüngster Zeit sind aber gegen diese Annahme *starke Bedenken* geäußert worden.

*v. Mikulicz-Radecki* und *Kausch* haben in einer sehr bedeutsamen Arbeit zeigen können, daß beim jungen Mädchen die *Fertilität keineswegs immer mit dem Einsetzen der Regelblutung beginnt*. Vielmehr können etwa bis zum 19. Lebensjahr Blutungen regelmäßig oder unregelmäßig auftreten, ohne daß in den Eierstöcken ein Follikel wirklich heranreift und platzt, und ohne daß sich ein Corpus luteum ausbildet. Die beiden Forscher nehmen an, daß in solchen Fällen nur ein *Follikelzyklus* besteht. Hierbei reifen Follikel periodisch, aber anscheinend in verschiedenen langen Intervallen und gehen zugrunde. In der Uterusschleimhaut entsteht dabei die Poliferationsphase, aus der es beim Versiegen des Follikelhormons blutet (*v. Mikulicz-Radecki*). Dieser Follikelzyklus endet also mit der „non ovulating bleeding“ (*Corner*). In der gleichen Weise beobachtete auch *Stieve* „*Nichtovulationsblutungen*“ auf Grund von histologischen Untersuchungen der Ovarien von Frauen, die eines plötzlichen Todes gestorben waren.

## 2. Geschlechtsgetrennte Veränderungen beim Jungen.

### a) Hormonale Einflüsse der Keimdrüsen.

Die Keimdrüsen üben im endokrinen Geschehen der Reifungszeit einen besonderen Einfluß aus. Früher sah man in ihrer Einwirkung die führende Kraft dieser Vorgänge überhaupt. In dem von *Steinach* geprägten Worte „*Pubertätsdrüse*“, das nur den nach seiner Auffassung allein inkretorisch tätigen Anteil der Keimdrüsen bezeichnen sollte, gelangte diese Anschauung am eindrucksvollsten zum Ausdruck. Die neueren Untersuchungen haben aber gezeigt, daß zwischen *Keimdrüsen und Hypophyse hormonale Abhängigkeiten* bestehen. Die Keimdrüsen brauchen, damit ihre Entwicklung in Gang kommt, die hormonale Einwirkung der Prähypophyse. Sie wird wirksam auf dem Wege des *gonadotropen Hormons*, das sich in den basophilen Zellen der Prähypophyse bildet (*Zondek und Aschheim* 1927). Die Keimdrüsen sind also in gewissem Sinne nur ein „Erfolgsorgan“ (*Bauer*), eine Art „Relais“ (*Seitz*). Darunter verstehen wir Körperteile und Gewebe, die für die Wirkung bestimmter Hormone besonders ansprechbar sind und auf ihre Einflüsse mit eigenen Wachstums- und Entwicklungsvorgängen antworten.

Die bedeutsame Stellung der Keimdrüsen in der hormonalen Steuerung der Pubescenz ist seit langem aus den Folgen ihrer Entfernung bekannt. Es sei nur erinnert an die sichtbaren Ausfallserscheinungen, die sich nach einer präpuberalen Kastration einstellen: Verhinderte Fortentwicklung der Brüste, Pigmenteinbuße, Hemmung der Körper- und Gesichtsbehaarung (*Bucura*).

Die sekundären Geschlechtsmerkmale werden jedoch nicht durch die hormonale Tätigkeit der Keimdrüsen ursächlich hervorgerufen. Zu einem Teil bestehen sie ja schon vor dem Beginn der endokrinen Tätigkeit der Gonaden, so z. B. die Besonderheiten der Beckengestaltung, des Kehlkopfes usw. Sie sind vielmehr genotypisch ab ovo im männlichen oder weiblichen Sinn festgelegt (*Halban, Seitz*). Die Keimdrüsen fördern lediglich diese Anlagen in ihrer Ausbildung. Dies zeigt sich besonders deutlich während der Reifungszeit. Hier bringen sie von den *sichtbaren* Merkmalen zur Entwicklung vor allem *die terminale Behaarung, den Kehlkopf und die Stimme, die Besonderheiten der Haut, die Brustdrüsen*.

### b) Das Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane.

**Vorbemerkung.** Zu den Geschlechtsorganen zählen die *Keimdrüsen*, die *Ausführungswege* der Geschlechtszellen und die *Begattungsorgane*.

Obwohl das Geschlecht mit großer Wahrscheinlichkeit schon bei der Befruchtung bestimmt wird, sind die Genitalorgane bei männlichen und weiblichen *Embryonen* zunächst in völlig gleicher Gestalt angelegt. Erst im 2. Monat erfolgt eine Differenzierung nach der männlichen oder weiblichen Richtung. Auch die äußeren Geschlechtsteile durchlaufen zunächst ein indifferentes Stadium, in dem das künftige Geschlecht des Embryo noch nicht zu erkennen ist. Diese äußerlich sichtbaren Unterschiede zeigen sich zum erstenmal bei Embryonen von etwa 18 mm Länge (*Peter*).

Die Genitalien des *Kindes* unterscheiden sich in Größe und Bau beträchtlich von denen des Erwachsenen, da sie ihre spezifische Tätigkeit noch nicht ausüben. Sie bleiben vorläufig somit bloße Körperorgane, bis sie gebraucht werden.

Mit dem Beginn der *Reifungszeit* vollzieht sich dann eine ziemlich stürmische Umwandlung, die aus dem Zustand der Ruhe in das Stadium der Funktion übergeht.

Beim *männlichen Geschlecht* sind die sichtbaren Veränderungen der äußeren Genitalien gerade während der Pubescenz so auffällig, daß sie gesondert dargestellt werden müssen. Denn gerade für die Beurteilung des Entwicklungsstandes sind diese Umbildungsvorgänge von beachtlicher Bedeutung. Sie prägen sich aus vor allem im Bereich des männlichen Gliedes, am Hodensack und an den im Scrotum äußerlich erkennbaren Keimdrüsen.

α) **Penis.** *Entwicklungsgeschichtlich* entsteht das männliche Glied durch eine Umwachsung der beiden Geschlechtsfalten, die beim weiblichen Embryo die kleinen Labien bilden. Sie vereinigen sich zu dem Penis. Dabei gelangt die Öffnung des Sinus urogenitalis an die Spitze des Geschlechtsgliedes. Von der äußeren Oberfläche der Penisspitze wächst ein Epithelzylinder nach hinten. Diese solide „Glandarlamelle“ trennt von der Eichel die Vorhaut ab. Das Präputium ist also vorerst mit der Glans fest verklebt (*Peter*).

Beim *Neugeborenen* ist der Penis kurz, nach *Peter* mißt er etwa 2—2,5 cm. Diese Kürze erklärt sich daher, daß die *Wurzel des Gliedes in dem dicken und fettreichen Unterhautfettgewebe* oberhalb des Hodensacks verborgen ist. Er erscheint also nur kurz, *ebenso wie der Zustand der Genitalien bei der präpuberalen Fettsucht über deren Länge hinwegtäuscht*. Wegen dieser anatomischen Besonderheiten hängt das Glied nicht schlaff herab, sondern hält sich etwas nach vorn gerichtet. Die auffallend lange Vorhaut überragt die Eichel, mit der sie noch *stets verklebt* ist, beträchtlich. Es handelt sich bei diesem Zustand *jedoch nicht um das Bild einer Phimose*. Praeputium und Glans sind vielmehr, wie gesagt, durch ein einheitliches Epithelblatt verbunden. Die Haut ist dünn, die Schwellkörper sind noch klein. Nur das Corpus cavernosum urethrae ist schon verhältnismäßig stark entwickelt (*Peter*).

Während des *Kindesalters* erfahren diese Verhältnisse nur eine geringe Veränderung. Das Geschlechtsglied des Knaben ist klein und erhält sich in Form und Größe nahezu unverändert. Bemerkenswert bleibt, daß das *Ligamentum suspensorium* den Penis beim Kind wesentlich höher hebt als beim Erwachsenen (*Helmreich*). Dieser Umstand erklärt die eigen-

Tabelle 14. Dickenwachstum des Penis. Gemessen ist der Umfang der Mitte der Pars pendula (nach *Zwineff*).

Alter	Umfang in mm
Neugeborene . .	28
1 Jahr . .	32
2—5 Jahre . .	35
6—8 „ . .	40
9—13 „ . .	40
14—15 „ . .	75
16 „ . .	90

artige Lage des infantilen Gliedes (s. Abb. 15 a).  
Genauere Mitteilungen über das Längenwachstum des Penis sind bisher nicht veröffentlicht. Mcß-ergebnisse über das Dickenwachstum hat *Zwineff* mitgeteilt. Sie sind Tab. 14 wiedergegeben. Das kindliche Glied überragt in der Regel das Scrotum etwas und zeigt eine *konische Form*. Die Vorhaut erinnert noch immer an den Zustand beim Neugeborenen. Sie ist auffallend lang, rüsselförmig und überragt die Eichel weit (*E. Müller*).

Nach *Bókai* findet sich bei jedem Kind eine *Verwachsung des Praeputiums mit der Glans* in der ersten Lebenszeit. Bei normal breiter und langer Vorhaut beginnt die Verwachsung an der Vorderfläche des Penis und setzt sich ohne Unterbrechung nach hinten fort. Bei breitem und kurzem Praeputium beginnt sie erst an der Corona glandis und geht auf den Sulcus retroglandularis über. Die Verwachsung kann aber auch an der Spitze der Glans beginnen und vollständig sein. In diesen Fällen ist das Praeputium immer eng. Die Lösung der Verklebung findet, wie *Bókai* und *Kalasznikoff* gezeigt haben, zu sehr verschiedenen Lebenszeiten statt. Nach dem 2. Jahr, in einzelnen Fällen auch schon früher, beginnt die Glans freizuwerden. Verhältnismäßig häufig findet man jedoch noch bis zum 7. Jahr leichte Verwachsungen. Nach dem 10. Lebensjahr ist dieser Vorgang meist abgeschlossen.

Diese Wachstumsvorgänge, die während der Kindheit nur langsam ablaufen, erfahren mit dem Beginn der *Reifungszeit* einen mächtigen Antrieb. Aus den

Untersuchungen von *Zwinn* (Tab. 14) geht das sehr deutlich hervor. Die *Schwellkörper* verändern nun stark ihren Bau und ihr Fassungsvermögen. Sie wachsen bedeutend und erweitern damit ihr Kaliber. Für die äußere Form und die Größe des Penis sind die Schwellkörper bestimmend. Daher ist mit ihrem Wachstum auch eine bedeutende *Veränderung in der Form* des ganzen Gliedes verbunden (s. Abb. 15b und c). Die konische Gestalt des kindlichen Organs wandelt sich infolge des Längenzuwachses nun in die mehr dünn-zylindrische der Pubescenz (*Zeller*). Die Konsistenz des Gliedes nimmt an Festigkeit zu. Gleichzeitig spannt sich die Haut über dem Glied stärker. Außer einem Beginn der *Pigmentierung* beobachtet man schließlich eine *Aufblähung der Glans* und eine Zunahme in der *Smega-Absonderung* (*Rosenstern*). Die stärkere Ausbildung der Eichel hat zur Folge eine *Verkürzung der langen Vorhaut* des kindlichen Entwicklungszustandes. Der Penis wächst zu dieser Zeit in das Präputium hinein. Dabei tritt die Vorhaut nicht selten sogar bis zur Corona glandis zurück, worauf *Rosenstern* aufmerksam macht.

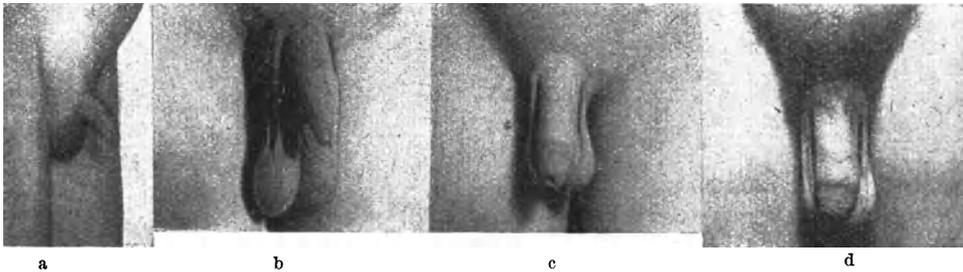


Abb. 15. Penis, Testes und Scrotum. a) K-Stufe: Kindliche Reifungsstufe des Penis. Kuppelform des Scrotums. b) P-Stufe: Beutelform des Scrotums. c) P-Stufe: Pubescente Form des Penis. d) R-Stufe: Reife Form des Penis. Sackform des Scrotums.

Am Abschluß dieser starken Wachstumsentwicklung erreicht das Organ seine Reife. Die pralle Spannung der Haut läßt nun nach. Häufig geht sie über in eine leichte Fältelung, die besonders im Bereich der Glans ausgebildet ist. Die Eichel selbst zeichnet sich meist deutlich mit der Corona glandis ab. Die Pigmentierung ist ausgesprochen vorhanden. Das Organ hat das *Stadium der Reife* und damit der *Funktion* erreicht (s. Abb. 15d).

♂) **Testes.** *Entwicklungsgeschichtlich* ist der Hoden ein Abkömmling des Mesoderms. Er bildet sich aus einer als Keimepithel bezeichneten Zellwucherung des Cöloms, die knapp medial zur Urnierenanlage sich befindet (*Peter*). Während der Fetalzeit macht der Hoden eine beträchtliche *Lageveränderung* durch. Zu Beginn des 3. Monats bildet sich von der Bauchhöhle aus eine Ausbuchtung in den Hodensack, der Processus vaginalis peritonei. An seinem blinden Ende setzt das in der Urogenitalfalte liegende Ligamentum genitoinguinale an, das damit zum Gubernaculum testis (*Hunteri*) wird. *Im 7. Fetalmonat beginnt das Herabsteigen des Hodens* durch den Leistenkanal in den Hodensack (*Peter*). Normalerweise sollen die Testes zu *Beginn des 8. Monats durch den äußeren Leistenring* getreten sein und sich am Ende des 8. bzw. am Anfang des 9. Monats auf dem Grund des Scrotums befinden. Der linke Hoden eilt meist dem rechten voraus. Das wird als die Folge einer Druckwirkung des gefüllten Colon sigmoideum aufgefaßt. Bekanntlich kann das Herabsteigen der Testikel unvollkommen oder gar nicht ablaufen. Es kommt dann zu der Ausbildung eines Kryptorchismus in seinen verschiedenen Formen.

Sofern das Kind ausgetragen ist, finden wir also beim *Neugeborenen* den Hoden in der Regel bereits im Scrotum. Der Descensus testicularum ist beendet. Die beiden Anteile des Organs, der Hoden im engeren Sinn (Testis) und der Nebenhoden (Epididymis) stehen zu

dieser Zeit noch in einem ganz anderen Massenverhältnis zueinander als beim Erwachsenen. Der Nebenhoden ist relativ viel größer als später (*Peter*). Das Organ ähnelt in seiner Form einem kleinen ovoiden Körperchen. Wie beim Erwachsenen sind die Hoden im Hodensack schräg gestellt, indem der obere Pol nach vorn gerichtet ist. Das Gewicht gibt *Gundobin* mit 0,2 g an. Der rechte Hoden soll schwerer sein als der linke, was sein späteres Herabsteigen in das Scrotum erklären würde (*Peter*). Bemerkenswert sind Beobachtungen von *Kyrle*, *Reiprich* u. a., die im Neugeborenenhoden deutliche *Rückbildungsveränderungen* fanden. Ähnlich wie die Ausbildung der Neugeborenenmakromastie (s. S. 1046) sind derartige Vorgänge aufzufassen als eine diaplacentare Wirkung der mütterlichen Geschlechtshormone, die ja in den letzten Schwangerschaftsmonaten den Körper des Fötus überfluten (Entwicklungsfälschung = „Synkainogenese“).

Im *Kindesalter* nimmt die Größe der Testikel während des 1. Lebensjahrzehnts nur wenig zu. Das haben Untersuchungen von *Wewendenski*, *Mita*, *Reich*, *Spangaro*, *Gundobin*, *Peter* u. a. in übereinstimmenden Ergebnissen gezeigt. Hinsichtlich der Gestalt fand *Peter* mehrfach neben der eihähnlichen Form eine bohnenähnliche, wie sie auch schon *Gundobin* erwähnt, bei welcher der hintere Rand konkav eingezogen ist. Infolge einer geringen Ausbildung des weicheren Drüsengewebes ist die Konsistenz bis etwa zum 11. Jahr fester als beim Erwachsenen (*Merkel*).

Mit dem Beginn der *Geschlechtsreifung* tritt eine außerordentliche *Massenzunahme der Testikel* ein. Das Organ schwillt schnell auf das Fünffache an (*Peter*, vgl. Tab. 15). Hatte der Hoden bis zum Einsetzen dieser sprunghaften Wachstumsvorgänge etwa die Größe einer Haselnuß, so erreicht er nun bald die Ausmaße einer Walnuß (s. Abb. 15a und 15b). Dabei ist bemerkenswert,

Tabelle 15. Wachstum des Hodens und Nebenhodens (*Peter*).

	Länge in mm	Breite in mm	Dicke in mm	Hodengewicht in g	Nebenhoden- gewicht in g
Neugeborener . . .	10,5	5	5,5	0,2	0,12
3 Monate . . .	17,3	5,6	7,6	0,5	0,19
1 Jahr . . .	14,5	6,8	8,1	0,71	0,2
2 Jahre . . .	15	9	8,3	—	—
1—5 „ . . .	16	7,1	9,5	0,86	0,2
5 „ . . .	15,7	9	8	—	—
6 „ . . .	18	9,75	7,5	—	—
8—10 „ . . .	16	7,5	10,8	0,81	0,24
9 „ . . .	16	10	9	—	—
11 „ . . .	20	10	10	1,25	0,4
12 „ . . .	21	9	11,5	1,5	0,42
14 „ . . .	21,5	12,6	12,5	1,5	0,52
15 „ . . .	31,5	17	20	6,8	1,0
19—45 „ . . .	45	30	24	18	2,0

daß beide Testes nicht den gleichen Zuwachs erfahren. Der *linke* Hoden *vergrößert* sich vielmehr *stärker* als der rechte und gewinnt allmählich das Übergewicht über seinen Partner, obschon er, wie oben erwähnt, anfangs der leichtere war. Bekannt ist auch der bevorzugte Sitz einer Variocoele an dem linken Hoden. Die normale Größe der geschlechtsreifen Testikel ist, worauf schon *Henle* und *Sappey* hingewiesen haben, in starkem Maß individuellen Schwankungen unterworfen. Das Wachstum der Testikel schreitet während der Reifungszeit überaus rasch voran, es hält aber in schwächerer Form noch an bis zum 25. Lebensjahr (*Helmreich*).

Der *Nebenhoden* macht einen ähnlichen Entwicklungsgang durch wie der Hoden. Auch er wächst während des ersten Lebensjahrzehntes nur gering (s.

Tab. 15). An der allgemeinen Massenzunahme der Genitalorgane während der Reifungszeit nimmt auch der Nebenhoden teil. Gegenüber dem Hoden bleibt er jedoch zurück (*Peter*).

Die puberale Umwandlung des Hodens aus dem Stadium der Ruhe in das der ex- und inkretorischen Funktion macht sich nach außenhin bemerkbar durch das Auftreten von *nächtlichen Samenergüssen*. Anamnestic Angaben über das erste Auftreten der Pollutionen bilden jedoch für die Annahme der eingetretenen sexuellen Reife und der Zeugungsfähigkeit keineswegs eine sichere Stütze. Das betonten *Moll, Rosenstern, Zeller*. Bereits in der Periode der *Prä-spermatogenese* können *Ejaculationen* auftreten, die aber *noch keine Spermatozoen* enthalten. Es handelt sich in diesen Fällen um die Sekrete von Düssen der Ausführungsgänge. Für den Knaben fehlt daher ein gleich zuverlässiges Anzeichen einer eingetretenen Geschlechtsreife, wie es die Menarche im Entwicklungsgang des Mädchens bildet.

Gegen diese Anschauung, die in dem Auftreten der Menarche einen sicheren Beweis für die erreichte Fruchtbarkeit sieht, sind in jüngster Zeit allerdings starke *Bedenken* geäußert worden (vgl. S. 1058).

Der *sichere Nachweis der sexuellen Reife* beim Jungen wird allein durch die *Diagnose von Spermatozoen* erbracht. *Baldwin* hat ein Verfahren angegeben für den mikroskopischen Nachweis freier Spermatozoen im Morgenurin. *Eigene Nachprüfungen* dieser Methode haben uns gezeigt, daß ein positives Ergebnis nur nach nächtlichen Ejaculationen erwartet werden kann. Da Pollutionen aber nicht in regelmäßigen Abständen auftreten, vermag nur die *lückenlose Serienuntersuchung* während eines längeren Zeitabschnittes die Voraussetzung zu geben für ein brauchbares Ergebnis. Das Verfahren nach *Baldwin* eignet sich darum nicht für die einmalige Reihenuntersuchung. Wir sind jedoch schon seit längerer Zeit dabei, derartige Serienuntersuchungen in größerem Umfang durchzuführen. Diese Methode allein gibt vorläufig die Möglichkeit für eine zuverlässige Ermittlung des zeitlichen Eintritts der Geschlechtsreife bei der männlichen Jugend und sichert auf diese Frage eine klare Antwort, die überzeugend bislang noch nicht gegeben ist.

**γ) Scrotum.** Das *Wachstum* des Scrotums verläuft gleich dem der Hoden (*Peter*). Diese Tatsache ist bedingt dadurch, daß dem Wachstum des Hodensackes übergeordnet ist die Entwicklung der Keimdrüsen. Ihre Größenausdehnung scheint gleichsam im Sinne eines „formativen Reizes“ auf die Scrotalhaut und ihre Ausbildung einzuwirken. Daher finden wir beim Fehlen der Hoden, etwa infolge Aplasie oder abnormer Lagerung, häufig eine deutliche Hemmung der Scrotalentwicklung. Ein Beispiel für diese Bildungshemmung bringt die Abb. 16. Diese Abhängigkeit veranlaßt uns, im Gegensatz zu *Zeller*, die Reifungsentwicklung von Hoden und Hodensack einander zuzuordnen.

*Entwicklungsgeschichtlich* bildet sich das Scrotum durch die Vereinigung der Geschlechtswülste, welche deshalb auch als Scrotalwülste bezeichnet werden. Beim weiblichen Geschlecht gehen aus ihnen die großen Schamlippen hervor. Durch die Raphe scroti wird die Verwachsungslinie der beiden Geschlechtswülste gekennzeichnet. Sie setzt sich als Raphe



Abb. 16. Einseitige Ausbildung des Scrotums bei linksseitigem Kryptorchismus.

perinei bis zum vorderen Rande des Anus fort. Das Septum scroti wird gebildet von dem Bindegewebe, das sich zwischen den beiden Scrotalwülsten befindet. Das Scrotum selbst wird erst im 7. bis 9. Monat durch das Eindringen des Processus vaginalis peritonei zu einem Sack umgestaltet (*Clara*).

Das Scrotum des *Neugeborenen* ist, worauf schon *Merkel* hinweist, von ansehnlichen Ausmaßen: 4—5 cm lang, 3,5 cm breit. Es bildet einen schlaffen, an der Wurzel noch nicht verschmälerten dunkelroten Sack mit runzeliger Haut, welcher spärlich mit Lanugohärchen besetzt ist. Die Raphe ist besonders auf der Vorderfläche sehr deutlich ausgeprägt, oft bildet sie eine vorspringende Leiste.

Das *kindliche Scrotum* gleicht in den ersten Lebensmonaten dem des Neugeborenen. Es ist schlaff, wenn auch in geringerem Maß als jenes, und hängt tief herab. Bald wird der Hodensack straffer. Er erhält nun eine kurze, runde oder unten breite Form. Vor dem 1. Lebensjahr ist noch kein Unterschied zwischen einem Fundus und einem Hals zu bemerken. Während des überwiegenden Teiles der weiteren *Kindheit* umgibt das Scrotum die Hoden in Gestalt dieser kleinen und straffen, nun nicht mehr herabhängenden Kuppel: *Kuppelform des Scrotums* (vgl. Abb. 15a). Sowohl die äußere Wand als auch das Septum des Hodensackes sind zu dieser Zeit verhältnismäßig dicker als beim Erwachsenen. Die Testikel haben meist noch nicht die Größe einer Haselnuß erreicht. Sie zeichnen sich im Hodensack gewöhnlich nur undeutlich ab. Diese kurze, breite Kuppelform behält das Scrotum über das 1. Jahrzehnt hin bis zum Beginn der Pubertätsentwicklung der Hoden. In Übereinstimmung mit anderen Beobachtern (*Rosenstern* u. a.) fanden wir das *Scrotum* meist noch so *klein*, daß es *von dem Penis an Länge übertroffen* wird oder ihm höchstens gleichkommt. *Zeller* dagegen beschreibt das umgekehrte Verhältnis als den Regelfall.

Die den *Beginn der Geschlechtsreifung* kennzeichnende Hodenvergrößerung bewirkt eine Veränderung in der äußeren Form des Scrotums: Die stärker werdenden Testikel ziehen es herab. Dadurch entstehen an der Wurzel Falten. Es kommt zur Ausbildung eines breiten Fundus und eines schmäleren Halses. Der Fundus läßt die nun etwa bis zur Walnußgröße gewachsenen Hoden deutlich erkennen. Die Haut des Scrotums verliert die straffe und derbe Festigkeit der kindlichen Entwicklungsstufe. An ihre Stelle tritt eine weichere, schlaffe Konsistenz. Häufig zeichnen sich die oberflächlich liegenden kleinen Hautgefäße sichtbar ab (vgl. Abb. 15b). Mit dieser Formwandlung wird die kindliche Kuppelform verdrängt von der *Beutelform der Pubescenz*. *Die Länge des Gliedes bleibt zu Beginn dieser Vorgänge zunächst hinter der des Scrotums zurück* (s. Abb. 15a). Im Gegensatz zu dem kindlichen Zustand also wird jetzt in der Regel der Penis vorübergehend vom Hodensack überragt.

Erst mit dem *Abschluß der Reifungsvorgänge* ändert sich dieses Längenverhältnis wieder. Pathologische Abweichungen, wie das Bestehen einer Hydro- oder Varicocele, können dem allerdings entgegenstehen. In der Norm aber sind bei erreichter *Reife* Penis und Scrotum in ihrer Länge mindestens gleich, häufig überragt das Glied sogar den Hodensack. Äußere Einflüsse, wie etwa die *Lufttemperatur* u. ä., sind jedoch nicht ohne Wirkung auf die Form des Scrotums. Während der Hodensack in der Pubescenz eine Faltenbildung vor allem an seiner Wurzel erkennen ließ, bildet sich nun als ein Kennzeichen der maturen Stufe eine stärkere Fältelung der Scrotalhaut im ganzen aus. Daneben setzt eine stärkere Pigmentierung und das Auftreten terminaler Haare ein. Durch diese Veränderungen erfährt die Form des Scrotums abermals eine Wandlung. Der Hals wird breiter und geht nun ohne deutliche Grenze in den Fundus über, der die stark gewachsenen Hoden enthält. Damit hat sich die pubescente Beutelform des Scrotums ungewandelt in die *mature Sackform* (s. Abb. 15d).

**5) Umgebung der äußeren Geschlechtsorgane.** Der Vollständigkeit wegen sei noch erwähnt, daß die Umgebung der äußeren Genitalien keinen bedeutenden Veränderungen unterworfen ist, abgesehen von dem allgemeinen Wachstum und dem Auftreten der geschlechtseigenen Behaarung (s. S. 1041). Der Mons pubis ist beim Knaben wenig fettreich (*Merkel*). Er wölbt sich während der Reifungszeit stärker vor.

### e) Die Entwicklung des Kehlkopfes und der Stimme.

Die gestaltliche Entwicklung des Kehlkopfes während des Reifungsalters ist ausgesprochen geschlechtsbedingt. Seine Wandlungen in Größe und Form, die sich in diesen Jahren vollziehen, sind sehr bedeutend. Beim Jungen finden sie eine ungleich stärkere und auffälligere Ausprägung als beim Mädchen. Die funktionelle Auswirkung dieser Wachstumsänderung ist der *Stimmwechsel*. Die Veränderungen von Kehlkopf und Stimme gelten daher in der Volksmeinung seit jeher als ein besonders auffälliges Merkmal der Reifungszeit.

Im frühen Kindesalter gehen Kehlkopf und Stimme bei beiden Geschlechtern weithin überein. Der Kehlkopf des *Neugeborenen* ist, wie *Merkel* angibt, im Verhältnis zum übrigen Körper ziemlich groß. Er hat rundliche Gestalt, die transversale Dimension überwiegt die sagittale. Das gesamte Organ steht um 3 Wirbelkörper höher als beim Erwachsenen. Im Kindesalter *senkt sich der Kehlkopf* allmählich (*Symington*). *Geschlechtsunterschiede* machen sich dann schon nach dem 3. Lebensjahr bemerkbar. Beim Mädchen erscheint der Kehlkopf jetzt relativ kürzer und kleiner als beim Knaben (*Gundobin*). Beim Jungen nimmt die Größe des sagittalen Durchmessers allmählich zu (*Neurath*).

Der Schildknorpel des Kehlkopfs (*Cartilago thyreoidea*) besteht aus einer Platte, die in der Mittellinie des Halses geknickt ist. Die rechte und linke Hälfte stehen von der Mitte aus nach den Seiten ab wie die Deckel eines halb aufgeschlagenen, stehenden Buches (*Braus*). Mit zunehmendem Alter wird der Winkel kleiner, den die beiden Schildknorpelhälften miteinander bilden. Beim Kind zeigen sie sich als eine sanfte, gleichmäßige Krümmung, die sich kaum aus der Vorderfläche des Halses hervorhebt (s. Abb. 17a). Allerdings ist schon im 7. Lebensjahr der Vereinigungswinkel der beiden Schildknorpelplatten spitzer als beim Mädchen (*Neurath*). Mit etwa 10 Jahren verliert dann das Organ seine für das Kindesalter zeichnende trichterförmige Gestalt.

Während der *Reifungszeit* erfolgt eine sprunghafte Änderung in den baulichen Verhältnissen des gesamten Organs. Beim Jungen nimmt sie ein bedeutend größeres Ausmaß an als beim Mädchen. Während beim weiblichen Geschlecht auch nach der Reifungszeit die Größe des Schildknorpelwinkels nicht weniger als  $120^\circ$  zu betragen pflegt, vermindert sie sich beim männlichen Jugendlichen in kurzer Zeit auf etwa  $90^\circ$ . Dies hat häufig zur Folge, daß der scharfe Übergang der Schildknorpelplatten durch eine deutliche Kante an der Außenseite markiert sein kann (s. Abb. 17b). Dabei ist die Verbindungsbrücke der beiden Platten unterhalb des Einschnittes des oberen Schildknorpelrandes ein wenig vorgewölbt, so daß sie mit einer Spitze (*Protuberantia laryngea*) nach vorn ragt. Zudem vermag sich der Kehlkopf, der im Ruhezustand der Wirbelsäule eng anliegt, bei seinem weiteren Wachstum wegen der benachbarten Halswirbelsäule nur nach vorn auszudehnen. Durch diese Vorgänge tritt das ganze Organ an der Vorderseite des Halses deutlich hervor. Dabei ragt besonders das obere Ende des Schildknorpels stärker heraus und bildet den sog. *Adamsapfel* (*Pomum Adami*) (s. Abb. 17c).

Neben der Verminderung des Schildknorpelwinkels macht die Größe des Kehlkopfes im ganzen zur Zeit der Geschlechtsreife beim Jungen eine rasche

Wandlung durch. Im 13. Lebensjahre beträgt die durchschnittliche Höhe der Schilddrüse an ihrem Vorderrand 12—13 mm, am Ende der Entwicklung 20 mm. Die Seitenplatten messen mit 13 Jahren eine horizontale Breite von etwa 25 mm, nach dem Abschluß der Veränderungen haben sie bis auf 35 mm zugenommen (*Barth*). Die übrigen Kehlkopfknorpel zeigen ein gleich gesteigertes Wachstum.

Beim *Mädchen* laufen die Entwicklungsvorgänge am Kehlkopf während der Reifungszeit weit ruhiger ab als beim Jungen. Er wächst hier, nach den Befunden *C. L. Merckels*, mehr in die Länge als in die Breite und in die Tiefe. *Peter*

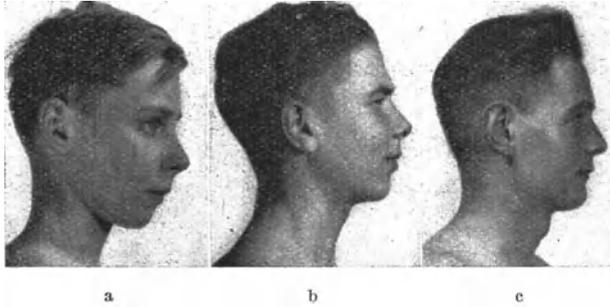


Abb. 17. Die sichtbare Entwicklung des Kehlkopfes. a) K-Stufe: Fehlende Prominenz des Kehlkopfes. b) P-Stufe: Beginnende Prominenz des Kehlkopfes. c) R-Stufe: Deutlich ausgebildete Prominenz des Kehlkopfes.

fand daher die Werte für diese Verhältnisse nur wenig verändert gegen die Werte beim Kleinkind. Während der normale männliche Kehlkopf eine vordere Höhe von 7 cm, eine größte Breite von 4 cm und am unteren Rand des Schilddrüsens eine Tiefe von 3 cm aufweist, sind die entsprechenden Zahlen beim Weibe:

4,8 cm — 3,5 cm — 2,4 cm (*Harms*). Ein Pomum Adami prägt sich wegen dieses abweichenden Wachstums beim Mädchen nicht aus. Einer äußeren Betrachtung erscheint der Kehlkopf beim weiblichen Geschlecht zwar höher, doch sein Bau zarter und breiter und nach vorn unten abgerundet. Während beim Jüngling das Profil des Organs mit seiner Vorderfläche sich mehr oder weniger deutlich am Halse zeigt, verdeckt beim Mädchen das stärkere Fettpolster die ohnehin grazilere Form in der Oberfläche des Halses.

Infolge der veränderten Stellung der Schilddrüsenscheidenplatten und der Vergrößerung des Gesamtorgans wachsen auch die Stimmbänder, besser *Stimm-*

*lippen*, und die *Stimmritze* stark. Während die Stimmbänder bis zum 12. bis 14. Jahre bei Jungen und Mädchen ziemlich die gleiche Ausdehnung zeigen, verlängern sie sich darauf beim weiblichen Geschlecht um das Doppelte, beim männlichen um das Dreifache (*Barth*, s. Tab. 16).

Die *funktionell-physikalische Auswirkung* dieses Längenzuwachses an den

Stimmbändern ergibt die bekannte Stimmveränderung während der Pubescenz. Infolge dieses *Stimmwechsels* wird die Klangfarbe dunkler. Der Stimmumfang verschiebt sich nach der Tiefe. Es ist während dieser Zeit für den Jungen oft unmöglich, einen bestimmten musikalischen Ton zu erzeugen; die Kopfstimme ist besonders erschwert. Zwischen tiefen Tönen macht sich infolge eines vorüber-

Tabelle 16.

Länge der Stimmlippen (nach *Barth*):

Alter Jahre	Länge in mm (männlich)	Länge in mm (weiblich)
2	8	8
6	10	10
10	13	12
14	13	12
20	24	16

gehenden Versagens des *M. vocalis* plötzlich und unabsichtlich ein hoher Ton bemerkbar: „Die Stimme schnappt über.“ In manchen Fällen zeigt sich auch eine leichtere oder schwerere Heiserkeit. Sie rührt daher, daß zu dieser Zeit alle Schleimhäute des Kehlkopfes, namentlich auch der Stimmbänder, auffallend gerötet und im Gewebe aufgelockert sind (*Merkel*).

Die Verdickung des Stimmbandes ist hauptsächlich bedingt durch eine Volumenzunahme der einzelnen Muskelfaser, die nach *Peter* in dieser Zeit das Anderthalbfache beträgt.

Der Zeitraum, während dessen diese Wachstumsvorgänge am Kehlkopf sich vollziehen, wird verschieden angegeben.

*Huschka* stellt fest, daß die Stimmritze in einem Jahr auf das Doppelte wächst. *F. Merkel* dagegen dehnt die Reifung bis zu 2 Jahren aus. *L. C. Merkel* nimmt dafür das 14. bis 15. Jahr in Anspruch, für den Stimmwechsel selbst  $\frac{1}{2}$ —3 Jahre. *Barth* beschränkt die Zeit der Mutation auf 3—6—12 Monate. Nach unseren eigenen Untersuchungen tritt der Stimmbruch gegenwärtig im Durchschnitt zwischen 13,6 und 15,5 Jahren ein.

Nach dem Abklingen der typischen Merkmale des Stimmbandes festigt sich die männliche Stimme. Sie liegt um fast eine Oktave tiefer als die weibliche. Hinsichtlich der Klangfarbe überwiegt beim männlichen Geschlecht das Brustregister, beim weiblichen aber das Kopfreister. Der individuelle Stimmumfang erweitert sich im Laufe der Kindheits- und Reifungsentwicklung auf  $1\frac{1}{2}$ —2 Oktaven.

Der weibliche Kehlkopf ist, wie gesagt, dem kindlichen Zustand viel ähnlicher als der männliche. Er bleibt entwicklungsmäßig auf einer früheren Stufe stehen. Daß er aber mit dem kindlichen Organ nicht völlig übereinstimmt, erhellt schon aus der Tatsache, daß auch die weibliche Stimme während der Reifung etwas tiefer wird, wenn dieser Vorgang sich auch langsamer und darum weniger auffällig vollzieht. Nach *Langer* erfolgt das Wachstum des ganzen Organs beim Mann im Verhältnis 10 : 5, bei der Frau im Verhältnis 7 : 5.

Nach den Untersuchungsergebnissen von *Scheidt* wird, wie aus der Abb. 18 hervorgeht, eine äußerlich erkennbare Prominenz des Kehlkopfes bei einer mit dem Lebensalter ständig zunehmenden Zahl von Jugendlichen gefunden. Mit dem 18. Jahr ist der Stimmwechsel bei allen ausgebildet. Seine Abhängigkeit vom Wachstum der Kehlkopfknorpel kommt in einer Ähnlichkeit der entsprechenden Kurven deutlich zum Ausdruck. Immerhin muß, wie oben schon angedeutet, berücksichtigt werden, daß nicht selten im Einzelfall eine Mutation der Stimme beobachtet werden kann ohne erkennbare Prominenz des Kehlkopfes. Auch *Zeller* weist darauf hin, daß sich konstitutionelle Momente hier insofern bemerkbar machen, als gewisse körperbauliche Endformen einen großen, stark prominenten Schildknorpel besitzen, andere dagegen eine Kehlkopfbildung zeigen, die eine stärkere Größe und Prominenz des ganzen Organs vermissen lassen.

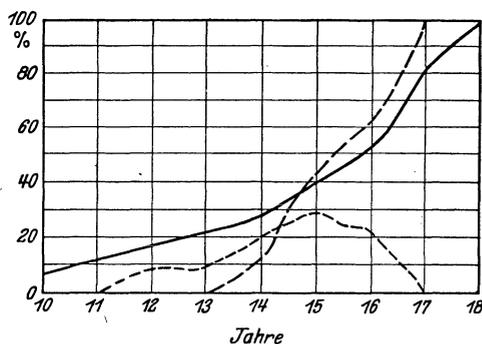


Abb. 18. Verteilung der im Umschlag begriffenen und der mutierten Stimme auf die einzelnen Altersstufen (*Scheidt*). — Nachweisbare Prominenz des Pomum Adami. - - - Mutierende Stimmen. - · - · Männerstimmen.

## D. Reihenfolge und Zeitgrenzen im Auftreten der sichtbaren Reifungsvorgänge.

### 1. Reihenfolge der Reifungsvorgänge.

Die Pubescenz stellt nicht ein reines Nacheinander, sondern eher ein Neben- und Ineinander zahlreicher Reifungsvorgänge dar. Eine Ordnung dieser Reifungszeichen nach der Reihenfolge ihres zeitlichen Erscheinens kann also immer nur den ersten Beginn des Auftretens meinen. Individuelle Verschiedenheiten finden sich in der Reihenfolge der einzelnen Merkmale der Pubescenz in großem Ausmaß. Dennoch lassen sich innerhalb gewisser Grenzen Gesetzmäßigkeiten beobachten.

Das Schrifttum enthält allerdings nur wenige Mitteilungen über solche Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich der Reihenfolge im Auftreten der Reifungsanzeichen.

#### a) Beim Jungen.

Die bisherigen Untersuchungen stimmen im wesentlichen darin überein, daß der Beginn der Pubescenz seinen sichtbaren Niederschlag findet in einer Steigerung des Längenwachstums. Für die geschlechtliche Entwicklung wird allgemein angenommen, daß die Reifungsvorgänge fast stets mit einer Vergrößerung zunächst der Hoden und des Scrotums, dann des Penis einsetzen (Thomas, Rosenstern, Helmreich, Zeller, Schmidt-Voigt). Die Pubesbehaarung folgt als erste Terminalbehaarung in einem etwa halbjährigen Abstand (Rosenstern, Helmreich, Zeller, Schmidt-Voigt). Die Axillarbehaarung tritt noch später auf (Helmreich, Rosenstern).



Abb. 19. Pubesbehaarung bei kindlichem Genitale.

Eine *Ausnahme von dieser Regel* fanden wir sehr selten und dann nur bei einem Verlauf der Pubescenz, der auch sonst Zeichen einer Störung aufwies.

Eine derartige *Abweichung* von der Norm gibt die Abb. 19 wieder. Bei dem 16,4 Jahre alten Jugendlichen fanden wir ein abnorm langes Verweilen in der kindlichen Entwicklungsstufe. Auch das Genitale ist noch nicht in die Reifungsentwicklung eingetreten. Trotzdem hat sich bereits eine stärkere Pubesbehaarung ausgebildet.

In diesem Zeitvorrang der Hodenentwicklung sehen wir eine Bestätigung für die beherrschende Rolle, die den Keimdrüsen in der Ausbildung der primären und der sekundären Geschlechtsmerkmale zukommt.

Auch das Wachstum des *Penis* erfolgt, wie erwähnt, in der Regel erst nach bereits eingetretener Hodenvergrößerung (Rosenstern, Schmidt-Voigt).

In der Ausbildung der *übrigen Terminalbehaarung* zeigt sich dann eine ziemlich allgemein festgestellte Reihenfolge, die für den Einzelfall allerdings keine strenge Gesetzmäßigkeit darstellt. Becker gibt diese Reihenfolge im Auftreten der Sexualbehaarung an: Mons pubis-Scrotum-Damm-Achsel-Bart. Scheidt, dem wir eine sehr eingehende Untersuchung dieser Frage verdanken, fand für die Entwicklung der Reifungsbehaarung beim männlichen Geschlecht den folgenden Ablauf:

1. Untere Extremität (Streckseite des Unterschenkels), 2. Regio pubica, 3. Obere Extremität (Streckseite des Unterarms), 4. Wange und Oberlippe, 5. Achselhöhle, 6. Brust (über der Mitte des Brustbeines und in der Umgebung der Mamille), 7. Bauch (Umgebung des Nabels und entlang der Linea alba).

Der *Gesamtablauf* der Reifungsvorgänge erfolgt dann nach *Zeller* in der folgenden Reihenfolge, die sich durchweg mit unseren Erfahrungen deckt.

Tabelle 17. Reihenfolge im Auftreten der sichtbaren Reifungszeichen, geordnet nach der Größe des prozentualen Anteils der pubeszenten und der reifen Stufen für die Altersgruppe 13;00 bis 13;11 Jahren.

a) <i>Zeller</i>	b) <i>Schmidt-Voigt</i>
1. Penis und Scrotum . . . . . (74%)	1a. Scrotum und Testes . . . . . (69%)
2. Pubesbehaarung . . . . . (62%)	1b. Penis . . . . . (67%)
3. Stimmentwicklung . . . . . (56%)	2. Pubesbehaarung . . . . . (60%)
4. Virilität . . . . . (46%)	3. Stimme . . . . . (53%)
5. Mamille . . . . . (62%)	4. Virilität . . . . . (47,5%)
6. Axillarbehaarung . . . . . (33%)	5. Mamille . . . . . (40,5%)
7. Bartbehaarung . . . . . (19%)	6. Axillarbehaarung . . . . . (31%)
	7. Bartbehaarung . . . . . (27%)

#### b) Beim Mädchen.

Die Zahl der Reifungsanzeichen ist beim weiblichen Geschlecht geringer als beim männlichen. Die Bestimmung der *Reihenfolge ihres Auftretens* ist daher weit einfacher. Nach *Stratz, Godin, Priesel* und *Wagner* u. a. geschieht das zeitliche Eintreten der sichtbaren Reifungszeichen in der folgenden Weise:

1. Breiterwerden des Beckens, das an der Rundung der Hüften zu erkennen ist, 2. Sprossen der Brüste, 3. Auftreten der Körperhaare am Schamberg, 4. Ausbildung der Behaarung in den Achselhöhlen, meist erst nach bereits dichter Schambehaarung.

*Wetzel* beschreibt die Reihenfolge im Auftreten der weiblichen Körperveränderungen während der Pubescenz folgendermaßen: Zuerst tritt die halbkugelige Hervorwölbung der Brustwarzengegend auf (Stufe der Areolamma). Nun reiht sich an das Hervorsprossen der Genitalhaare, worauf die Wölbung der ganzen Brüste erfolgt (Stufe der Mamma areolata und der Mamma papillata). In manchen Fällen setzt die Pubesbehaarung erst ein, wenn die Brustentwicklung schon fast die reife Stufe erreicht hat (vgl. Abb. 20).

Sodann breiten sich die Genitalhaare aus. Jetzt tritt auch die erste Menstruation auf. Zuletzt erscheinen die Haare der Achselhöhle. Die eigentliche Längenzunahme des Körpers geht der Ausbildung der Brust voraus, während die Gewichtszunahme erst mit der Ausbildung der Brust eintritt und noch für längere Zeit anhält.

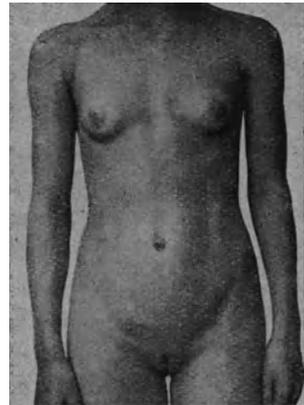


Abb. 20. Fortgeschrittene Entwicklung der Brüste (Mamma papillata) als erstes und bisher einziges Reifungszeichen (12;03 Jahre).

*Rosenstern* kommt zu folgender Aufstellung im zeitlichen Ablauf der Reifungserscheinungen beim weiblichen Geschlecht:

1. Beginnende Entwicklung der Brüste. 2. Umschlag der Vaginalflora und Vaginalreaktion. 3. Schamhaare. 4. Achselhaare. 5. Menarche.

Ordnen wir die Reifungsanzeichen in den Untersuchungsergebnissen *Zellers* wieder nach der Größe des prozentualen Anteils der pubeszenten und der reifen Stufe für die Altersgruppe von 12;00 bis 12;11 Jahren, so finden wir danach die folgende Aufstellung:

1. Mamma (94%). 2. Rundung der Hüften (64%). 3. Pubesbehaarung (56%). 4. Axillarbehaarung (53%). 5. Menarche (19%).

Übereinstimmend sehen alle Beobachter die Axillarbehaarung als den Reifungsvorgang an, der zuletzt auftritt. Nur *Priesel* und *Wagner* haben, wie schon erwähnt, ganz vereinzelt ein *früheres Auftreten der Achselhöhlenhaare* beobachtet. In einigen Fällen bilden sie sogar das erste Zeichen unter den sekundären Geschlechtsmerkmalen überhaupt. Man erklärt diese Erscheinung aus einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf das Sexualhormon. Denn jede Hormoneinwirkung ist nach *Bauer* stets abhängig von der Ansprechbarkeit, der Reaktivität, des Erfolgsorgans.

Das Erscheinen der *ersten Menstruation* hat keinen festen Reihenwert in der Abfolge der Reifungsanzeichen. Man kann Mädchen finden, bei denen trotz voller Ausbildung der übrigen Geschlechtsmerkmale die Menarche noch nicht stattgefunden hat. Und im Gegensatz hierzu beobachtet man regelmäßige Monatsblutungen in Fällen, in denen die Entwicklung der sonstigen körperlichen Reifungsmerkmale erst einsetzt. Daß die erste Menstrualblutung sogar bei noch vollständig kindlicher Brust und Genitalgegend auftreten kann, wurde vereinzelt berichtet (*Reitzenstein* u. a.). Neuerdings wird die Richtigkeit derartiger Beobachtungen allerdings wieder bestritten (*Priesel* und *Wagner*).

In der Regel dürfte es sich bei derartigen scheinbaren Menstruationsblutungen um „*Nichtovulationsblutungen*“ handeln (vgl. S. 1058). Die immer wieder einmal im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen einer Schwängerung von vollkommen unentwickelten Mädchen sind nach *Priesel* und *Wagner* mit großem Vorbehalt zu beurteilen. Dagegen ist eine Konzeption bei einem zwar noch nicht menstruierten, aber in der Entwicklung der sonstigen Reifungszeichen weit vorgeschrittenen Mädchen durchaus möglich. Nach *Rosenstern*, *Weißenberg*, *Priesel* und *Wagner* u. a. erfolgt die erste Menstruation erst zu einer Zeit, zu der die Brustentwicklung weit vorgeschritten und auch die Genitalbehaarung deutlich geworden ist. Achselhaare können jedoch noch fehlen. *Rosenstern* allerdings fand in der Regel auch schon eine Behaarung der Axilla.

## 2. Die Zeitgrenzen der Reifungszeiten (mit Übersichtstafel).

Eine wichtige Aufgabe der jugendärztlichen Arbeit ist die Diagnostik des Entwicklungsstandes des einzelnen Jugendlichen und die Beurteilung, ob der gefundene Standort im Bereich der Norm liegt. Die Voraussetzung für die Abgabe eines derartigen Urteils stellt dar die Vergleichsmöglichkeit des Einzelbefundes mit Durchschnittsergebnissen, die an einem großen Untersuchungsgut

ermittelt worden sind. Zahlreiche Angaben finden sich daher über den Zeitpunkt des durchschnittlichen Auftretens einzelner Reifungsanzeichen.

Nach *Stratz, Godin* u. a. beginnt *beim Mädchen* die Beckenverbreiterung und die Rundung der Hüften etwa bereits im 8. bis 9. Lebensjahr. Das Sprossen der Brüste setzt ein mit 11 Jahren, nach *Weißenberg* bereits im 10. Jahr. *Priesel* und *Wagner* verlegen den Beginn der Hüftausbildung in das 7. bis 8. Jahr. Die Rundung des übrigen Körpers nimmt ihren Anfang im 9. Jahr, zu einer Zeit, in der die Periode der zweiten Fülle anhebt. Die Entwicklung der Brüste beginnt im 11. Jahr. Nach *Wetzel* macht sich das Wachstum des Beckens zwischen 11 und 13 Jahren stärker bemerkbar.

Nach *Krönig* erfolgte 1915 die *erste Menstruation* in unserer Zone durchschnittlich mit dem 15. Lebensjahr. *Klotz* setzte 1920 die Menarche mit 14 bis 15 Jahren an. *K. Howe* berechnet in neuester Zeit das mittlere Alter der ersten Periode mit 13;48 Jahren. *Koch* setzt das heutige Menarchenalter für den Durchschnitt sogar mit 13;00 Jahren an.

Für das *männliche Geschlecht* finden wir ebenfalls zahlreiche Zeitangaben, die einen Anhalt darstellen sollen für den durchschnittlichen Beginn einzelner Reifungsmerkmale. Ich lasse hier einige dieser Mitteilungen in einer Übersicht folgen (vgl. Tab. 18).

Tabelle 18. Übersicht über die Beschleunigung im Auftreten einiger Reifungszeichen beim Jungen (*Schmidt-Voigt*).

1. Penis:	3. Pubesbehaarung:
<i>Gundobin</i> (1912) . . . . 14—16 Jahre	<i>Moll</i> (1909) . . . . 15 Jahre
<i>Kleinschmidt</i> (1920) . . . 14—18 „	<i>Crampton</i> (1914) . . . 14;6 „
<i>Falta</i> (1932) . . . . . 14 „	<i>Scheidt</i> (1923) . . . . 14—15 „
<i>Schmidt-Voigt</i> (1939) . . . 12;06—14;11	<i>Falta</i> (1932) . . . . . 14 „
2. Scrotum und Testes:	<i>Thomas</i> (1932) . . . . . 14 „
<i>Gundobin</i> (1912) . . . . 14—15 Jahre	<i>Helmreich</i> (1933) . . . 14 „
<i>Kleinschmidt</i> (1920) . . . 14—18 „	<i>Becker</i> (1938) . . . . 12—15 „
<i>Reich</i> (1924) . . . . . 15—16 „	<i>Schmidt-Voigt</i> . . . . 13;00—14;11
<i>Rosenstern</i> (1930) . . . . 15 „	4. Stimme:
<i>Falta</i> (1932) . . . . . 14 „	<i>Stratz</i> (1903) . . . . . 16 Jahre
<i>Wetzel-Peter</i> (1938) . . . . 13 „	<i>Barth</i> (1911) . . . . . 15 „
<i>Schmidt-Voigt</i> . . . . . 12;06—14;11	<i>Scheidt</i> (1923) . . . . 15 „
	<i>Thomas</i> (1932) . . . . . 14 „
	<i>Schmidt-Voigt</i> . . . . 13;06—15;05

Mit Bedacht habe ich nur einen *Ausschnitt* gebracht aus der Fülle dieser zeitlichen Angaben. Sie zeigen schon bei normalen Kindern einmal eine nicht unerhebliche Schwankungsbreite des gleichen Merkmals. Zum anderen läßt gerade die am Schluß wiedergegebene Übersicht deutlich erkennen, daß in den eben vergangenen Jahrzehnten eine *Vorverlegung im zeitlichen Eintreten der Reifungsentwicklung* stattgefunden hat.

Diese Erscheinung einer *Beschleunigung in der Entwicklung* beschränkt sich jedoch nicht etwa nur auf die geschlechtlichen Reifungsvorgänge. Eine Fülle von eingehenden Untersuchungen, die vor allem auf Anregung von *de Rudder* und *Bennholdt-Thomsen* vorgenommen worden sind, haben übereinstimmend den Nachweis führen können, daß die gesamte Entwicklung bei unserer heutigen

Jugend einen früheren Beginn zeigt, einen schnelleren Ablauf und ein gesteigertes Endergebnis. Es würde den Rahmen dieser Abhandlung sprengen, wollten wir auf Einzelheiten dieser überaus fesselnden und bedeutsamen Erscheinung eingehen. Wir verweisen daher auf die zusammenfassende Darstellung dieser „Acceleration“ in der Entwicklung der Jugend, die *Bennholdt-Thomsen* im 62. Band dieser Reihe „Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde“ gegeben hat, sowie weiterhin auf die Arbeiten von *Koch, de Rudder, Schlesinger, Fürst, Risel, Geißler, Prinzing, Backhaus, Bauer, Prigge, Franz, Sattler, Schmidt-Voigt, Kemmerling, Kreilmayer, Mirow* u. a.

Genauere Angaben über den zeitlichen Beginn im Auftreten einzelner Reifungsvorgänge haben für uns daher nur Wert, wenn sie aus *Beobachtungen unserer Tage* stammen und wenn sie die Tatsache des beschleunigten Entwicklungsablaufes berücksichtigen. Bestimmungen aus *früheren Jahrzehnten* haben heute nur mehr *historische Bedeutung*.

Unter dem Eindruck der Acceleration wird die Schaffung eines *neuen Tabellengutes* notwendig, das dem gegenwärtigen Stand unserer Jugend entspricht (*Bennholdt-Thomsen*). Für die Reifungsvorgänge bei der *weiblichen Jugend* besitzen wir bis jetzt noch keine derartige Normtabellen, welche die veränderten Verhältnisse der Gegenwart gültig spiegeln. Als Beitrag zur Gewinnung eines derartigen Tabellengutes haben wir 1939 eine *Übersicht* gegeben *über die zeitlichen Grenzen*, innerhalb deren nach eigenen Untersuchungen die Reifungsentwicklung der männlichen Jugend einer Großstadt verläuft (vgl. Tab. 19).

Tabelle 19. Übersichtstafel für die normalen Zeitgrenzen der Reifungsentwicklung männlicher Großstadtjugend (*Schmidt-Voigt*).

	Penis	Testes u. Scrotum	Mamille	Pubes-behaarung	Axillar-behaarung	Bart-behaarung	Stimme	V.
Frühe Pubertätsentwicklung, im Alter ab . . .	11;00 bis 12;05	11;00 bis 12;05	11;06 bis 13;11	11;00 bis 12;11	12;00 bis 13;11	11;06 bis 14;11	12;00 bis 13;05	11 1
Rechtzeitige Pubertätsentwicklung, im Alter von .	12;06 bis 14;11	12;06 bis 14;11	14;00 bis 15;05	13;00 bis 14;11	14;00 bis 16;05	15;00 bis 16;05	13;06 bis 15;05	13 1
Späte Pubertätsentwicklung, bis zum Alter von	15;00 bis 16;11	15;00 bis 16;11	15;06 bis 18;05	15;00 bis 17;11	16;00 bis 19;11	16;00 bis 17;11	15;06 bis 17;05	17 1

Im zeitlichen Ablauf der Entwicklung mit ihrer starken Variationsbreite können wir eine *frühe*, eine *regelrechte* und eine *späte* Form gegeneinander abgrenzen. Alle 3 Typen liegen innerhalb der Grenzpunkte des normalen Pendelausschlages. Dabei sind in der Gruppe der regelrechten Entwicklungsform die Sollnormen des Durchschnittes enthalten. Unter- und oberhalb dieser Spanne besteht jedoch noch eine beträchtliche Streuung, und der größte Teil dieser „in mehr oder weniger großem Abstand vom Meilenstein des geraden Weges liegenden Werte“ ist dennoch in den Normbereich einzuschließen (*Bennholdt-Thomsen*):

Wir stellen daher in unserer Übersichtstafel für die Grenzen der normalen Reifungsentwicklung die folgenden *Gruppen* auf:

1. Frühe Reifungsentwicklung im Alter von x Jahren ab,
2. Regelrechte Reifungsentwicklung im Alter von x Jahren ab,
3. Späte Reifungsentwicklung bis zum Alter von x Jahren.

## II. Die entwicklungsdiagnostische Wertung und Beurteilung der sichtbaren Reifungsveränderungen.

### 1. Allgemeines zur Entwicklungsdiagnose.

Von *Galilei* stammt die Mahnung, alle Zustände und Vorgänge in der Natur, wenn sie meßbar sind, zu messen und, wenn sie wägbare sind, zu wägen. Diese Einführung eines uneingeschränkten *Maßsystems* als eines verbindlichen Verfahrens für die naturwissenschaftliche Forschung hat unsere Einsichten auch in die inneren Zusammenhänge des biologischen Geschehens ungemein gefördert. Bei der Erforschung der körperlichen Veränderungen des reifenden Menschen ist die Anwendung absoluter Wertmaße aber nur in engem Umfang möglich. Gewiß bedienen wir uns seit langem des Zentimeter-Kilogramm-Systems beim Verfolgen des Längenwachstums und der Massenentwicklung.

Für die Beurteilung der geschlechtlichen Körperentwicklung in ihrer geschlechtsgemeinsamen oder geschlechtsgetrennten Ausbildung bestimmter Reifungsanzeichen jedoch ist dieser Weg bisher nicht gangbar. Eine rechnerische Erfassung und mathematisch genaue Festlegung des jeweiligen Entwicklungsstandes und seiner Wandlungen bleibt uns hier versagt. Vielleicht erschließt uns auch noch auf diesem, so überaus bedeutsamen Gebiet die Erforschung der hormonalen Zusammenhänge der Reifungsvorgänge neue Wege oder Möglichkeiten. Von dem Ausbau quantitativer Bestimmungsverfahren für die einzelnen Hormonspiegel ist für eine Erfüllung dieser *hormondiagnostischen Zukunftshoffnungen* wohl am meisten zu erwarten. Ansätze hierfür sind bereits vorhanden.

Es sei nur erinnert an die Untersuchungen von *Bühler*, *Neumann* und *Peter*, *Soeken*, *Freed*, die mit ihren quantitativen Hormonspiegelbestimmungen im Urin für das Kindesalter Vorarbeiten nach dieser Richtung hin darstellen. Im Blut vermögen wir allerdings noch immer kein einziges Hormon quantitativ zuverlässig zu bestimmen. *Marx* weist deshalb darauf hin, daß es fraglich geworden ist, ob wir auf diesem Wege überhaupt weiterkommen können. Zunächst müssen wir eine tiefere Einsicht haben in die Verhältnisse der Hormonbildung und des Hormonverbrauchs.

Den Mangel eines genauen Bestimmungsverfahrens für den Entwicklungsstand eines Jugendlichen und für dessen Veränderung hat man schon seit längerem als beengend empfunden. Das zeigen Vorschläge, die auf eine *stufenweise Einteilung des Entwicklungsablaufs* einzelner Reifungsmerkmale abzielen. Diese Verfahren versuchten im Fluß des Werdens feste Haltepunkte zu schaffen, welche die Orientierung und das Vergleichen ermöglichten. Hierzu sei von vornherein bemerkt, daß jeder Versuch einer stufenmäßigen Aufteilung des fließenden Entwicklungsablaufes bis zu einem gewissen Grad *schematisieren* muß. Eine derartige Zwangsordnung zerschneidet aber dazu organische Verbindungen und Zusammenhänge und stört das Ganzheitsbild.

Der Vorschlag für eine abgestufte Aufteilung im Ablauf eines einzelnen Reifungszeichens findet sich wiederholt im Schrifttum. Schon *Crampton* unterscheidet in der Ausbildung des Schamhaares eine Präpubescenzstufe, eine Pubescenzstufe und eine Stufe der Postpubescenz. In der Folgezeit sind neue Angaben gemacht worden über die Entwicklung einzelner Reifungszeichen und über ihre Aufgliederung vor allem von *Scheidt*, *Berliner*, *Martin*, *Neurath*, *Stratz*, *Priesel* und *Wagner*, *Rosenstern*, *Helmreich* u. a. *Stratz* hat die bekannte Stufenaufteilung der Brustentwicklung eingeführt. *Scheidt* verdanken wir eine schärfere Kennzeichnung der einzelnen Stufen in der Entwicklung des Terminalhaares. Alle diese Vorschläge und Ver-

fahren beschränken sich auf eines oder auf wenige einzelne sichtbare Reifungsabläufe. Ein brauchbares Verfahren zur Bestimmung des Entwicklungsstandes muß aber *möglichst alle faßbaren Veränderungen* der Pubescenzzeit berücksichtigen und auswerten.

## 2. Die Methode der Entwicklungsdiagnostik nach Zeller.

Zeller hat als erster mit seiner Methode einer „Entwicklungsdiagnose im Jugendalter“ ein Verfahren gebracht, das die eben berührte Forderung weitgehend erfüllt. Zum erstenmal finden wir hier eine *Zusammenstellung nahezu aller somatoskopisch erfaßbaren Reifungszeichen*. Daneben wird eine festabgegrenzte Aufstufung der äußeren Körperveränderungen gegeben. Schließlich erhalten wir eine sorgfältige Beschreibung der einzelnen Entwicklungsstufen. Eine eingehende Schilderung dieser wertvollen Methode führt hier zu weit. Wir verweisen daher auf die ausführliche Darstellung Zellers in seiner Monographie „Entwicklungsdiagnose im Jugendalter“. Die Zellersche Methode gibt dem untersuchenden Arzt die Möglichkeit, für einen umgrenzten Lebensabschnitt den Entwicklungsstand des Jugendlichen und seinen Abstand von der Reife hinreichend genau festzulegen. Zeller selbst hat in der Anwendung seines Verfahrens wichtige Beiträge geliefert für die Vertiefung unserer Einsicht in die Vorgänge der Reifungsentwicklung.

Auch wir haben in einer großen Zahl *eigener Untersuchungen* seit Jahren die Entwicklungsdiagnostik Zellers angewandt. Das Ergebnis war durchaus befriedigend. Doch scheint es uns auf Grund der gemachten Erfahrungen zweckmäßig, an einzelnen Stellen Änderungen und Ergänzungen vorzunehmen.

So fehlte bisher eine *zusammenfassende Darstellung* jener *anatomisch-physiologischen Veränderungen*, welche die Ausbildung der einzelnen Reifungsmerkmale bestimmen. Wir haben uns bemüht, diese Lücke zu schließen mit dem ersten Teil dieser Abhandlung.

Angedeutet wurde schon, daß die Beurteilung eines Entwicklungsstandes darauf abzielen muß, *möglichst alle sichtbaren Reifungszeichen* zu erfassen und sie in einer stufenmäßigen Wertung zu verzeichnen. Zeller hat die hierzu gemachten früheren Versuche beträchtlich erweitert. Die ersten Verfahren beschränkten sich im wesentlichen auf eine Abschätzung des Standes der Reifungsbehaarung oder der Stimme. Zeller hat zahlreiche neue Anzeichen hinzugefügt. So für den Knaben die Mamille, die Geschlechtsorgane, den Kehlkopf, die Virilität. Für das Mädchen die Mamma und die Rundung der Hüften. In der Tab. 20 bringen wir eine Übersicht über die von Zeller angegebenen Reifungsanzeichen beim Jungen und beim Mädchen.

Unter den Sammelbegriff der *Virilität* faßt Zeller alle Merkmale, die den Eindruck der Männlichkeit bestimmen, wie die Gesamtgestalt sie dem betrachtenden Auge bietet. Nach unseren eigenen Beobachtungen läßt sich dieser *Sammelbegriff noch weiter aufteilen*. So betrachten wir als eigene Reifungszeichen den Wandel in der Gestaltform, die Körperhaltung und die Körperbewegung, die Umformung des Gesichts, die Veränderung der Haut. Diese Umbildungen finden sich bei beiden Geschlechtern. Im Entwicklungsgang des Jungen aber prägen sie sich, wie schon erwähnt, besonders auffällig aus. Daher beschränken wir ihre entwicklungsdiagnostische Beurteilung auf das männliche Geschlecht.

Beim weiblichen Geschlecht dagegen ist die Ausbildung des formgebenden Fettgewebes mit einer so deutlichen Veränderung im äußeren Erscheinungsbild verbunden, daß dieser Vorgang hier als Reifungszeichen gewertet werden kann. Bei einzelnen der von *Zeller* eingeführten Maturitätssymptome haben wir mit Rücksicht auf die anatomisch-physiologischen Gegebenheiten kleine Ergänzungen und Änderungen in der Abstufung vorgenommen.

Tabelle 20. Übersicht der Reifungszeichen nach *Zeller*.

<p>A. Die Reifungszeichen der Mädchen</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mamma.</li> <li>2. Terminale Behaarung.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Pubes,</li> <li>b) Axillarbehaarung,</li> <li>c) Terminale Behaarung des übrigen Körpers.</li> </ol> </li> <li>3. Rundung der Hüften.</li> <li>4. Menarche.</li> </ol>	<p>B. Die Reifungszeichen der Knaben</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mamille.</li> <li>2. Terminale Behaarung             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Pubes,</li> <li>b) Axillarbehaarung,</li> <li>c) Bartbehaarung,</li> <li>d) Terminale Behaarung des übrigen Körpers.</li> </ol> </li> <li>3. Penis und Scrotum.</li> <li>4. Stimmenwicklung.</li> <li>5. Kehlkopf.</li> <li>6. Virilität.</li> </ol>
--	--

Auch in der *Bezeichnung der einzelnen Entwicklungsstufen* ist von uns eine Neuerung eingeführt worden. *Zeller* bezeichnet den kindlichen Zustand etwa der Mamille mit  $-2$ , die reife Stufe mit  $0$ . Es erscheint uns nun nicht zweckmäßig, einen derart kräftig bewegten Vorgang, wie er die Pubescenz beherrscht, mit *negativen Vorzeichen* zu versehen. Auch dürfte sich die Einführung von *Zahlen* zur absoluten Wertbestimmung für die Unterscheidung der einzelnen Entwicklungsstufen ohnehin nicht empfehlen, zumal bei *Zeller* der „Minusabstand“ vom als „Null“ bezeichneten Reifezustand bei den einzelnen Reifungszeichen verschieden stark unterteilt wird, was merktechnisch sehr schwierig ist. Darum ersetzen wir die einzelnen Entwicklungsstufen durch *Buchstaben* und verstehen, wie schon früher erwähnt, unter *K* den *kindlichen Entwicklungsstand*, unter *P* die *pubescente Stufe* und unter *R* die *reife Form*. Diese Stufenbezeichnungen gelten gleichmäßig für *sämtliche* Reifungsmerkmale. Eine etwa notwendige Aufspaltung der pubeszenten Stufe erfolgt in der Weise, daß unter *KP* eine dem kindlichen Zustand genäherte Form verstanden wird, unter *PR* ein schon der Reife verwandtes Bild.

### 3. Übersicht über die Reifungszeichen und ihre Entwicklungsstufen.

Unter Berücksichtigung der oben vorgeschlagenen Ergänzungen und Änderungen der *Zellerschen* Methode bringen wir abschließend eine Übersicht über die Reifungszeichen und ihre Abstufung für beide Geschlechter (vgl. Tab. 20 bis 22). Die Zusammenstellung enthält eine Beurteilung und Wertung der im ersten Teil dargestellten sichtbaren Körperveränderungen in der hier vorgeschlagenen Stufung während der Pubescenz, soweit sie sich für eine entwicklungsdiagnostische Untersuchung eignen. Vorausgesetzt wird natürlich, daß die Reifungserscheinungen der somatopskischen Beurteilung zugänglich sind. So-

dann müssen die Veränderungen eine hinreichend sichere Stufenaufteilung ihres Ablaufes ermöglichen. Nach Maßgabe dieser Einschränkungen zählen wir zu den für die Entwicklungsdiagnostik verwertbaren Reifungsveränderungen die folgenden Merkmale:

A. *Beim Jungen*: Gestaltform, Körperhaltung und Körperbewegung, Gesicht und Gesichtsausdruck, Haut, Reifungsbehaarung, Mamille.

B. *Beim Mädchen*: Hüftrundung, formgebendes Fettgewebe, Mamma, Reifungsbehaarung, Menarche.

Tabelle 21. Die Reifungszeichen und ihre Entwicklungsstufen beim Jungen:

### 1. Gestaltform (s. Abb. 1 und 2)

K-Stufe: Harmonische Gestaltform. Relative Oberlänge bei kurzen Extremitäten.

P-Stufe: Disproportionierung in der Gestalt. Überwiegen der unteren Extremitäten gegenüber dem Rumpf. Bevorzugtes Wachstum der gipfelnden Teile: Hände, Füße, Ohren, Nase (Pubertätsakromegaloidie). Disharmonie der Gestaltform. Vorwiegen der schlankwüchsigen Körperbauformen.

R-Stufe: Ausgleich der Reifungsveränderungen. Herstellung einer neuen Harmonie in der Gestaltform. Ausgleich der puberalen Disproportionierung durch Stillstand des vorangeeilten Beinwachstums und durch ein stärkeres Wachstum des Rumpfes.

### 2. Körperhaltung und Körperbewegung (s. Abb. 4)

K-Stufe: Gleichmäßige und weiche, im Ausmaß geordnete und geregelte Bewegungen. Grazie und Harmonie in der Motorik und in der Ruhehaltung des kindlichen Körpers.

P-Stufe: Vorübergehende Auflösung in der bisherigen Geschlossenheit. Übersteigerung der Bewegungen. Überflüssige und störende Begleitbewegungen. Eckige und steife Motorik. „Choreiforme Instabilität.“ Disharmonie der Motorik. Unruhige Gespanntheit und unsichere Verkrampfung der Körperhaltung.

R-Stufe: Wiederherstellung einer flüssigen, vollendeten Motorik und einer ausgeglicheneren, lockeren Körperhaltung.

### 3. Gesicht und Gesichtsausdruck (s. Abb. 5—7)

K-Stufe: Kindliches, mehr breites als langes Gesicht von dem Umriß eines niederen Ovals und rund-weiße, ebenmäßige Formen. Betonung des Obergesichtes vor dem Untergesicht. Spiegelung der seelischen Ausgeglichenheit in den naiven, offen nach außen gewandten Zügen und in einem aufmerksam-erstaunten Ausdruck.

P-Stufe: Vergrößerung und Verbreiterung des Gesichts, Streckung durch Zunahme und Vorwiegen der Gesichtshöhe, Vergrößerung und Verplumpung seiner Formen: Bevorzugtes Wachstum von Nase, Ohrmuscheln, Kinn und Mund (Pubescentenakromegaloidie). Nach innen gekehrter, enttäuscht-zurückgezogener, grüblerisch-verschlossener und daher verträumter Gesichtsausdruck.

R-Stufe: Zunehmender Ausgleich der disharmonischen Gesichtsform. Straffere, gefaßtere und beherrschte Gesichtszüge als Ausdruck eines stärkeren Maßes von Bewußtheit

### 4. Haut

K-Stufe: Kindliche, weiche Haut mit schwacher Pigmentierung. Weitgehende Funktionsruhe der Talgdrüsen und der apokrinen Schweißdrüsen.

P-Stufe: Zunahme der Dicke und des Fettstoffgehaltes der Haut. Verstärkung der Hautfestigkeit. Auftreten einer Wachstumsblässe im Gesicht und einer Wachstumscyanose an den Händen. Stärkere Ausbildung und vermehrte Tätigkeit der Schweiß- und Talgdrüsen. Häufig Vorkommen einer Acne juvenilis.

R-Stufe: Rückbildung der Pubescenzerscheinung im Bereich der Haut. Ausbildung einer stärkeren Pigmentierung. Ausprägung der Geschlechtseigentümlichkeiten.

**5. Männliche Brustdrüse (Mamille)** (s. Abb. 13)

**K-Stufe:** Flacher, scheibenförmiger Warzenhof in der Ebene der Brusthaut. In dessen Mitte die kleine, knopfförmige Brustwarze. Fehlende oder nur sehr geringe, dem Grad der übrigen Haut entsprechende Pigmentierung.

**P-Stufe:** Puberale Schwellform der Mamille: Vergrößerung, Auflockerung und Schwellung des Warzenhofes, der sich als eine flache Kuppel über die Brusthaut vorwölbt. Verstreichen der Warze in einer gemeinschaftlichen Wölbung (entsprechend der Bildung der Areolamamma beim weiblichen Geschlecht). Nicht selten Ausbildung der Pubertätsmakromastie: Angedeutet kegelförmige oder halbkugelige Vorwölbung der Brusthaut mit aufsitzendem Warzenhof (entsprechend der Stufe der Mamma areolata).

**R-Stufe:** Zurücktreten des Warzenhofes in die Ebene der Brusthaut. Fältelung der Haut der Areola. Hervortreten der Glandulae areolares als kleine Erhabenheiten. Deutliche Ausbildung der Warze als einer knopfförmigen Prominenz. Zunehmende Pigmentierung. Zuweilen Bildung eines Kranzes terminaler Haare um den Warzenhof.

**6. Reifungsbehaarung** (s. Abb. 8—9)**a) Pubesbehaarung** (s. Abb. 8)

**K-Stufe:** Fehlende bzw. Lanugobehaarung.

**KP-Stufe:** Auftreten eines kranzförmig um die Peniswurzel angeordneten Bestandes glatter Haare.

**PR-Stufe:** Mäßig entwickelte dichtere Behaarung mit Ausbreitung nach der Seite und zum Nabel hin. Noch fehlende schärfere Begrenzung. Beginnende Kräuselung des Haarfeldes.

**R-Stufe:** Ausgebreitetes, stark entwickeltes und gekräuselttes Haarfeld mit horizontaler oberer Begrenzung (femininer Typus) oder mit nabelwärts gerichteter, dreieckförmiger oberer Begrenzung (viriler Typus).

**b) Axillarbehaarung** (s. Abb. 9)

**K-Stufe:** Fehlende bzw. Lanugobehaarung.

**KP-Stufe:** Wenige einzeln stehende, kurze und glatte terminale Haare in der Mitte der Achselhöhle.

**PR-Stufe:** Dichteres, etwa fingerbreit nach dem Oberarm hinziehendes, leicht gekräuselttes Haarfeld. Noch keine Pigmentierung der Axillarfalten.

**R-Stufe:** Dichte Behaarung der übrigen Teile der Achselhöhle. Stärkere Kräuselung des Haarfeldes. Vielfach Pigmentierung der vorderen Axillarfalte.

**c) Gesichtsbehaarung**

**K-Stufe:** Fehlende bzw. Lanugobehaarung an Oberlippe, Kinn und Wangen.

**KP-Stufe:** Beginnende terminale Behaarung der Oberlippe, vereinzelte Haare auch auf dem Kinn und an den Wangen.

**d) Übrige Körperbehaarung**

**K-Stufe:** Fehlende bzw. Lanugobehaarung.

**P-Stufe:** Beginnende terminale Behaarung des übrigen Körpers, zuerst an den Streckseiten des Unterschenkels und des Unterarms.

**R-Stufe:** Deutliche terminale Behaarung mit derberem Haarkleid an Unter- und Oberschenkeln, Unterarmen, vorderer Brustwand, Mamillenumgebung.

**7. Äußere Geschlechtsorgane** (s. Abb. 15)**a) Penis** (s. Abb. 15)

**K-Stufe:** Kleiner Penis von konischer Form. Langes Praeputium.

**KP-Stufe:** Zylindrische Form des Penis mit vermehrtem Längenwachstum.

**PR-Stufe:** Gesteigertes Dickenwachstum des Gliedes. Straffe Haut. Aufblähung der Glans mit nicht selten zurücktretendem Praeputium. Beginnende Pigmentierung.

**R-Stufe:** Walzenförmiger Penis mit schlaffer Haut. Deutliche Absetzung des Glans. Ausgeprägte Pigmentierung.

## b) Testes und Scrotum (s. Abb. 15)

K-Stufe: *Kuppelform* des Scrotums. Kuppelförmiges, straffes, rundes und breites Scrotum. Testes meist noch unter Haselnußgröße.

P-Stufe: *Beutelform* des Scrotums. Birnenförmiges Scrotum mit Falten an der Wurzel. Unterscheidung eines breiten Fundus von einem schmäleren Hals. Beginnende Pigmentierung. Sichtbarwerden oberflächlicher Hautvenen. Deutliches Abzeichnen der bis walnußgroßen Testikel.

R-Stufe: Sackform des Scrotums. Starke Fältelung und Pigmentierung der Scrotalhaut. Größenzuwachs der Testikel.

## 8. Kehlkopf und Stimme (s. Abb. 17)

K-Stufe: Fehlende sichtbare Ausbildung des Ring- und Schildknorpels. Keine Reliefbildung an der Vorderfläche des Halses. Kindliche Stimme.

P-Stufe: Beginnende Profilbildung an der Vorderfläche des Halses infolge eines stärkeren Hervortretens der Kehlkopfknorpel. Dunklere Klangfarbe der mutierenden Stimme.

R-Stufe: Stärkere Abzeichnung des Kehlkopfes als Adamsapfel an der Vorderfläche des Halses. Mutierte, männliche Stimme.

## Tabelle 22. Die Reifungszeichen und ihre Entwicklungsstufen beim Mädchen.

## 1. Hüftrundung (s. Abb. 14)

K-Stufe: Weitgehende Ähnlichkeit in der Form der Hüften bei beiden Geschlechtern. Verlauf der Hüftkontur in einem gleichförmigen leichten Bogen von der Taille über das Becken zum Oberschenkel.

P-Stufe: Allmähliche seitliche Ausladung der Hüften. Zunehmender Schwung in der Umrißlinie beim Mädchen. Stärkere plastische Gestaltung der gesamten Hüft- und Beckengegend.

R-Stufe: Ausgebildete weibliche Form der Hüftrundung.

## 2. Formgebendes Fettgewebe (s. Abb. 2)

K-Stufe: Etwas stärkere Ausbildung des Unterhautfettgewebes beim Mädchen als beim Jungen.

P-Stufe: Deutlicherwerden dieser Unterschiede. Zunehmende Abrundung der Formen. Bevorzugte Fettansammlung an Schultern und Brust, vor allem am Gesäß, an der Unterbauchgegend, dem Mons veneris, den Hüften und den Oberschenkeln.

R-Stufe: Ausgeprägte geschlechtsbedingte Unterschiede in der Form der Körperoberfläche. Weiche und mehr rundliche Formen beim reifenden Mädchen (gegenüber der muskelbetonten Reliefbildung der Körperoberfläche beim Jungling).

## 3. Weibliche Brustdrüse (Mamma) (s. Abb. 11)

K-Stufe: Das gleiche Bild wie bei der männlichen Brustdrüse.

KP-Stufe: Bild der *Brustknospe* (*Areolamamma*). Vergrößerung und Emporwölbung des Warzenhofes über die Ebene der Brusthaut. Verstreichen der Warze in der gemeinschaftlichen Wölbung mit dem Warzenhof.

PR-Stufe: Bild der *Knospenbrust* (*Mamma areolata*). Halbkugelige Vorwölbung der Brusthaut. Gesondertes Aufsitzen der Knospe als einer stärker gewölbten Kuppe. Noch verstrichene Warze.

R-Stufe: Bild der *reifen Brust* (*Mamma papillata*). Weitere pralle Vorwölbung der Brust. Einbeziehung des großen Warzenhofes in die verstärkte Wölbung. Knopfförmige Hervorragung der Brustwarze. Stärkere Pigmentierung. Zuweilen einzelne terminale Haare in der Umgebung der Areola.

**4. Reifungsbehaarung** (s. Abb. 9—10)

## a) Pubesbehaarung (s. Abb. 10)

K-Stufe: Fehlende bzw. Lanugobehaarung.

KP-Stufe: Spärliche glatte Haare in der Umgebung der großen Labien.

PR-Stufe: Weitere Ausbreitung und Verdichtung des Haarfeldes nabelwärts entlang den großen Labien und später beginnend auch seitlich. Einsetzende Kräuselung der einzelnen Haare.

R-Stufe: Femininer Typus einer dichten Behaarung mit starker Kräuselung und waagrecht oberer Begrenzung, gelegentlich auch maskuline Begrenzung nach oben.

## b) Axillarbehaarung (s. Abb. 9)

In allen Stufen K, KP, PR, R weitgehende Übereinstimmung mit der männlichen Entwicklungsform.

## c) Übrige Körperbehaarung

K-Stufe: Fehlende bzw. Lanugobehaarung.

P-Stufe: Beginnende terminale Behaarung des übrigen Körpers, zuerst an den Streckseiten der Unterschenkel und Unterarme.

R-Stufe: Deutliche terminale Behaarung mit derberen Haaren vor allem an Unterschenkeln und Unterarmen.

**5. Menarche**

K-Stufe: Menses fehlen.

P-Stufe: Menses unregelmäßig, selten.

R-Stufe: Menses seit Monaten (annähernd) regelmäßig. Feststellung des Zeitpunktes der ersten Menstruation und des zeitlichen Abstandes von dem Untersuchungstag. Angabe des Menarchealters in Jahren und Monaten, durch Semikolon getrennt. Hinzufügen des Untersuchungsdatums.

**Zusammenfassung.**

Dem Jugendalter begegnet man gegenwärtig mit zunehmender Aufmerksamkeit. Seine wissenschaftliche Erforschung ebenso wie seine gesundheitliche Betreuung werden zu einer bevorzugten Aufgabe. Diese Wendung ist nicht zuletzt bedingt durch die Tatsache einer Beschleunigung in der Entwicklung unserer heutigen Jugend („Acceleration“).

Eine förderliche Klärung dieser biologischen Erscheinung und ihrer bedeutenden Folgerungen und Auswirkungen hat zur Voraussetzung die Beobachtung individueller Entwicklungsgänge vor allem zur Zeit der Reifung. Die Grundlage derartiger entwicklungsdiagnostischer Untersuchungen wird geschaffen durch eine genaue Kenntnis der sichtbaren Körperveränderungen während der Reifungszeit. Wir versuchen, diese Wandlungen als Ganzheit zu sehen und fassen sie daher unter der Bezeichnung „Körperbild“ zusammen. Bisher hat eine einheitliche Darstellung des Körperbildes während der Reifungszeit gefehlt, dergestalt, daß nun auch die veränderten Entwicklungsgegebenheiten der Jugend berücksichtigt werden. Der *erste Teil* der vorliegenden Arbeit unternimmt es, diese Lücken auszufüllen. Dabei war es nötig, nicht nur die Anordnung der Reifungszeichen in einer neuen Reihung zu versuchen, sondern auch einzelnen Teilfragen erstmalig größere Aufmerksamkeit zu widmen, so der Körperhaltung und der Körperbewegung des Jugendlichen; der Umbildung des Gesichts im

Reifungsalter, den Veränderungen der Haut, der Entwicklung der männlichen Brustdrüse, der Ausbildung des formgebenden Fettgewebes.

Auf dieser anatomisch-physiologischen Darstellung des Körperbildes im Reifungsalter basiert dann — im *zweiten Teil* der Darstellung behandelt — die entwicklungsdiagnostische Beurteilung und Wertung der sichtbaren Reifungsvorgänge. Wir stützen uns dabei auf die durch *Zeller* eingeführte Methodik der somatoskopischen Entwicklungsdiagnostik. Dieses brauchbare Meß- bzw. Einteilungsverfahren wird in seiner hohen Bedeutung für die Tätigkeit des Jugendarztes gewürdigt. Darüber hinaus geben wir einige Ergänzungen zu der *Zeller*-schen Methode und schlagen Benennungsänderungen vor, die sich aus der eigenen jugendärztlichen Arbeit als zweckmäßig herausgestellt haben. Sie finden sich in einer zusammenfassenden Übersicht der Reifungszeichen und der stufenweisen Aufteilung ihrer Entwicklung bei den beiden Geschlechtern.

Es war unser Bestreben, mit dieser Abhandlung zunächst theoretisch-wissenschaftlichen und dann auch ärztlich-praktischen Belangen zu dienen und damit Unterlagen zu bieten für den Ausbau einer Physiologie des Jugendalters.

## XIV. Die intravitale Blutgerinnung.

### Vierter Teil<sup>1</sup>. Die Thrombose.

Von  
*K. Apitz-Berlin.*

Mit 18 Abbildungen.

#### Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	1082
Einführung . . . . .	1098
Entwicklung der Thromboselehre S. 1092. — Begrenzung und Gliederung des Stoffes S. 1093.	

#### I. Arten und Anlässe der Thrombose.

1. Die lokale oder abdeckende Thrombose bei Gefäßwandschäden . . . . . 1094  
Der Übergang vom flüssigen zum festen Zustand S. 1094. — Die blutstillende Thrombose S. 1095. — Die experimentelle Ätzthrombose S. 1096. — Die menschliche Parietalthrombose S. 1097. — Thrombose im Bereich von Infektionen S. 1097.
2. Die regionäre Thrombose . . . . . 1098  
Das Fortschreiten der Thrombose S. 1098. — Der Begriff „Wurzelgebiet“ S. 1099. — Traumatische Thrombose S. 1106. — Thrombose bei Ernährungsstörungen S. 1100.
3. Die fortschreitende Fernthrombose nach Gewebszerfall . . . . . 1102  
Ursachen der Fernthrombose S. 1102. — Rolle der Infektion S. 1103.
4. Die fortschreitende Fernthrombose durch Knochenmarksschaden . . . . . 1104  
Polycythämie S. 1104. — Anämien S. 1105. — Ursachen der Thrombose bei Blutkrankheiten S. 1106. — Verhalten der Plättchenzahlen S. 1107. — Thrombocytose nach Infektionen S. 1109.
5. Der hypoxämische Markschaden als Thromboseursache . . . . . 1110  
Die kreislaufmechanische Theorie der Thrombose S. 1111. — Wirkungen der Kreislaufinsuffizienz auf die Blutzusammensetzung S. 1113. — Kohlenoxydvergiftung und Thrombose S. 1114.

<sup>1</sup> Mit dem vorliegenden Vierten Teil findet diese Reihe von Ergebnisberichten ihren Abschluß. Der Erste Teil [Ergebn. d. inn. Med. **61**, 54 (1941)] behandelte die physiologischen Grundlagen, der Zweite Teil [ebenda **62**, 617 (1942)] die natürliche Blutstillung und der Dritte Teil [ebenda **63**, 1 (1943)] die Blutungsübel.

## II. Wesen und Ursachen der viskösen Metamorphose der Blutplättchen.

	Seite
1. Die Veränderungen des Blutplasmas . . . . .	1116
Das Bluteiweißspektrum S. 1116. — Kritik der Lehre <i>Starlingers</i> S. 1118.	
2. Die Fortsatzbildung der Blutplättchen . . . . .	1119
Die Plättchenformen S. 1119. — Die Deutung der Fortsatzbildung S. 1120. — Die breitflächige Verschmelzung der Plättchen S. 1121.	
3. Das Verhalten der löslichen Gerinnungsfaktoren . . . . .	1122
Agglutinierende Gerinnung S. 1122. — Verhalten der Gerinnungszeit S. 1123. — Ursachen der postoperativen Gerinnungsbeschleunigung S. 1124. — Verhalten des Antithrombins S. 1126. — Thromboselehre <i>Lenggenhagers</i> S. 1128. — Veränderungen des Prothrombingehaltes S. 1128.	
4. Der Nachweis einer Funktionsstörung des Plättchenapparates . . . . .	1130
Anstieg der Plättchenzahl S. 1130. — Morphologische Plättchenbefunde S. 1130. — Funktionelle Plättchenschädigung S. 1131. — Vergesellschaftung von Thrombophilie und Blutungsneigung S. 1132. — Erbliche Thrombophilie S. 1133.	
5. Die genauere Natur des thrombophilen Plättchenschadens . . . . .	1134
Die Rolle der Plättchen als Kinasequelle S. 1134. — Frage der klebrigen Umwandlung S. 1136. — Vermehrte Agglutinierbarkeit S. 1137.	
6. Diagnostisch-therapeutische Erfahrungen bei Thrombose . . . . .	1138
Erkennung der Thrombosebereitschaft S. 1138. — Vorbeugung der Thrombose durch Heparinpräparate S. 1139. — Heilwirkung des Heparins und Blutegeltherapie S. 1141. — Andere Mittel zur Vorbeugung S. 1141.	

## III. Die Natur und Bedeutung der Gefäßwandveränderungen bei Thrombose.

1. Der Gefäßwandschaden bei der Schlagaderthrombose . . . . .	1144
a) Die thrombosebegünstigenden örtlichen Veränderungen . . . . .	1144
Grad der Wandschädigung S. 1144. — Rolle der Kreislaufstörung S. 1145. — Histologisch nachweisbare Besonderheiten S. 1146.	
b) Der Allgemeinfaktor . . . . .	1148
Blutkrankheiten S. 1148. — Trauma, Operation und Infekt S. 1149. — Multiplizität S. 1149.	
2. Die Venenwandveränderung bei Fernthrombose . . . . .	1150
a) Infektion und Allergie . . . . .	1150
Die sog. Thrombophlebitis S. 1150. — Endotheliale Allergie S. 1152.	
b) Die Haftfläche der blanden Venenthromben . . . . .	1154
Makroskopisches Verhalten S. 1155. — Der Vorgang der Embolie S. 1156. — Histologische Beschaffenheit der Haftfläche S. 1157. — Phlebosklerose S. 1158. — Thrombose „par effort“ S. 1159.	

## Literatur.

- Akazaki* u. *Hamaguchi*: Ein Fall von Thrombocythämie. *Beitr. path. Anat.* **103**, 95 (1939).
- Apitz, K.*: [1] Über den Bau jüngster Blutplättchenthromben und den Einfluß des Novorudins auf ihre Entstehung. *Zbl. Path.* **50**, 9 (1930).
- [2] Über hämorrhagische Hautreaktionen nach örtlicher Umstimmung. *Z. exp. Med.* **89**, 46 (1933).
- [3] Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. *Virchows Arch.* **293**, 1 (1934).
- [4] Der Verlauf der Allgemeininfektion nach allgemeiner Endothelumstimmung beim Kaninchen. *Z. exp. Med.* **94**, 222 (1934).
- [5] mit *Thelen*: Über Profibrin. III. Bildung und Bestand des Profibrins unter physiologischen Verhältnissen. *Z. exp. Med.* **103**, 418 (1938).
- [6] Die Thrombose als Gerinnung. *Klin. Wschr.* **1938/II**, 1785.

- Apitz, K.*: [7] Über Profibrin. IV. Die Agglutination von Blutplättchen durch Profibrin. Z. exp. Med. **105**, 89 (1939).
- [8] Die Paraproteinosen. Virchows Arch. **306**, 631 (1940).
- [9] Die Bedeutung der Gerinnung und Thrombose für die Blutstillung. Virchows Arch. **308**, 540 (1941).
- [10] Die Ursachen der Arterienthrombose. Virchows Arch., **313**, 28 (1944).
- Aschoff, L.*: [1] Über den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den blutbildenden Organen. Virchows Arch. **130**, 93 (1892).
- [2] Thrombose und Embolie. Verh. Naturforschertag. **83 I**, 344 (1911).
- [3] Vorträge über Pathologie. S. 230. Jena: G. Fischer 1925.
- [4] Thrombose und Embolie. Verh. D. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 11 (1934).
- [5] Über Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **1938 II**, Nr 48.
- Astrup u. Darling*: Measurement and properties of antithrombin. Acta physiol. scand. **4**, 293 (1942); zit. nach *Volkert*.
- Baar u. Szekely*: Über die Plättchenzerfallsgeschwindigkeit bei normalen Kindern, bei der Hämophilie und Thrombopenie. Z. Kinderheilk. **48**, 31 (1929).
- Backman u. Hultgren*: Influence de l'intervention chirurgicale, en particulier de l'exstirpation de la rate, sur la teneur du sang en thrombocytes. C. r. soc. biol. **94**, 942 (1926).
- Baló, J.*: Die Wirkung der Luftverdünnung auf das Blut und die blutbildenden Organe. Z. exp. Med. **59**, 303 (1928).
- Bancroft, Stanley-Brown and Chargaff*: Postoperative thrombosis and embolism. Ann. surg. **106**, 868 (1937/II).
- Barker, N. W.*: Primary idiopathic thrombophlebitis. Arch. int. med. **38**, 147 (1936).
- Bauer, J.*: Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie. VI. Die Blutplättchen. Z. angew. Anat. **5**, 65 (1920).
- *G.*: A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. Acta chirurg. scand. Suppl. **74**, 89 (1942).
- Bayer, O.*: Kranzaderverschluß nach Unfall. Z. Kreislaufforsch. **35**, 12 (1943).
- Becker, K.*: Zusammenhänge zwischen der Resistenzverminderung der Erythrocyten und der Thrombose. Klin. Wschr. **1942 II**, 836.
- Bedson, S. Ph.*: The effect of splenectomy on the production of experimental purpura. Lancet **1924 II**, 1117.
- Belt, T. H.*: Thrombosis and pulmonary embolism. Amer. J. path. **10**, 129 (1934).
- Bendien, Neuberg u. Snapper*: Beitrag zur Theorie der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Biochem. Z. **247**, 306 (1932).
- Beneke, R.*: [1] Einleitung zu *R. Virchow*, Thrombose und Embolie, in *Klassiker der Medizin*. Leipzig: Barth 1910.
- [2] Die Thrombose, im Handbuch Allgemeine Pathologie von *Krehl-Marchand 2 II*, 130. Leipzig: Hirzel 1913.
- Benson, R. L.*: The present status of coronary arterial disease. Arch. path. **2**, 876 (1926).
- Bergquist, G.*: Über postoperative Thrombosen. Acta chir. scand. **83**, 415 (1939).
- Best, Cowan and Maclean*: Heparin and the formation of white thrombi. J. physiol. **92**, 20 (1938).
- Birgham, Meyer u. Pohle*: Studies on the hemorrhagic agent etc. Amer. J. med. sci. **202**, 563 (1941).
- Bizzozero, J.*: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Arch. **90**, 261 (1882).
- Bock, H.*: Operationstrauma und Blutgerinnungszeit. Inaug.-Diss. Berlin 1940.
- Bordet u. Gengou*: Recherches sur la coagulation du sang. III. Ann. Inst. Pasteur **18**, 26 (1904).
- Borst, M.*: in Lehrbuch Kriegschirurgie (S. 91), herausg. von *Borchard* und *Schmieden*. Leipzig: Barth 1917.
- Boshammer, K.*: [1] Untersuchungen zur Entstehung postoperativer Thrombosen. Klin. Wschr. **1927 I**, 740.
- [2] Untersuchungen über die Thrombosenentstehung und -prophylaxe. Dtsch. Z. Chir. **221**, 93 (1929).
- Boyd, A. N.*: An inflammatory basis for coronary thrombosis. Amer. J. path. **4**, 159 (1928).

- Braß, K.*: Aufbau und Entstehung der Beinvenenthrombose. *Frankf. Z.* **56**, 74 (1941).
- Brugsch, H.*: Persistierende Thrombocythämie und Leukämie nach Milzentfernung. *Fol. haemat. (Leipzig)* **49**, 454 (1933).
- Bruns, H.*: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Blutegeltherapie. *Z. exper. Med.* **101**, 484 (1937).
- Budde u. Kürten*: Über Thrombenbildung nach Gefäßoperationen und ihre Verhütung. *Zbl. Chirurg.* **1924 II**, 2684.
- Büchner, F.*: Strukturveränderungen durch allgemeinen Sauerstoffmangel, insbesondere bei der Höhenkrankheit. *Luftfahrtmed.* **6**, 281 (1942).
- Bültemann*: Prophylaxe und Diagnose der postoperativen Thrombosen. *Zbl. Gynäk.* **53**, 1217 (1929).
- Bürger u. Grauhan*: Über postoperativen Eiweißerfall. II. Die postoperative Azoturie. *Z. exp. Med.* **35**, 16 (1923).
- Burke and Tait*: Blood coagulation as studied by intravenous injection of tissue extract. *Quart. J. exp. physiol.* **16**, 111 (1927).
- Chauvin, Esmenard et Jaur*: Recherches sur le rôle de la coagulabilité sanguine dans la production des phlébites post-opératoires. *Gynécol. et obstétr.* **13**, 123 (1926).
- Clark, Graef and Chasis*: Thrombosis of the aorta and coronary arteries. *Arch. path.* **22**, 183 (1936).
- Cottalorda, J.*: La thrombophlébite par effort. *Lyon chir.* **29**, 169 (1932).
- Crafoord, C.*: [1] Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta chir. scand.* **79**, 407 (1937).  
— [2] Heparin and postoperative thrombosis. *Acta chirurg. scand.* **82**, 319 (1939).
- Crawford, G. J.*: Observations on blood platelets in anemias and acute diseases: their number and morphology. *Lancet* **1924 II**, 595.
- Dam u. Glavind*: Determination of the vitamin K etc. *Biochem. J.* **32**, 1018 (1938).
- Damblé, K.*: Über Thrombose und Embolie **121**, 663 (1932).
- Dawbarn, Earlam and Evans*: The relation of the blood platelets to thrombosis after operation and parturition. *J. path. and bact.* **31**, 833 (1928).
- Derewenko, W. N.*: Über die Herkunft der Blutplättchen im Thrombus usw. *Ziegl. Beitr. Allgem. Path.* **48**, 123 (1910).
- Dietrich, A.*: [1] Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. *Veröffentl. Geb. Kriegs- u. Konstitutionspathologie.* Jena 1920.  
— [2] Die Entwicklung der Lehre von der Thrombose und Embolie seit *Virchow*. *Virchows Arch.* **235**, 212 (1921).  
— [3] Thrombose. Ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Berlin u. Wien: Julius Springer 1932.  
— [4] Gefäßwand und Thrombose. *Verh. Ges. Kreislaufforsch.* **7**, 48 (1934).  
— [5] Allergische Reaktionen an Gefäßen. *Verh. Dtsch. Path. Ges.* **30**, 142 (1937).  
— [6] Reaktive Thrombose im Tierversuch. *Virchows Arch.* **307**, 281 (1941).
- Dietrich u. Schröder*: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virchows Arch.* **274**, 425 (1930).
- Domanig, E.*: Die Thrombosebereitschaft. *Wien. klin. Wschr.* **1931 I**, 513.
- Drake, C. B.*: Leukemia with thrombocytosis. *J. amer. med. assoc.* **106 I**, 1005 (1936).
- Drinker u. Drinker*: Factors affecting the coagulation time of blood. *Amer. J. physiol.* **36**, 305 (1914).
- Ducceschi, V.*: Sur une modification macroscopique du sang qui précède la coagulation. *Arch. ital. de biol.* **39**, 210 (1903).
- Duke, W.*: The rate of regeneration of blood platelets. *J. exp. med.* **14**, 265 (1911).
- Dyckerhoff, v. Behm, Goossens u. Michler*: Über die Gerinnung des Blutes. II. *Biochem. Z.* **288**, 271 (1936).  
— u. *Goossens*: Über die thromboseverhütende Wirkung des Neodyms. *Z. exper. Med.* **106**, 181 (1939).  
— u. *Voskuhl*: Über die therapeutische Verwendbarkeit der wichtigsten blutgerinnungshemmenden Substanzen. *Z. exper. Med.* **107**, 313 (1940).  
— u. *Wick*: Über Thromboseprophylaxe durch Verminderung der intravasalen Gerinnungsfähigkeit des Blutes. *Z. exper. Med.* **112**, 309 (1943).

- Dyckerhoff* u. *Ziegler*: Anaphylaxie und Blutgerinnung. Z. exper. Med. **108**, 772 (1941).
- Eberth* u. *Schimmelbusch*: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. [1] Virchows Arch. **103**, 39 (1885).
- — [2] Virchows Arch. **105**, 331 (1886).
- — [3] Die Thrombose. Stuttgart: Enke 1888.
- Eliason* u. *Ferguson*: Splenectomy in purpura hemorrhagica. Ann. surg. **96**, 801 (1932).
- Elschnig* u. *Nonnenbruch*: Polycythämie und Embolie der Art. centralis retinae. Klin. Mbl. Augenheilk. **88**, 433 (1932).
- Emerson*: Thrombocytose bei Chlorose; zit. nach *Daubarn* usw.
- Eppinger, H.*: Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 33, 68.
- Epstein* u. *Kretz*: Über einen Fall von hochgradiger Thrombocytenvermehrung. Klin. Wschr. **1930 I**, 1177.
- u. *Goedel*: Hämorrhagische Thrombocythämie bei vasculärer Schrumpfmilz. Virchows Arch. **292**, 233 (1934).
- Evans, W. H.*: The blood changes after splenectomy etc. J. path. and bact. **31**, 815 (1928).
- u. *Fowler*: Effect of splenectomy and other operative procedures on platelets as determined volumetrically. Proc. soc. exp. biol. **32**, 512 (1934).
- Ewig* u. *Hinsberg*: Über das Minutenvolumen beim gesunden und kranken Menschen. 42. Kongreß Deutsch. Ges. inn. Med. 1930, S. 241.
- Fatzer, H.*: Thrombose und Embolie bei gynäkologischen Erkrankungen und Operationen. Helv. med. acta **1**, 527 (1935).
- Feller, A.*: Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1473.
- Fellner, O. O.*: Diskussionsbermerkung. Gynäk. Rundschau **6**, 86 (1912).
- Fischer, E.*: Über die Veränderung der Gerinnungsfähigkeit des Kaninchenblutes durch intravenöse Injektion wässriger Extrakte von Meerschweinchenlungen. Z. Immunforsch. I. Orig. **18**, 622 (1913).
- Fischer-Wasels* u. *Tannenbergl*: im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **7 II**. Berlin: Julius Springer 1927.
- Fcnio, A.*: Über Gerinnungs- und Thrombosebereitschaft. Dtsch. Z. Chirurg. **238**, 129 (1933).
- u. *Schwendener*: Die Thrombocyten des menschlichen Blutes und ihre Beziehung zum Gerinnungs- und Thrombosevorgang. Bern: Huber 1942.
- u. *Vanotti*: Neuere Untersuchungen über die Entstehung der Thrombose. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1086.
- Foord* u. *Randall*: Hyperproteinemia, autohemagglutination and renal insufficiency in multiple myeloma. Amer. J. clin. path. **5**, 532 (1935).
- Frimann-Dahl, J.*: Röntgenuntersuchung über den Venenstrom in der postoperativen Periode. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 172 (1934).
- Frey, H. C.*: Das Verhalten der Megacaryocyten im menschlichen Knochenmark usw. Frankf. Z. Path. **36**, 419 (1928).
- u. *Jochmann*: Über die Einwirkung des Sauerstoffmangels auf das Knochenmark. Luftfahrtmed. **8**, 281 (1943).
- Gänßlen, Lambrecht* u. *Werner*: Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufapparates; im Handbuch Erbbiologie, hrsg. von *Just* **4 I**, 259. Berlin: Julius Springer 1940.
- Galloway, J. F.*: The blood-platelets after splenectomy. Lancet **1931 II**, 1235.
- Gelinsky, G.*: Unfall, Thrombose und Embolie. Beitr. Path. Anat. **104**, 11 (1940).
- Geißendörfer, R.*: Thrombose und Embolie. Leipzig: Barth 1935.
- Glanzmann, E.*: Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. Jb. Kinderheilk. **88**, 1 u. 113 (1918).
- Goossens* u. *Liebich*: Blutgerinnungszeitbestimmungen am usw. Arch. klin. Chirurg. **195**, 106 (1933).
- Grüning, W.*: Das Heparin und seine klinische Anwendung zur Prophylaxe und Therapie der Thrombose. Klin. Wschr. **1941 II**, 921.
- Gutschy, L.*: Zur Morphologie der Blutgerinnung und der Thrombose. Beitr. path. Anat. **34**, 26 (1903).
- Haupt, W.*: Zur Thrombosenbehandlung und -verhütung mittels Blutegel. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 189 (1934).

- Havlicek, H.*: Neue Wege der Thromboseforschung. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 195 (1934).
- Hedenius u. Wilander*: The influence of intravenous injections of heparin in man on the time of coagulation. Acta med. scand. **88**, 443 (1936).
- Hedinger, E.*: Über Thrombose bei Kohlenoxydvergiftung. Virchows Arch. **246** 412 (1923)
- Hejler, C.*: Die Thrombosekrankheit. Z. ärztl. Fortbild. **26**, 48 (1929).
- Hellsten, W. O.*: Phlebographie studies and heparin treatment in thromboembolic diseases. Acta chirurg. scand. Suppl. **73** zu Band **86** (1942).
- Henningsen, O.*: Venenwandverletzungen als Ursache der akuten Axillarvenenstauung. Arch. klin. Chirurg. **199**, 439 (1940).
- Heilmeyer, L.*: Blutkrankheiten, im Handbuch der inneren Medizin **2**, 298. Berlin: Julius Springer 1942.
- Heußer, H.*: [1] Postoperative Blutveränderungen und ihre Bedeutung für die Entstehung der Thrombose. Dtsch. Z. Chirurg. **210**, 132 (1928).  
— [2] Erste Erfahrungen über die Thromboseverhütung mit Liquemin. Zbl. Chirurg. **69**, 1105 (1942).
- Hittmair, A.*: Die Blutplättchen. Fol. haemat. (Leipzig) **35**, 156 (1928).
- Howell, W. H.*: The condition of the blood in hemophilia, thrombosis and purpura. Arch. int. med. **13**, 76 (1914).
- Hübner u. Freudenberg*: Statistik über postoperative Lungenembolien. Chirurg **3**, 324 (1931).
- Hueck, H.*: [1] Zur Untersuchung der Eiweißkörper des Blutes nach Operation. Arch. klin. Chirurg. **106**, 774 (1925).  
— [2] Blutplättchen-Untersuchungen bei chirurgischen Erkrankungen. Dtsch. Z. Chirurg. **192**, 322 (1925).  
— [3] Blutplättchenveränderungen nach Operationen. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 173.
- Hultquist, G. T.*: Über Thrombose und Embolie der Art. carotis. Jena: Fischer 1942.
- Hutir u. Urban*: Zur Frage der Embolie und Thrombose usw. Arch. klin. Chirurg. **160**, 48 (1930).
- Jäger, A.*: Strömungstechnisches zur Venenthrombose. Z. exper. Med. **100**, 502 (1937).  
— *E.*: Zur pathologischen Anatomie der Thrombangitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. Virchows Arch. **284**, 526, 584 (1932).
- Jagic u. Hickl*: Über die Thrombocyten. Wien. med. Wschr. **1924 I**, 374.
- Jansen u. Jensen*: Über die Konstitutionsspezifität der hämorrhagischen Wirkung usw. Hoppe-Seyler's Z. **277**, 66 (1942).
- Jacques, L. B.*: The effect of intravenous injections of heparin in the dog. Amer. J. physiol. **125**, 98 (1939).  
— *Charles u. Best*: The administration of heparin. Acta med. scand. suppl. **90**, 190 (1938).
- Johnson, W. R.*: Experimental thrombosis: The appearance of fibrin in the early stages of formation of white thrombus. Fol. haemat. (Leipzig) **48**, 413 (1932).
- Jores u. Detzel*: Heparin und seine praktische Anwendung. Klin. Wschr. **1940 I**, 641.
- Jürgens, R.*: [1] Verteilung der Eiweißkörper im Blut bei hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 378 (1931).  
— [2] Ist eine „Thrombosebereitschaft“ methodisch erfaßbar? Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 49  
— [3] Die klinische Abgrenzung verschiedener Blutungstypen nebst Hinweisen zur Erkennung der Thrombosebereitschaft. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 629.  
— [4] Thrombose und Blutverlust. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 124.  
— *u. Bach*: Thrombosebereitschaft bei Polycythaemia vera. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 626 (1934).
- Kaufmann, E.*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl. Berlin 1931.
- v. Kaulla, K. N.*: [1] Heparin und Klinik. Münch. med. Wschr. **1941 II**, 931.  
— [2] Über künstliche Hypoprothrombinämie und ihre therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten. Klin. Wschr. **1943 I**, 205.  
— [3] Über Hyperprothrombinämie. Klin. Wschr. **1943 II**, 646.  
— [4] Thrombosebekämpfung durch Eingriffe in das Gerinnungssystem. Münch. med. Wschr. **1943**, 399.  
— *u. Olivier*: Beitrag zur Thrombinabbaureaktion. Dtsch. Z. Chirurg. **256**, 422 (1942).  
— *u. Vock*: Zur Frage der postoperativen Gerinnungsbeschleunigung. Dtsch. Z. Chirurg. **256**, 74 (1942).

- Killian, H.*: Beitrag zum Embolieproblem. Dtsch. Z. Chirurg. **201**, 157 (1927).
- Klemensiewicz, R.*: Über die erste Anlage des Thrombus usw. Beitr. path. Anat. **63**, 321 (1917).
- Klostermeier, H.*: Über die Einwirkung des als Thromboseprophylacticum empfohlenen Neodymacetats usw. Z. exper. Med. **110**, 555 (1942).
- Koch, W.*: Über Thrombose und Embolie. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1009.
- u. *Kong*: Über die Formen des Coronarverschlusses usw. Beitr. path. Anat. **90**, 21 (1932).
- König, W.*: [1] Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Thrombose. Arch. klin. Chirurg. **171**, 447 (1932).
- [2] Blutgerinnung und Thromboembolie. Zbl. Chirurg. **1942**, 838.
- Koller, Th.*: Zur Frage der Thrombose- und Embolieerkrankungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Schweiz. med. Wschr. **1943 I**, 85.
- Kolozs, E.*: Über das Verhalten der Blutgerinnung und der Blutplättchen bei Luftverdünnung. Biochem. Z. **222**, 301 (1930).
- Kristenson*: Abnahme der Plättchenzahl bei Thrombose; zit. nach *Windfeld*.
- Kroetz, Ch.*: Herzschädigungen nach Kohlenoxydvergiftungen. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1365 u. 1414.
- Kuhlenkampff, D.*: Über die Verhinderung schwerer Lungenembolien durch Thrombusausträumung. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1016.
- Kuhlmann u. Franke*: Hat das Pankreas einen Einfluß auf die Blutgerinnung? Klin. Wschr. **1941 II**, 889.
- Kuhn, K.*: Die Bewegung der Thrombosen und Embolien in den Nachkriegsjahren und ihre Ursachen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chirurg. **41**, 329 (1928/30).
- Kusama*: Über Aufbau und Entstehung der toxischen Thrombose und deren Bedeutung. Zieglers Beitr. **55**, 459 (1913).
- Laker, K.*: Die ersten Gerinnungserscheinungen des Säugetierblutes unter dem Mikroskope. Sitzungsber. Akad. Wiss. **90**, 147 (1884).
- Lampert, H.*: [1] Die physikalische Seite des Blutgerinnungsproblems. Leipzig: Thieme 1931.
- [2] Die Bedeutung der Synärese für Entstehung und Behandlung von Embolie und Steinkrankheiten. Kolloidz. **85**, 212 (1938).
- Lapp u. Dibold*: Thrombose und Embolie bei salzloser Kost. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1206.
- Leary, Th.*: Experimental atherosclerosis in the rabbit compared with human coronary atherosclerosis. Arch. path. **17**, 453 (1934).
- Lehmann*: (Thromboseverhütung mit Dicumarin). Svensk. laek. tidn. **1942**, Nr 2 und 16 (zit. v. *Kaulla*).
- Lenggenhager, K.*: [1] Die Genese der Fernthrombose. Dtsch. Z. Chirurg. **244**, 77 (1934).
- [2] Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen Fernthrombose. Helv. med. acta. **6**, 919 (1939).
- [3] Über die Entstehung, Erkennung und Vermeidung der postoperativen Fernthrombose. Leipzig: Thieme 1941.
- Leschke u. Wittkower*: Die *Werlhofsche* Blutfleckenkrankheit. Z. klin. Med. **102**, 685 (1926).
- Liles, R. T.*: Blood platelets in rabbits following splenectomy and transplantation of the spleen. Proc. soc. exp. biol. **23**, 489 (1926).
- Lister, W. A.*: A statistical investigation into the causation of pulmonary embolism following operation. Lancet **1927 I**, 111.
- Loeb, L.* [1] Versuche über einige Bedingungen der Blutgerinnung usw. Virchows Arch. **176**, 10 (1904).
- [2] Vergleichende Untersuchungen über die Thrombose. Virchows Arch. **185**, 160 (1906).
- Löhr, W.*: [1] Über Allgemeinreaktionen des Körpers bei der Wundheilung usw. Dtsch. Z. Chirurg. **183**, 1 (1923).
- [2] Über die sog. traumatische Thrombose der Vena axillaris und subclavia. Dtsch. Z. Chirurg. **214**, 263 (1929).
- Löhr u. Löhr*: Über die Veränderung der physikalisch-chemischen Struktur der Blutflüssigkeit usw. Z. exp. Med. **29**, 139 (1922).
- Lubarsch, O.*: [1] Thrombose und Embolie. Jahresk. ärztl. Fortbild. **7**, 17 (1916).
- [2] Thrombose und Infektion. Berlin. klin. Wschr. **1918 I**, 225.

- Lüdeke, H.*: Thrombophilie und Polycythämie. Virchows Arch. **293**, 218 (1934).
- v. Lucadou, W.*: Endothel und Thrombose. Z. Kreislaufforsch. **35**, 785 (1933).
- Magnus, G.*: [1] Über den Ursprungsort der Lungenembolie und die Bedeutung der V. sapheua für den Vorgang. Klin. Wschr. **1924 I**, 142.
- [2] Über Krampfadern und den varicösen Symptomenkomplex. Klin. Wschr. **1926 II**, 1449.
- [3] Der Blutegelbiß und seine Wirkung auf menschliche Gefäße. Zbl. Chirurg. **55**, 2355 (1928).
- Mason, E. C.*: Blood coagulation. The production and prevention of experimental thrombosis and pulmonary embolism. Surgery **39**, 421 (1924).
- Meessen, H.*: [1] Coronarthrombose nach Unfall. Frankf. Z. Path. **54**, 307 (1940).
- [2] Arterielle Thrombosen nach Lungenschuß. Beitr. path. Anat. **105**, 432 (1941).
- [3] Über den plötzlichen Herztod bei Frühsklerose und Frühthrombose der Coronararterien usw. Z. Kreislaufforsch., im Druck.
- Mendel, F.*: Über „Thrombophilie“ und das Frühaufstehen der Wöchnerinnen und Laparotomierten. Münch. med. Wschr. **1909 II**, 2149.
- Menninger-Lerchenhal, E.*: Hypochlorämie und spontane Venenthrombosen. Z. Kreislaufforsch. **29**, 882 (1937).
- Mizuta, Sh.*: Beiträge zur experimentellen und chirurgisch-klinischen Untersuchung über die Schwankungen der Blutplättchenzahl. Mitt. med. Akad. Kioto **10**, 745 (1934).
- Moeschlin, S.*: Die traumatische Thrombose und Lungenembolie. Helv. med. acta **5**, 162 (1938).
- Morawitz, P.*: [1] Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn. Physiol. **4**, 307 (1905).
- [2] Thrombose (Referat). Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 80 (1934).
- Muir*: Thrombocytose bei Chlorose; zit. nach *Dawbarn* usw.
- Murray u. Best*: The use of heparin in thrombosis. Ann. surg. **108**, 163 (1938).
- , *Jaques, Perrett and Best*: Heparin and the thrombosis of veins following injury. Surg. **2**, 163 (1937).
- Naegeli, O.*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1931.
- Neumann, R.*: Ursprungszentren und Entwicklungsformen der Bein thrombose. Virchows Arch. **301**, 708 (1938).
- Niedermowe u. Sarre*: Die Thrombinabbaureaktion von *Lenggenhager* bei thrombosegefährdeten inneren Erkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **191**, 288 (1943).
- Nielsen*: (Thromboseverhütung durch Heparin). Nord. med. **1942**, 2873.
- Normann*: Abnahme der Plättchenzahl bei Thrombose; zit. nach *Windfeld*.
- Nygaard u. Brown*: Essential thrombophilia. Arch. int. Med. **59**, 82 (1937).
- Øilgaard, E.*: [1] On the agglutination of the blood platelets under normal and pathological conditions. Acta med. scand. **115**, 1 (1943).
- [2] Untersuchungen über die Agglutination der Blutplättchen. Klin. Wschr. **1943 I**, 80.
- Otten, M.*: Zur Klinik der Chlorose. Mitt. Hamburg. Staatskrankenh. **6**, 245 (1906).
- Paterson, J. C.*: [1] Vascularisation and hemorrhage of the intima of arteriosclerotic coronary arteries. Arch. path. **22**, 313 (1936).
- [2] Capillary rupture with intimal hemorrhage as a causative factor in coronary thrombosis. Arch. path. **25**, 474 (1938).
- Payr*: Aussprache zum Vortrag *Martin* über Lungenembolie. Arch. klin. Chirurg. **162**, 218 (1930).
- Petrén, G.*: Studien über obturierende Lungenembolie als postoperative Todesursache. Beitr. klin. Chirurg. **84**, 606 (1913).
- Prima, C.*: Infektion, Entzündung und Thrombose. Chirurg **10**, 13 (1938).
- de Puoz, J.*: Resultate mit der Applikation von Heparin zur Verhütung postoperativer Thrombosen. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 524.
- Putnoky u. Farkas*: Vergleichende pathologisch-histologische Untersuchung des Herzmuskels usw. Virchows Arch. **287**, 400 (1933).
- Putzer, R.*: Die Wadenvenenthrombose in ihrer Beziehung zur Architektur der Wade. Diss. Berlin 1939.
- Rabinovich, M.*: Coagulation time of blood during anaesthesia. Brit. J. exp. path. **8**, 343 (1927).

- Rehn, E.*: Über chirurgische Thrombose und Embolie. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 1.
- Reimann, G.*: Über den Einfluß des Höhenklimas auf das weiße Blutbild und auf die Blutgerinnung. Diss. Zürich 1936.
- Reimann, H. A.*: A study of the behaviour of blood platelets in pneumococcus infections. J. exper. med. **40**, 553 (1924).
- Reimann-Hunziker, R. u. G.*: [1] Zur Frage der Vermeidung und Behandlung der postoperativen Thromboembolien mit Heparin. Klin. Wschr. **1942 I**, 255.  
— — [2] II. Mitt. Klin. Wschr. **1943 I**, 344.
- Ribbert, H.*: Über die Thrombose. Dtsch. med. Wschr. **38**, 1577 u. 2270 (1912).
- Riatti, F.*: Sulla disposizione individuale e familiare alla trombo-embolia. Arch. ital. chirurg. **46**, 502 (1937).
- Rimann u. Wolf*: Experimentelle Untersuchungen über den gerinnungshemmenden Einfluß des Hirudins usw. Dtsch. Z. Chirurg. **97**, 177 (1909).
- Ritter, A.*: Über die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthrombose. Jena: Fischer 1926.
- Robertson, Illman u. Duncan*: Coagulation of the blood. J. Amer. med. Assoc. **50 II**, 1583 (1908)
- Röfle, R.*: [1] Über die Häufung von Thrombose und Embolie nach dem Kriege. Preuß. Akad. d. Wiss. Phys.-math. Kl. **1935**, 4.  
— [2] Über die Bedeutung und die Entstehung der Wadenvenenthrombosen. Virchows Arch. **300**, 180 (1937).
- Rowlands u. Vaizey*: Primary thrombocythaemia. Lancet **1938 II**, 1217.
- Russo, G.*: Kochsalzgehalt des Serums und Blutveränderungen bei Venenthrombose. Med. Kl. **1939 I**, 248.
- Sachs u. v. Oettingen*: Zur Biologie des Blutplasmas. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 351.
- Sahli*: Über den Einfluß intravenös injizierten Blutegelextraktes auf die Thrombenbildung. Z. inn. Med. **15**, 497 (1897).
- Sato, T.*: Über die Beziehungen zwischen Gefäßwandschädigung, Infektion und Thrombose. Virchows Arch. **257**, 561 (1935).
- Scalone, I.*: La coagulabilità del sangue proveniente da distretti sede di lesioni chirurgiche. Riv. biol. **33**, 89 (1937).
- Schäfer, G.*: Die Beurteilung des Hydrämiefaktors bei Thrombose und Embolie. Z. Gynäk. **118**, 50 (1938).
- Schechter u. Blühbaum*: Suspensionsstabilität und Ladung der roten Blutkörperchen. Z. exp. Med. **56**, 671 (1927).
- Schilling, V.*: Die Zelltheorie der Erythrocyten als Grundlage der klinischen Wertung anämischer Blutbefunde. Virchows Arch. **234**, 548 (1921).  
— *W.*: Über Phlebosklerose, ihre Entstehungsweise und Ursachen. Virchows Arch. **262**, 658 (1926).
- Schilsky, B.*: Die klinischen Blutplättchenbefunde vom erythrocytären Standpunkt. Z. klin. Med. **91**, 256 (1921).
- Schneider u. Kickelhayn*: Lenggenhagers Thrombinabbaureaktion; Erfahrungen mit Parathrodym. Dtsch. Z. Chirurg., im Druck, zit. nach *v. Kaulla* [4].
- Schönbauer, L.*: Über postoperative Thrombose und Embolie. Arch. klin. Chirurg. **149**, 1 (1928).
- Schürch*: Kein Erfolg mit Thromboseprophylaxe nach *Lenggenhager*. Diskussionsbemerkung zu *Lenggenhager* [2].
- Schultz, W.*: Konservative Behandlung der Venenthrombose. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1011.
- v. Seemen, H.*: [1] Zur Entstehung, Vermeidung und Bekämpfung der mittelbaren Operationschädigungen. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1239.  
— [2] Operation und Gewebeschonung. II. Teil. Dtsch. Z. Chirurg. **223**, 85 (1930).
- Seurig, G.*: Über 7 Fälle von ausgedehnter autochthoner Aortenthrombose. Diss. München 1910.
- Shibuya, K.*: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten des tierischen Knochenmarks bei Luftverdünnung. Z. exper. Med. **63**, 353 (1928).
- Shonoya, T.*: Studies in experimental extracorporeal thrombosis. III. Effects of certain anticoagulants etc. J. exper. med. **46**, 19 (1927).

- Siegmund*: Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. Dtsch. path. Ges. **1925**, 260.
- Spohn, A.*: Thrombose und Embolie in der Gynäkologie. Diss. Berlin 1941.
- Sproul, E. E.*: Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. Amer. J. ca. **34**, 566 (1938).
- Stahl, R.*: Über die Blutplättchen bei Infektions- und Blutkrankheiten usw. Z. klin. Med. **96**, 182 (1923).
- Starlinger, W.*: Über die klinische Bedeutung des physiko-chemischen Zustandes der zirkulierenden Eiweißkörper des Blutes und Gewebes. Zbl. inn. Med. **48**, 418 (1927).
- u. *Sametnik*: Über die Entstehungsbedingungen der spontanen Venenthrombose. Klin. Wschr. **1927 II**, 1269.
- u. *Winands*: Über das Verteilungsverhältnis der zirkulierenden Eiweißkörper im Verlaufe krankhafter Zustände. Z. exper. Med. **60**, 138 (1928).
- Starup*: (Thromboseverhütung durch Heparin). Nord. med. **1942**, 2881.
- Stöhr u. Kazda*: Über die Bedeutung der Infektion für die postoperative Thrombose und Thromboembolie. Dtsch. Z. Chirurg. **208**, 105 (1928).
- Stoltz, H.*: Anämie und Thrombosen. Diss. Berlin 1940.
- Storz, H.*: [1] Die konstitutionelle Disposition zur Thrombose und Embolie. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 172 (1934).
- [2] Zur Pathogenese der Fernthrombose. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1583.
- [3] Thrombin- und Antithrombinfunktion des menschlichen Serums. Klin. Wschr. **1942 II**, 627.
- Straaten, Th.*: Die Blutegeltherapie der Thrombose. Dtsch. Z. Chirurg. **238**, 513 (1933).
- Stuber, B.*: [1] Die Blutgerinnung als kolloidchemisches Problem. Kolloidz. **51**, 144 (1930).
- [2] Über die Pathogenese und Therapie der Venenthrombose. Med. Welt **1934 I**, 393.
- [3] Die Blutgerinnung, im Handbuch der allgemeinen Hämatologie **II** 2, 1053. Berlin 1934.
- u. *Lang*: [1] Zur Pathogenese und Therapie der Thrombose. Klin. Wschr. **1930 I**, 1113.
- — [2] Die Pathogenese der Thrombose. Arch. exper. Path. **154**, 22 (1930).
- — [3] Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Berlin: Urban und Schwarzenberg 1930.
- Stübel, H.*: Ultramikroskopische Studien über Blutgerinnung und Thrombocyten. Pflügers Arch. **156**, 361 (1914).
- Sulger, E.*: Die postoperative Venenthrombose und Lungenembolie. Ergebn. Chirurg. **24**, 326 (1931).
- Syller, R.*: Thrombosen und Thrombosebereitschaft nach Operationen. Beitr. Chirurg. **145**, 322 (1929).
- Takaura, G.*: Experimentelle Untersuchungen über die Thrombose. Arch. Chirurg. **188**, 138 (1937).
- Tannenbergl, J.*: [1] Experimental studies on the primary changes during the formation of thrombi. Arch. path. **23**, 307 (1937).
- [2] The role of allergy in the pathogenesis of progressive thrombosis. Arch. path. **23**, 501 (1937).
- Thiessen, M.*: Über multiple Thrombosen (Thrombophilie). Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chirurg. **43**, 220 (1932/34).
- Thoenes*: Multiple Venenthrombosen, ein bisher unbekanntes Frühsymptom bei Pankreas-carcinom. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1677.
- Trautwein, H.*: Über Veränderungen der Bluteiweißkörper bei Thrombose im Vergleich zu anderen Erkrankungen. Z. exper. Med. **76**, 236 (1931).
- Umlauft, W.*: Thrombosen und Pankreas-carcinom. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 607.
- Uotila, U.*: On the hemorrhagic thrombocythemia. Acta med. scand. **95**, 136 (1938).
- Vance, B. M.*: Thrombosis of the veins of the lower extremity and pulmonary embolism as a complication of trauma. Amer. J. surg. **26**, 19 (1934).
- Vincke, E.*: Die blutgerinnungshemmende Wirkung der seltenen Erden. Z. physiol. Chem. **272**, 65 (1942).
- u. *Never*: Über die thromboseverhütende Wirkung des Neodymacetats. Arch. exper. path. **194**, 308 (1940).

- Voegt, H.*: Veränderungen der Wadenmuskulatur bei Venenthrombose und langem Krankheitslager. *Virchows Arch.* **300**, 190 (1937).
- Volkert, M.*: [1] Der Antithrombingehalt des Blutes und seine Beziehung zum Heparin. *Biochem. Z.* **314**, 34 (1943).
- [2] Studies on the antithrombin content of the blood and its relation to heparin. *Acta physiol. scand.* **5**, Suppl. 15.
- Wachholz, L.*: im Handbuch Gerichtliche Medizin, hrsg. von *A. Schmidtman*, S. 853. Berlin 1905.
- Wagner, G.*: Über Ursachen, die zu Spontanthrombosen führen usw. Diss. Berlin 1939.
- Weil, P. E.*: La dyscrasie endothelio-plasmatique. *Rev. méd.* **37**, 81 (1920).
- Weil u. Bloch*: Thromboses veineuses au cours d'états hémorragiques chroniques. *Bull. méd.* **34**, 1025 (1920).
- Werner, H.*: [1] Der Gestaltwandel der Thrombocyten. *Z. klin. Med.* **142**, 602 (1943).
- [2] Thrombokinasen. *Zbl. inn. Med.* **64**, 193 (1943).
- Willinky, B.*: A note on changes in the blood-platelets after operations and injuries. *Lancet* **1930 I**, 1126.
- Windfeld, P.*: [1] Die Blutveränderungen bei klinischer Thrombophlebitis und ihre Bedeutung. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* **7**, 167 (1934).
- [2] Blutverluste und Blutveränderungen bei Operationen. *Acta chir. scand.* **79**, 453 (1937).
- Wöhlich, E.*: Thrombosebereitschaft, Antithrombingehalt und Eiweißspektrum des Blutes. *Klin. Wschr.* **1942 I**, 208.
- Wolpers u. Ruska*: Strukturuntersuchungen zur Blutgerinnung. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1077 u. 1111.
- Wunderly u. Wahrman*: Über strukturbedingte Wirkungen des Blutplasmas. *Klin. Wschr.* **1943 II**, 587.
- Yatsushiro, T.*: Experimentelle Untersuchungen über die Thrombosefrage usw. *Dtsch. Z. Chirurg.* **125**, 559 (1913).
- Zahn, F. W.*: Untersuchungen über Thrombose. *Virchows Arch.* **62**, 81 (1875).
- Ziegler, K.*: Beitrag zur Lehre von der Polycythämie und ihrer Pathogenese. *Z. exper. Med.* **42**, 118 (1924).
- Zschau, H.*: Untersuchungen zur Thrombosefrage. *Dtsch. Z. Chirurg.* **230**, 13 (1931).
- Zurhelle, E.*: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Infektion und der Fibringerinnung zur Thrombenbildung usw. *Beitr. Path. Anat.* **47**, 539 (1910).

## Einführung.

Eine mit Gerinnungsvorgängen verbundene Agglutination der Blutplättchen ist der Grundvorgang der Thrombose. Wie bei jeder Krankheit führt auch hier der Weg zum Verständnis des Krankhaften über die genaue Kenntnis der normalen Lebensverrichtungen. Wer einmal im Mikroskop beobachtet hat, wie die Durchschneidungsstelle einer kleinen Gekröseschlagader trotz des hervorschießenden Blutstroms durch einen schnell gebildeten Pfropf von Blutplättchen verschlossen wird, kennt die biologisch bedeutungsvollste und wahrhaft lebenserhaltende Funktion dieser Gebilde; in kürzester Zeit verwandeln sie sich aus unscheinbaren, nirgends anhaftenden Protoplasmaklumpchen in stark klebrige Teilchen, die sowohl an Endotheldefekten wie untereinander mit größter Zähigkeit haften. Dieser Verwandlungsvorgang wird durch die verschiedenartigsten Gewebsschädigungen mit Leichtigkeit bewirkt; es nimmt daher nicht wunder, daß er im kranken Körper auch ausgelöst werden kann, ohne daß diejenige Situation gegeben ist, zu deren Überwindung er sonst dient, nämlich ohne eine Undichtigkeit des Röhrensystems der Blutgefäße.

Fast jede fein abgestimmte, biologisch hochwertige Reaktion ist unter besonderen, meist krankhaften Bedingungen auch mit Gefahren für den Organis-

mus verbunden. Die sonst so segensreiche Antikörperbildung wird zum Anlaß von schweren idiosynkrasischen Erkrankungen, wenn sie durch harmlose, aber antigen wirksame Stoffe, wie die Gräserpollen oder verschiedene Chemikalien, in Gang gesetzt wird. Die Schrumpfung von Narbengewebe verfestigt und verkleinert Hautnarben, kann aber an Hohlorganen durch Striktur das Leben bedrohen. Wir sind in das Wesen solcher Schädigungen dann richtig eingedrungen, wenn wir angeben können, infolge welcher Umstände sich eine sonst lebensfördernde Vorrichtung unheilvoll auswirkt.

So wird auch die Thrombose einem tieferen Verständnis erst erschlossen, wenn man einerseits den Nutzen der Agglutinabilität der Blutplättchen erkennt, und andererseits die Bedingungen, unter denen dieselbe zu kreislaufbehindernden Pfropfbildungen führt, angeben kann. Dieser Forschungsstand scheint mir nunmehr bei voller Auswertung aller bisher erarbeiteten Kenntnisse erreicht zu sein, und daher ist es lohnend und befriedigend, das Gebiet der Thrombose neu darzustellen.

Es ist hier nicht der Ort, die höchst aufschlußreiche **Entwicklung der Thromboselehre**, welche die wechselnden Zeitströmungen im Werdegang der allgemeinen Pathologie widerspiegelt, genauer zu verfolgen; Einzelheiten findet man bei *Beneke* und *Dietrich* [2]. Eine kurze Kennzeichnung der aufeinanderfolgenden Auffassungen muß genügen. Für *Rokitansky* war die Thrombose ein humorales Phänomen im Sinne der Faserstoffkrase und „Hämītis“. *Hunter* und *Cruveilhier* sahen den Blutpfropf als Erzeugnis der Gefäßwand an, ebenso zustande gekommen wie die Ausschwungung von Faserstoff auf serösen und Schleimhäuten. Die ältere Erkenntnis (*Bouchut* u. a.), daß der Thrombus umgewandeltes Blut ist, kam durch *Virchow* zu allgemeiner Anerkennung; ihm war die Reagensglasgerinnung das Musterbild der Thrombose, als deren Ursache er die Stockung des Blutstromes ansah. Diese kreislaufmechanische Deutung hat sich bis in die heutige Zeit in abgewandelter Form erhalten. *Baumgarten* zeigte, daß ein zwischen zwei Unterbindungen stillstehendes Venenblut unbegrenzt flüssig bleibt, wenn eine Infektion und grobe Verletzungen der Gefäßwand vermieden werden. War das schon mit *Virchows* ursprünglicher Lehre unvereinbar, so weiterhin die Lebendbeobachtungen von *Zahn*, *Mantegazza*, *Bizzozero*, *Eberth* und *Schimmelbusch*, welche ergaben, daß als Grundvorgang der Thrombose nicht die einfache Gerinnung, sondern die Abscheidung geformter Blutbestandteile, und zwar der Thrombocyten, zu gelten hat.

Die kreislaufmechanischen Gesetzmäßigkeiten, besonders die Veränderungen des Randstroms bei Kreislaufbehinderung, sollten nun die Anhäufung der Blutplättchen erklären; diese Lehre wurde für den feineren Bau der menschlichen Thromben besonders von *Aschoff* [1] ausgebaut und von *Beneke* und *Ricker* übernommen. Immer noch galt die Thrombose im Sinne *Virchows* als durch Kreislaufstörung verursacht, wenn auch gewisse Blutveränderungen, besonders das Klebrigwerden der Blutplättchen, ihre „viscöse Metamorphose“ nach *Eberth* und *Schimmelbusch*, als zusätzliches Erfordernis angesehen wurden.

Gegen die Erklärung der Thrombose durch Kreislauf- und Blutveränderungen erhob *Ribbert* den Einwand, daß auf diese Weise niemals das *Haften* des Thrombus an der Gefäßwand verständlich würde; und hieran allein liege es, daß ein Thrombus sich bilde, dessen weitere Formung durch den Blutstrom sekundär sei.

*Dietrich* hat diese Lehre neueren Anschauungen angepaßt, indem er die Infektion in den Vordergrund rückte und eine „Reaktion zwischen Gefäßwand und Blut unter geeigneter Abstimmung“ als Grundlage der Thrombose nachzuweisen unternahm. Damit würde die Thrombose zu einer Folgeerscheinung endothelialer Allergie.

Die Blutveränderungen sind in neuester Zeit stark betont worden, nachdem sich wahrscheinlich machen ließ, daß die Agglutination der Blutplättchen ein modifizierter Gerinnungsvorgang ist. Mit dem Nachweis des agglutinierenden „Profibrins“ (*Apitz* [7]) als Bindemittel der Plättchen wurden die chemischen Abläufe zum zentralen Problem. Zur Deutung der Thrombose als Kreislaufphänomen oder als Folge eines Endothelschadens trat nun die Deutung als Blutphänomen.

Keine dieser Lehren erhob den Anspruch auf ausschließliche Gültigkeit; umstritten war nur, welcher der *maßgebliche* Vorgang sei, also, wie die verschiedenen Ursachen zusammenwirkten. In dieser Hinsicht war schon früher so wenig Einigkeit zu erzielen, daß *Lubarsch* [1] gewissermaßen die Resignation zum Prinzip erhob, indem er eine Dreifaktorentheorie aufstellte; Blut-, Kreislauf- und Gefäßveränderungen wurden in gleichem Maße als Thromboseursachen anerkannt. Aber der Verzicht auf die nähere Kennzeichnung ihrer jeweiligen Bedeutung und der Art ihres Zusammenspiels konnte auf die Dauer nicht befriedigen.

Der Verfasser hält seinen früheren Beitrag zur Thromboselehre, nämlich den Nachweis der Gerinnungsnatur der Plättchenagglutination, nicht für eine vollständige Erklärung der Blutpfropfbildung. Insbesondere war dadurch die *Ribbertsche* Forderung, das Haften des Thrombus am Endothel verständlich zu machen, nicht befriedigt; aber auch die tatsächliche Wirkungsweise und Bedeutung der Kreislaufstörungen blieb offen. Hier waren ergänzende und vertiefende Studien erforderlich. Durch die Untersuchung der thrombotischen Blutstillung, der Bedingungen arterieller Thrombose und der Wandveränderungen an den Haftstellen frischer Venenthromben wurde offenbar, daß die Thrombose stets zwei Grundvorgänge zur Voraussetzung hat: das *Klebrigwerden der Blutplättchen*, das in enger Beziehung zur Blutgerinnung steht, einerseits und die *Haftflächenbildung* an der Wand der befallenen Gefäße andererseits; die Kreislaufstörungen sind zwar ein wichtiger Faktor der Thrombenbildung, wirken aber nur indirekt über die Schädigung des Plättchenapparates und nicht unmittelbar als Thromboseursache. In dieser Lehre, die hier im Zusammenhang ausführlich begründet werden soll, ist die Gerinnungsnatur der Thrombose als ein wesentliches Kernstück eingebaut; aber erst durch die gekennzeichneten Erweiterungen ist die Erklärung des Thrombosegeschehens zur Vollständigkeit und, wie ich hoffe, in ihren Grundzügen zu einem gewissen Abschluß gebracht. Wird sie in der vorgelegten Form anerkannt, so gelangt man auch zu neuen Problemstellungen, die vielleicht näher an die klinischen Belange heranführen als manche allgemeinen, hier behandelten Fragen. Die beiden großen Spezialprobleme, die dann zu bearbeiten sind, betreffen die genauere Natur der viskösen Plättchenumwandlung und der thrombenbegünstigenden Endothelbeschaffenheit.

Was die **Begrenzung und Gliederung des Stoffes** anlangt, so zielt die folgende Darstellung wiederum im wesentlichen auf eine Klärung der *Pathogenese* ab.

Dazu müssen ätiologische, anatomische und klinische Befunde in großem Umfange herangezogen werden, ohne daß diese selbst systematisch behandelt werden. Gewisse klinisch-therapeutische Auswirkungen der neuen Lehre sind wichtig genug, um in den Bericht einbezogen zu werden. Dagegen bleiben einige Sonderfragen unbesprochen, welche die pathogenetische Deutung nicht zu fördern vermögen, so besonders ein Gebiet, das in den vergangenen Jahren ausgiebig erörtert worden ist (z. B. von *Geissendörfer* und *Rößle* [1]), nämlich die Zunahme der Thrombose und Embolie nach dem ersten Weltkrieg, ebenso die Abhängigkeit der Thrombosehäufigkeit von klimatischen Faktoren (neuerdings von *Koller* erörtert). Die einzelnen Erscheinungsbilder der Pfropfbildung in verschiedenen Organen schließlich gehören in das Gebiet der speziellen Pathologie und Klinik.

Die bisherigen Darstellungen der Thrombose beschränken sich im allgemeinen auf das Kapitel der Fernthrombose. Ich gehe von diesem Herkommen ab, indem ich gerade aus dem Geschehen bei örtlicher Thrombose die Voraussetzungen der Fernthrombose verständlich zu machen suche und zwischen beide Formen als Übergangsform die „regionäre“ Thrombose einschalte. Abscheidungs- und Gerinnungsthrombose werden als wesensverwandte Prozesse angesehen und nicht so streng wie in früheren Darstellungen getrennt. Als nicht hergehörig wird dagegen die hyaline Fibrinthrombose angesehen, wie sie besonders innerhalb von nekrotischen Capillaren (z. B. bei der Herdnephritis) und im Bereich schwerer Wandschädigungen an größeren Gefäßen vorkommt; intravasculäre Gerinnungen, die erst durch Organisationsvorgänge zur Gefäßwand in Beziehung treten, fallen gleichfalls nicht in das hier behandelte Gebiet. Als Thrombose wird also aufgefaßt und behandelt *die mit der Gefäßwand zusammenhängende Blutverfestigung, die sich im Blutstrom bildet.*

Im ersten Abschnitt werden die Arten der Thrombose — lokale, regionäre und Fernthrombose — und ihre jeweiligen Anlässe besprochen. Hierbei lassen sich die beiden Grundvorgänge — Klebrigwerden der Plättchen und Haftflächenbildung der Gefäße — herausarbeiten. Der erstere der beiden genannten Vorgänge wird dann im zweiten Abschnitt hinsichtlich seines Wesens und seiner Ursachen erläutert. Den Gegenstand des dritten Abschnitts bildet der andere Vorgang, die Haftflächenbildung, wobei die anatomischen Befunde im Vordergrund stehen. So hoffe ich zum besseren Verständnis eines Geschehens beitragen zu können, das dem Arzt als heimtückischer Feind der Gesundheit, dem Forscher als schwer zu entwirrende Verknüpfung chemischer, kolloider, kreislaufmechanischer und feingestaltlich faßbarer Abläufe gegenübertritt.

## I. Arten und Anlässe der Thrombose.

### 1. Die lokale oder abdeckende Thrombose bei Gefäßwandschäden.

Solange der **Übergang vom flüssigen zum festen Zustand** noch umkehrbar ist wie bei den körnigen und krystallinischen Speicherungen, dient er gewöhnlich nur der Ökonomie der Raumausnutzung in der Zelle. Daneben spielen aber auch irreversible Verfestigungen eine große Rolle im lebenden Körper; durch sie erhält das Gewebe meist mechanisch wirksame Stützen oder Abwallyungen

gegen außen. Die derartig entstandenen Stoffe, wie die Knochensubstanz, haben eine beschränkte Dauer des Bestandes und können sich nicht aus sich selbst heraus erneuern. Das gilt besonders für die verschiedenartigen Schutzhüllen aus Horn oder Chitin, die als Dauereinrichtungen den Körper gegen die Außenwelt abdecken.

Besondere Anlässe machen darüber hinaus die schnelle Errichtung *innerer* Barrieren erforderlich, mögen sie nun als Verdichtung der Zellmembran das eben befruchtete Ei gegen das Eindringen weiterer Spermatozoen schützen oder z. B. als hyalin-fibröse Kapsel ins Gewebe gelangte Fremdstoffe oder Krankheitserreger umgeben. Auch dem Fibrin hat man eine Schrankenfunktion gegenüber der Ausbreitung von Infekten zugewiesen (*Menkin*).

Wenn sich der Inhalt der Blutgefäße verfestigt, so ist sowohl bei Infektionen wie bei Blutungsgefahr die Barrierenfunktion dieses Vorganges offenkundig. Wir nähern uns also einem Verständnis der natürlichen Bedeutung *örtlicher* Thrombose, wenn wir sie als *Schrankenbildung im Blut durch Verfestigung des Gefäßinhaltes* ansehen. Daß späterhin die verfestigten Massen aufgesaugt werden müssen, weil sie nicht lebensfähig sind, berechtigt nicht dazu, mit *Beneke* und *Lubarsch* die Thrombose als „Blutnekrose“ zu bezeichnen; denn es handelt sich hier im Gegenteil um die Entfaltung einer lebenswichtigen, hochentwickelten Fähigkeit, nicht um ein Versagen der lebendigen Einrichtungen. Überdies bleibt der Ausdruck Nekrose im allgemeinen für das Absterben von Zellen vorbehalten. Nun enthält zwar der Thrombus auch Leukocyten; doch gehören diese nicht zu seinen wesentlichen oder gar unentbehrlichen Bestandteilen; und den fälschlich so genannten Thrombocyten spricht heute niemand mehr die Eigenschaften von Zellen zu.

Die lokale Thrombose ist also die Äußerung einer Fähigkeit des Blutes, durch Verfestigung Schranken zu errichten und damit manche Gefahren, die an das Vorhandensein des Blutkreislaufs gebunden sind, wie Verblutung oder Ausbreitung von Krankheitskeimen und Giften, zu verhüten; sie ist *eine reaktive und keine degenerative Lebensäußerung*.

Als Urtyp der örtlichen Thrombose hat die Pfropfbildung an der Eröffnungsstelle verletzter Gefäße, also die **blutstillende Thrombose**, zu gelten. Man könnte gegen die Bezeichnung dieses Vorganges als „Thrombose“ einwenden, daß sich der Pfropf gewöhnlich *vor* und nicht *in* der Gefäßlichtung entwickle; jedoch ist zu bedenken, daß der Blutstrom das Gefäßbett verlassen hat und somit auch der Pfropf an ungewöhnlicher Stelle entstehen muß; der Zusammenhang des Pfropfes mit der Gefäßwand bleibt gewahrt. Die Bedingungen der auf S. 1092 niedergelegten Begriffsbestimmung der Thrombose sind also gegeben.

Die Voraussetzungen der thrombotischen Blutstillung sind bekannt (*Apitz* [9]). Es ist dies einerseits die Bildung einer Haftfläche für die Plättchen; als solche dient die Durchschneidungsstelle der Gefäßwand. Daß sich ohne solche Anheftungsstelle kein Pfropf bildet, läßt sich leicht zeigen; führt man nämlich eine paraffinierte Kanüle in ein Gefäß, so blutet es nahezu bis zur Erschöpfung des Blutvorrats. Die andere Voraussetzung ist die Abgabe von Gewebszerfallsprodukten, welche die Agglutination der Plättchen bewirken, aus der Gefäßwunde. Verhütet man durch Einspritzung von Heparin das Klebrigwerden der Plättchen, so kommt die Blutung gleichfalls nicht zum Stehen.

Die Stelle der Gefäßdurchschneidung leistet also einen doppelten Beitrag zur Thrombogenese: einen chemischen, durch Abgabe agglutinationsbewirkender Stoffe, und einen physikalischen, durch Bildung einer „rauen“ Fläche, an der sich die Plättchen anheften.

Auch die anderen Formen örtlicher Pfropfbildung sind von der Erfüllung der gleichen Voraussetzungen abhängig. Das ist besonders deutlich bei der **experimentellen Ätzthrombose**. Es ist bisher nicht gelungen, am Versuchstier Thromben *ohne* einen Eingriff am Orte der Pfropfbildung zu erzeugen. Dagegen ist die *lokale* Thrombose leicht künstlich hervorzurufen, da sich nach einer direkten experimentellen Schädigung der Venenwand alsbald feste Massen aus dem vorbeiströmenden Blut abscheiden. Als Ätzmittel sind dabei z. B. Silbernitrat, Alkohol und Salzsäure verwendet worden. Das Silbernitrat hinterläßt überall, wo es hingedrungen ist, einen scharf abgegrenzten, mikroskopisch nachweisbaren, schwarzen, körnigen Niederschlag. Die Plättchen bleiben gerade an jenen Wandstellen haften, welche von dem Ätzgift durchtränkt oder z. B. traumatisch geschädigt sind. Aber auch, wenn die freigelegten Venen mit Alkohol bepinselt werden, ist im Bereich der Thrombose die Intima deutlich verändert; man sieht blasige Entartung sowie Ablösung von Endothelien oder auch subendotheliale Exsudatbildung (Apitz [1]). Weder in den späten (Eberth und Schimmelbusch) noch in den frühesten (Apitz [1]) Stadien der experimentellen Thrombose ist mikroskopisch eine Fibrinabscheidung zu sehen, welche die Anheftung der Plättchen vermitteln würde; das von Klemensiewicz und Dietrich [3] angenommene „gallertige Faserstoffhäutchen“ ist nicht vorhanden.

Ebenso wie die Blutstillung läßt sich auch die Ätzthrombose durch gerinnungshemmende Mittel (Hirudin, Novirudin, Heparin) unterdrücken. Zwar bestanden hierüber anfänglich verschiedene Meinungen; wird jedoch für die ganze Versuchsdauer die vollständige Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes gewährleistet, so ist die Beeinträchtigung der Thrombose offenkundig (Apitz [1]); dort das ältere Schrifttum).

Die Ätzthrombose hat also die gleichen Voraussetzungen wie die Blutstillung: Schädigung der Gefäßwand und Klebrigwerden der Blutplättchen. Die engen Beziehungen zwischen beiden Vorgängen werden offenkundig, wenn man den Erfolg einer Stichverletzung der Gefäßwand beobachtet (vgl. Abb. 17 im Zweiten Teil); hier entwickelt sich das gleiche Bild intravasculärer Thrombose wie nach chemischer Schädigung der Gefäßwand.

Daß die geätzte Gefäßwand Zellzerfallsprodukte in die Lichtung abgibt, läßt sich nicht direkt nachweisen, sondern muß aus dem Zustandekommen der Plättchenverklebung erschlossen werden; denn ohne irgendeine stoffliche Vermittlung ist die Agglutination der Plättchen im Blutstrom nicht zu denken. Die Stoffabgabe aus der geätzten Gefäßwand wird ferner durch eine andere eigentümliche Erscheinung nahegelegt. Man sieht gelegentlich beim Menschen größere Arterien durch jauchig-gangränöse Zerfallshöhlen ziehen; obwohl ihre Wand schon geschädigt ist, bleibt die Lichtung fast stets frei von Thrombose; ebenso bildet sich nur ausnahmsweise auf atheromatösen Geschwüren ein Abscheidungs-thrombus (Lubarsch, Apitz [10] u. a.). In diesen Fällen ist es so gut wie sicher, daß Produkte des Zellunterganges frei werden. Aber diese Stoffe werden durch den hohen arteriellen Blutdruck zusammen mit dem Plasma, das durch die un-

dichte Endotheldecke tritt, gewöhnlich in Richtung auf die Adventitia weggeschwemmt. Nur wenn sich diesem Flüssigkeitsstrom ein Hindernis entgegenstellt, wie das im Bereich von Atheromen vorkommt, staut sich das Plasma und kann gerinnen. Auch Einrisse der Intima können in Schlagadern aus dem gleichen Grunde von Thrombose frei bleiben (*Dietrich* [1], *Borst* u. a.); ich habe das selbst an einem mehrfach geplatzten Endothelschlauch der Schenkelschlagader gesehen; die Einrisse blieben frei von Abscheidungen, obwohl zwischen Schußverletzung und Tod mehr als 12 Stunden vergangen waren.

Die Erfahrungen an der blutstillenden und an der Ätzthrombose lassen sich für ein besseres Verständnis der **menschlichen Parietalthrombose** verwenden. Auch diese sieht man unter Bedingungen eintreten, wo Schäden der Gefäßwände und Gewebsuntergänge des Herzfleisches bis an den Blutstrom heranreichen. Musterbeispiele sind die oft massigen Abscheidungen über Herzinfarkten und die thrombotischen Auskleidungen arterieller Aneurysmen. Bezüglich der letzteren wird in Lehrbüchern meist die Kreislaufstörung mit wirbelartiger Blutbewegung als Ursache herausgestellt. Wäre das richtig, so müßte jede sackförmige oder halbkugelige Ausbuchtung des Gefäßschlauches thrombosieren; tatsächlich sieht man aber am Sektionstisch oft genug kleine und große Aneurysmen jederlei Gestalt auch frei von irgendwelchen Abscheidungen. In Aneurysmen der Arterien und des Herzens ist die lokale Thrombose oft nutzbringend, indem sie die Ruptur hintanzuhalten vermag; die Wand falscher Aneurysmen kann zum Teil geradezu als Organisationsprodukt der Parietalthrombose angesehen werden.

Eine ärztlich besonders wichtige Form örtlicher Blutverfestigung ist die **Thrombose im Bereich von Infektionen**. Mit den bisher besprochenen Formen hat sie die Wandschädigung und den Gewebszerfall gemeinsam. Als neue Eigentümlichkeit kommt hinzu, daß sich die Ursache der Gewebsschädigung in Form der Infektion weiter ausbreitet, und zwar nicht nur im Gewebe, sondern auch in der Wand und Lichtung der befallenen Venen. So kommt es zum Bilde der septischen Phlebitis. In ihrer reinen Form ist sie also gleichfalls eine örtliche Thrombose, insofern die Blutverfestigung nur dort erfolgt, wohin sich der Wirkungsbereich der Bakterien erstreckt. In der „Abdeckung“ der Infektion besteht der Nutzen des Vorgangs; wird das Fortschreiten der Blutverfestigung von der bakteriellen Erweichung überholt, so ist Pyämie der Ausgang. Aus den dargelegten Gründen ist also die septische Thrombose nur „fortschreitend“, insoweit ihre Ursache sich ausbreitet, nicht aus sich heraus. Anlässlich der regionalen Thrombose wird aber noch darüber zu sprechen sein, daß sich an die septische eine echte fortschreitende Thrombose anschließen kann. Mithin gibt es Kombinationsformen.

*Die örtliche Thrombose ist also ein lebenserhaltender („zweckmäßiger“) Vorgang, durch welchen eine Schranke dort aufgerichtet wird, wo der Verlust des Blutes oder seine Verunreinigung durch Keime oder Giftstoffe drohen; sie stillt Blutungen, wirkt der Gefäß- und Herzruptur entgegen und verhütet Allgemeininfektionen. Ihr Zustandekommen hat zwei Voraussetzungen: die Bildung einer Haftstelle für die Verankerung des Plättchenthrombus und die Abgabe von Gewebszerfallsprodukten, welche die Agglutination der Blutplättchen bewirken. Hat der Thrombus eine gewisse Dicke erreicht, so gelangen keine Zerfallsstoffe mehr in die Blutbahn und die Ab-*

*scheidung von Blutplättchen hört auf. Daher findet die lokale Thrombose mit der Abdeckung der Schadensstelle ein Ende und ist in reinen Fällen niemals fortschreitend.*

## 2. Die regionäre Thrombose.

Die abdeckende unterscheidet sich von der fortschreitenden Thrombose durch zwei Eigentümlichkeiten: Erstens betrifft die Pfropfbildung bei der fortschreitenden Form weite Gefäßstrecken, deren Wand als gesund angesehen werden muß, und wo eine Schrankenfunktion gegenüber irgendeiner Schädlichkeit sicher nicht ausgeübt wird; *aus der thrombotischen Barriere gegen Schädlichkeiten wird also die Krankheit Thrombose.* Zweitens ist nunmehr der Ort der Gewebsschädigung räumlich getrennt vom Ort des Endothelschadens, an dem sich die Plättchen anheften.

*Dieses Auseinanderrücken von Ursache und Erfolgsort* ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des Fortschreitens der Thrombose und sei an Hand des Schemas der Abb. I näher erläutert. Dort bedeutet ein schwarzer Block die Stelle des Gewebszerfalles, z. B. durch Infektion oder Trauma hervorgerufen; wo die Zerfallsprodukte in die Blutbahn gelangen, bewirken sie eine Veränderung der Plättchen, die sie „viscös“, d. h. agglutinationsbereit machen. Solche viscöse Plättchen sind als schwarze Punkte eingetragen. Ihre mit einem Strich umgebene Anhäufung stellt ein Frühstadium der Blutpfropfbildung dar. Sie entwickelt sich auf dem Boden eines Wandschadens, der als gezahnte, schwarze Leiste eingetragen ist. Die Natur dieses Wandschadens wird im dritten Abschnitt näher besprochen; seine Existenz möge vorläufig als vorhanden angenommen werden.

Im Schema I, das die örtliche Thrombose darstellt, dringen also die Produkte des Gewebsunterganges am Ort der Endothelschädigung in die Gefäßlichtung ein; viscöse Plättchen entstehen, von denen ein Teil am Ort festgehalten, ein anderer mit dem Blutstrom fortgeführt wird. Ist die Schadensstelle durch einen Plättchenwall bedeckt, so kommt das Ganze zum Stillstand; offenbar vermag auch ein alternder Thrombus allein nicht die Neuanlagerung thrombotischen Materials zu verursachen.

Das Schema II gibt die Verhältnisse bei regionärer, III bei Fernthrombose wieder. In beiden Fällen werden die viscösen Plättchen nicht erst am Ort der Thrombusbildung durch Gefäßwandschädigung gebildet, sondern mit dem Blutstrom von der Lichtung aus an die „Haftstelle“ herangetragen. Dadurch hört das Wachstum des Thrombus nicht selbsttätig auf, wenn er die Haftstelle abgedeckt hat; vielmehr kann er riesige Ausmaße erreichen. Es gibt Abscheidungs-thromben, deren gesamte Oberfläche sicher weit mehr als 100mal so groß ist wie die Haftstelle. *Das Fortschreiten ist also eine Folge der Zufuhr viscöser Plättchen mit dem Blutstrom.*

Der Unterschied zwischen II und III besteht in der gegenseitigen Lagebeziehung von Gewebsschädigung und Haftstelle. Bei II entwickelt sich die Thrombose im venösen Abflußgebiet eines erkrankten oder verletzten Körperbezirkes, also „regionär“; bei III treten Produkte des Zellzerfalls an beliebigem Ort in die Blutbahn über und führen im strömenden Blut die viscöse Umwandlung der Plättchen herbei. Die veränderten Plättchen sind dann im gesamten Körperblut enthalten und können sowohl in Venen wie in Arterien eine Fern-

thrombose aufbauen. Regionäre und Fernthrombose verhalten sich also etwa wie die Metastasierung eines Magencarcinoms in die Leber zur hämatogenen Aussaat im großen Kreislauf.

Obwohl kaum ein Anatom das Vorkommen regionärer Thrombose bezweifeln wird, sind doch noch keine allgemeingültigen Vorstellungen über ihre tatsächliche, zahlenmäßige Bedeutung erarbeitet. Besonders verwickelt liegen die Ver-

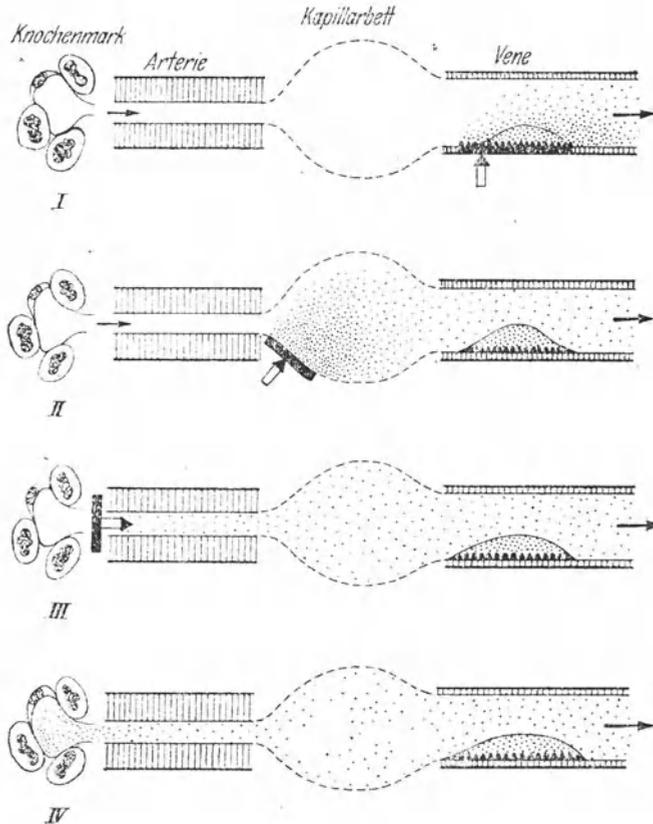


Abb. I. Schematische Darstellung der verschiedenen Thromboseformen. Es folgen von oben nach unten: Abdeckend<sup>o</sup> I), regionäre (II) und Fernthrombose nach Gewebszerfall (III) sowie bei Knochenmarksschaden (IV). Die visköse umgewandelten Plättchen sind als schwarze Pünktchen, die Haftflächen an der Venenwand als zackige Hervorragungen eingetragen.

hältnisse bei der mit Infektion verbundenen Form. Hier hat Dietrich [1] im ersten Weltkrieg wertvolle Erfahrungen gesammelt und besonders die Gefäße in den Amputationsstümpfen verletzter Glieder eingehend untersucht. Dietrich kommt zum Ergebnis, daß sich bei der Mehrzahl der Abscheidungsthromben ein Wurzelgebiet nachweisen lasse, in welchem gewöhnlich eine Infektion nachzuweisen sei. Dieses Ergebnis wurde dann zum Ausgangspunkt der weiteren, durch Tierversuche ausgebauten Thromboselehre Dietrichs, welche bekanntlich die Infektion in den Mittelpunkt des Thrombosegeschehens rückt.

Der Begriff „Wurzelgebiet“ erscheint bei Dietrich [1] in doppeltem Sinne. Er glaubt, dasselbe anatomisch darstellen zu können, indem er die peripheren

Ausläufer einer Thrombose aufsucht. Diese sollen zugleich der Ursprung der Thrombose sein. Hiergegen sind von *W. Koch* berechnete Einwände erhoben worden. Hat die Thrombose einmal eine Venenlichtung verlegt, so kann sie von hier aus nicht weiter „aufsteigen“, da die herzwärts gelegenen Venen nicht aus der bereits verlegten, sondern aus anderen ihr Blut beziehen.

*Neumann, Braß* und *Putzer* haben die feinere Anordnung der Blutpfropfe studiert. Nach ihren tatsächlichen Ergebnissen muß man es wohl als sehr gewagt bezeichnen, wenn die Ausbreitungsrichtung einer Thrombose aus dem anatomisch-topographischen Verhalten abgelesen werden soll. Anscheinend sind bei ausgebreiteten Thromben *mehrere* über ihren Verlauf verstreute Ursprungsstellen das Gewöhnliche, wodurch der Thrombus „intermittierend“ oder „segmental“ erscheint. Die häufigsten Unterbrechungsstellen finden sich besonders an Orten physiologischer Engen der Venenlichtung. Aber auch die Lage und Beschaffenheit der Haftstellen kleinerer Thromben zeigt, daß die Thrombose nur bei bestimmten Formen peripher beginnt und ausschließlich in Richtung auf das Herz fortschreitet. (vgl. dritten Abschnitt u. Abb. 16).

· Wenn *Dietrich* [1] Ausläufer der regionären Thrombose in ein erkranktes meist infiziertes Körpergebiet ziehen sah, so muß das also auf anderen Umständen beruhen. Ich möchte zwei Umstände zur Erklärung heranziehen. Einmal deutet *Dietrich* selbst schon mehrfach an, daß eine echte septische Phlebitis dabei vorkam; diese wird natürlich stets „aufsteigen“. Sodann ist zu bedenken, daß die regionäre Thrombose eine Blutstockung im erkrankten Quellgebiet hervorruft, in dem gestockten Blut wird die Infektion dann mit Leichtigkeit eine Gerinnungsthorombrose bewirken. Daß das Infektionsgebiet und die regionäre Thrombose durch ein zusammenhängendes Gerinnsel miteinander verbunden sind, ist also *nicht* der Ausdruck eines herzwärts gerichteten, ununterbrochenen Fortschreitens blander Thrombose. Meist dürfte entweder die Thrombose durch Infektion weitergeleitet oder die Verbindung erst sekundär zustande gekommen sein.

*Dietrichs* Untersuchungsgut ist überhaupt für die Probleme der fortschreitenden Thrombose schwer zu verwerten. Es ist kaum abzuschätzen, inwieweit die **infektionsbedingte Thrombose** durch die unmittelbare Wirkung der Keime bedingt ist, und ein „Fortschreiten“ nur durch die Ausbreitung der Infektion verursacht wird. Da bei Infekten auch echte Fernthrombosen nicht ungewöhnlich sind, läßt sich im Einzelfall kaum entwirren, wie weit eine Thrombose durch Ausbreitung von Phlebitis, durch intravasculäres Fortschreiten der Infektion oder durch echte blande Thrombose bedingt ist. Die Schlüsse, welche *Dietrich* [1] aus seinem Beobachtungsgut über die Rolle der Infektion als Thromboseursache gezogen hat, sind daher mit größter Zurückhaltung aufzunehmen. Es ist ihm zwar darin beizupflichten, daß ausgebreitete Thrombosen sich nicht selten auf ein infiziertes Ursprungszentrum beziehen lassen. Es sei an die Jugularvenenthrombose bei Angina, die Pfortaderthrombose nach Appendicitis und an die Phlegmasia alba dolens bei eitriger Endometritis erinnert. Doch sind diese Vorkommnisse eben wenig geeignet, das Problem der *blanden* Fernthrombose zu fördern.

Die Fehlerquelle der Infektion fällt weg bei der **traumatischen, regionären Thrombose** im Bereich gedeckter Wunden. Hier hat *Gelinsky* Befunde erhoben, die in scharfem Gegensatz zu *Dietrichs* Ergebnissen bei infektionsbedingter

Thrombose stehen. *Gelinsky* hat die Lagebeziehung der Thromben zum Verletzungsort genauer geprüft und kommt zum Schluß, daß „so gut wie nie ein Zusammenhang der die Embolie setzenden Thrombose mit dem Venengebiet des verletzten Bezirks festzustellen ist“. Doch bedarf diese Feststellung wohl einer erneuten Überprüfung an großem Material; denn *Vance* schließt aus der Untersuchung einer größeren Reihe von Fällen, daß „eine traumatische Schädigung in der Nähe der Femoralvene oder ihrer Zuflüsse zweifellos einen Einfluß auf die Entstehung von Thrombose in dieser Vene hat“. Immerhin behauptet auch *Vance* durchaus nicht das *alleinige* Vorkommen regionärer Thrombose nach Trauma; denn er beschreibt eine größere Zahl (14) Verletzungen, die nicht die Beine betrafen und doch Beinvenenthrombose verursachten, so daß er für ihr Zustandekommen Fernwirkungen anschuldigt.

*Moeschlin* ist der gleichen Frage an Hand der Krankenblätter und Sektionsprotokolle aus den Akten einer Schweizer Versicherungsgesellschaft nachgegangen; hierbei besteht naturgemäß die Gefahr, daß den Venen im Verletzungsgebiet vom Arzt und Pathologen mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde als denen fern vom Verletzungsort; die Leichenöffnung mit möglichst vollständiger Präparation der Bein- und Beckenvenen verspricht eine größere Ausbeute an Fernthrombosen. Trotzdem findet *Moeschlin* eine nicht unwesentliche Quote sicherer Fernthrombosen: „In rund 80% der Fälle (Sektionen) handelt es sich um ‚fortschreitende, direkt traumatische Thrombosen‘, d. h. die Thrombose nimmt ihren Ausgangspunkt in der vom Trauma befallenen, geschädigten Gewebspartie oder in der Nachbarschaft derselben. Die übrigen 20% entfallen auf ‚fortschreitende, indirekt traumatische und statische Fernthrombosen‘ und auf bakterielle Thrombophlebitiden.“

Die bisherigen Befunde erlauben also noch kein sicheres Urteil darüber, ob regionäre oder Fernthrombosen nach Traumen häufiger sind. Aber als sicher darf jetzt schon gelten, daß die Thrombose nach Traumen keineswegs regionär entstehen *muß*, wenn auch eine gewisse Bevorzugung des verletzten Körpergebietes zutreffen könnte. Hier macht sich also schon ein Unterschied gegenüber der Infektion bemerkbar, der durch die besonderen, oben besprochenen Verhältnisse der bakteriellen Invasion verständlich wird.

Eine **regionäre Thrombose bei Ernährungsstörungen der Gewebe** ist gleichfalls von *Dietrich* angenommen worden. Er betonte das Vorkommen von Beckenvenenthrombose bei Druckbrand am Kreuzbein. Nun ist naturgemäß das wiederholte Zusammentreffen beider Vorkommnisse noch kein Beweis, daß das eine die Ursache des anderen sei. Sowohl der Druckbrand wie Thromben sind bei langem Kranklager mit langsamem Dahinschwinden der Körperkräfte etwas Gewöhnliches. Ob die beiden Ereignisse häufiger zusammentreffen als der reine Zufall erwarten läßt, muß mangels geeigneter statistischer Befunde dahingestellt bleiben.

*Roeßle* [2] und *Voegt* haben auf eine andere Folge längerer Bettlägerigkeit hingewiesen, die einen Zusammenhang mit der Beinvenenthrombose haben könnte. Die Bettruhe führt zu einer Druckschädigung und Atrophie der Wadenmuskulatur, die histologisch erhebliche Veränderungen hinterläßt. Es wäre nun denkbar, daß hierbei Gewebszerfallsprodukte frei werden, die für das von *Roeßle* und *Neumann* betonte zahlenmäßige Überwiegen der Wadenvenenthrombosen

unter den Beinvenenthrombosen verantwortlich wären. Auch hier ist ein abschließendes Urteil nicht möglich. Es fragt sich zunächst, ob die schleichende Atrophie eines Gewebes überhaupt eine Ausschwemmung von Zerfallsprodukten verursachen kann, die derjenigen bei Infekten und Traumen vergleichbar ist. Weiterhin müßte geklärt werden, warum nach den Befunden Voegts die gleichen Veränderungen der Wadenmuskeln auch bestehen können, ohne Thrombose zu verursachen. Jedenfalls ist damit aber eine Frage angeschnitten, die weiter geklärt werden muß, ehe die Häufigkeit regionärer Thrombose im menschlichen Leichengut zuverlässig zu beurteilen ist.

*So erscheint die regionäre als eine besondere Form der fortschreitenden Thrombose, bei deren Entstehung Infektion, Trauma und Ernährungsstörung der Gewebe eine Rolle spielen; es ist nicht erwiesen und sogar wenig wahrscheinlich, daß sie im ganzen zahlenmäßig einen größeren Anteil an den fortschreitenden Thrombosen habe als die eigentliche blande Fernthrombose. Die regionäre Thrombose entsteht diskontinuierlich und unterscheidet sich von der lokalen durch die räumliche Trennung der Stelle des Gewebsunterganges von der Anheftungsstelle der Thrombocyten.*

### 3. Die fortschreitende Fernthrombose nach Gewebszerfall.

Nach der örtlichen und der „Nah“-Thrombose, wie man die regionäre auch nennen könnte, besprechen wir nunmehr die eigentliche Fernthrombose, bei der die Entstehung der Thrombose durch den allgemeinen Blutkreislauf vermittelt wird. Hier sind zwei Formen zu unterscheiden: Bei der ersten (Abb. 1, III) gehen Ereignisse voraus, welche ebenso wie bei der lokalen und regionären Thrombose auf den gemeinsamen Nenner des *Gewebszerfalls* zu bringen sind. Die zweite Form (Abb. 1, IV) hingegen, welche anschließend besprochen wird, läßt eine primäre Schädigung der Plättchenbildungsstätte vermuten. Man könnte daher, nach dem Ort, an dem die Schädigung angreift, eine hämopathische von einer myelopathischen Form der Fernthrombose unterscheiden. Die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens soll im folgenden dargelegt werden.

Unter den **Ursachen der Fernthrombose** sind Operation, Trauma, Infektion und Geschwulstleiden mit die bekanntesten. Es kann kein Zufall sein, daß es sich dabei durchweg um Vorgänge handelt, welche mit größeren Gewebsuntergängen verbunden sind. Es soll nun zunächst die Möglichkeit beiseite gelassen werden, daß die dabei freiwerdenden Zellzerfallsprodukte auf das Knochenmark und damit auf die Plättchenproduktion wirken. Nach den Verhältnissen bei der lokalen Thrombose muß es jedenfalls auch eine unmittelbare Wirkung auf die im Blute kreisenden Plättchen geben. Will man sie als Ursache der Thrombose anschuldigen, so darf aber das Intervall zwischen dem Freiwerden dieser Stoffe und dem Eintritt der Thrombose nicht zu groß sein. So scheiden sich bei der experimentellen Ätzthrombose die Plättchen schon innerhalb weniger Minuten an der geschädigten Wandstelle ab.

Nur aus Einzelbeobachtungen ist bekannt, wie kurz die Frist zwischen einem Trauma oder einer Operation und der Thrombose sein kann; denn die klinische Feststellung der Thrombose ist gewöhnlich erst längere Zeit nach ihrer Entstehung möglich. Immerhin ist wiederholt gesehen worden, daß Thrombosen und sogar tödliche Embolien schon in den ersten 24 Stunden nach einem Ein-

griff eintraten (z. B. *Lenggenhager* [2], *Damblé*). Im allgemeinen ist zwar das Intervall länger, was gewisse Rückschlüsse auf die Natur der ursächlich bedeutsamen Vorgänge erlaubt.

Beschränkt man sich also auf die posttraumatischen und postoperativen Thrombosen mit *kurzem* Intervall, so wird man als ihre Ursache ebenso wie bei der Infektion die Einschwemmung der Gewebszerfallsstoffe in die Blutbahn anschuldigen. Ob diese Stoffe auf dem Wege über ein Klebrigwerden der Plättchen wirksam werden, läßt sich beim Menschen zwar nicht durch die Anwendung von Heparin u. dgl. nachprüfen. Doch gibt es ein Experiment der Natur, das in dieser Hinsicht ähnliches aussagt wie im Tierversuch die Anwendung gerinnungshemmender Mittel. Es ist anerkannt (*Starlinger*, *Morawitz* [2], *Schönbauer* u. a.), daß bei Cholämie und Lebereirrhose Thrombosen zu den größten Seltenheiten gehören; dabei wäre durch die häufigen operativen Eingriffe bei Krankheiten der Gallenwege genügend Anlaß zur Thrombose gegeben. Nun ist bei diesen Zuständen bekanntlich häufig der Prothrombinspiegel so stark herabgesetzt, daß die Agglutinationsfähigkeit der Plättchen etwa ebenso stark leiden muß wie bei einer mittelstarken Heparinbehandlung. Hieraus darf man wohl schließen, daß auch bei der menschlichen Fernthrombose die Produkte des Zellunterganges dadurch wirksam werden, daß sie die „viscöse Metamorphose“, das Klebrigwerden der Plättchen, verursachen.

Von mehreren Seiten, insbesondere von *Dietrich* [3], ist nun die Infektion als Ursache der Fernthrombose oder jedenfalls als deren wichtigste Veranlassung angeschuldigt worden. Auf den ersten Blick scheint es im gleichen Sinne zu sprechen, wenn *Lubarsch* in 73,8% der Blutaderthrombosen eine Infektion, in weiteren 14,9% zerfallende oder verjauchte bösartige Geschwülste nachweisen konnte. Jedoch muß man diese Zahlen richtig zu lesen wissen. Menschen, die nach Operationen oder nach längerem Krankenlager zugrunde gehen, weisen ungeheuer häufig Infekte auf, die sich zugleich mit dem Erlahmen der Lebenskräfte im Körper breit machen. Der häufige Nachweis von Infekten würde also über die Ursachen der Thrombose nur dann etwas besagen, wenn eine brauchbare Vergleichszahl der thrombosefreien Fälle zur Verfügung stände. Diese müßte die prozentuale Häufigkeit von Infekten bei Verstorbenen mit ähnlichem Krankheitsverlauf angeben, die aber von Thrombose frei geblieben sind.

Es ist wiederholt ausgesprochen worden (z. B. von *Fellner*, *Petren*, *Lister*), und *Dietrich* [3] stimmt dem zu, daß die eigentlich septischen Erkrankungen keinen großen Anteil an der (abakteriellen) Fernthrombose haben. Auch sind die Operationen wegen entzündlicher Leiden, z. B. Appendicitis, nicht häufiger von Thrombose gefolgt als diejenigen, bei denen Infekte keine Rolle spielen, z. B. Hernienbeseitigung oder Operationen wegen Magengeschwürs (*Lister* u. a.). Eine beherrschende Rolle spielt die Infektion als Thromboseursache also sicher nicht, wenn sie auch neben anderen Bedingungen des Gewebszerfalls als gleichbedeutend aufgezählt zu werden verdient.

*Es kann demnach als sicher gelten, daß alle Krankheiten, die mit stärkerem Gewebszerfall einhergehen, durch die viscöse Umwandlung der Blutplättchen eine Fernthrombose verursachen können; unter diesen Krankheiten verdient die Infektion keine Sonderstellung.*

#### 4. Die fortschreitende Fernthrombose durch Krochermarksschaden.

Unter den Thromboseursachen pflegen in Lehrbüchern auch „Blutkrankheiten“ genannt zu werden; als Beispiel wird gewöhnlich das Vorkommen von Thrombose bei Anämien und Leukämien angeführt. Um die Thrombophilie bei Blutkrankheiten zu verstehen, ist es jedoch zunächst erforderlich, die Art der Betriebsstörung in den blutbildenden Geweben näher zu kennzeichnen.

Ein Krankheitsbild, bei dem die Thrombophilie nicht selten den Tod herbeiführt, ist die **Polycythämie**. Unter diesen Begriff fallen bekanntlich all jene Zustände von myeloischer Hyperaktivität, bei denen ein krankhafter Reiz, der die gesteigerte Marktätigkeit unterhalten würde, nicht erkennbar ist; hierdurch unterscheiden sie sich von den Polyglobulien. Die einschlägige Kasuistik ist zuletzt von *Lüdeke* zusammengestellt worden; dabei ist die Häufigkeit arterieller Thrombosen, besonders der Hirnschlagadern, bemerkenswert. Auch die Thrombose der A. centralis retinae ist bei Polycythämie beobachtet worden (*Elschnig* und *Nonnenbruch*). Der Zusammenhang von Thrombophilie und Polycythämie war schon vorher bekannt (Schrifttum bei *Lüdeke*). Besonders bemerkenswert und ärztlich nicht unwichtig ist die Angabe von *Brown* und *Griffin*, daß die meisten Polycythämiker den Arzt aufsuchen, während sie eine Thrombose haben.

Die Auswirkungen der Polycythämie auf die Blutbeschaffenheit sind mannigfaltig; es kommt u. a. zur Plethora, zur Bluteindickung, zur Erythro-, Leuko- und Thrombocythose und zur Vermehrung des Gesamteiweißgehaltes mit Hyperinose. *Jürgens* und *Bach* haben festzustellen versucht, welche dieser Störungen mit dem Auftreten der Thrombophilie zusammenfällt. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen an 7 Patienten sind in Tab. I zusammengestellt. Sie fanden die Thrombosezeit im „Capillarthrombometer“ wesentlich verkürzt, woraus hervorgeht, daß die Thrombophilie tatsächlich an eine krankhafte Blutveränderung gebunden ist. Die Bluteindickung, d. h. die erhöhte innere Rei-

Tabelle I. Blutbefunde bei Polycythämie in ihrer Beziehung zum Vorkommen von Spontanthrombosen (nach *Jürgens* und *Bach*).

Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Spontanthrombosen . . . .	+	+	+	0	0	0	0
Thrombocyten . . . . .	3100000	1100000	1100000	406000	380000	169000	359000
Thrombosezeit:							
Beginn . . . . .	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	3	$2\frac{1}{2}$	6	4
Ende . . . . .	1	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	$4\frac{1}{2}$	3	7	5
Plasmavolumen . . . . .	32,13	39,36	40,38	42,89	16,40	17,03	9,64
Plasmagesamteiweiß in g-%	11,299	8,509	8,607	9,212	9,913	10,632	15,732
Fibrinogen <sup>1</sup> . . . . .	4,73	5,62	4,87	4,54	6,12	4,23	4,52
Albumin <sup>1</sup> . . . . .	29,31	46,46	—	66,53	60,80	64,15	65,25
Globulin <sup>1</sup> . . . . .	65,96	47,82	—	28,91	33,08	31,62	30,23
Albumin/Globulin-Quotient . . . . .	0,44	0,97	—	2,30	1,84	2,02	2,16
Hämoglobin in % Erythrocyten in Millionen . . . . .	130	120	115	133	162	163	193
Millionen . . . . .	7,26	6,320	6,410	6,540	9,480	9,580	10,090

<sup>1</sup> In Prozenten des Plasmagesamteiweißes.

bung, hat offenkundig keine Beziehung zur Entstehung der Thromben, da die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte im ganzen bei den Thrombosebehafteten tiefer als bei den thrombosefreien Fällen liegen und das Plasmavolumen bei den letzteren entsprechend groß ist; ebenso fehlt eine Beziehung zum Plasmagesamteiweiß. Dagegen ist bei den beiden daraufhin geprüften Thrombosefällen der Albumin-Globulinquotient weit niedriger als normal und steht damit im Gegensatz zu den Fällen ohne Thromben. Ein derartiges Verhalten der Plasmaeiweißkörper wird von manchen Seiten mit der Thrombose in Beziehung gebracht, jedoch, wie noch dargelegt werden soll, vermutlich nicht mit Recht.

Besonders springt das zahlenmäßige Verhalten der Blutplättchen in die Augen. Bei den thrombophilen Fällen waren im Kubikzentimeter Blut mehr als eine Million, bei den thrombosefreien stets weniger als  $\frac{1}{2}$  Million Plättchen enthalten. Das berechtigt zu der Vermutung, die Störung des Plättchenapparates sei die Ursache der thrombophilen Blutbeschaffenheit. In dieser Annahme wird man bestärkt durch das Vorkommen von Thrombocythämien, die nicht die sonstigen Veränderungen des polycythämischen Blutbildes aufweisen und trotzdem (wie im Falle von *Epstein* und *Kretz* bzw. *Goedel*) Thrombosen entwickeln. Auch bei einigen der von *Nygaard* und *Brown* geschilderten Beobachtungen „essentieller“ Thrombophilie fällt die — zum Teil vorübergehende — Plättchenvermehrung auf. Naturgemäß darf nicht jedes Auftreten multipler Thromben bereits als „Thrombophilie“ bezeichnet werden, wie das durch *M. Thiessen* geschieht; denn die mehrfache Bildung von Blutpfropfen stellt sich bei sorgfältiger Obduktion als das häufigere Ereignis, nicht als Ausnahme heraus.

Das häufige Vorkommen von Thrombophilie bei Thrombocythämie bedeutet nicht, daß jede Thrombocytenvermehrung notwendig eine Thrombose zur Folge haben müsse. Vielmehr sind wiederholt hohe Thrombocytenzahlen ohne begleitende Thrombose gesehen worden (*Brugsch*, *Drake*, *Akazaki* und *Hamaguchi*: bis zu  $2\frac{1}{2}$  Millionen im Kubikzentimeter und mehr). Es muß also eine Besonderheit des Plättchenapparates vorliegen, die mit der zahlenmäßigen Plättchenvermehrung verbunden, aber nicht identisch ist. Solange aber keine brauchbare quantitative Prüfung der Agglutinationstendenz der Plättchen verfügbar ist, kann man eben nur ihre Zahl als Ausdruck von Störungen der Megacaryocyten-tätigkeit heranziehen. Ähnlich wird ja auch bei der Thrombopenie verfahren.

Unter den Anämien, welche zur Thrombose disponieren, steht die *Chlorose* wohl an erster Stelle. Infolge des Rückganges dieser Krankheit in neuerer Zeit muß man auf ältere Beobachtungen zurückgehen. Die größte Zahl von Fällen hat wohl *Otten* zusammengestellt. Unter seinen 700 Patientinnen fand er nicht weniger als 35 mit Thrombose behaftet; 2 davon hatten bereits früher 1- oder 2mal eine Thrombose durchgemacht. Dieser hohe Hundertsatz ist um so auffälliger, als es sich durchweg um jugendliche Personen (zwischen 15 und 25 Jahren) handelt; die meisten waren 16—19 Jahre alt; bei 2 Kranken kam es zur Lungenembolie. Die älteren Ärzte (z. B. *Bauer*, *Emerson*, *Muir*) geben eine abnorme Vermehrung der Plättchen im Blut der Bleichsüchtigen an; *Otten* meint das nicht bestätigen zu können, was wenig bedeutet, da er „über genaue Zählungen der Blutplättchen nicht verfügt“.

Bei *perniciöser Anämie* kamen vor der Zeit der Lebertherapie nach *Naegeli* Thrombosen so gut wie nie vor; dem entspricht die bekannte Thrombopenie der unbehandelten Fälle (Schrifttum bei *Hittmair*). *Morawitz* [2] u. a. geben an, daß Thrombosen sich einstellen können, sobald die Anämie erfolgreich mit Leberextrakten behandelt wird; entsprechend kommen nach *Schilling* während der Remission Zunehmen der Plättchenzahlen bis über die Norm hinaus vor. Deutet das schon auf eine ursächliche Bedeutung der überstürzten Zellproduktion im Knochenmark, so wird man in dieser Auffassung bestärkt durch die Wirkungen des Blutverlustes.

Das Vorkommen der *posthämorrhagischen* Thrombose ist jedem Pathologen geläufig; ausgebreitete Blutpfropfbildungen sind am Sektionstisch bei schweren Ausblutungen häufig zu sehen. Ich habe wiederholt Thrombose und Embolie bei Ulcuskranken gefunden, die der langdauernden Blutung erlegen waren und keine Infektion oder sonstige Thromboseursache aufwiesen. Besonders stark scheint die Thromboseeneigung zu sein, wenn bei Blutungsanämie ein operativer Eingriff erforderlich wird; *Hedwig Stoltz* fand unter solchen Verhältnissen am geburtshilflich-gynäkologischen Krankengut Steigerungen bis auf das 40fache der sonstigen Werte. *Windfeld* [2] hat den Blutverlust bei Operationen direkt bestimmt; er findet ihn weit größer, als gewöhnlich vermutet wird, so daß die zirkulierende Blutmenge wesentlich verkleinert werden kann.

*Jürgens* hat zwar abgestritten, daß der Blutverlust zu erhöhter Thromboseeneigung führen könne. Er stützt sich darauf, daß bei sehr blutigen Operationen Thrombosen nicht häufiger seien als bei geringem Blutverlust. Ebenso seien die Blutspender nicht durch Thrombose gefährdet. Aber unter diesen Umständen ist der Blutverlust nur einmalig und erschöpft nicht die Reserven des Knochenmarks. Die Häufung von Thrombosen wird eben gerade bei solchen Kranken gesehen, deren Knochenmark lange Zeit übermäßig beansprucht ist.

Die kompensierende Mehrtätigkeit des Marks kann neben der Leukopoese auch die Plättchenbildung betreffen; in Abb. 2 wird eine Beobachtung *Schillings* wiedergegeben, die einen Verblutungstod bei Magengeschwür betrifft. Man erkennt gut die fortschreitende Plättchenzunahme, die den Wert von 500000 erreicht, obwohl doch die Erythrocyten ganz enorm vermindert sind. Bei *Schilling* findet man weitere ähnliche Beispiele, auch bei experimenteller Anämie. *Naegeli* bemerkt, daß bei myeloischen Reaktionen die Plättchen „oft gewaltig vermehrt“ sind. Es wird ferner angegeben (*Crawford, Jagic* und *Hickl, Mizuta*), daß die Plättchenzahlen bei sekundärer Anämie erheblich ansteigen. Wird das Blut von Hunden künstlich „defibriniert“, so verschwinden zusammen mit dem Faserstoff auch die Plättchen; die alte Plättchenzahl ist dann nach 5 Tagen schon wieder erreicht (*Duke*). Angesichts dieser hohen Leistungsfähigkeit läßt sich verstehen, daß die Knochenmarksriesenzellen beim Ersatz verlorener Blutmengen den erythropoetischen Markszellen weit vorausseilen können.

Bezüglich der *Leukämien* ist gleichfalls bekannt, daß die myeloischen Formen mit hochgradiger Plättchenvermehrung verbunden sein können (Schrifttum bei *Hittmair*). Systematische Untersuchungen über das Zusammentreffen dieses Zustands mit Thrombose fehlen allerdings.

Die Ursachen der Thrombose bei Blutkrankheiten wird man naturgemäß in jener Veränderung suchen müssen, die den geschilderten Störungen — Polycyth-

ämie, Chlorose, Blutungsanämie, myeloische Leukämie — gemeinsam ist, nämlich in der Störung des Plättchenapparates. Sie wird erkennbar in der zahlenmäßigen Vermehrung der Plättchen, wenn diese selbst auch nicht für die Thrombophilie verantwortlich sein dürfte, sondern eher eine qualitative Abweichung, welche mit der übermäßigen und überstürzten Mehrleistung verbunden ist. Auf jeden Fall ist bei diesen Zuständen die Ursache der viskösen Plättchenbeschaffenheit nicht mehr in Einflüssen zu suchen, welche die Plättchen erst in der Blutbahn treffen, sondern in einer Störung der Plättchenbildung. Damit stehen wir einem neuen Typ der Fernthrombose gegenüber, nämlich der *myelopathischen*, d. h. durch Knochenmarksschaden bedingten Form.

Das Verhalten dieser Störung zu den übrigen Thromboseformen ist aus dem Bild IV im Schema der Abb. 1 zu ersehen. Von der örtlichen Thrombose ist die „myelopathische“ insofern weiter entfernt als die „hämopathische“, als die Ursachen der vermehrten Plättchenklebrigkeit nicht mehr an den Plättchen selbst, sondern an ihrer Bildungsstätte angreifen. Geht man die Reihe I bis IV in Abb. 1 durch, so erkennt man, daß die Thrombose durch Knochenmarksschaden nur das Endglied einer Reihe ist, die dadurch entsteht, daß die Beeinflussung der Plättchen sich immer weiter vom Ablagerungsort der Thromben entfernt. Dagegen bleibt die Einheit gewahrt hinsichtlich der Haftstelle der Thromben. Wenn die diesbezüglichen Kenntnisse auch erst im dritten Abschnitt ausführlich zusammengestellt werden, so kann zur Erläuterung doch vorweggenommen werden, daß die Thrombose auch bei Blutkrankheiten *nicht* in gesunden Gefäßabschnitten entsteht.

Das ist besonders deutlich bei den Arterienthrombosen der Polycythämiker. Hier findet man, wie Abb. 15 an einem Beispiel zeigt, unter dem Blutpfropf einen Wandschaden arteriosklerotischer Natur.

Nachdem aus den Verhältnissen bei Blutkrankheiten hervorgeht, daß eine thrombophile Blutbeschaffenheit durch Störungen der Blutplättchenbildung verursacht werden kann, erhebt sich die Frage, inwieweit eine *Störung der Markfunktion* auch bei der *posttraumatischen und postoperativen Thrombose* von Bedeutung ist. Unser erstes Augenmerk werden wir auf das **Verhalten der Plättchenzahlen** bei diesen Zuständen zu richten haben, wenn damit, wie immer wieder betont werden soll, auch nur ein ungefährender Anhaltspunkt für die an sich wichtigere funktionelle Veränderung gewonnen wird.

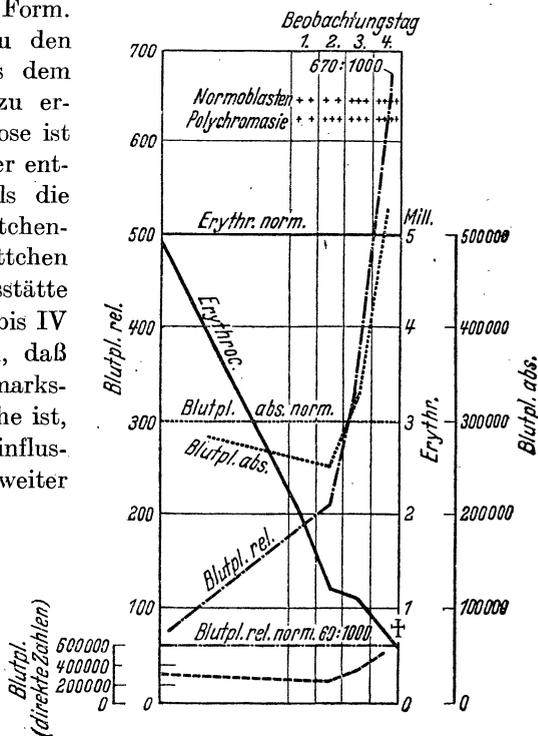


Abb. 2. Sehr starker relativer und erheblicher absoluter Anstieg der Blutplättchen mit der stärksten Erythrocytenregeneration. Mensch, blutendes Magengeschwür. (Nach Schilling.)

*Dawbarn, Earlam und Evans* haben in einer groß angelegten Arbeit den Plättchengehalt des Blutes nach Operationen, Entbindungen und Infekten verfolgt. Es hat sich gezeigt, daß die Reaktionen zwar individuell wechseln, daß aber im ganzen eine deutliche, manchmal hochgradige Neigung zur postoperativen und postpuerperalen Thrombocytose besteht, die ihr Maximum etwa am 10. Tag erreicht. Die Zeiten stärkster Plättchenvermehrung, welche das Drei- und Mehrfache des Ausgangswertes betragen kann, fallen zusammen mit der größten Häufung von Embolie und Thrombose. Aus ihren aufschlußreichen Abbildungen greife ich diejenigen heraus, welche das Verhalten einer Gruppe Operierter (Abb. 3) und einer Gruppe durch Kaiserschnitt entbundener Frauen (Abb. 4) betreffen. Bemerkenswert ist dabei, daß die Gerinnungszeit in ganz grober Annäherung im gleichen Maße verkürzt ist, wie die Plättchenzahl

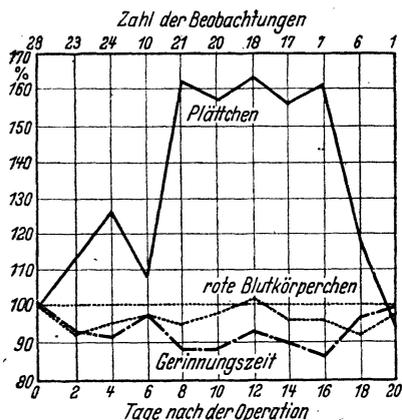


Abb. 3. Postoperative Veränderungen der Blutplättchenzahl, der Gerinnungszeit und der Erythrocytenzahl in Durchschnittswerten aus insgesamt 28 Beobachtungen. (Nach *Dawbarn* usw.)

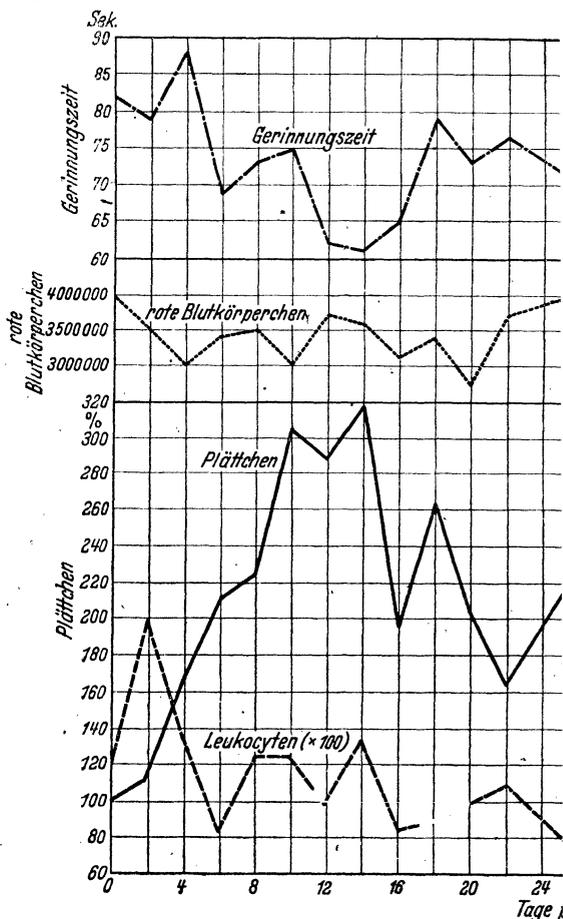


Abb. 4. Postoperative Veränderungen der Blutplättchenzahl, der Gerinnungszeit sowie der Zahl der weißen und roten Blutkörperchen in Durchschnittswerten bei 5 Fällen von Entbindung durch Kaiserschnitt. (Nach *Dawbarn* usw.)

zunimmt. Es liegt nahe anzunehmen, daß diese beiden Veränderungen voneinander abhängig sind. Nach den Erfahrungen bei Thrombopenie ist es unwahrscheinlich, daß die Plättchenzahl als solche viel Einfluß auf die Gerinnungsgeschwindigkeit hat. Dagegen kann man vermuten, daß die Abgabe gerinnungsaktiver Stoffe durch die vermehrten Plättchen leichter als normal stattfindet. Damit erhält man einen Hinweis auf die Natur der vermutlich vorhandenen Fehlbeschaffenheit der Plättchen, welche noch des näheren erörtert wird.

Im Einklang mit den Ergebnissen von *Dawbarn* und *Mitarbeiter* stehen die Ergebnisse anderer Untersucher (*Hueck*, *v. Secmen*, *Windfeld* u. a.). Die Frage wurde genauer überprüft, als es zu entscheiden galt, ob der Plättchenanstieg nach Splenektomie (*Bedson*, *Galloway*, *Eliason* und *Ferguson*, *Evans* u. a.) diejenige Reaktion überschreitet, die auch nach sonstigen Operationen festzustellen ist. Die Frage wurde von *Backman* und *Hultgren* sowie von *Evans* und *Fowler* auf Grund vergleichender Untersuchungen bejaht.

Die *Ursache der postoperativen Thrombocytose* ist sicher nicht in Begleitumständen wie der Narkose zu suchen; denn die spontane Geburt und das Trauma, insbesondere Knochenbrüche, haben die gleiche Wirkung (*Willinsky*, *Mizuta*). Deutet das schon auf den Gewebszerfall als gemeinsame Ursache, so spricht im gleichen Sinne, daß die Implantation von Milzgewebe (*Liles*) oder Muskulatur (*Zschau*) einen Anstieg der Plättchenzellen hervorruft. Werden Gewebsextrakte bei Versuchstieren eingespritzt, so sinkt ebenso wie nach Operationen (*Hueck* [3]) zunächst der Plättchengehalt des Blutes ab, um später über den früheren Wert zu steigen (*Burke* und *Tait*). Der postoperative Eiweißzerfall wird von *Bürger* und *Grauhan*, auch nach geringfügigen Eingriffen, für erheblich gehalten; diese Untersucher geben als seine Quellen an: „1. Die rein traumatische Schädigung durch Schnitt, Zerrung und Quetschung; 2. Die ischämische Nekrose des durch Gefäßobliteration und Unterbindung aus der Ernährung ausgeschalteten Gewebes; 3. Die reaktive Entzündung, welche durch die obengenannten Vorgänge ausgelöst wird; 4. Die notwendig sich im Wundbereich ansammelnden und zersetzenden Sekrete.“

Auch die **Thrombocytose nach Infektionen** wird gut verständlich, wenn man den Zellzerfall als Ursache der Knochenmarksreaktion ansieht. *Reimann* hat bei der crupösen Pneumonie, welche wegen ihrer kritischen Entfieberung hierzu besonders geeignet ist, die Plättchenreaktion mit folgendem Ergebnis untersucht: „Die Plättchenzahl beginnt zu sinken, nachdem die Infektion eingesetzt hat. Während der fieberhaften Periode besteht eine Thrombopenie. Unmittelbar nach dem Einsetzen der Krise bei lobärer Pneumonie oder nach dem Beginn eines lytischen Temperaturabfalles setzt eine allmähliche Zunahme der Plättchenzahlen ein. In der postfebrilen Periode . . . steigt der Plättchengehalt, bis der normale Wert weit überschritten ist, und erst nach Ablauf von etwa zwei Wochen kehrt er zum normalen Wert zurück.“ Ähnlich liegen die Verhältnisse bei anderen akuten Infektionskrankheiten, wie Typhus, Diphtherie und Influenza (*Stahl*); weiteres diesbezügliches Schrifttum bringen *Dawbarn* und *Mitarbeiter*, die darauf verweisen, daß das Stadium der Plättchenvermehrung wiederum mit stärkerer Gerinnungsneigung des Blutes verbunden ist. Nachdem die Plättchenreaktion gewöhnlich erst nach *Überwindung* der akuten fieberhaften Periode einsetzt, wird es verständlich, daß bei stärkeren *septischen* Reaktionen die Plättchen gewöhnlich vermindert sind (*Dawbarn* und *Mitarbeiter*).

Die **Bedeutung des Intervalles** bei der Thrombose erscheint in einem besonderen Licht, wenn man die eben geschilderten Besonderheiten der Plättchenreaktion berücksichtigt. Bekanntlich tritt die Mehrzahl postoperativer und posttraumatischer Thrombosen erst in der zweiten Hälfte der ersten Woche sowie in der zweiten Woche auf; nach *Morawitz* [2] liegt auch bei Infektionskrankheiten oft ein Intervall von 8—10 Tagen zwischen dem Ende des Fiebers und

dem Auftreten der Thrombose. Diese Zeitverhältnisse deuten darauf hin, daß in der Mehrzahl der Fälle die Gewebszerfallsprodukte nicht unmittelbar die Plättchenviscosität verursachen, weil dann ein kürzeres Intervall zu erwarten wäre, sondern erst auf dem Umwege über einen Knochenmarksschaden wirksam werden. Im gleichen Sinne spricht nun die auffällige Parallele im zeitlichen Verlauf der Thrombocytose und der Thrombosebereitschaft. Nach diesen Befunden wird man vermuten dürfen, daß die myelopathische Thrombose nach Operationen, Traumen und Infekten häufiger ist als die hämopathische.

*Im vorstehenden wurde also zunächst an Hand der Thrombose bei Blutkrankheiten gezeigt, daß eine Funktionsstörung der Megacaryocyten zur Thrombocytose führen kann, die vermutlich von einer funktionellen Fehlbeschaffenheit der Plättchen begleitet ist. Dieser myelopathische Typ der Thrombose kann nach dem quantitativen und zeitlichen Verhalten der Plättchen auch nach Operationen, Traumen und Infekten auftreten. Die gleichzeitig bemerkbare Verkürzung der Spontangerinnungszeit weist auf eine Fehlbeschaffenheit der zahlenmäßig vermehrten Plättchen hin, und zwar im Sinne erleichterter Abgabe von Thrombokinese. Welcher zahlenmäßige Anteil der postoperativen und postinfektiösen Thrombose durch direkte Plättchenschädigung im Blut, welcher durch Knochenmarksschaden entsteht, läßt sich kaum genau abgrenzen; vermutlich gehören die Thrombosen mit kurzem Intervall dem hämopathischen, die mit langem Intervall dem myelopathischen Typ an.*

### 5. Der hypoxämische Markschaden als Thromboseursache.

Die Rolle der Kreislaufstörung, welche seit *Virchow* und besonders in der *Aschoffschen* Thromboselehre so hoch veranschlagt wird, ist in den bisherigen Erörterungen absichtlich übergangen worden. Sie soll im folgenden wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit des Problems in einem gesonderten Abschnitt besprochen werden, obwohl unsere Ausführungen darauf hinausmünden, ihr eine Sonderstellung als Thromboseursache — im Gegensatz zur Blut- und auch Gefäßwandveränderung — abzusprechen.

Um allen Mißverständnissen vorzubeugen, sind zunächst zwei Feststellungen zu treffen, welche die hohen Verdienste *Aschoffs* um das Thromboseproblem in das rechte Licht stellen. Einmal hat *Aschoff* selbst stets von neuem, zuletzt noch in dem Wiener Vortrag des Jahres 1938, darauf hingewiesen, daß die Thrombose mehr ist als ein Kreislaufproblem. Insbesondere kreisten seine Erwägungen wiederholt um das Problem der vermehrten Klebrigkeit der Plättchen, der er ausschlaggebende Bedeutung beimaß. Er hat den Satz betont: „Es ist nicht eine Ursache, sondern eine ganze Anzahl verschiedener Bedingungen, die beim Entstehen der Thrombose eng verknüpft sind.“

Sodann ist festzustellen, daß ein ursächlicher Anteil der Kreislaufstörung am Zustandekommen der Thrombose, die Feststellung also, um deren Anerkennung sich *Aschoff* so bemüht hat, auch heute noch als sicher gelten muß. Zahlreiche klinische und anatomische Untersucher (z. B. *Hübner* und *Freudenberg*, *Geißendörfer*, *Rehn*, *Sulger*, *Kuhn*, *Spohn*, *Belt*, *Putnoký* und *Farkas*) haben sich auch in neuerer Zeit in diesem Sinne geäußert. *Domanig* fühlt sich wegen der ungeheuren Häufigkeit der Thrombose bei Kreislaufdekompensierten versucht, „sie nicht als eine zweite Erkrankung mit eigenen Ursachen, sondern nur als ein

*Symptom der Kreislaufinsuffizienz aufzufassen*“. Immer wieder begegnet der pathologische Anatom vielfacher Blutpfropfbildung bei Herzkranken, die frei von jeglichem Infekt sind.

Nicht die ursächliche Bedeutung der Kreislaufbehinderung soll also in Frage gestellt werden. Vielmehr handelt es sich darum, die *Wirkungsweise* des ursächlichen Faktors zu klären. Nach *Aschoffs* Vorstellung wirkt die Stromverlangsamung *am Ort* der Thrombenbildung, während im folgenden die Anschauung begründet werden soll, daß der mangelhafte Kreislauf *indirekt*, nämlich über einen *hypoxämischen Markschaden*, ursächlich wirksam ist. Dementsprechend haben wir zuerst die Auswirkungen der Kreislaufinsuffizienz auf das örtliche Geschehen bei der Thrombose, sodann auf die Blutzusammensetzung zu betrachten.

Die **kreislaufmechanische Theorie der Thrombenbildung** ist von *Aschoffs* Schüler *Zurhelle* folgendermaßen ausgedrückt worden: „Die Plättchenthromben entstehen *rein mechanisch*, indem im stark verlangsamten Blutstrom diese Elemente, die normalerweise in der Gefäßachse sich befinden, an geschädigten Wandstellen haften bleiben und sich dort zusammenballen, und so die Grundlage der sog. weißen Thromben bilden. Von einer Fibrinbildung ist bei diesen jungen, im fließenden Blutstrom entstehenden Thromben nichts nachweisbar, diese tritt vielmehr erst sekundär zu dem mechanischen Prozeß der Agglutination der Blutplättchen hinzu, der stets der primäre Vorgang ist für alle Thrombenbildungen im strömenden Blut, ganz gleichgültig, durch welches Agens die Thromben hervorgerufen werden.“ *Aschoff* selbst hat „wiederholt die Thrombenbildung mit einer Sandbank verglichen“ (1934).

Zwei Gründe waren es hauptsächlich, mit denen *Aschoff* für seine Lehre eintrat. In der bekannten Untersuchung aus dem Jahre 1892 hatte er nachgewiesen, daß das Grundgerüst eines jeden Thrombus aus agglutinierten Plättchen besteht, die frei von sichtbarer Fibrinfällung sind. Damit erschien die Gerinnung, welche bis dahin meist als die primäre Blutveränderung gegolten hatte, nunmehr als „akzidentell“. Die neueren Befunde über die „unsichtbare“ Gerinnung, welche als Niederschlag des Profibrins die Plättchen verbinden kann, machen dies Beweisstück der kreislaufmechanischen Thrombosetheorie naturgemäß hinfällig.

Der andere Grund zur *Aschoffs*chen Deutung war die feinere Architektur der Thromben. In dem korallenstockartigen Aufbau und in dem bevorzugten Sitz an Venenzusammenflüssen und hinter Venenklappen sollte der ursächliche Einfluß der Strömungsverhältnisse zum Ausdruck kommen. In den bekannten Versuchen im Karlsruher Flußbaulaboratorium wurde dargetan, wie die Bodensatzbildung fester Teilchen in einem Flüssigkeitsstrom nicht regellos, sondern an prädisponierten Stellen, z. B. hinter Hindernissen und an Zusammenflüssen erfolgt. Indem *Aschoff* derart das *strömende* Blut als Bildungsort der Thromben betonte, erreichte er ein besseres Verständnis ihres Baues.

Naturgemäß lag es *Aschoff* ferne — etwa in dem neuerdings von *Lenggenhager* [3] vertretenen Sinn —, eine einfache, durch die spezifische Schwere bedingte Sedimentierung anzunehmen. Vielmehr knüpfte er an die Kreislaufbeobachtungen von *Eberth* und *Schimmelbusch* an, welche bei Stromverlangsamung in Venen eine *Randstellung* der Plättchen gesehen und auf den Austritt der schwereren Teilchen aus der Gefäßachse bezogen hatten. Erst durch diesen

Übertritt der Plättchen in den plasmatischen Randstrom sollte ihre Agglutination ermöglicht werden.

Nun ist aber kein Zweifel, daß die Stromverlangsamung, welche mit Plättchenrandstellung verbunden ist, oft vorkommt, ohne auch nur eine Andeutung von Thrombose zu liefern. So wechselt in den Hautvenen als „Überfall“-Gefäßen (*Magnus* [1]) der Strömungscharakter dauernd; es kann zum Strömungsstillstand und zur Umkehr kommen. Wird ein Röntgenkontrastmittel in die Vena saphena eingespritzt, so ist nicht selten ein Zurückfließen in die Schenkelvene zu beobachten (*Frimann-Dahl*). In den reichen Anastomosen, welche die Venen untereinander verbinden, wechselt gleichfalls anhaltend die Stärke und Richtung der Strömung, wie man sich leicht am Mesenterium des lebenden Versuchstieres überzeugen kann. Ein solcher Ausgleich wechselnden Blutangebotes ist ja geradezu der biologische Sinn der Anastomosen. Die gleichen Strömungsbedingungen sind in allen venösen Geflechten (Plexus) zu erwarten. *A. Jäger* kommt nach Studien am Froschmesenterium zu dem Schluß: „Ein Wirbel, ein toter Winkel usw. genügen eben nicht zur Ausbildung eines Thrombus.“

Umgekehrt können Abscheidungsthromben entstehen, ohne daß der zur Plättchenrandstellung erforderliche Grad von Stromverlangsamung auch nur annähernd erreicht wird. Das läßt sich besonders an solchen arteriellen Abscheidungsthromben dartun, welche postoperativ oder postinfektiös entstehen und demnach als arterielle Fernthrombose aufzufassen sind (*Apitz* [10]). Auch bei schwerer Kreislaufdekompensation ist die Blutumlaufriszeit höchstens auf das Mehrfache verlangsamt (*Ewig* und *Hinsberg*); dadurch kann aber in der Aorta oder in den Kranzschlagadern nicht derjenige Grad prästatischer Strömung erreicht werden, der in den Venen die Plättchen aus dem Achsenstrom austreten läßt. Ich möchte sogar glauben, daß der plasmatische Randstrom auch in schneller durchbluteten Gefäßen stets Plättchen enthält, die nur wegen der schnellen Bewegung nicht zu erkennen sind.

Solche Überlegungen und Beobachtungen führen also zu dem Schluß, daß die von *Aschoff* u. a. angenommenen kreislaufmechanischen Bedingungen der Thrombose weit häufiger, sozusagen alltäglich, gegeben sind, ohne daß Thrombose eintritt. Dagegen ist durchaus anzuerkennen, daß die feinere Thrombenstruktur unter dem Einfluß der Strömungsverhältnisse entsteht und daher auch in Form von Riffelung, schwammartigem Bau usw., die formende Kraft der Strömung erkennen läßt.

Schon *Eberth* und *Schimmelbusch* haben betont, daß eine klebrige Beschaffenheit der Plättchen erforderlich ist, damit sie einen Pfropf aufbauen können. Setzt man diese Klebrigkeit voraus, so wird die Wirkung des Blutstroms ohne weiteres verständlich. „Agglutinationsbereite“ Partikel werden im Glase durch leichtes Aufschütteln sogleich zur Verklumpung gebracht; das läßt sich mit Kaolinteilchen oder Plättchen zeigen, die in einem kurz vor der Gerinnung stehenden Plasma aufgeschwemmt sind (*Apitz* [5]). In der Blutbahn werden Wirbelbildungen an Zusammenflüssen, in toten Winkeln usw. die gleiche Wirkung entfalten: Im stetig dahinfließenden Blutstrom kommen die Plättchen nur wenig miteinander in Berührung; im Bereich eines Wirbels aber stoßen sie aufeinander und verbacken dann auf Grund ihrer Klebrigkeit; ähnliches mag ihre Anreicherung im plasmatischen Randstrom bewirken. Auch die klebrigsten

Teilchen ziehen sich ja nicht gegenseitig an, sondern bedürfen der Veränderung ihrer gegenseitigen Lage, um verkleben zu können.

So sind die von *Aschoff* u. a. erhobenen gestaltlichen Befunde geradezu ein Hinweis auf das Auftreten pathologischer Viscosität der Plättchen, nicht aber auf eine thrombenbildende Kraft besonderer Strömungsbedingungen. *Sitz und Gestalt*, aber nicht die Entstehung der Thromben hängen von der Stromverlangsamung und ähnlichen, örtlichen Besonderheiten des Kreislaufes ab; auch diese Abhängigkeit darf nicht zu hoch eingeschätzt werden, weil allein durch Verklumpungsvorgänge in der Lichtung höchstens ein intravasculäres, abschwimmendes Agglutinat (wie bei *Kusama*), aber kein wandständiger, langsam wachsender Thrombus entstehen würde.

Die Wirkungen der chronischen Kreislaufinsuffizienz auf die Blutzusammensetzung andererseits blieben bisher so gut wie unbeachtet. Mit Ausnahme des Verfassers (*Apitz* [10]) hat sich lediglich *Morawitz* [2] für einen derartigen Zusammenhang ausgesprochen; er hat vermutet, daß Stauungszustände zur Thrombosebereitschaft im Blut führen können. Es fehle dabei auch sonst nicht an Anhaltspunkten für eine schwere Schädigung von Blut und Gefäßen; im Endstadium schwerer und lange sich hinziehender Dekompensationen kämen allgemein bekannte und keineswegs seltene *Werthof*-artige hämorrhagische Diathesen vor, die in gewisser Beziehung das Gegenstück zur Thrombose wären. Chronische Ernährungsstörungen des Blut-Gefäßorgans, nicht aber post-infektiöse oder allergische Vorgänge seien hier vermutlich am Werk. Wahrscheinlich hätten die Thrombosen bei Marasmus und nach Kohlenoxydvergiftung die gleiche Entstehungsweise.

Wenn eine hypoxämische Schädigung der Blutplättchen im strömenden Blute auch nicht geradezu widerlegt werden kann, so gibt es doch keinerlei Beobachtungen, die sich in diesem Sinne verwerten lassen. Dagegen beeinflußt die längerdauernde Hypoxämie bekanntlich die Blutzusammensetzung auf dem Umwege über das Knochenmark. Genau wie die Luftverdünnung in großer Höhe wirkt auch die mangelnde Sauerstoffsättigung, welche auf kreislaufmechanischen Verhältnissen beruht, als Reiz auf die Tätigkeit der Markzellen. Was die rote Blutbildung betrifft, so kommt die vermehrte Marktätigkeit als Hyperplasie (rote Umwandlung des Schenkelschaftmarkes) und als Plethora anatomisch zum Ausdruck. Klinisch entspricht dem die Polyglobulie, der Anstieg der Erythrocytenzahlen.

Die Markreaktion bleibt aber nicht auf das erythrocytäre System beschränkt. *Frey* und *Jochmann* haben bei 16 jungen Männern die Folgen täglich einstündiger, über 4 Wochen fortgesetzter Höhenaufstiege von 4500 m ohne O<sub>2</sub>-Beatmung untersucht. Die Veränderungen des Blutes und Sternalpunktats ergaben nicht nur die bekannte Reaktion der roten Zellreihe, sondern außerdem „(möglicherweise bei vermehrter Neubildung) eine Reifungshemmung der Leukocyten der myeloischen Reihe, die in der Folge eine Leukopenie bedingt“.

Ebenso wie die weiße und rote Blutbildung wird auch die Megacaryocytentätigkeit durch längerdauernden Sauerstoffmangel beeinflußt. *Schilling* und unter seiner Leitung *Schilsky* haben aus einer besonderen Fragestellung heraus (Klärung der Plättchengenese) die Plättchenzahlen bei Kreislaufdekompensierten überprüft. Nach ihren Werten kommen manchmal beträchtliche Plättchenver-

mehrungen vor; in einem Falle *Schilkys*, der leider nicht mit absoluten Zahlen arbeitet, errechne ich eine Steigerung auf etwa 500000/cmm.

Etwas ergiebiger sind die klinischen und experimentellen Studien über die Beeinflussung der Plättchenzahl durch Höhenklima oder Sauerstoffmangel. Unter diesen Einwirkungen steigt der Plättchengehalt des Blutes in individuell wechselndem Maße, zum Teil erheblich (*Baló, Kolozs, G. Reimann*). Auch die Blutgerinnung kann gleichzeitig beschleunigt sein (*Kolozs*), was an die Verhältnisse bei der postoperativen und postinfektiösen Thrombocytose erinnert. *Baló* glaubt bemerkt zu haben, daß die Luftverdünnung zu einer verstärkten Leukocytenwanderung in den Plasmaleib der Megacaryocyten führt; *Shibuya* konnte in dieser Hinsicht keine deutlichen Unterschiede gegenüber Tieren feststellen, die in Davos (in unverdünnter Luft) leben; doch steht der Vergleich mit dem Knochenmark der in der Ebene lebenden Versuchstiere noch aus. Die von *Baló* weiter angeführte schwächere Färbbarkeit der Kerne und Granula der Megacaryocyten von Tieren, die in verdünnter Luft gehalten wurden, ist wohl schwer objektiv zu erhärten.

*Obwohl die Wirkung der chronischen Kreislaufdekompensation auf die Megacaryocytentätigkeit noch nicht systematisch untersucht wurde, liegen also reichliche Stützen für die Vermutung vor, daß die Plättchenbildung durch die langdauernde Cyanose des Marks in ähnliche Bahnen gelenkt wird wie durch die Überschwemmung des Körpers mit Gewebszerfallsprodukten bei Operationen, Traumen und Infekten. Der Sauerstoffmangel steigert die Plättchenbildung; ein Hinweis auf fehlerhafte Beschaffenheit der überstürzt gebildeten Plättchen ergibt sich wiederum aus der leichteren Gerinnbarkeit des Blutes, die auf eine verstärkte Abgabe von Thrombokinasen aus den Plättchenleibern schließen läßt.*

Nach der von *Büchner* und seinen Schülern begründeten Auffassung sind die Schäden, welche die Kohlenoxydvergiftung im Körper anrichtet, auch die Folge eines Sauerstoffmangels im Gewebe. Es wirkt daher wie eine Bestätigung der eben begründeten Anschauung, daß die CO-Vergiftung zu ausgebreiteten Thrombosen führen (*Morawitz, Kroetz, Wachholz, Hedinger* u. a.), und daß sie im Knochenmark eine Reaktion vom Typ der Polycythämie (*Naegeli, Ziegler*) auslösen kann.

Es bleibt die Frage zu erörtern, ob im Sinne von *Morawitz* [2] auch das Venenendothel durch die Hyperämie beeinträchtigt wird. Die Mittel des Klinikers ebenso wie des Anatomen reichen nicht aus, um eine eindeutige Antwort zu geben, so daß man auf Vermutungen angewiesen ist. Ganz von der Hand zu weisen ist eine solche Möglichkeit nicht. So ist die Intima varicöser Venen oft erheblich verdickt, was auf eine beeinträchtigte Schrankenfunktion des Endothels bei Durchblutungsstörungen hinweisen könnte. Allerdings ist das Sauerstoffangebot für das Venenendothel an sich so gering, daß man schwerwiegende Störungen durch eine mäßigere Stromverlangsamung, wie sie bei Herzversagen in Betracht kommen, kaum erwarten kann. Die Frage verdient jedoch weitere Beachtung.

Eine kritische Würdigung der Beziehungen zwischen Kreislaufstörung und Thrombenbildung führt also zu folgenden Feststellungen: *Es ist unbestreitbar, daß im Bsp. des Abscheidungsthrombus die formenden Kräfte des Blutstroms zum Ausdruck kommen, indem Wirbelbildungen und Stromverlangsamung die klebrig*

gewordenen Plättchen in innige Berührung bringen; ferner ist sicher, daß ein längeres Daniederliegen des Kreislaufs ebenso zur Thromboseursache werden kann wie eine vorausgehende Operation oder Infektion. Aber es ist nicht anzunehmen, daß die Thrombosen der Herzkranken „statisch“, d. h. durch die örtliche Stromverlangsamung verursacht sind. Vielmehr ergeben sich verschiedene Anhaltspunkte für die Anschauung, daß die Kreislaufdekompensation indirekt, und zwar durch eine hypoxämische Reizung der Megacaryocytentätigkeit wirksam ist. Das Vorkommen von Thrombose und Polycythämie nach Kohlenoxydvergiftung spricht im gleichen Sinne.

## II. Wesen und Ursachen der viskösen Metamorphose der Blutplättchen.

Die Betrachtung der Arten und Anlässe der Abscheidungsthrumbose hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Blutverfestigung durch ein Klebrigwerden, die „visköse Metamorphose“, der Blutplättchen eingeleitet wird. Diese Umwand-

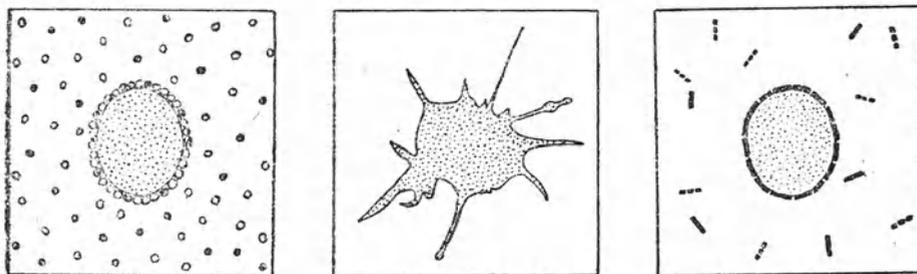


Abb. 5. Schematische Darstellung verschiedener Theorien über den Vorgang der Plättchenagglutination bei der Abscheidungsthrumbose. In I ist die *Starlingersche* Theorie der Plättchenagglutination dargestellt. Die (vermehrten) Globulinmoleküle sind als weiße Kreise, die (relativ verminderten) Albuminmoleküle als schwarze Punkte eingetragen. In II ist die Fortsatzbildung der Plättchen in Anlehnung an eine Abbildung von *Fonio* und *Schwendener* eingetragen; nach *Fonio* soll die Agglutination durch Verschmelzung und Verfilzung der Fortsätze zustandekommen. In III sind Fibrinogenteilchen als weiße, Profibrinteilchen als schwarze Balken angedeutet; nach der hiermit dargestellten Gerinnungstheorie der Plättchenagglutination verbindet das adsorbierte Profibrin wie ein Mörtel die Plättchen als Bausteine des Thrombus.

lung ist auf verschiedene Weise erklärt worden. Folgende, in Abb. 5 schematisch dargestellte Möglichkeiten wurden erwogen:

I. Die Agglutination der Plättchen ist durch elektrostatische Kräfte bewirkt, indem die Plättchen durch höheren Globulingehalt des Plasmas mehr Globulin als normal adsorbieren und dadurch entladen werden; diese Anschauung ist von *Starlinger* begründet worden.

II. Die Plättchen verkleben untereinander durch Verschmelzung der Fortsätze, die ihr Hyaloplasma bei „Reizung“ aussendet (*Fonio*).

III. Die Blutplättchen werden durch adsorbierte Profibrinteilchen verklebt, welche im Blutplasma enthalten sind; die Agglutination ist also nur eine Teilerscheinung der im Blutstrom bei Thrombose ablaufenden Gerinnungsvorgänge.

Nach der ersten Anschauung ist die Abscheidungsthrumbose primär eine Folge des veränderten Eiweißgehaltes im Plasma, nach der zweiten eine spezifische Reaktion der Plättchen auf bestimmte Reize, nach der letzten eine agglutinierende Oberflächengerinnung. Im folgenden werden die genannten Möglich-

keiten der Reihe nach geprüft werden, wobei sich besonders mit der Untersuchung der genaueren Zusammenhänge im zuletzt angeführten Falle ein weites Forschungsgebiet eröffnet.

### 1. Die Veränderungen des Blutplasmas.

Den meisten klinischen Beiträgen zum Problem der Thrombenbildung liegt der gleiche Gedankengang zugrunde: Eines der Vorkommnisse, nach welchen Thrombose beobachtet werden kann, wird herausgegriffen und auf die Veränderungen hin geprüft, welche es im Blut hinterläßt. Nun gibt es eine Unzahl biologischer Reaktionen des Gesamtorganismus, z. B. nach Operationen und Infekten; manche treten regelmäßig, andere nur in einem Teil der Fälle auf. Vom Nachweis solcher postoperativer Blutveränderungen bis zur Erkennung ihrer tatsächlichen Bedeutung als Ursache der Thrombose ist aber ein weiter Weg, dessen Schwierigkeiten nicht allen Untersuchern bewußt sind. Der Blutkreislauf, die vegetativen Regulationen, der Mineral- und Wasserhaushalt, die Menge und Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper, die Gerinnbarkeit des Blutes und sein Gehalt an Plättchen können mehr oder weniger stark und verschieden häufig nach Operationen und bei Infekten verändert sein. Es gilt nun durch zusätzliche Forschung und Überlegung herauszufinden, ob eine solche Veränderung tatsächlich Thrombose verursachen kann. Bei manchen Theorien fehlt gerade dieser schwierigere Teil der Beweisführung, so bei der von *Menninger-Lerchenthal* und von *Prima* geäußerten Annahme, eine Hypochlorämie verursache die Thrombose. Die Nachprüfung an 44 Thrombosekranken durch *Russo* hat keinen Chlormangel ergeben. Der pathologische Anatom sieht nicht selten Hypochlorämien nach Magenoperationen, ohne daß diese mit gehäufte Thrombose verknüpft sind. Auch die Entwässerung ist als Ursache der Thrombose angeschuldigt worden. *Lapp* und *Dibold* haben bei 6 unter 4500 Kranken, die durch salzlose Kost entwässert wurden, Thromben beobachtet, zum Teil im Anschluß an Operationen: angesichts der großen Häufigkeit der Thrombose dürfte ein Thrombosevorkommen von etwas über 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> in einem Krankengut, auch ohne entwässernde Maßnahmen, kaum über den Durchschnitt gelegen sein. *Schäfer* glaubt eine thromboseverhütende Wirkung künstlicher, durch Kochsalzinfusionen herbeigeführter Hydrämie gesehen zu haben; jedoch ist auch hier der Einwand zu erheben, daß statistisch gesicherte Zahlen auf solche Weise gar nicht zu erhalten sind. Noch heute werden die verschiedensten prophylaktischen Methoden von den einen hoch angepriesen, von anderen für wertlos oder sogar gefährlich erklärt, weil die vom einzelnen Untersucher überblickten Reihen zu klein für statistisch gesicherte Aussagen sind.

Diese Beispiele mögen davor warnen, jede postoperative Blutreaktion sogleich mit der Thrombose in Zusammenhang zu bringen. Die Warnung gilt auch für die Veränderungen des Bluteiweißspektrums, deren Vorkommen nach Operationen und Infekten festgestellt ist. Untersuchungen in chirurgischen Kliniken (von *W.* und *H. Löhr*, *Hueck* und *Heußner*) haben ergeben, daß sich nach Operationen im Laufe einiger Tage gewisse Veränderungen einstellen, nämlich vor allem eine relative Globulin- und Fibrinogenvermehrung bei etwa gleichbleibendem Gesamteiweißgehalt; entsprechend den sonstigen Erfahrungen ist bei solcher Blutbeschaffenheit die Blutkörperchen senkung beschleunigt. Ähnliche Bluteiweiß-

bilder entwickeln sich nach Geburten, bei Infekten, bei zerfallenden Neubildungen usw. (*Starlinger* und *Winands*, *Trautwein*).

Während nun die chirurgischen Untersucher schon allein aus ~~diesem zeitlichen~~ Zusammenreffen von Bluteiweißveränderung und Thrombosebereitschaft auf einen ursächlichen Zusammenhang schließen, was nach den obigen Ausführungen nicht zulässig ist, haben *Starlinger* und *Sametnik* eine Vorstellung entwickelt und begründet, wie eine Thrombose durch Veränderungen der Plasma-eiweißkörper entstehen könnte, die ich als wörtliches Zitat wiedergebe: „Zuerst kommt es zu einer Veränderung der normalen physikochemischen Struktur des Blutplasmas vor allem dadurch, daß die Eiweißkörper, welche durch einen der aktuellen Blutreaktion nahen isoelektrischen Punkt und infolgedessen durch eine verhältnismäßige sehr geringe elektronegative Ladung ausgezeichnet sind: das sog. Fibrinogen und Globulin, eine ausgeprägte quantitative Zunahme erfahren... Diese Anreicherung an schwach negativ aufgeladenen (Globulin-) bis elektrisch nahezu neutralen (Fibrinogen-) Kolloiden setzt die normalerweise verhältnismäßig große elektronegative Ladung der Plättchen herab, vermindert dadurch ihre wechselseitige elektrostatische Abstoßung und schafft solcherweise die Voraussetzung zu einer Spontanagglutination derselben. Diese kann jedoch im strömenden Blute erst erfolgen, wenn es aus irgendwelchen Gründen zu einer Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit kommt. Tritt diese infolge lokalperipherer (also „statischer“) Ursachen verschiedenster Art oder infolge allgemeiner, zentral- oder peripher bedingter Kreislaufinsuffizienz ein, so wird die bisher latente Bereitschaft zur Plättchenagglutination manifest und leitet so den weiteren, morphologisch völlig geklärten... Vorgang der Pfropfbildung ein.“ Im Schema 1 der Abb. 5 ist diese Veränderung durch die Darstellung der Adsorptionshülle der Blutplättchen angegeben. Albumine sind als schwarze Punkte, Globuline als kleine Kreise dargestellt; entgegen dem sonstigen, normalen Verhalten überwiegen nach dieser Vorstellung in der angenommenen Eiweißhülle die Globuline und vermindern dadurch die elektronegative Plättchenladung.

Zur Stütze dieser Anschauung haben *Starlinger* und *Sametnik* Befunde über das Verhalten der Plättchen im elektrischen Feld herangezogen. Die Plättchen wandern zur Anode, sind also negativ geladen. Durch Zusatz von Lanthannitrat nimmt ihre Wanderungsgeschwindigkeit ab, und gleichzeitig beginnen sie zu agglutinieren. Die dreiwertigen Kationen des Lanthannitrats führen schließlich, wenn der Neutralpunkt erreicht ist, die Bildung dichter Plättchenmassen und einen Stillstand der Plättchenwanderung herbei. Da kurz darauf eine deutliche Eiweißtrübung einsetzt, erscheint es nicht ausgeschlossen, daß die Plättchen lediglich durch die erste Eiweißfällung niedergerissen werden. Auch spontan können die Plättchen agglutinieren, und zwar häufiger in Blutproben, deren Erythrocyten sich spontan gleichfalls stark zusammenballen.

Auch *Stuber* hat in einer Reihe, zum Teil mit *Lang* verfaßter Arbeiten die Plättchenentladung als Ursache ihrer Agglutination bezeichnet, indem er die *Starlingerschen* Befunde durch eigene Untersuchungen erweitert hat, deren gerinnungsphysiologische Grundlagen heute jedoch allgemein als unzutreffend angesehen werden, so daß sich ein näheres Eingehen erübrigt.

*Eppinger* und *Aschoff* haben die *Starlingersche* Theorie voll übernommen; sie sehen die von ihm in den Vordergrund gestellten Veränderungen der Blut-

eiweißkörper als denjenigen Vorgang an, der zur Kreislaufstörung hinzukommen muß, damit sich eine Thrombose entwickeln kann.

Eine **Kritik der Starlingerschen Lehre** wird zunächst zu prüfen haben, ob die Anschauung vom Wesen der Blutkörperchensenkung, auf der sie aufgebaut ist, genügend gesichert ist. Die entsprechenden Vorstellungen sind bekanntlich von *Hoerber* und *Fahreus* entwickelt worden. Die zahlreichen späteren Untersuchungen haben bestätigt, daß die Blutkörperchensenkung am stärksten durch eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels, etwas weniger durch vermehrten Globulingehalt des Plasmas beschleunigt wird. Aber bezüglich der Wirkungsweise dieser Eiweißkörper ist ein Einvernehmen nicht erzielt worden. So haben *Wunderly* und *Wuhrmann* darauf hingewiesen, daß die senkungsbeschleunigende Wirkung verschiedener Stoffe nicht mit der Lage ihres isoelektrischen Punktes übereinstimmt. *Schechter* und *Blühbaum* haben gezeigt, daß im elektrischen Feld die Blutkörperchen aus schnell senkendem ebenso schnell wie die aus langsam senkendem Blut wandern, die ersteren also nicht entladen sind; die Senkungsgeschwindigkeit blieb ferner unbeeinflusst durch Entladung der Erythrocyten mit Lanthannitrat. *Bendien*, *Neuberg* und *Snapper* betonen die Labilität der Plasmaeiweißkörper als Ursache beschleunigter Senkung; die Labilität ist nach diesen Untersuchern und nach *Sachs* und *v. Öttingen* keine direkte Funktion der elektrischen Ladung und steht in Beziehung zur Vermehrung der Fibrinogen- und Globulinfraktion.

Die verstärkte Zusammenballung der Erythrocyten ist also zwar eine Folge der veränderten Zusammensetzung der Plasmaeiweißkörper; aber ihre Auffassung als Folge einer Entladung durch Globuline ist durchaus unsicher. Ebenso muß man bei den *Starlingerschen* Versuchen mit *Lanthannitrat* bedenken, daß hier auf grobe und recht unphysiologische Art in den Ionengehalt des Blutes eingegriffen wird; eine prozentuale Verschiebung im Albumin- und Globulingehalt kann niemals vergleichbare Kräfte wie der Zusatz von Lanthannitrat entfalten. Ferner ist die Ballung der Erythrocyten ein mechanisch reversibler, diejenige der Thrombocyten aber ein irreversibler Vorgang (*Apitz*).

Schon *Starlinger* und *Sametnik* erwähnen, daß die Spontanverklumpung der Erythrocyten und diejenige der Thrombocyten durchaus nicht immer gleichsinnig verändert sind. Muß das schon Zweifel an einer Entstehung aus gleicher Ursache erwecken, so noch mehr das Verhalten des Blutes bei einigen selteneren Krankheitszuständen. Die Polycythämie ist eine klassische Grundkrankheit der Thrombophilie; jedoch ist die Blutsenkung bei dieser Krankheit so stark verlangsamt, daß man daraus geradezu die Diagnose stellen kann (*Heilmeyer*). Umgekehrt ist eines der Zeichen der Hyperproteinämie eine ganz enorme Beschleunigung der Blutkörperchensenkung (z. B. *Foord* und *Randall*); von einem gehäuften Thrombosevorkommen im Rahmen der Paraproteinosen hat der Verfasser bei seinen einschlägigen Untersuchungen (*Apitz* [8]) jedoch nichts bemerkt. — Von den meisten Untersuchern wird angegeben, daß bei Thrombose die Blutkörperchensenkung beschleunigt ist; *Storz* behauptet, daß Thrombosedisponierte im krankheitsfreien Intervall eine verlangsamte Senkung aufweisen.

Wohl der stärkste Einwand gegen *Starlingers* Anschauung ergibt sich aus den Verhältnissen bei lokaler Thrombose. Es kann wohl kaum bezweifelt werden, daß die Plättchenagglutination hierbei durch die gleichen Kräfte wie bei Fernthrombose bewirkt wird; zur Begründung ist auf den vorausgehenden Abschnitt

dieser Abhandlung zu verweisen. Nun ist aber eine lokale Hyperglobulinämie als Folge von Gefäßdurchschneidung oder Gefäßwandätzung völlig undenkbar. Von einer Theorie der Plättchenagglutination ist aber zu verlangen, daß sie nicht nur auf die sog. statische Fernthrombose der Venen, sondern auf alle Formen der Abscheidungsthrumbose angewendet werden kann.

*So ergibt eine nähere Betrachtung, daß bestimmte Veränderungen der Eiweißkörper des Blutplasmas zwar häufig unter ähnlichen Bedingungen wie die Fernthrombose auftreten können und vielleicht auf gleiche Art, nämlich durch die Überschwemmung des Körpers mit Gewebszerfallsprodukten, verursacht werden. Aber eine Gleichstellung der Thromboseneigung des Blutes mit der beschleunigten Senkung der Blutkörperchen ist weder ausreichend zu begründen noch wahrscheinlich, bei der lokalen Thrombose und bei der Thrombophilie der Polycythämiekranken sogar sicher unzutreffend.*

## 2. Die Fortsatzbildung der Blutplättchen.

Der Ausbau der mikroskopischen Methoden in den letzten Jahrzehnten hat es ermöglicht, bei den Plättchen trotz ihrer Winzigkeit gestaltliche Veränderungen aufzudecken, die bei der Betrachtung mit dem gewöhnlichen Lichtmikroskop nicht zu bemerken sind; als optische Hilfsmittel dienten das Dunkel-*Stübel* u. a.), das Elektronenmikroskop (*Wolpers* und *Ruska*) und neuerdings das Phasenkontrastverfahren (*Werner*). Die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher stimmen in den Hauptpunkten überein; soweit sie zur gerinnungsphysiologischen Bedeutung der Plättchen in Beziehung stehen, wurden sie schon im Ersten Teil dieser Monographie behandelt. Einige Vorgänge wie die Bildung und Abstoßung von Bläschen sowie gewisse, von *Werner* angenommene Teilungsbilder und Umformungen sind für das Thromboseproblem ohne Belang und können hier unberücksichtigt bleiben. Dagegen hat *Fonio* mit seinen Schülern neuerdings über Dunkelfeldbeobachtungen berichtet, an die er weittragende Schlüsse bezüglich des Agglutinationsvorganges knüpft. Sie münden auf eine Thrombose-theorie hinaus, von der man gewissermaßen voraussagen konnte, daß sie eines Tages aufgestellt würde; danach sollen die Thrombocyten bei der Agglutination durch Ausläufer ihres Hyaloplasmas miteinander verfilzen und verkleben.

Die Befunde *Fonios* bringen bezüglich der einzelnen **Plättchenformen** nichts wesentlich Neues. Doch zieht er aus Reihenbildern neuartige Schlüsse über den inneren Zusammenhang der einzelnen Formen und begründet damit auch eine neue Namengebung. *Fonio* stimmt mit allen übrigen Untersuchern darin überein, daß die im Blutstrom kreisenden Plättchen eine runde oder ovoide Scheibenform haben. Erst in dem entnommenen Blut bzw. plättchenhaltigen Plasma treten spitzige, dünne Ausläufer des Hyaloplasmas auf, welche die mehrfache Länge des Plättchendurchmessers erreichen können und nach den elektronenoptischen Bildern oft ein geknöpftes oder keulenförmiges Ende haben.

*Fonio* bezeichnet die fortsatztragenden Plättchen als „Reizformen“, weil er den Eindruck gewonnen hat, „daß diese charakteristischen Formveränderungen unter dem Zwange eines Reizes entstehen und sich verändern“. Bekanntlich nehmen alternde Erythrocyten im Reagenzglas eine Stechapfelform an, die als Veränderung des Oberflächenreliefs den fortsatztragenden Plättchen durchaus

gleichgestellt werden kann. Niemand würde die stechapfelförmigen Erythrocyten als „Reizformen“ bezeichnen; dagegen wäre der Ausdruck „Degenerationsformen“ angebracht. Wenn *Fonio* von Reizformen spricht, kommt darin zum Ausdruck, daß er der Bildung der Fortsätze eine *funktionelle* Bedeutung beimißt; seine Bezeichnung setzt also voraus, daß die von ihm gegebene *Deutung* des Vorganges richtig ist.

Die „Reizformen“ können zerfallen oder aber — nach *Fonio* — in „Ruheformen“ übergehen; darunter wird die eigentümliche glasklare Umwandlung des Hyalomers verstanden, welche sich nach dem Anheften der Plättchen am Deckglas oder Objektträger einstellt (z. B. das linke Plättchen der Abb. 6 und 7). Ob auch ohne den Einfluß des Glases solche Bilder entstehen, ist zweifelhaft. Dabei nimmt das Volumen der Plättchen gewaltig zu, offenbar durch Wasseraufnahme. Wie die hier wiedergegebenen Abbildungen *Fonios* (Abb. 6 und 7, rechtes Plättchen) erkennen lassen, folgt das quellende Plasma dabei den aus-

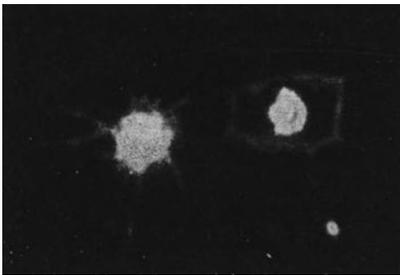


Abb. 6. Links „Ruheform“, rechts „Reizform“ eines Plättchens nach *Fonio*.

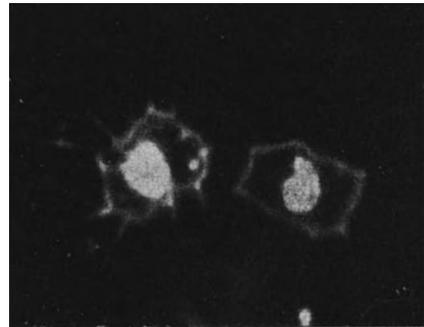


Abb. 7. Die beiden Plättchen der Abb. 6 nach mehreren Stunden aufgenommen. „Ruheform“ nur wenig verändert. Rechts schwimmhautartige Ausbreitung des hyalin gequollenen Plättchenleibes zwischen den unveränderten Fortsätzen, von *Fonio* als „Einziehung von Pseudopodien“ angesehen. (Aus *Fonio* und *Schwendener*.)

gesproßten Fortsätzen, zwischen denen es sich schwimmhautartig ausspannt. Dabei müssen die freien Enden der Fortsätze naturgemäß immer kürzer werden. Schließlich bleibt nur ein „Dorn“ am

Ort des früheren Fortsatzes. Dieser Vorgang ist also nicht im Sinne von *Fonio* als „Zurückziehen“ der Fortsätze aufzufassen; daher ist auch die Bezeichnung der Fortsätze als „Pseudopodien“ abzulehnen. Mißt man in Abb. 6 und 7 vom Ende eines Fortsatzes zum Ende des gegenüberliegenden, so findet man keine Abnahme der Entfernung bei der Bildung der „Ruheform“. Es ergibt sich also, daß durch Quellung des Hyaloplasmas unter dem Einfluß des Kontaktes mit Glas, nicht aber durch Verkürzung der Fortsätze, die sog. „Ruheformen“ entstehen; ob unter natürlichen Verhältnissen etwas dergleichen vorkommt, ist durchaus fraglich. Die dem Glas anhaftenden Plättchen sind zwar photographisch dankbare Objekte, aber doch durchaus nicht den im natürlichen Milieu befindlichen, freischwimmenden Formen gleichzustellen.

Die neue Darstellung *Fonios* führt also kaum über die bisher bekannte Tatsache hinaus, daß aus Plättchen im Reagenzglas spitze Fortsätze aussprossen. Für das Thromboseproblem ist nun die **Deutung der Fortsatzbildung** durch *Fonio* von Wichtigkeit. Er führt die Agglutination der Plättchen auf eine Verfilzung

und Verklebung ihrer Fortsätze zurück, die als „klebrige Haftorgane“ dienen sollen. Zum Beweise wird angeführt, daß ein Thrombocyt gelegentlich mit einem langen Pseudopodium am Objektträger oder an einem Agglutinationshäufchen haften blieb und wie an einem Stiele vom Flüssigkeitsstrom gezerzt, dann „losgerissen wurde und davonschwamm. Zuweilen jedoch wurde der Thrombocyt schließlich an das Agglutinationshäufchen herangezogen, festgehaftet und ging darin auf“. Als Regel wird eine netzförmige Vereinigung der Pseudopodien benachbarter Plättchen angegeben. Jedoch sind die bildlichen Belege dafür spärlich und wenig überzeugend. Sie beschränken sich im wesentlichen auf die hier (als Abb. 8a und b) wiedergegebenen Abb. 53 und 54 sowie die ähnliche Abb. 85 *Fonios*. Dagegen ist in vielen Abbildungen (z. B. 69, 81, 83, 86) die einfache Agglutination mit der ganzen Grenzfläche des Plättchens zu bemerken, ein Vorgang, von dem nur gesagt wird: „Hier und da kann ein breites Aus- und Ineinanderströmen von Protoplasma zwischen benachbarten Thrombocysten bemerkt werden.“



Abb. 8. Bilder von Verschmelzung der Plättchenfortsätze, entnommen aus Abbildungen *Fonio* und *Schwendeners* (dortige Abb. 53 und 54).

Vielfach erkennt man in *Fonios* Abbildungen (z. B. in Abb. 81, 84 und der hier als Abb. 9 wiederholten Abb. 83) Agglutinationshäufchen, wo sich die einander zugewandten Plättchen so dicht berühren, daß sich dort schlechterdings kein Platz mehr für verfilzte Fortsätze befinden kann. Aber die nach außen gewandten Flächen der Plättchen sind trotzdem mit stacheligen Fortsätzen bedeckt. Dieses Bild kann man sich wohl nur so erklären, daß die Verklumpung zeitlich *früher* als die Fortsatzbildung stattgefunden hat. Hierzu würde passen, daß die Fortsätze sich bei einzelnliegenden Plättchen verhältnismäßig spät entwickeln. Von der Blutentnahme bis zur Herstellung des Präparates vergehen bei *Fonio* 20 Minuten. Ausgeprägte Fortsätze sind an der Mehrzahl der Plättchen aber meist erst in den späteren Stadien der Bildreihen vorhanden. Danach muß man annehmen, daß die Verklumpung der Plättchen eine frühe, zum Teil sofortige Reaktion auf die Blutentnahme ist, während die Fortsatzbildung eine spätere, unregelmäßig eintretende Degeneration darstellt. Dabei soll gar nicht die Möglichkeit geleugnet werden, daß die einmal gebildeten Fortsätze bei zufälligem Aufeinandertreffen auch miteinander verkleben können. Falls sie, wie man annehmen darf (vgl. Erster Teil), wirklich Myelinfiguren entsprechen, ist damit sowohl ihre Verschmelzungsmöglichkeit wie ihre degenerative Natur wahrscheinlich gemacht.

Die **breitflächige Verschmelzung der Plättchen** dürfte auch nach *Fonios* bildlichen Belegen die gewöhnliche Form der Agglutination sein, die Bildung von „Reiz“, besser: Degenerationsformen hingegen kein Vorgang, dem für die Ent-

stehung der Plättchenballung eine nennenswerte Bedeutung zukommt. Eines der Grundprobleme der Thromboseforschung nun ist die Natur der Vorgänge, die sich dabei an der Berührungsstelle der Plättchen abspielt. *Fonio* selbst betont (auf S. 78), daß der Eintritt der Agglutination von der Gerinnungsfähigkeit des Substrates abhängt, ohne eine Erklärung für diesen Zusammenhang zu geben. Die befriedigendste Erklärung, die uns im folgenden beschäftigen wird, ist die Annahme, daß eine adsorbierte, molekulare Fibrinschicht die Plättchen miteinander verkittet.

Eine Würdigung der mikroskopisch erkennbaren Umformungen von Blutplättchen führt also zu dem Schluß, daß *die Verklebung und Verfilzung von Plätt-*

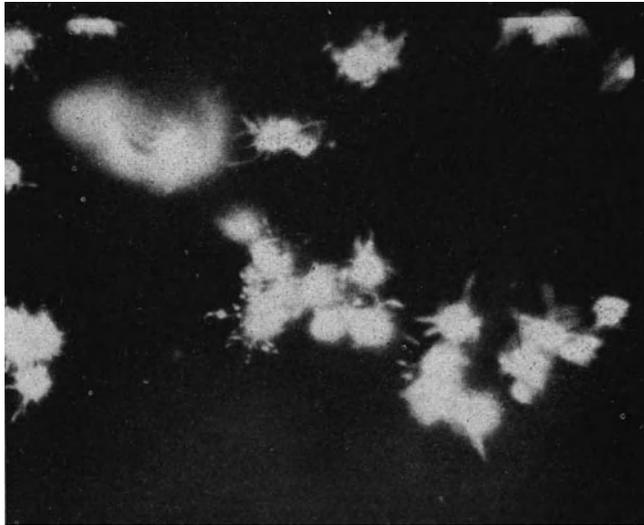


Abb. 9. Breitflächige Verschmelzung mehrerer Thrombocytenhäufchen, Fortsatzbildung an der freien Oberfläche. (Aus *Fonio* und *Schwendener*; dortige Beschriftung: In der Mitte Agglutinationshäufchen zu 8 Thrombocyten, Pseudopodienverfilzung gut sichtbar.)

*chenfortsätzen nicht die Ursache der Plättchenagglutination bei der Abscheidungs- thrombose ist; vielmehr handelt es sich bei solchen Umgestaltungen des Hyaloplasmas um verhältnismäßig spät einsetzende Vorgänge, die als Entartung zu werten und nicht das morphologische Substrat der Plättchenfunktion sind.*

### 3. Das Verhalten der löslichen Gerinnungsfaktoren.

Um die Beziehungen der Gerinnung zur Abscheidungs- thrombose nutzbringend erörtern zu können, müssen wir ausgehen von dem Grundvorgang, der als „agglutinierende Gerinnung“ im I. Teil dieser Monographie (*Ergeb. inn. Med.* **61**, 124) behandelt wurde. Dort wurde dargelegt, daß das Wesen der Agglutination mit großer Wahrscheinlichkeit in einer Verkittung der Plättchen durch Profibrin zu erblicken ist. Von Profibrin muß man bei der Bildung eines solchen Eiweißmantels sprechen, weil seine Teilchen noch das Bestreben haben, sich mit anderen Profibrinteilchen zu festen Strukturen — hier dem Plättchenagglutinat — zusammenzulagern, Erst wenn die Kräfte, welche die parallele Zusammenlage-

rung der Profibrinteilchen bewirken, erschöpft, d. h. abgesättigt sind, ist die Strukturbildung vollendet und das Endstadium der Gerinnung, das Fibrin, erreicht. Wir gehen also im folgenden von der Annahme aus, daß die Blutplättchen agglutinieren, weil sie mit einer Schale von Profibrin umgeben werden, welche ihnen die Tendenz zur Zusammenlagerung und zur Einfügung in fibrinöse Strukturen verleiht.

Das lange gesuchte „Agglutinin“ der Plättchen ist dann das Profibrin. Seine Entstehung im Körper setzt — nach allem, was wir wissen — die Gegenwart des Gerinnungsfermentes Thrombin voraus. Thrombin wiederum entsteht unter dem Einfluß der Thrombokinase. Damit fällt die Frage nach der Ursache der Abscheidung von Plättchenthromben zusammen mit der Frage nach der Quelle der gerinnungsauslösenden Thrombokinase. Hierauf gibt es zwei Antworten: *Lenggenhager* [3] u. a. nehmen an, daß die Gewebszerfallsprodukte (aus Ope-

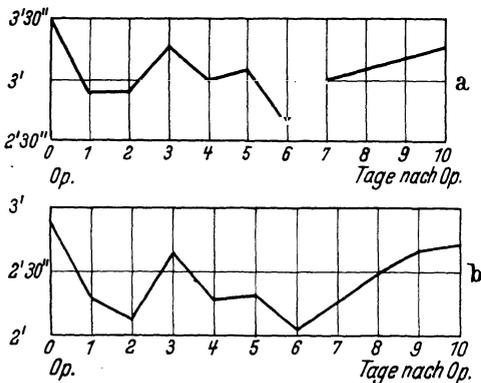


Abb. 10. Postoperative Blutgerinnungszeiten. a) Mittelwerte aus 1000 Einzelbestimmungen mit der Uhrglas-methode. b) Mittelwerte aus 200 Einzelbestimmungen nach der Methode von *Dyckerhoff, Goossens* und *Schwantke*. (Nach *v. Kaulla* und *Vock*.)

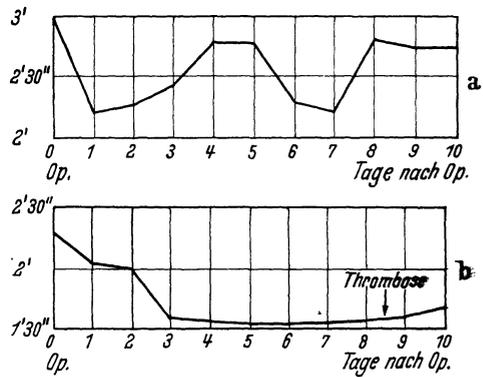


Abb. 11. Postoperative Blutgerinnungszeiten, bei 2 Einzelfällen mit der Uhrglas-methode verfolgt. a) Keine Thrombose. b) Klinisch gesicherte Thrombose. (Nach *v. Kaulla* und *Vock*.)

rationsgebieten) die thrombosebewirkende Thrombokinase darstellen und direkt auf das Fibrinogen des Blutes wirken. Im folgenden sollen die Gründe dieser Auffassung kritisch betrachtet werden. Es wird sich ergeben, daß auf manche Formen der Thrombose eine solche Annahme nicht zutreffen kann. Anschließend wird eine andere Möglichkeit erörtert; danach würden zunächst die Plättchen sich verändern und selbst die notwendige Thrombokinase zur Profibrinbildung liefern. Auf das Problem der Herkunft der Thrombokinase und das Verhalten der übrigen Gerinnungsfaktoren wird im folgenden eingegangen.

Unter der mehr instinktiven (weil früher nicht begründeten) Annahme, auch der Abscheidungsthrombus sei ein Gerinnsel, wurde dem Verhalten der Gerinnungszeit bei Thrombose von vielen Seiten Aufmerksamkeit geschenkt. Eine neue, vorzügliche Untersuchung von *v. Kaulla* und *Vock* vermittelt ein klares Bild der Blutgerinnbarkeit nach Operationen. Abb. 10 (a und b) gibt zunächst die Mittelwerte wieder, welche durch zahlreiche Bestimmungen mit zwei verschiedenen Methoden gewonnen wurden, Abb. 11a eine typische Einzelbeobachtung ohne Thrombose. Man sieht einen wellenförmigen Kurvenverlauf. Das eine Wellental liegt am 2., das andere am 6. Tag nach dem Eingriff. Dieser zweiphasische Verlauf wurde in über vier Fünftel der Fälle festgestellt. Am

10. Tag war der Ausgangswert fast wieder erreicht. Bei Kranken mit klinisch erkannter Thrombose scheint der Verlauf in den ersten 3 Tagen nicht wesentlich anders als sonst zu sein; dann aber erfolgt kein neuer Anstieg, und die Gerinnungszeit bleibt über eine Reihe von Tagen verkürzt. Infolgedessen fehlt die sonstige Wellengestalt der Kurve. Einige derartige Beispiele werden von *v. Kaulla* und *Vock* beschrieben, ohne daß angegeben wird, inwieweit ein solches Verhalten als strenge Regel anzusehen ist; jedenfalls bestehe Thromboseverdacht, wenn der erste oder, was wichtig ist, wenn der zweite Wiederanstieg ausbleibe.

Die Angaben des übrigen Schrifttums stimmen gut mit den Befunden *v. Kaulla* und *Vocks* überein: Nach Operationen wird über eine beschleunigte Gerinnung berichtet von *Bergquist*, *Bock*, *Boshammer*, *Budde* und *Kürten* (am Versuchstier), *Bültemann*, *Goossens* und *Liebich*, *Rabinovich* u. a. — *Chauvin*, *Esmenard* und *Jaur* finden die Beschleunigung gering. — Mit Hilfe eines besonderen Index für die Gerinnungsgeschwindigkeit haben *Bancroft*, *Stanley-Brown* und *Chargaff* festgestellt, daß die Gerinnung bei Thrombose und Embolie in der Regel stark beschleunigt abläuft. *Scalone* glaubt eine gesteigerte „Intensität“ der Gerinnung im regionären Venenblut, das aus einem am Versuchstier gesetzten Entzündungs- oder Verbrennungsbezirk abfließt, feststellen zu können; doch ist die angewandte Methodik wohl nicht frei von starken, subjektiven Fehlerquellen. — Nach Operationen ist eine größere Heparinmenge erforderlich, um die Gerinnung *in vitro* zu unterdrücken als vorher (*Crafoord* [2]). — Während des fieberhaften Stadiums von Infekten ist die Gerinnungszeit verkürzt nach *Robertson*, *Ilman* und *Duncan*. — Nach Blutverlusten haben die älteren Untersucher (zitiert bei *Morawitz*) sowie *Drinker* und *Drinker* einen beschleunigten Ablauf der Reagensglasgerinnung festgestellt; diese Beschleunigung beruht nach *Volkert* nicht auf einer entsprechenden Antithrombinverminderung. — Das Zusammentreffen stärkerer Gerinnungsbeschleunigung mit Thrombose haben *Killian*, *Bergquist* u. a. beobachtet.

Die postoperative Gerinnungsbeschleunigung bedarf nun in doppelter Hinsicht der Aufklärung, wenn durch ihre Kenntnis das Thromboseproblem gefördert werden soll. Erstens muß ermittelt werden, worauf die besondere Gerinnungsbereitschaft der meisten, auch der *nicht* an Thrombose leidenden Operierten usw. beruht; zweitens ist zu klären, warum die Thrombosekranken eine besonders verstärkte Gerinnbarkeit des Blutes im Reagenzglas aufweisen, der die spontane intravasculäre Pfropfbildung am Lebenden entspricht.

Was zunächst die Ursachen der postoperativen Gerinnungsbeschleunigung angeht, so ist die allgemeine, u. a. auch von *Lenggenhager* vertretene Annahme, sie sei durch eine *Einschwemmung von Thrombokinase aus dem Wundgebiet* verursacht<sup>1</sup>. Aus dem Tierversuch ist bekannt, in welcher Art die Gerinnbarkeit sich in diesem Fall verändern müßte. Spritzt man einem Versuchstier Gewebsextrakt in die Blutbahn ein, so ist zuerst die Gerinnung beschleunigt, anschließend, z. B. nach einer oder einer halben Stunde, aber verlangsamte („negative Phase“); die Versuche *Fischers* zeigen diesen vielfach bestätigten Befund besonders deutlich. Wird eine übermäßige Kinase in die Blutbahn gebracht, so kommt

<sup>1</sup> Auf die Vorstellungen *Havliceks* einzugehen halte ich nicht für erforderlich; vgl. die Einwände bei *Lenggenhager* [3]; diese Theorie würde, selbst wenn sie sonst besser begründet wäre, schon bei den Thrombosen nach Operationen und Traumen außerhalb des Bauchraumes versagen, von den übrigen Anlässen der Fernthrombose ganz zu schweigen.

es zur intravasculären Gerinnung (z. B. *Takaura, Feller*), die natürlich nicht der echten Abscheidungsthrombose gleichgestellt werden darf. Für die Gerinnungsbeschleunigung, welche noch 8—10 Tage nach dem Eingriff bei den Operierten sich finden kann, bietet die Einschwemmung von Thrombokinase im Tierversuch also nichts Entsprechendes.

Auch nach unseren Kenntnissen über die Antithrombinfunktion des Blutplasmas ist nicht anzunehmen, daß ein Übertritt von Thrombokinase in das Blut sich über längere Zeit gerinnungsbeschleunigend auswirken könnte. Das normale Antithrombin kann zwar durch einen Thrombin-„Stoß“ überrumpelt werden; einen langsamen Zustrom aber vermag es fortlaufend auszugleichen, so daß es bei längerdauerndem Gewebszerfall die intravasculäre Gerinnung wirkungsvoll verhindert (vgl. den Ersten Teil der „Intravitale Blutgerinnung“).

Eine schnell eintretende und flüchtige Verkürzung der Gerinnungszeit darf also als „positive Phase“ nach Einschwemmung von Gewebssaft aufgefaßt werden. Es erscheint zur Not berechtigt, das erste Wellental in den Kurven von *v. Kaulla* und *Vock* (Abb. 10 und 11a) auf diese Weise zu erklären. Dabei muß man allerdings bereits annehmen, daß die Einschwemmung der Kinase nicht nur durch den Eingriff selbst, sondern durch anschließenden Gewebszerfall bedingt ist, vielleicht zum Teil durch örtliche Ernährungsstörungen mit Nekrosen; auch könnte eine reaktive Hyperämie z. B. erst nach 24 Stunden einsetzen und daher die Gerinnungsbeschleunigung am 2. Tage nach dem Eingriff stärker als am ersten sein.

Aber das zweite Wellental der Kurve der Gerinnungszeiten läßt sich nicht auf die gleiche Quelle zurückführen. Der Wiederanstieg nach dem ersten Abfall bedeutet, daß nunmehr die (mutmaßliche) gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Wundsekrete ihr Ende gefunden hat. Der neue Sturz der Gerinnungszeit muß aus neuen Quellen gespeist werden. Ich halte es für wahrscheinlich, daß er durch eine **postoperative Plättchenkrise** bedingt ist. Zur Begründung ist zunächst mehr allgemein festzustellen, daß einer derart späten, nach einem freien Intervall erfolgenden Blutveränderung ein *reaktiver* Vorgang zugrunde liegen dürfte. Aus der schon angeführten Arbeit *Dukes* geht hervor, daß die Blutplättchen etwa nach 5 Tagen vom Knochenmark aus erneuert werden. Ganz grob geschätzt kann also die neue, unter dem Einfluß des operativen Zellzerfalls gebildete Plättchengeneration etwa vom 5. Tage ab den Hauptteil der im Blute kreisenden Plättchen ausmachen. Dem entspricht im zeitlichen Verlauf die erneute Gerinnungsbeschleunigung vom 5. Tage ab, die also durch eine besondere Hinfälligkeit und den intravasculären Zerfall der — unter dem Einfluß der Operation entstandenen — neuen Plättchengeneration verursacht sein könnte. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß Gerinnungsverkürzung und Plättchenvermehrung unter verschiedenen Bedingungen zeitlich zusammentreffen; *Dawbarn* und Mitarbeiter haben diesen Zusammenhang besonders betont, der bei der eben gegebenen Deutung leicht verständlich wird.

Bezüglich der Ursachen der postoperativen Gerinnungsbeschleunigung ist also festzustellen, daß wohl die erste, aber nicht die zweite Verkürzungsphase auf der Einschwemmung von Gewebszerfallsprodukten beruhen kann; für die zweite Phase kommt ursächlich am ehesten eine Plättchenkrise in Betracht. Diese letztere Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man diejenige Gerinnungs-

verkürzungen betrachtet, welche sich *unabhängig* von einem Gewebszerfall einstellen, also diejenigen bei Polycythämie und Blutungsanämie; hier stellen die Blutplättchen tatsächlich die einzige verfügbare Kinasequelle dar. Ohne die Mitwirkung der Blutplättchen erscheint mir das geschilderte Verhalten der Gerinnungszeit nach Operationen und Infekten kaum verständlich. An diese Feststellung werden wir im nächsten Abschnitt wieder anzuknüpfen haben.

Die postoperativen Gerinnungsverhältnisse bei Thrombosekranken müssen, wenn überhaupt die Gerinnungsnatur der Abscheidungsthrumbose als Grundlage der Erörterung anerkannt wird, so beschaffen sein, daß entweder die gerinnungshemmenden Vorrichtungen beeinträchtigt sind, oder die Thrombinbildung pathologisch verstärkt ist. Beide Möglichkeiten sind erörtert worden.

Das Verhalten des Antithrombins ist schon von *Howell* beachtet worden; an 3 Thrombosefällen glaubte er eine Verminderung der Antithrombinfunktion feststellen zu können. Nach *Volkert* kann jedoch der Meßfehler bei *Howells* Methodik der Antithrombinbestimmung bis zu 100% betragen. *Jürgens* [1] behauptete eine Albuminverminderung bei Thrombose; da das Albumin im Normalblut der Hauptträger der antithrombotischen Serumfunktion ist, würde dieser Befund gleichfalls als Antithrombinverminderung zu werten sein. Doch ist die Erniedrigung des Albumin-Globulinquotienten nach Operationen ein viel zu gewöhnliches Vorkommnis, als daß es das Auftreten der Thrombose nur bei einzelnen Operierten erklären könnte. *Wöhlisch* hat sich in einem kurzen Hinweis auf die mögliche Bedeutung der Albuminverminderung darauf beschränkt festzustellen, daß bei thrombosegefährdeten Zuständen, z. B. nach Operationen und bei Infekten, der Albuminmangel als mögliche Ursache der Thrombose in Betracht käme. Von hier bis zum tatsächlichen Nachweis besonders ungünstiger Antithrombinverhältnisse bei Thrombotikern ist naturgemäß noch ein weiter Weg.

*Lenggenhager* [3] hat nun eine „Thrombinabbaureaktion“ angegeben, mit deren Hilfe man das Vorliegen einer Fernthrombose „sicher“ erkennen soll. Vom gerinnungsphysiologischen Standpunkt aus ist allerdings nicht zu verstehen, auf welchen Überlegungen *Lenggenhager* seine Methodik aufgebaut hat.

Von einem Patienten wird sowohl defibriertes wie citriertes Blut gewonnen; beide Proben werden zentrifugiert. 30 Minuten nach Abschluß der Defibrinierung wird 1 ccm des dadurch gewonnenen Serums zu 1 ccm des Citratplasmas und 1 Tropfen 5proz. CaCl<sub>2</sub> gefügt; die Gerinnungszeit dieses Gemisches wird bestimmt, sodann die gleiche Reaktion nach Ablauf von weiteren 30 Minuten wiederholt.

Es ist zunächst unerfindlich, warum *Lenggenhager* das Gemisch recalzifiziert; da er das nicht neutralisierte Thrombin nachweisen will, müßte er Sorge tragen, daß die Bestimmung im kalkfreien Milieu abläuft. So laufen in dem Gemisch zwei Vorgänge nebeneinander ab: erstens die Wirkung des im defibrierten Blut noch vorhandenen Thrombins, zweitens die Wirkung des im recalzifizierten Oxalatplasmas neu entstehenden Thrombins.

Aber auch, wenn man von dieser zweiten, sicher nicht unerheblichen Thrombinquelle einmal absieht, läßt sich durchaus nicht anerkennen, daß die Reaktion ein Maß für den „Thrombinabbau“ sei; denn aus den beiden erhaltenen Werten (das sind die Gerinnungszeiten nach 30 bzw. 60 Minuten langem Stehenlassen des Gemisches) geht ja nicht im geringsten hervor, wieviel Thrombin ursprünglich vorhanden war. Ist der Wert im Verhältnis zu anderen klein (d. h. tritt die Gerinnung bei der Reaktion schneller als normal ein), so kann das sowohl bedeuten, daß viel Thrombin (bei normalem Antithrombingehalt) oder daß wenig Antithrombin (bei normalem Thrombingehalt) in dem Patientenblut enthalten war. Wir können das Antithrombin nur messen, indem wir die Stärke seiner thrombinneutralisierenden

Wirkung bestimmen; ein anderes Maß gibt es nicht; in *Lenngenhagers* Reaktion ist aber die Menge ursprünglich gebildeten Thrombins unbekannt; also bleibt auch die vorhandene Antithrombinmenge unbestimmbar.

Es ist erforderlich, auf diese Mängel hinzuweisen, weil *Lenngenhager* heute vielfach als eine Autorität auf dem Gebiete der Blutgerinnung angeführt wird, und weil seine Methode bereits Eingang in die Klinik gefunden hat (z. B. *Storz*). Tatsächlich liegt aber in der Methode von *Astrup* und *Darling* bereits eine genaue Meßmethode des Antithrombins vor, die in den Händen *Volkerts* wichtige gerinnungsphysiologische Feststellungen ermöglicht hat.

In einer groß angelegten Untersuchung haben *Niedermowe* und *Sarre* die *Lenngenhagersche* Reaktion bei „thrombosegefährdeten inneren Erkrankungen“ angewandt. Sie haben offenbar bemerkt, daß die jeweils vorhandene Thrombinmenge den bei der Reaktion erhaltenen Wert beeinflußt; aber diese Fehlerquelle versuchen sie dadurch zu umgehen, daß sie die *Differenz* zwischen Halbstunden- und Stundenwert als Maß des „Thrombinabbaues“ (= Antithrombingehaltes) hervorheben. Auch dieses Vorgehen vermeidet jedoch nicht den grundsätzlichen Fehler der *Lenngenhagerschen* Methode. Ist nämlich der Thrombingehalt des defibrinierten Blutes groß, so wird die Gerinnungszeit sowohl nach 30 wie nach 60 Minuten kurz sein; eine *niedrige Differenz* beider Werte könnte also sowohl durch hohen Thrombingehalt wie durch erniedrigten Antithrombingehalt verursacht sein.

Aus den dargelegten Gründen läßt sich aus den Befunden von *Lenngenhager* sowie *Niedermowe* und *Sarre* keinerlei Rückschluß auf das tatsächliche Verhalten des Antithrombins bei Thrombosegefährdung ziehen, ganz abgesehen davon, daß seine Angaben von anderer Seite nicht bestätigt werden konnten. Wenn *Lenngenhager* bei 70% seiner Thrombosekranken einen niedrigen „Halbstundenwert“ (unter 30 Sekunden) findet, und *Storz* den Befund bestätigt, so ist das schon genügend mit der bekannten Tatsache (s. oben) erklärt, daß die Spontangerinnungszeit bei Thrombose gewöhnlich kurz ist.

Es ergibt sich also, daß bisher keine Untersuchung vorliegt, durch welche ein Antithrombinmangel als Ursache der Gerinnungsverkürzung bei Thrombose auch nur wahrscheinlich gemacht würde. Andererseits aber ist bereits bekannt, daß selbst erhebliche Schwankungen des Antithrombingehaltes ohne wesentlichen Einfluß auf die Gerinnungszeit sind. Dieser Befund wurde u. a. von *Dyckerhoff* und *Ziegler* sowie von *Volkert* erhoben. Im I. Teil der „Intravitale Blutgerinnung“ wurden die einschlägigen Verhältnisse eingehend besprochen; das Antithrombin des Blutes wirkt sich überhaupt nur bei sehr langsamen Gerinnungsabläufen aus, nicht bei der in wenigen Minuten eintretenden Reagenzglasgerinnung; der Grund zu diesem Verhalten ist der (im Vergleich zur Wirkung des Thrombins auf Fibrinogen) *träge* Verlauf der Reaktion zwischen Thrombin und Antithrombin.

*Es ist demnach nicht zu erwarten, daß die Gerinnungsbeschleunigung bei Thrombosekranken und Operierten auf einem Antithrombinmangel beruht. Irgendein verwertbarer Anhaltspunkt in dieser Richtung ist auch aus den bisherigen einschlägigen Untersuchungen nicht zu gewinnen.* Als Ergänzung der bisherigen Bestimmungen der Gerinnungszeit wäre immerhin die Bestimmung des Antithrombingehaltes an entsprechendem Krankengut erwünscht; jedoch müßte dann die einzige, bis-

her entwickelte brauchbare Methode zur Anwendung kommen, die *Astrup* und *Darling* angegeben haben.

An dieser Stelle ist es vielleicht angebracht, ein abschließendes Wort zur **Thromboselehre Lenggenghagers** zu sagen; sie läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Thrombokinase aus Wundgebieten eine intravasculäre Gerinnung hervorrufen soll, welche nicht nur als freie Fibrinfällung, sondern auch als Plättchenverklebung in Erscheinung tritt; dieser Vorgang soll dann ablaufen, wenn der Antithrombingehalt des Blutes herabgesetzt ist. Der höchstwahrscheinlich richtige Teil der Lehre ist die Behauptung, daß die Gerinnung auch der Grundvorgang der Abscheidungsthrombose ist. Jedoch ist zu bemerken, daß *Lenggenghager* selbst zur Begründung dieser Annahme keinen wesentlichen Beitrag geliefert hat. Daß in der Vorgerinnungsphase die Blutplättchen sowohl wie sonstige suspendierte Teilchen agglutiniert werden, war schon lange vor *Lenggenghager* bekannt (durch *Ducceschi* u. a. sowie *Bordet* und *Gengou*). Unbewiesen und wenig wahrscheinlich ist nach dem eben Gesagten die Rolle, die *Lenggenghager* der Antithrombinverminderung zuschreibt; ebenso wurde dargelegt, daß seine Vorstellung, die thrombosebewirkenden Stoffe stammten nur aus dem Wundgebiet, die bekannten Tatsachen nicht befriedigend erklärt; schließlich wird sich auch seine Anschauung nicht halten lassen, daß den Gefäßwänden keine und den Blutplättchen nur eine passive, mechanische Bedeutung beim Aufbau der Abscheidungsthromben zukommt. Nach all dem kann wohl kein Zweifel daran bestehen, daß die Lehre von der Gerinnungsnatur der Thrombose nicht mit den zum Teil anfechtbaren oder unbewiesenen Vorstellungen *Lenggenghagers* identifiziert werden darf und auf anderen Grundlagen aufgebaut werden muß, falls sie sich in der Zukunft bewähren soll.

Auch die **Veränderungen des Prothrombingehaltes** bei Thrombosegefährdung verdienen Aufmerksamkeit. Die Mehrzahl der Untersucher hat nach Operationen leichte Senkungen des Prothrombinspiegels gesehen. Lediglich *v. Kaulla*[3] der das einschlägige Schrifttum bringt, hat mehrere Tage nach kleinen, extra-abdominellen Eingriffen eine *Steigerung* gefunden, während alle übrigen Operationen den Prothrombinspiegel senkten, besonders nachhaltig natürlich bei Ikterischen. Neben der leichten, operationsbedingten Leberschädigung gibt es also anscheinend auch eine Reizung durch geringfügige Eingriffe, welche dann eine geringe Prothrombinvermehrung (in *v. Kaullas* Kurvenbild etwa 15%) verursacht. Ähnlich ist nach den Angaben *v. Kaullas* durch kleine Gaben eines bestimmten Cumarinderivats eine Steigerung, durch größere eine Senkung des Prothrombinspiegels zu erzielen. — Die postoperative Gerinnungsbeschleunigung wird also nicht durch das Verhalten des Prothrombins erklärt.

An einen Zusammenhang von Thromboseneigung und Prothrombinvermehrung ist bei den **gehäuften Thrombosen bei Pankreaskrebs** gedacht worden, die wohl von *Thoenes* zuerst bemerkt wurden. *Umlauf* hat dieses Zusammentreffen an 2 von 28 Fällen mit Pankreaskrebs bestätigt. *Sproul* hat unter 31 Krebsen des Pankreaskopfes 3mal, unter 16 Krebsen des Körpers und Schwanzteiles 5mal *multiple* Thrombosen gefunden. Gelegentlich kommen ausgebreitete Thrombosen auch bei Krebsen anderer Organe (z. B. des Magens und der Lunge) zur Beobachtung.

Die Ursachen der Thrombophilie bei Pankreaskrebs sind noch unklar. *Sproul* denkt auf Grund seiner anatomischen Befunde eher an eine Hypersekretion, die

entweder vom Pankreasrest oder vom Tumor geleistet und zu einer Steigerung des Prothrombinspiegels führen würde. Doch fehlt gerade über das Verhalten des Prothrombins in solchen Fällen noch jegliche Angabe; im Schrifttum haben *Kuhlmann* und *Frankę* nach Exstirpation des Pankreas bei Hunden eine Hyperprothrombinämie festgestellt. Es wäre denkbar, daß sich Ähnliches bei ausgedehnter, krebssiger Zerstörung oder sklerotischer Verödung der Bauchspeicheldrüse abspielt. Aber *Sproul* hat nur in einem seiner 8 Fälle eine solche diffuse Fibrose angetroffen. Bis jetzt ist also die Vermutung kaum genügend zu begründen, daß die Thromboseneigung der Pankreaskrebsträger auf einer Vermehrung des Prothrombins beruht.

Schließlich ist noch an die Hyperprothrombinämie der Schwangeren zu erinnern, die man mit der gleichzeitigen Gerinnungsbeschleunigung und mit der postpuerperalen Thromboseneigung in Zusammenhang bringen könnte.

Die gerinnungsphysiologische Auswirkung eines gesteigerten Prothrombingehaltes ist bekannt. *Schoenheyder* [1, 2] sowie *Dam* und *Glavind* finden, daß die zur Gerinnungsauslösung erforderliche Kinasemenge um so geringer ist, je höher der Prothrombingehalt. Nimmt man eine ungefähre Konstanz in der Wirkung des Produktes aus Kinase- und Prothrombinmenge an, so bedeutet das also, daß bei einer Prothrombinvermehrung um 100 bis 200% die Gerinnung im Körper durch 2—3 mal kleinere Kinasemengen als sonst ausgelöst werden kann. Es ist also nicht zu bezweifeln, daß eine *Begünstigung* der intravitale Gerinnung auf diesem Wege möglich ist. Jedoch ist *nicht* anzunehmen, daß die Veränderungen des Prothrombinspiegels irgendeinen *maßgeblichen* Einfluß haben. Nur ausnahmsweise kommt es bei den Vorkrankheiten der Thrombose überhaupt zu einem Anstieg; sodann ist dieser Anstieg meist gering, mit der einzigen Ausnahme der Schwangerschaft; hier wiederum treten die Thrombosen erst zu einer Zeit auf, wo das Prothrombin schon wieder in der Abnahme begriffen ist.

*Das Verhalten der löslichen Gerinnungsfaktoren gibt also keinen befriedigenden Aufschluß über die Ursachen der Thrombose.* Gewiß ist die exakte Gerinnungsanalyse bei Thrombose noch nicht vollständig durchgeführt; doch sind bis jetzt alle Thrombosetheorien unbegründet, die die Vermehrung oder Verminderung eines löslichen Gerinnungstoffes als Ursache anschildigen. Daher ist es am wahrscheinlichsten, daß die gerinnungsaktiven Zellsubstanzen, die aus dem Plättchen- und Gewebszerfall herrühren, die Thrombose in Gang setzen, wobei — wie im folgenden Abschnitt gezeigt werden soll — der Thrombotiker sich wahrscheinlich durch eine Fehlleistung des Plättchenapparates vom Normalen unterscheidet. Im einzelnen hat sich folgendes ergeben:

*Die Spontangerinnung im Reagenzglas ist bei Thrombosegefährdeten häufig beschleunigt; bei Thrombosekranken ist die Beschleunigung besonders stark und anhaltend. Der operationsbedingte Gewebszerfall ist wahrscheinlich nicht die Ursache derjenigen Gerinnungsbeschleunigung, welche in die Zeit der größten Thrombosehäufigkeit fällt (5. bis 10. Tag post op.); eher kommt eine Plättchenkrise in Betracht. Es ist nicht anzunehmen, daß die postoperative Gerinnungsbeschleunigung durch eine Verminderung des Antithrombingehaltes verursacht ist; die in diesem Sinne angeführten Untersuchungsbefunde sind methodisch unzulänglich. Auch eine Vermehrung des Prothrombins kommt als wesentliche Ursache der Thromboseneigung im allgemeinen nicht in Betracht.*

#### 4. Der Nachweis einer Funktionsstörung des Plättchenapparates.

Es wurde bereits im I. Abschnitt auseinandergesetzt, daß die örtliche und regionäre Thrombose sowie die *früh* auftretende Fernthrombose (mit einem Intervall von 1—3 Tagen) durch den Übertritt von Thrombokinase aus dem Wund- oder Infektionsgebiet in das Blut eingeleitet werden. Betrachtet man hingegen diejenigen Formen der Fernthrombose, die sich nach *längerem* Intervall oder *ohne* nachweislichen Gewebszerfall (z. B. nach Blutungen und bei Blutkrankheiten) entwickeln, so ist hier eine unmittelbare Wirkung von Gewebszerfallsstoffen auf das Blut als Thromboseursache nicht anzunehmen. Da aber zum Eintritt der Thrombose und Gerinnung das Freiwerden von Thrombokinase eine unerläßliche Vorbedingung ist, erhebt sich die Frage, ob nicht die Plättchen selbst als Quelle der Thrombokinase in Betracht kommen. Eine solche spontane Abgabe von Kinase innerhalb der Blutbahn wäre eine Funktionsstörung des Plättchenapparates, die alle weiteren Abläufe befriedigend erklären würde. Im folgenden werden Befunde zusammengestellt und besprochen, die in diesem Sinne verwertet werden können.

Daß die spät auftretenden Fernthrombosen häufig mit einem Anstieg der Plättchenzahl verbunden sind, wurde bereits im I. Abschnitt betont. Nach den dort zusammengestellten Befunden findet der Anstieg etwa ebenso regelmäßig und zu ähnlichen Zeiten statt wie die Beschleunigung der Blutgerinnung; man ist also von vornherein verpflichtet, dem Plättchenapparat mindestens die gleiche Aufmerksamkeit zu schenken wie den löslichen Gerinnungsfaktoren.

Die zahlenmäßige Zunahme allein kann jedoch keinen ausschlaggebenden Anteil am Zustandekommen der Thrombose haben; denn es sind Fälle extremer Thrombocytenvermehrung bekannt, die keine Thrombophilie bedingt haben (z. B. *Drake*, *Brugsch*, *Akazaki* und *Hamaguchi*). Zuweilen wird sogar zur Zeit der Thrombose die Thrombocytenzahl sinkend bzw. niedrig gefunden (*Normann*, *Kristenson*, jedoch nicht von *Windfeld*); das erklärt sich leicht durch den Verbrauch der zahlreichen Plättchen, welche zum Aufbau eines größeren Abscheidungsthrombus erforderlich sind. Vor allem ist nicht vorzustellen, wie eine Thrombose allein durch Thrombocytose *in Gang gesetzt* werden soll, wenn die vermehrten, im Blute kreisenden Plättchen nur als Bausteine verwendet werden, selbst aber keinen Beitrag zur Gerinnung leisten. Es muß also eine *qualitative* Besonderheit der Plättchen vorhanden sein, die besonders den thrombosekranken Menschen eigentümlich ist.

Der Nachweis eines Plättchenschadens bei Fernthrombose ist auf verschiedenen Wegen möglich. Die **morphologischen Plättchenbefunde** erlauben keinen sicheren Rückschluß auf die Art der zugeordneten funktionellen Störung; sie können also nur als ein Hinweis aufgefaßt werden, daß das Blutplättchen funktionell beeinträchtigt sein *könnte*. Die regenerativen Thrombocytosen sind mit dem Auftreten pathologischer Plättchenformen verknüpft (*Jagic* und *Hickl*). Die Abweichungen der Größe, der Färbbarkeit und der Granulation können erheblich sein; nähere Schilderungen haben *Stahl* und *Degkwitz* gegeben. Aus der Zusammenstellung *Hittmairs* ist zu ersehen, daß bei den meisten, thrombosebegünstigenden Zuständen auch pathologische Plättchenformen vorkommen, so bei Knochenmarksreizung, Polyglobulie, bei Tumoren, Schwangerschaft, bei

Leukämien, Anämien und den meisten Infektionskrankheiten, nach *Bauer* ferner bei konstitutioneller Thrombocytose. *Frey* hat auch an den Megacaryocyten unter pathologischen Bedingungen Formabweichungen, so eine auffallende Größenzunahme bei Grippe, gesehen. *Stahl* betont, daß „individuelle Faktoren“ dazu beitragen, daß die gestaltlichen Abwegigkeiten ein sehr wechselndes Bild bieten. Schon in gesunden Tagen haben manche Menschen recht konstante Eigentümlichkeiten des Plättchenbaues, z. B. hinsichtlich des Vorkommens neutrophiler Riesenplättchen. Die relative Thrombocytose kann demnach bei manchen, besonders veranlagten Menschen in anderen, abwegigen Formen verlaufen als bei der Mehrzahl. Das morphologische Plättchenbild bei Thrombosedisponierten bedarf in dieser Hinsicht noch der genaueren, systematischen Untersuchung.

Ergiebiger für unser Problem sind die Befunde bezüglich der funktionellen Plättchenschädigung. Besonders einleuchtend ist der direkte Nachweis der verstärkten Agglutinationsbereitschaft der Blutplättchen. *Jürgens* und *Bach* haben die Plättchenballung im hängenden Tropfen untersucht; sie war bei thrombosebehafteten Fällen von Polycythämie *beschleunigt*. Durch Zufügung von Schweineserum läßt sich eine Agglutination der Blutplättchen herbeiführen, die nach *Heußer* und *Syller* postoperativ verstärkt sein kann; bei allen Fällen von postoperativer Thrombose fand *Syller* „eine ausgesprochene Verstärkung der Reaktion“. Durch toxische Schädigungen kann bei Polycythämie eine Thrombose *ohne* wesentliche Verschiebung der Plättchenwerte ausgelöst werden; *Bauer* teilt eine derartige Beobachtung nach Behandlung mit Phenylhydrazin mit; nach *W. Schultz* führt dieser Stoff bei Polycythämie „häufig bei älteren Personen Thrombocytose und Venenthrombosen mit Embolie herbei“.

Während die eben genannten Befunde eine Reaktionsweise des Plättchenapparates aufzeigen, die als unmittelbare Ursache der Thrombose in Betracht kommt, geben Untersuchungen über die „Zerfallsgeschwindigkeit“ nur einen allgemeinen Hinweis, daß überstürzt gebildete Plättchen anders beschaffen sind als normale. *Baar* und *Székely* haben fortlaufend die Zahl der vorhandenen Plättchen gezählt, welche sich in bestimmten Lösungen (Citrat, Harnstoffcitrat) befanden. So gewannen sie das „Normalbild“ einer abfallenden Kurve; bei lebhafter Regeneration (und bei Thrombopenie) waren die Plättchen hingegen „resistenter“ als normal; d. h. ihre Zahl nahm langsamer ab. Nach *König* [1] ist eine solche Verminderung der Zerfallsgeschwindigkeit (in Magnesiumsulfatlösung) auch nach Operationen festzustellen.

Eine qualitative Abwegigkeit der Plättchen kann weiter aus ihrem Einfluß auf die Blutgerinnung erschlossen werden. Bei der reaktiven Vermehrung der Thrombocyten ist gewöhnlich auch die Gerinnungszeit verkürzt. Es wurde bereits ausgeführt, daß die zahlenmäßige Vermehrung hierfür kaum verantwortlich sein kann und zur Begründung auf die normale Gerinnungszeit bei Thrombopenie verwiesen. Bei den meisten hergehörigen Zuständen (z. B. Blutungsanämie, Polycythämie, aber auch bei Operationen und Traumen nach mehrtägigem Intervall) ist eine Kinasequelle nicht nachzuweisen. Wenn aber weder die höhere Zahl der Plättchen noch eine andersartige Kinasequelle die Gerinnungsbeschleunigung verursachen, so ist als deren Ursache in erster Linie eine erleichterte Abgabe von Kinase durch die Blutplättchen in

Betracht zu ziehen. Die besonders nachhaltige Verkürzung der Spontangerinnung bei Thrombosekranken würde dann auf einer entsprechend erhöhten Gerinnungsaktivität der Plättchen beruhen.

Einen weiteren Beitrag zur Frage der funktionellen Plättchenstörung gibt die eigentümliche Vergesellschaftung von **Thrombophilie und Blutungsneigung**, ein Zusammentreffen, das auf den ersten Blick befremden muß. Bekanntlich gehören hartnäckige Schleimhautblutungen zum klinischen Bilde der Polycythämie. Man könnte sich nun vorstellen, daß die strotzende Gefäßfüllung und der oft erhöhte Blutdruck das Zustandekommen solcher Blutungen schon erklären würden. Dann dürften die Fälle reiner oder fast reiner Thrombocythämie keine derartige Blutungsbereitschaft aufweisen. Jedoch das Gegenteil trifft zu. *J. Bauer* beschreibt eine hämorrhagische Diathese bei hochgradiger Thrombocytose, die ebenso wie in einem Falle von *Brugsch* nach Milzexstirpation aufgetreten war; in letzterer Beobachtung wurden Plättchenwerte bis zu  $2\frac{1}{2}$  Millionen (nach *Thomsen*) gefunden; es bestand eine „starke Neigung zu Nasenbluten und Zahnfleischblutungen“. In 2 Fällen „primärer Thrombocythämie“ von *Rowlands* und *Vaizey* sind Schleimhautblutungen sowie verschiedene Thrombosen vermerkt. Eine „hämorrhagische Thrombocythämie“ von *Uotila* (bis zu 5 Millionen Plättchen bei immerhin 7,28 Mill. Roten) hatte neben spontanen Blutungen eine stark verlängerte Blutungszeit, vor 3 Jahren eine Thrombose im linken Bein. *Drake* hat bei einer Thrombocytose von  $1-2\frac{1}{2}$  Mill. (5,8 Mill. Rote), die er ohne ersichtlichen Grund als versteckte Leukämie auffaßt, subcutane Blutungen, wiederholte Zahnfleischblutungen, starke Wundblutung nach einer Probeexcision und Hämatemesis vermerkt. Bei höchstgradigen „idiopathischen“ Plättchenvermehrungen, einem Zustand, der zur Thrombose disponiert, kommt es also nicht selten außerdem zu schwerer Blutungsneigung.

Entsprechend gibt es bei der Thrombasthenie, deren klinisches Hauptsymptom die Blutungsbereitschaft ist, gleichfalls nicht selten eine ausgesprochene Thrombophilie. Schon *Glanzmann* selbst schildert Fälle mit auffälliger Thrombose neigung. *Weil* und *Bloch* sowie *Weil* beschreiben mehrere hergehörige Fälle. *Leschke* und *Wittkower* erwähnen Thrombosen bei drei an M. Werlhof leidenden Frauen. In einem Fall entstand die Thrombose zu einer Zeit, wo der Plättchengehalt des Blutes unter der Norm lag, woraus die Bedeutung der funktionellen Störung besonders deutlich hervorgeht. In allen 3 Fällen sei die Thrombose aufgetreten, nachdem das Knochenmark durch eine Regenerationsleistung beansprucht war, in einem Falle durch eine vorausgehende Bronchopneumonie, in den beiden anderen in Form einer posthämorrhagischen Thrombocytose. Diese Beobachtungen entsprechen ziemlich genau jener Vorstellung, die hier befürwortet wird, daß nämlich die Fernthrombose auf dem Boden einer *qualitativ fehlbeschaffenen, überstürzten Plättchenregeneration* entsteht.

Schließlich ist noch an die Bemerkung von *Morawitz* zu erinnern, daß bei langdauernder Dekompensation des Kreislaufs als „Gegenstück zur Thrombose“ eine keineswegs seltene „werlhofartige“ hämorrhagische Diathese vorkommt.

Daß sowohl thrombophile wie hämorrhagische Zustände bei der gleichen Grundkrankheit (Thrombocythämie, Thrombasthenie, M. Werlhof, chronische Kreislaufdekomensation) vorkommen, darf nun nicht dahin ausgelegt werden, es sei ein und dieselbe Plättchenstörung, welche sowohl Thrombosen wie Blu-

tungen begünstigen könne. Vielmehr ist das Gemeinsame nur das Bestehen einer funktionellen Plättchenstörung, die aber offenbar in entgegengesetztem Sinne von der Norm abweichen kann, einmal als Begünstigung, sodann als Abschwächung der Agglutinationsbereitschaft. Es gibt keine Beobachtung von *gleichzeitigem* Auftreten von Thrombose und Blutungen bei derartigen Zuständen. Am ehesten wird man einen *cyclischen* Verlauf der Funktionsstörung in solchen Krankheitsfällen annehmen. Besonders wissenswert wäre auch, ob nicht Thrombasthenie und Thromboseneigung innerhalb der gleichen Familie gehäuft vorkommen. Vielleicht bestehen hier Beziehungen zu einem Zustand, den man als **erbliche Thrombophilie** bezeichnen könnte. Der Ausdruck „Thrombophilie“ stammt von *Mendel* und besagt zunächst, wie schon *Morawitz* bemerkt, nichts anderes als „Thrombosebereitschaft“. Das Wort ist offenbar in Analogie zur „Hämophilie“ geprägt; die Parallele würde überzeugender, wenn sich auch bei der Thrombosebereitschaft erbliche Einflüsse nachweisen ließen. Das ist nun tatsächlich gar nicht so selten der Fall, wie *Gänßlen*, *Lambrecht* und *Werner* gezeigt haben; sie stellen aus dem Schrifttum Angaben über insgesamt 15 Familien zusammen, in denen 3mal in einer Generation 9mal in zwei und 3mal in drei Generationen Venenentzündungen, Thrombose post partum oder operationem und Embolien jeweils bei mehreren Familienmitgliedern vorgekommen sind. Wohl nur ein kleiner Teil derartiger Vorkommnisse wird veröffentlicht. Auch *Hegler*, *J. Bauer* und *Rietti* haben auf die familiäre Belastung an Hand von Beispielen hingewiesen. Neuerdings hat *Becker* eine 6köpfige Familie (Mutter mit 3 Söhnen und 2 Töchtern) beobachtet, in der die 3 weiblichen Mitglieder nach Entbindungen, 2 der Söhne nach Appendektomien Thrombosen durchmachten; eine Tochter starb an Lungenembolie. Allen 6 Mitgliedern war eine erniedrigte Resistenz der Erythrocyten gemeinsam.

Derartige Vorkommnisse stehen zur Frage des Plättchenschadens gewiß noch in einer recht losen Beziehung, solange nicht ergänzende Befunde über das Vorkommen von zahlenmäßigen oder gestaltlichen Anomalien des Plättchenapparates oder von Thrombasthenie in den Thrombosefamilien verfügbar sind. Eine Parallele zu den vorher genannten Beobachtungen, besonders zu denen von *Leschke* und *Wittkower* ergibt sich nur insofern, als auch die erbliche Thrombophilie nicht selbst als Krankheit nachweisbar ist, sondern nur bei besonderen Belastungen des Knochenmarkes (z. B. durch Operationen, Entbindungen, Infekte) manifest wird. Insofern könnte man von einer thrombophilen Diathese sprechen. Jedenfalls ergibt sich aus solchen Beobachtungen die Notwendigkeit, den konstitutionell bedingten, abwegigen *Reaktionen* des Knochenmarkes auch auf dem Gebiet der Thrombose größte Aufmerksamkeit zu schenken.

Faßt man die gesamten, hier zusammengetragenen Beobachtungen zusammen, so bilden sie doch einen starken Hinweis auf die Abhängigkeit der Fernthrombose von funktionellen Plättchenstörungen, wenn sie diesen Zusammenhang auch bei weitem noch nicht beweisen. Man muß dabei bedenken, daß jede neue Theorie erst einmal das Stadium der begründeten Vermutung und dann der Arbeitshypothese durchlaufen muß, ehe sie sich im weiteren Fortgang der Forschung bei direkter Prüfung als tauglich bewähren kann. Ein weiterer Fortschritt in der pathogenetischen Thromboseforschung ist aber ohne neue Gedanken und die Prüfung neuer Zusammenhänge kaum zu erwarten.

Im einzelnen sind es folgende Umstände, welche für eine pathogenetische Bedeutung einer Plättchenfunktionsstörung bei der Thrombose sprechen:

1. *Die Gerinnungsbeschleunigung und Thromboseneigung, welche mehr als drei Tage nach Operationen auftritt, bleibt ohne die Annahme einer Plättchenkrise unverständlich.*

2. *Manche Grundkrankheiten führen teils sicher (Polycythämie, Chlorose, Blutungsanämie, Leukämie), teils wahrscheinlich (chronische Kreislaufdekompensation usw.) auf dem Wege über eine Störung der Plättchenbildung zur Fernthrombose.*

3. *Zum Auftreten der Fernthrombose genügt nicht eine rein quantitative Störung der Plättchenproduktion (Thrombocytose).*

4. *Bei thrombosegefährdeten Zuständen sind gestaltliche Anomalien der Blutplättchen nachgewiesen worden.*

5. *Bei Thrombosekranken oder -gefährdeten sind Abweichungen in der Agglutinationsbereitschaft, der Zerfallsgeschwindigkeit und der Gerinnungsaktivität der Blutplättchen vorhanden.*

6. *Die verschiedenen Formen der Thrombocytopathie (M. Werthof, Thrombasthenie, Thrombocythämie) können mit Thrombophilie vergesellschaftet sein.*

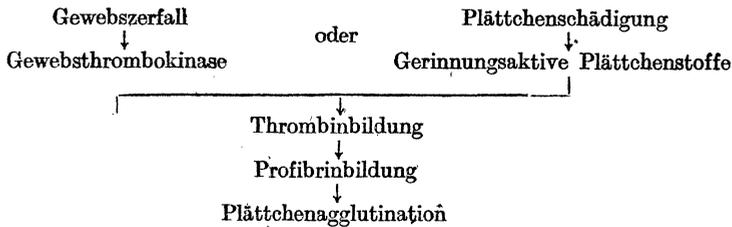
### 5. Die genauere Natur des thrombophilen Plättchenschadens.

Die vermehrte Klebrigkeit der „thrombophilen“ Plättchen muß auf einer Veränderung des Plättchenleibes, genauer des Hyaloplasmas, beruhen, bezüglich deren feinerer Natur mehrere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen sind. So könnte es sich — besonders nach den älteren Vorstellungen — um eine klebrige *Umwandlung* des Hyaloplasmas handeln; oder das Hyaloplasma würde derart verändert, daß die *Agglutination* durch Profibrin *leichter* als normal möglich wäre; oder die Plättchen würden durch spontane Abgabe von Thrombokinasen („Plättchenkrise“) den Gerinnungsvorgang und damit auch ihre eigene Agglutination durch Profibrin einleiten. Im folgenden sollen nun die Befunde zusammengetragen werden, welche unter diesen Möglichkeiten die wahrscheinlichste herauszufinden erlauben.

Was zunächst die Rolle der Plättchen als Kinasequelle anlangt, so ist *Lenghagers* Vorstellung, daß die Plättchen keine Thrombokinasen abgeben, wohl sicher unzutreffend. Sie wären dann das einzige Protoplasma, das *nicht* Kinasewirkung entfalten würde, sobald die Zelle „zerfällt“. Das Gegenteil wird schon dadurch bewiesen, daß man die Gerinnung hämophilen Plasmas durch zerriebene Hämophilenplättchen normalisieren kann. Auch *Werner* [2] spricht sich letzthin für die Anerkennung einer am Gerinnungsvorgang beteiligten Kinasewirkung der Blutplättchen aus. Wenn die Existenz einer gelösten Plasmakinase auch als sicher gelten kann, so besteht doch kein Grund, deswegen den Blutplättchen nun die Kinasewirksamkeit abzusprechen.

Es gibt eben, wie das Schema auf S. 78 des III. Berichtes ausdrückt, drei Quellen der Thrombokinasen: Gewebszerfall, Plasma-Prokinase und Desintegration der Plättchen. Von diesen kommt die Plasmakinase wohl kaum als Auslöser der thrombotischen Plättchenverklebung in Betracht. Auf zwei Wegen kann dann die Abscheidungsthrombose eingeleitet werden, durch Freiwerden

von Gewebserfallsstoffen oder durch eine Plättchenschädigung mit Abgabe von Thrombokinasen:



Die links aufgezeichnete Möglichkeit wird zutreffen bei der örtlichen und regionären Thrombose; sie kommt ferner in Betracht bei jenen selteneren Fällen, wo sich in unmittelbarem Anschluß an den Gewebserfall (Operation, Trauma, Entbindung, Infekt) eine Fernthrombose entwickelt. Es wurde jedoch ausführlich dargelegt, daß die Thrombosen nach mehrtägigem Intervall und bei Knochenmarksschäden nicht auf gleiche Weise erklärt werden können, nachdem ein Gewebserfall bei diesen entweder gar nicht vorhanden oder schon abgeklungen ist. Hier nun gibt die im Schema rechts gezeichnete Möglichkeit die Erklärung: Die Gerinnungsvorgänge können auch durch die Abgabe gerinnungsaktiver Plättchenstoffe eingeleitet werden.

Diejenige Veränderung des Hyaloplasmas, welche zu der Abgabe von Thrombokinasen führt, wird man sich am ehesten als eine massenhafte, vorzeitige Desintegration der Plättchen, also als eine *Plättchenkrise*, vorstellen. Vermutlich werden dann von den Megacaryocyten des geschädigten Knochenmarkes kurzlebige, d. h. bald spontan desintegrierende Plättchen gebildet.

Die Thrombokinasen, welche das Thrombosegeschehen in Gang setzt, kann demnach sowohl aus zerstörten Gewebszellen wie aus geschädigten Blutplättchen herrühren. Diese beiden Möglichkeiten sind im Schema der Abb. 1 (als III bzw. IV) dargestellt. Ich sehe vorläufig keine Möglichkeit, den Geltungsbereich der beiden Vorgänge genauer gegeneinander abzugrenzen. Hier bleiben viele und gewiß schwierige Einzelprobleme zu klären. Besonders gilt das auch für die Unterscheidung der Fernthrombose mit langem von derjenigen mit kurzem Intervall.

Bei den bisherigen Überlegungen wurde ohne weitere Erörterung als richtig unterstellt, daß die Blutplättchen bei der Thrombusbildung durch Profibrin verklebt werden. Soweit sich diese Anschauung auf Reagenzglasversuche stützt, wurde sie bereits am Schlusse des Ersten Teiles der „Intravitale Blutgerinnung“ begründet. Die Frage ist jedoch wichtig genug, um an dieser Stelle nochmals zu einer Überprüfung mit anderen Mitteln herauszufordern. Es handelt sich ja zu entscheiden, ob die Plättchenleiber mit Hilfe eines Bindemittels aneinander haften, oder ob ihr Hyaloplasma ohne Niederschlagsbildung klebrig umgewandelt wird. Im letzteren Falle würde die „thrombophile“ Plättchenbeschaffenheit also gewissermaßen auf einer *viscösen Degeneration des Hyaloplasmas* beruhen.

Die Frage der klebrigen Umwandlung läßt sich nicht direkt prüfen; die Plättchen sind zu hinfällig und von den Eiweißkörpern des Blutplasmas zu schwer zu trennen, als daß man von einer Untersuchung der isolierten Plättchen etwas

zu erwarten hätte. Nun ist aber sicher, daß eine Veränderung in der Struktur des Hyaloplasmas von den Gerinnungsvorgängen unabhängig sein müßte. Hier setzen nun zahlreiche Tierversuche ein, die seit 50 Jahren immer wieder die Frage zu klären versuchen, ob mit der Aufhebung der Blutgerinnung auch die experimentelle Thrombose unterdrückt wird. Während die Ergebnisse der älteren Untersucher — wie man jetzt weiß, aus methodischen Gründen — nicht eindeutig waren, ergaben die neueren Versuche mit Heparin, besonders diejenigen von *Best* bzw. *Murray* und Mitarbeiter, eindeutig, daß die experimentelle Thrombose gleichzeitig mit der Gerinnungsfähigkeit des Blutes aufgehoben oder jedenfalls beeinträchtigt wird; auf die gleichlautenden eigenen Befunde, die im Zweiten Teil geschildert wurden, sei zurückverwiesen. Es ist nun nicht etwa so, daß nur die *sichtbare* Gerinnung unterdrückt wird; vielmehr läßt sich durch histologische Kontrolle zeigen, daß die frühesten Phasen der Plättchenballung sicher von fädiger Fibrinausscheidung frei sind und trotzdem durch gerinnungshemmende Mittel hintan gehalten werden (*Apitz* [1]). Zwar glaubt *Johnson* in der blutdurchströmten Cellophankammer schon in den ersten Minuten der Thrombusbildung Fibrinfäden gesehen zu haben; doch handelt es sich nach den Abbildungen in Wirklichkeit um die bekannten strahligen Ausläufer des Hyaloplasmas der Plättchen.

Die Plättchenverklebung wird also durch Heparin unterdrückt. Ehe man hieraus auf die Gerinnungsnatur des Verklebungsvorganges schließen darf, ist noch einigen Einwänden zu begegnen. Zunächst fällt auf, daß die Gerinnung schon durch weit geringere Heparinmengen hintangehalten wird als die Agglutination. So kommt es, daß manche Untersucher (z. B. *Shionoya*) die thromboseverhütende Wirkung des Heparins nicht bestätigen konnten, weil sie zu niedrig dosierten; die Gerinnbarkeit muß vollständig und während der ganzen Versuchsdauer aufgehoben sein, wenn die Thrombose ausbleiben soll; es darf nicht wie bei *Shionoya* nach  $\frac{1}{2}$  bis mehreren Stunden bereits eine Gerinnung der Blutproben eintreten. An anderer Stelle (*Apitz* [9]) wurde ausgeführt, daß die Plättchenagglutination schon durch Profibrinspuren zustande kommt, also eine „abgeschwächte“ Gerinnung ist und dementsprechend auch erst durch größere Heparinmengen als die fädige Gerinnung unterbunden werden kann.

Weiter wäre zu überlegen, ob das Heparin etwa *außer* seiner gerinnungshemmenden vielleicht noch eine „plättchenstabilisierende“ Wirkung haben könnte. Hieran lassen Befunde von *Øllgard* denken, der durch verschiedene Stoffe (Mercuricyanid, Sublimat, Saponin) eine Agglutination erhitzter Plättchen hervorrufen konnte, die durch Heparin unterdrückt wurde. Jedoch sind die von ihm angewandten Heparinmengen so groß, daß eine völlig unspezifische Wirkung durch  $p_{\text{H}}$ -Veränderung nach der sauren Seite hin in Betracht kommt. Fehlt also bisher der direkte Nachweis einer Plättchenstabilisierung durch Heparin, so gibt es überdies noch einen anderen, triftigen Grund, gerade die Verhütung der Gerinnung als Ursache der thrombosewidrigen Heparinwirkung anzusehen. Bisher haben nämlich *alle* im Tierversuch daraufhin geprüften Stoffe, die *in vivo* die Gerinnbarkeit herabsetzten, sich auch als thrombosefeindlich bewährt. So wurden die ganzen älteren Versuche dieser Art ja noch vor der Entdeckung des Heparins ausgeführt und mit Blutegelextrakt angestellt (*Sahli*, *Loeb*, *Derewenko*, *Schwalbe*, *Yatsushiro*). Zu den älteren, eigenen Versuchen

*Apitz* [1]) diene ein gerinnungswidriges Melaninderivat, das Novirudin. Für eine chemische Verwandtschaft der genannten drei Stoffe besteht kein Anhalt. Es erscheint daher gut begründet, wenn man die Verhütung der experimentellen Thrombose nicht einer stabilisierenden Nebenwirkung der genannten Präparate auf die Plättchenleiber, sondern ihrer gemeinsamen Eigenschaft der Gerinnungsverhütung zuschreibt.

Beweisen diese intravitale und die (im Ersten Teil geschilderten) *in vitro*-Versuche nun lückenlos, daß die Plättchen durch einen Niederschlag von Profibrin agglutiniert werden? Ganz streng betrachtet, schließen diese Ergebnisse immer noch eine weitere Möglichkeit nicht aus: daß nämlich nicht das Profibrin selbst, sondern ein anderes Produkt der fermentativen Abläufe beim Gerinnungsvorgang die Plättchen verklebt. *Morawitz* hat in seinem letzten Thrombosebericht dieser Vorstellung eines besonderen „Plättchenagglutinins“ zugeneigt. Es wäre müßig, die hier vorliegenden Möglichkeiten weiter darzulegen. Wir werden uns damit begnügen, daß Profibrin jedenfalls *imstande* ist, Plättchen zu agglutinieren und dabei verbraucht wird (*Apitz* [7]); da es keine Gerinnungsläufe ohne Profibrinbildung gibt, erscheint die Annahme, daß nun trotzdem bei der Gerinnung noch ein anderer Stoff mit ähnlicher Wirkung auf die Plättchen entstehe, gekünstelt und der Ökonomie der Natur zuwider. Sollte aber die spätere Forschung, z. B. bei einem weiteren Ausbau der elektronenmikroskopischen Methodik ergeben, daß die Gerinnungsvorgänge tatsächlich nicht durch ihr Hauptprodukt (das Profibrin), sondern durch ein unbekanntes Nebenprodukt die Plättchen zur Verklebung bringen, so bliebe damit doch die hier vertretene Lehre im Grunde unangefochten, wonach die Thrombose eine modifizierte Gerinnung ist.

Um allen denkbaren Einwänden zu begegnen, ist schließlich noch kurz die an zweiter Stelle genannte Möglichkeit zu betrachten, daß nämlich die „thrombophile“ Veränderung der Plättchen nicht in der erleichterten Abgabe von Thrombokinasen, sondern in einer vermehrten Agglutinierbarkeit bestehe. Man müßte sich das etwa so vorstellen, daß die Oberfläche der Plättchen derart umgewandelt wird, daß sie Profibrinpartikel stärker als sonst zu adsorbieren vermag. Abgesehen vom rein hypothetischen Charakter einer solchen Erklärung ließe sie doch gerade jene wichtige Frage unbeantwortet, welche in den Mittelpunkt der ganzen Betrachtung gerückt werden muß, die Frage nämlich, woher dann überhaupt der Anstoß zur Profibrinbildung kommt, wenn er nicht von den Plättchen ausgehen soll. Bei einem großen Teil der Fernthrombosen wird eben der chemische Anstoß zur Gerinnung nicht von außen her an das Blut herangetragen; besonders die Thrombosen bei Blutkrankheiten zeigen, daß *im Blute selbst* eine Thrombokinasenbildung erfolgen muß; und zwar ist nach unseren heutigen Kenntnissen als Quelle dieser Kinase nur der Plättchenapparat anzuschuldigen. Lediglich durch eine vermehrte Agglutinationsbereitschaft der Plättchen würde niemals eine Thrombose in Gang kommen, weil eben noch der Anlaß zur Gerinnung und damit auch das Profibrin fehlen würde, das als Mörtel die Plättchen erst miteinander verbinden muß.

So führen die Versuche, die Rolle der Blutplättchen bei der Fernthrombose genauer zu bestimmen, mitten in neue Probleme hinein und nicht weit hinaus über Vermutungen. Das ist auch gar nicht anders zu erwarten, weil die in Frage

stehenden Veränderungen des Plättchenapparates weder sichtbar noch meßbar sind; ebenso ist die Deutung des Profibrins als Mörtel der Thromben nicht direkt nachzuweisen, wenn auch aus zahlreichen Befunden zu erschließen. Indem man nun den Blutplättchen die Fähigkeit zuspricht, bei bestimmten Formen der Thrombose nicht nur passiv als Bausteine, sondern auch aktiv durch Einleitung der Gerinnung mitzuwirken, nähert man sich wieder den älteren Vorstellungen über die große Bedeutung der Blutplättchen für das Gerinnungsgeschehen überhaupt. Es ist zwar mittlerweile erkannt worden (vgl. die Darstellung der Hämophilie im Dritten Teil der Intravitalen Blutgerinnung), daß auch eine gelöste Prokinase des Blutplasmas für die intravitale Gerinnung Wesentliches beiträgt. Doch wird dadurch natürlich nicht im geringsten die bisherige Vorstellung widerlegt, wonach die Plättchen schon durch leichteste Beeinflussungen ihrer Umgebung zur Abgabe von Kinase und — falls die Gerinnung nicht unterdrückt wird — zur Agglutination veranlaßt werden. Eben diese beiden Eigenschaften des Plättchenapparates sind es auch, die der hier entwickelten Lehre über die Ursachen eines wesentlichen Teiles der Fernthromben zugrunde gelegt worden sind.

*Eine genauere Würdigung der Rolle der Blutplättchen bei der Fernthrombose führt dazu, ihre Agglutination als gerinnungsabhängig und damit selbst als eine modifizierte Gerinnung aufzufassen. Bei jenen Formen der Thrombose, welche ohne gleichzeitiges Einströmen von Gewebszerfallsprodukten zustandekommen, sind als Quelle der Thrombokinase die besonders häufigen Blutplättchen anzusehen. Eine vermehrte Agglutinationsbereitschaft allein würde das Ingangkommen der Thrombose nicht erklären.*

## 6. Diagnostisch-therapeutische Erfahrungen bei Thrombose.

Durch die neue Lehre von der Gerinnungsnatur der Thrombose hat die Therapie einen mächtigen Anstoß bekommen. Die Wirksamkeit gerinnungshemmender Mittel bei Thrombose wird viel erörtert; dabei hat es sich als wünschenswert herausgestellt, die besonders von Thrombose Gefährdeten herauslesen zu können, um eine nicht immer ganz harmlose und überdies kostspielige Prophylaxe auf solche bedrohten Fälle beschränken zu können. Es sind nun verschiedene Wege angegeben worden, auf denen sich eine Thrombosebereitschaft nachweisen lassen soll. Hierüber wird zunächst berichtet, sodann über die eigentliche Prophylaxe durch gerinnungshemmende Mittel, schließlich noch über die Verfahren, die zur Vermeidung der Lungenembolie angegeben worden sind.

Was zunächst die **Erkennung der Thrombosebereitschaft** anlangt, so läßt sich der Kreis der im Durchschnitt stärker gefährdeten Personen schon mit Hilfe älterer ärztlicher Erfahrungen umgrenzen: Weit mehr als die erste ist die zweite Lebenshälfte gefährdet (*Geissendörfer* u. a.); bekannt ist die besondere Emboliehäufigkeit bei Fettsüchtigen (*Rößle* u. a.), aber auch bei Kachektischen (*Fatzer* u. a.); ob darüber hinaus der „Typus embolicus“ *Rehns* genügend scharf abzugrenzen ist, um ärztlichen Maßnahmen als Grundlage dienen zu können, muß dem erfahrenen Kliniker zu beantworten überlassen bleiben (vgl. hierzu z. B. *Hutter* und *Urban*).

Will man den Kreis der Gefährdeten noch weiter einengen, so ist der Untersuchungen des Blutes zu gedenken, das nach der heute immer allgemeiner wer-

denden Anschauung der eigentliche Sitz der thrombophilen Diathese ist. Von manchen (z. B. *Bergquist*, *Bültemann*, *v. Kaulla* und *Vock*, *Lenggenhager*, *Sarre* und *Niedermowe*) ist die besonders starke Gerinnungsneigung als Zeichen der Thrombosebereitschaft angesehen worden; anscheinend gewinnt man mit brauchbarer Untersuchungstechnik auf diese Weise tatsächlich einen ganz guten Einblick. Dies gilt vor allem für die einfache Bestimmung der Gerinnungszeit, während sich das *Lenggenhagersche* unnötig komplizierte Vorgehen in den Händen von *v. Kaulla* und *Olivier* sowie *Schneider* und *Kickelhayn* nicht als zuverlässig erwies.

*Jürgens* und *Wagner* haben die Agglutinierbarkeit der Blutplättchen durch Ricin und die herabgesetzte Stabilität der Plasmaeiweißkörper gegen Alkohol, Ammonsulfat usw. als Zeichen der Gefährdung durch Thrombose angesehen. Es fragt sich dann, ob die betreffenden Proben schon vor Eintreten der Thrombose und mit genügender Regelmäßigkeit positiv ausfallen; ein solcher Nachweis ist schwierig zu erbringen, wenn man bedenkt, daß Thrombosen in der Klinik häufig gar nicht oder erst einige Zeit nach ihrer Entstehung erkannt werden. Daher wird man vorläufig die praktische Bewährung der verschiedenen Verfahren noch abzuwarten haben. Am meisten verspricht zweifellos die Bestimmung der Spontangerinnungszeit; durch eine gerinnungsphysiologische Analyse ließe sich vielleicht überprüfen, ob die oben geäußerte Anschauung zutrifft, daß die Verkürzung der Gerinnungszeit bei Thrombotikern auf einer vermehrten Kinaseabgabe durch die Blutplättchen beruht.

Bezüglich der Erkennung einer Thromboseneigung ist ferner bemerkenswert, daß *Becker* bei Thrombotikern eine Resistenzverminderung der Erythrocyten feststellte. Zwar sind die Zusammenhänge zwischen diesem Befund und der eigentlich thrombophilen Störung unklar, wenn man nicht an eine Knochenmarkschädigung denken will, die sowohl den erythropoetischen wie den thrombopoetischen Apparat betrifft. Aber die praktische Verwertbarkeit der Erscheinung verdient — auch wegen der Einfachheit der Methodik — unbedingt weitere Nachprüfung.

Die Vorbeugung der Thrombose durch gerinnungshemmende Mittel ist schon im Jahre 1909 in Betracht gezogen worden; *Rimann* und *Wolf* haben aber wegen der Größe der erforderlichen Hirudindosis den Gedanken für praktisch undurchführbar erklärt. *Masson* hat 1924 gezeigt, daß durch Heparin die Bildung von Gerinnseln verhindert wird, die sonst unter dem Einfluß intravenös eingespritzter Thrombokinase entstehen. In weiteren Arbeiten hat man am Menschen und am Versuchstier nachgewiesen, daß gereinigte Heparinpräparate auch in vivo die Gerinnung hemmen und fast völlig ungiftig sind (*Reinert* und *Winterstein*, *Hedenius* und *Wilander*, *Crafoord*, *Jaques*). Die beste Methode zur Erniedrigung der Gerinnbarkeit des Blutes ist nach *Jaques*, *Charles* und *Best* die intravenöse Dauertropfinfusion. Zusammenfassende Berichte über die Wirkungen des Heparins sind von *Jores* und *Detzel*, *Grüning* sowie *v. Kaulla* [1, 4] gegeben worden.

Damit war die Grundlage geschaffen, um nun nach den günstigen Erfahrungen des Tierversuchs auch beim Menschen die Vorbeugung der Thrombose zu versuchen<sup>1</sup>. Die Ergebnisse sind vorläufig jedenfalls nicht so klar, daß

<sup>1</sup> Auf die sonstigen Methoden zur Vorbeugung gehe ich hier nicht ein; wirklich entscheidende, allgemein anerkannte Erfolge haben sie nicht gebracht.

sie geradezu als Beleg für die Gerinnungsnatur der Thrombose verwertet werden könnten. Andererseits darf man natürlich aus einem eventuellen Versagen der Heparinprophylaxe auch nicht folgern, damit sei die Gerinnungsnatur des Vorganges widerlegt; denn aus dem Tierversuch (z. B. Apitz [9]) ist bekannt, mit wie großen Heparindosen erst die Aufhebung der Fähigkeit zur Thrombusbildung erreicht werden kann, und auch dann nur für kurze Zeit. Es ist sehr fraglich, ob die von Einigen eingeschlagenen Wege, insbesondere die Infiltration des Wundgebietes mit Heparin, überhaupt eine nennenswerte Wirkung über genügend lange Zeit entfalten. Bei einer kritischen Würdigung der Ergebnisse wird man nicht nur die Heparinbehandlung als solche, sondern auch die jeweils angewandte Methodik zu berücksichtigen haben.

Gewissermaßen als Stichprobe wirkt ein so einfacher Versuch, wie ihn Bergquist angestellt hat, recht überzeugend. Durch tägliche Bestimmung der Gerinnungszeit wurde bei 50 Patienten am 5. bis 8. Tage nach der Operation eine Verkürzung der Gerinnungszeit festgestellt. Von 4 Kranken, bei denen die Gerinnungsbeschleunigung besonders hochgradig war, blieben 2 mit Heparin behandelte frei von Thrombose, während die beiden anderen unbehandelten Fälle daran erkrankten, und der eine dieser beiden an Lungenembolie zugrunde ging. Natürlich ist von statistischer Sicherung eines solchen Ergebnisses keine Rede; diese ist aber auch kaum zu erhalten bei größeren klinischen Reihen. Angesichts des äußerst niedrigen Hundertsatzes operierter Patienten, bei denen tödliche Embolie auftritt, müßten statistisch zuverlässige Vergleichsreihen einen so großen Umfang haben, wie er praktisch kaum zu erreichen ist. Würde man sich auf die klinische Feststellung der Thrombose beschränken, so würden die Vergleichszahlen zwar etwas größer sein, zugleich aber eine entsprechend große Fehlerquelle durch die unvermeidbaren diagnostischen Irrtümer eingeführt werden.

Die Erfolgsmittelungen Lenggenhagers mit einer von ihm ausgedachten und fortentwickelten Methode sind daher mit großem Vorbehalt aufzunehmen. In dem schon von *de Puoz* mitgeteilten Anteil des behandelten Krankengutes wurden 797 über 40jährige Patienten, die als thrombosegefährdet angesprochen wurden, aus insgesamt 4431 Operierten ausgelesen und bei ihnen große Heparinmengen in das Operationsgebiet eingespritzt. Von den Behandelten starben „nur“ drei an tödlicher Embolie, im übrigen Material vier. Niemand wird aus diesem Ergebnis einen Erfolg herauslesen können. Später hat *Lenggenhager* außerdem intravenös mit Heparin behandelt und in seinem letzten Berichtsjahr sich auf mehrmalige intravenöse Heparinzufuhr beschränkt; bei 3800 Operierten kam unter diesen Bedingungen keine tödliche Embolie vor. *Schürch* hat mit *Lenggenhagers* Methode jedoch keinen Erfolg gehabt. Ebenso sprechen sich *Reimann-Hunziker*, *Heußer*, *Nielsen*, *Starup* sowie *König* [2] skeptisch bzw. ablehnend aus. *Crafoord* hat bei 135 Fällen, die mit intravenöser Dauerinfusion von Heparin behandelt wurden, keine postoperative Thrombose gesehen. Weitere Erfahrungen sind abzuwarten und könnten angesichts der (prozentual gesehen) großen Seltenheit der Lungenembolie noch überraschende Mißerfolge der bisher geübten Heparinprophylaxe bringen. *Murray* und *Best* betonen die großen Vorteile der Heparinisierung für die Ausführung von Operationen an Blutgefäßen. *Bauer* hat gezeigt, daß durch Heparinbehandlung das Aufsteigen der Thrombose

vom Unter- zum Oberschenkel verhütet werden kann, und daß hierdurch die Spätfolgen der Kreislaufstörung am Unterschenkel bei behandelten Fällen weit weniger ausgeprägt sind; ähnlich günstige Erfahrungen hat *Hellsten* mitgeteilt.

Von manchen Seiten wird sogar eine *Heilwirkung des Heparins* behauptet, so bei der Thrombose der A. centralis retinae (Zitate bei *Crafoord*). Die nachträgliche Auflösung eines einmal gebildeten Thrombus ist mit gerinnungshemmenden Mitteln jedoch nicht zu erzielen (*Apitz* [1]), übrigens auch vom gerinnungsphysiologischen Standpunkt aus gar nicht zu erwarten.

Ebenso sind die **Erfolge der Blutegeltherapie** bei Beinvenenthrombose nicht etwa so zu deuten, daß durch das Hirudin eine Veränderung des Thrombus hervorgerufen würde. Nach *Magnus* [3] ist zwar eine therapeutische Wirkung „empirisch nicht zu bestreiten“; auch *Bruns* und *Straaten* schätzen diese Behandlungsweise hoch ein; *Haupt* bezeichnet als die Hauptwirkung der Blutegel das Schwinden der Schmerzen und der Spannung. Wenn man aber weiter hört, daß die angesetzten Egel bis zu 500 ccm Blut aufnehmen (nach *Sulzer* und *Bozzini*, zitiert bei *Straaten*), so wird die tatsächlich beobachtete Wirkung verständlich: Das gestaute capillär-venöse Blut des kranken Beines findet, gewissermaßen durch einen „lokalen“ Aderlaß, einen Abfluß; damit werden der Überdruck im Capillarbett und die Ursache des Ödemes beseitigt. Vielleicht werden überdies die Kollateralen durch gefäßerweiternde Wirkung des Hirudins (*Magnus*) geöffnet. Jedenfalls ist die Blutegelbehandlung der Thrombose ein Beispiel dafür, wie eine nutzbringende und kaum durch andere Verfahren zu ersetzende Behandlungsweise auch einmal auf völlig falschen Vorstellungen aufgebaut werden kann; für die ärztliche Brauchbarkeit ist eben die Empirie und nicht die Theorie entscheidend. Ebenso wie man aus dem Erfolg der Blutegelbehandlung nicht auf eine Beeinflussung des Thrombus durch Hirudin schließen darf, so sind z. B. auch gelegentliche Behandlungserfolge mit homöopathischen Mitteln kein Beweis für die Richtigkeit der zugrunde liegenden allgemein-pathologischen Vorstellungen.

Außer Heparin und Hirudin sind in der letzten Zeit auch **andere Mittel zur Thrombosevorbeugung** empfohlen worden, und zwar verspricht das ganze Gebiet der Thrombosevorbeugung eine neue Entwicklung zu nehmen, nachdem ein schon von *Morawitz* [2] geäußelter Gedanke jetzt Wirklichkeit geworden ist. *Morawitz* sprach die Hoffnung aus, es möchte ein Stoff gefunden werden, der die Bereitung der Gerinnungsfaktoren in der Leber schädigt, ohne allgemeintoxisch zu sein; mit seiner Anwendung könnte man die Thrombose dann verhüten. Ein solcher Stoff ist jetzt nachgewiesen. Amerikanische Untersucher haben die im geschimmelten Heu aus Steinklee vorkommende Substanz chemisch rein dargestellt, welche die sog. Süßkleekrankheit der Rinder hervorruft, die im Ersten Teil besprochen wurde. Es handelt sich um ein Derivat des Cumarins, das unter der Einwirkung der Schimmelpilze entsteht, das 3,3-Methylen-di-4-hydroxycumarin (kurz Dicumarin). Nach *Jansen* und *Jensen* ist die hämorrhagische Wirkung streng an den chemischen Bau des Dicumarins gebunden; sie beruht vermutlich auf einer Störung der Prothrombinbereitung in der Leber. **Erinnert man sich** der schon erwähnten Seltenheit der Thrombose bei **Leberkranken**, so liegt der Gedanke nahe, einen mäßigen Prothrombinmangel als den gegebenen Weg zur Thromboseverhütung anzusehen. *Bingham*

und Mitarbeiter haben im Tierversuch und am Menschen die Ungefährlichkeit des Mittels bei geeigneter Dosierung festgestellt und es zum klinischen Gebrauch empfohlen. *Lehmann* hat an einem gynäkologischen Krankengut als erster die thromboseverhütende Wirkung des Dicumarins erprobt. Unter 175 prophylaktisch behandelten Patienten trat keine Thrombose auf; bei 150 Fällen mit Thrombose soll das Fieber schnell abfallen, und die Krankheitszeichen sollen schneller schwinden als ohne Behandlung. *Lehmann* sowie *v. Kaulla* [2] sahen als Folge der innerlichen Verabreichung des Präparates gelegentlich Übelkeit, Erbrechen oder Temperatursteigerung. Beide Untersucher konnten durch Zufuhr von Vitamin K — wenn auch nicht regelmäßig — den Prothrombinspiegel wieder heben; diese Möglichkeit kann von Bedeutung sein, falls infolge der Behandlung Blutungen auftreten. Jedoch wird der Prothrombinspiegel durch die von *Lehmann* vorgeschlagene Behandlungsweise nur auf etwa 30—50% der Norm gesenkt, so daß z. B. die Blutgerinnungszeit nicht notwendig verlängert ist.

Um die Grundlagen der Dicumarinbehandlung, hat auch *v. Kaulla* [3] sich bemüht. Das von *Lehmann* angewandte Präparat erwies sich bei der Prüfung

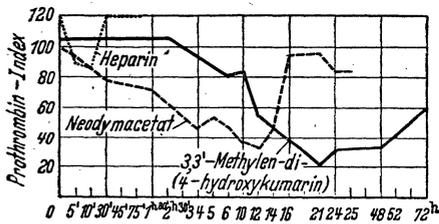


Abb. 12. Vergleich der Wirkung von Neodymacetat mit derjenigen eines Dicumarinpräparates auf den Prothrombinspiegel beim Kaninchen. (Nach *v. Kaulla*.)

an Tier und Mensch zwar als geeignet, die gewünschte Hypoprothrombinämie herbeizuführen, wobei sich die 2 bis 3 malige perorale Zufuhr von je 125 mg bewährte. Jedoch haften ihm noch gewisse Mängel an. So war die Verträglichkeit nicht immer gut; auch war es nur unregelmäßig und in wechselnd starkem Grade möglich, die Präparatwirkung durch Vitamin K-Zufuhr wieder aufzuheben. *v. Kaulla* hofft, durch die Er-

probung weiterer Cumarinderivate ein Mittel gleicher Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit zu finden. Es ist kaum nötig zu betonen, wie sehr die innerliche Verabreichung eines derartigen Mittels der doch stets recht eingreifenden und umständlichen Heparinprophylaxe überlegen wäre. Jedenfalls ist man zu großen Hoffnungen berechtigt, auf diesem Wege gefährdete Menschen ohne die Bedrohung durch tödliche Embolie über die postoperative Periode hinwegzubringen.

Wegen seiner gerinnungshemmenden Wirkung und Ungiftigkeit für den Menschen (*Klostermeier*) befürworten *Dyckerhoff* und Mitarbeiter die Verwendung eines Neodympräparates („Auer 144“) als Thromboseprophylaktikum, wogegen jedoch *Vincke* und *Neuer* Bedenken erhoben wegen der Möglichkeit einer Herzschädigung. Die Wirkung des Neodyms beruht nach *Vincke* und *v. Kaulla* [2] gleichfalls auf einer Senkung des Prothrombinspiegels und hält länger an als diejenige des Heparins, dagegen weit weniger als die des Dicumarins (vgl. Abb. 12). *Schneider* und *Kickelhayn* haben für das verwandte Präparat „Parathrodym“ einen Behandlungsplan erprobt, welcher mit einer geringen Zahl von Einspritzungen mindestens das gleiche wie die Heparinbehandlung leisten soll. Nach *v. Kaulla* stellt das Parathrodym einen Fortschritt in der Thrombosebekämpfung dar; das gilt jedoch wohl nur bezüglich der kleineren Zahl der notwendigen Injektionen im Vergleich zum Heparin. Bezüglich der Ungiftigkeit und der Einfachheit der Anwendung hat zweifellos das Dicumarin die größten Aussichten, das Thrombose-

prophylaktikum der Zukunft zu werden. Die seinerzeit von *Stuber* und *Lang* empfohlene Anwendung von Germanin ist wohl mittlerweile durch das weit wirksamere Heparin überholt.

Die einmal entstandene Thrombose ist für längere Zeit, schätzungsweise mindestens in der ersten Woche ihres Bestehens, mit der Gefahr der Embolie verknüpft. Man hat sich daher auch um die **Vorbeugung der Lungenembolie** bemüht. Recht gewaltsam erscheint das von *Rosenstein* und *Martin* (zitiert bei *Payr*) entwickelte Verfahren, die V. femoralis oder iliaca ext. in solchen emboliebedrohten Fällen zu unterbinden. *Kuhlenkampff* hat die thrombosierte Beinvene freigelegt und den Thrombus extrahiert. Nun tritt aber nach allgemein übereinstimmender Angabe die tödliche Lungenembolie ganz vorzugsweise bei solchen Kranken auf, die vorher jegliche Zeichen von Thrombose vermissen lassen. Es steht daher zu befürchten, daß diese eingreifenden operativen Maßnahmen gerade an solchen Patienten angewandt wurden, die sowieso nicht (bzw. nicht mehr) von Embolie gefährdet waren. Der gleiche Einwand trifft den (beim Menschen noch nicht verwirklichten) Vorschlag *Lamperts*[2], durch Hindurchleiten elektrischen Stromes den zuerst lockeren Thrombus an der Gefäßwand zu fixieren.

*Überblickt man also die klinischen Auswirkungen, welche durch die heutigen Kenntnisse von der Thrombusentstehung ermöglicht wurden, so sind zweifellos hoffnungsvolle Ansätze, aber noch nirgends abgeschlossene oder zahlenmäßig gesicherte Ergebnisse vorhanden. Der Nachweis verkürzter Gerinnungszeit zur Erkennung der Thrombosebereitschaft und die Behandlung mit Dicumarin zur Verhütung der Thrombose versprechen am ehesten Erfolg für die Meisterung einer der größten Gefahren, die mit jeder Operation verbunden sind.*

### III. Die Natur und Bedeutung der Gefäßwandveränderungen bei Thrombose.

Die größten Gegensätze in den bisherigen Thromboselehren betreffen die Rolle der Gefäßwand beim Zustandekommen der Pfropfbildung. In *Aschoffs* Lehre von der Fernthrombose ist ein Wandschaden überhaupt entbehrlich, und eine Stromverlangsamung oder Wirbelbildung wird als ausreichender Grund zur örtlichen Anhäufung der klebrig gewordenen Plättchen angesehen. Dagegen steht nach *Ribbert* und *Dietrich* im Beginn ein Venenwandschaden, welcher zu Niederschlagsbildungen auf dem erkrankten Endothel führt, wobei das weitere Wachstum des Thrombus mehr oder weniger selbsttätig vonstatten ginge; jedenfalls wird das Problem der Plättchenagglutination im Rahmen dieser Thromboselehre überhaupt nicht erörtert. Der Verfasser (*Apitz* [10]) hat, ausgehend von den Verhältnissen bei lokaler und bei Schlagadertrombose, eine andere Anschauung begründet. Danach sind Gefäßwandschäden zwar eine wesentliche Voraussetzung der Thrombose; aber sie sind allein nicht imstande, einen Blutpfropf hervorzurufen; auch ist die Wandveränderung im allgemeinen nicht erst unter dem Einfluß der „Thromboseursache“ (z. B. Operation, Infekt, Blutkrankheit) entstanden, sondern unabhängig davon schon vorher vorhanden. Im folgenden soll diese Auffassung des Näheren ausgeführt und begründet werden.

## 1. Der Gefäßwandschaden bei der Schlagaderthrombose.

Die Bedeutung von Gefäßwandveränderungen für die Entstehung bestimmter Thromboseformen, insbesondere für die hier als „abdeckend“ bezeichnete, also z. B. die blutstillende, die septische oder die nach Gefäßwandätzung entstandene Pfropfbildung, wird allgemein anerkannt. (Bei diesen Formen ist nach der älteren Anschauung die „Benetzbarkeit“ oder „Rauhigkeit“ der Gefäßinnenhaut die eigentliche Ursache der Plättchenabscheidung. Wir haben bei der Besprechung der örtlichen Thrombose gesehen, daß eine solche Deutung den wahren Verhältnissen nicht gerecht wird. Auch die unbeschädigte Gefäßinnenhaut ist in hohem Maße benetzbar und übt keinen gerinnungswidrigen, chemischen Einfluß aus, dessen Wegfall dann zur wandständigen Gerinnung führen könnte. Überhaupt gibt es keine physikalische Veränderung der Gefäßwand, die allein schon Thrombose hervorrufen würde, sondern hierzu ist stets außerdem ein chemischer Einfluß auf das Blut erforderlich.

Die Anwendung solcher Erfahrungen auf die venöse Ferntrombose ist anzustreben; während bei dieser über die Zustandsänderung des Blutes bereits ein reiches Wissensgut vorliegt, steht die Kenntnis der zugehörigen Gefäßwandveränderungen trotz aller Bemühung noch in den Anfängen. Eine klare Problemstellung erhält man am ehesten, wenn man zunächst die Arterienthrombose betrachtet, bei der die Wandveränderung eine wesentliche Bedingung der Thrombusentstehung ausmacht.

### a) Die thrombosebegünstigenden, örtlichen Veränderungen in Arterien.

Bekanntlich stellen die Arteriosklerose und die Aneurysmabildung die häufigsten Grundbedingungen arterieller Thrombose dar. Der Anatom wird seine Aufgabe zunächst darin sehen, jene Besonderheiten zu ermitteln, welche im Rahmen solcher Grundkrankheiten die Plättchenabscheidung verursachen.

Was zunächst den Grad der Wandschädigung anlangt, so müßte Thrombose um so häufiger und regelmäßiger gefunden werden, je schwerer der Wandschaden ist, wenn die bisherige Anschauung richtig wäre, daß der Wandschaden allein eine ausreichende Bedingung der arteriellen Parietalthrombose sei. In Wirklichkeit bleiben aber die so häufigen, schweren geschwürigen Veränderungen bei Aortensklerose in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle überhaupt frei von jeglicher, auch mikroskopisch nachweisbarer Plättchenabscheidung (*Lubarsch* [1], *Clark* und Mitarbeiter, *Apitz* [10]). Eine Möglichkeit der Täuschung hat sich dem Verfasser erst nach wiederholter mikroskopischer Kontrolle zu erkennen gegeben: nicht selten sieht man Geschwüre, die einen eigentümlich zähfesten Belag tragen, der das Niveau der angrenzenden Intima deutlich überragt; histologisch handelt es sich dann um Atherommassen, die von geronnenem Fibrin durchtränkt sind; das sind dann natürlich keine echten, sondern gewissermaßen „Pseudothromben“. Auch in anderen Gefäßprovinzen, so in den Carotiden (*Hultquist*) und Kranzschlagadern (*Apitz* [10] u. a.) wird Thrombose oft schon bei geringfügigem Wandschaden und andererseits häufig ein schwerer Wandschaden ohne Thrombose angetroffen.

Nicht so selten führt eine arterielle Thrombose schon bei jugendlichen Menschen den Tod herbei, obwohl die zugrunde liegende Arteriosklerose als solche

vermutlich noch für Jahrzehnte das Leben nicht gefährdet hätte. Das gilt besonders für die Coronarthrombose, manchmal auch für diejenige in Hirnarterien. Unter derartigen Fällen bilden eine besonders bemerkenswerte Gruppe die (von mir so benannten) „polypösen“ Aortenthromben. Ein solches Vorkommnis ist in Abb. 13 wiedergegeben: auf dem Boden „fettiger Usuren“, also ganz flacher atherosklerotischer Beete mit Zerfallsneigung, sind diese mächtigen Abscheidungen entstanden, die durch wiederholte Embolien im Laufe von 2 Jahren den Tod eines 42jährigen Mannes herbeigeführt haben. Ähnliche Fälle sind von *Kaufmann* sowie *Clark* und Mitarbeiter geschildert und durch Abbildungen belegt worden. Durch die Bezeichnung als „polypös“ wird diejenige Eigentümlichkeit hervorgehoben, die in unserem Zusammenhang wesentlich ist: die Form und Größe des abgeschiedenen Gerinnsels überschreitet bei weitem das Ausmaß, welches bei einfacher abdeckender Thrombose zu erwarten wäre. Vielmehr ist der Blutpfropf, nachdem er einmal gewissermaßen Wurzeln geschlagen hat, selbständig im Blutstrom weitergewachsen, ohne daß eine weitere Beeinflussung von der Ansatzstelle aus denkbar wäre. Wir werden sehen, daß derartige polypöse Arterienthromben das genaue Abbild mancher aseptischer Venenthromben sind.

Auch bezüglich der **Rolle der Kreislaufstörung** sind derartige Vorkommnisse aufschlußreich. Niemand wird behaupten wollen, daß die Stromverlangsamung bei der Parietalthrombose der Aorta eine Rolle spielen können. Selbst wenn einmal eine „Herzschwäche“ zur Zeit der Thrombose bestanden haben sollte, kann sie doch niemals bis zu den Bedingungen der Plättchenrandstellung führen; denn diese tritt nach den Befunden bei Lebendbeobachtung erst ein, wenn die Strömungsgeschwindigkeit noch geringer als diejenige bei normaler Venendurchblutung wird. Damit ist aber in der Aorta nicht zu rechnen.

Besonders für die Coronarthrombose ist die ursächliche Mitwirkung einer Herzschwäche wiederholt betont worden. Nun findet man aber die Thromben, falls Frühstadien untersucht werden, gerade an den am stärksten verengten Stellen der Kranzschlagadern (*Apitz* [10]). In diesen Engpässen ist die Strömung jedoch nicht langsamer, sondern schneller als in den benachbarten Abschnitten. Über eine indirekte Wirkung der längerbestehenden Herzschwäche auf den Eintritt der Coronarthrombose wird später zu sprechen sein. Am Mesenterium des lebenden Versuchstieres kann man sich davon überzeugen, daß die Thromben im arteriellen Blutstrom etwa ebenso schnell entstehen wie im venösen (*Apitz* [9]). Die schnellere Strömung reißt zwar manches Plättchenagglutinat vom Thrombus ab oder läßt es gar nicht zum Haften kommen; aber sie bringt dafür in der Zeiteinheit auch entsprechend mehr neue Plättchen heran.



Abb. 13. Polypöse Aortenthrombose.  
(Aus *Apitz* 10.)

Nachdem weder besondere Strömungsverhältnisse noch das quantitative Ausmaß der Gefäßwandzerstörung das Zustandekommen der Schlagaderthromben erklären, wird man versucht sein, die Ursache in **histologisch nachweisbaren Besonderheiten** der Wandschädigung zu suchen. Zunächst könnte man daran denken, daß eine chemische Einwirkung auf das Blut — ähnlich wie in geätzten oder angestochenen Venen — schon genügen müßte, um die Plättchen am Ort einer Arterienverletzung zum Haften zu bringen. In Wahrheit ist das jedoch nur sehr selten der Fall. Betrachtet man z. B. verschiedenartige Traumen der Arterien, so stellt sich heraus, daß so grobe Wandschädigungen wie die Gefäßnaht (*Borst* und *Enderlen*, *Sato*), die Unterbindung des quer durchtrennten Gefäßes (z. B. *Dietrich* [1]) und Einrisse der Intima (*Borst*, *Dietrich* [1], eigene Beobachtungen) in der Mehrzahl der Fälle gar nicht von Thrombose gefolgt sind, falls das Wundgebiet von Infektion verschont bleibt. Ebenso ist das zerfallende Atherom und die zerklüftete sklerotische Faserplatte auch bei mikroskopischer Kontrolle gewöhnlich frei von jeglicher Plättchenabscheidung. Dabei muß man allerdings zugeben, daß am Grund einmal vorhandener Thromben, die darunterliegenden Skleroseherde tief zerklüftet sein können (*Koch* und *Kong*, *Clark* und Mitarbeiter, *Benson*, *Apitz* [10]); hiermit hängt auch das Vorkommen von Blutungen (*Paterson*) und geringer Entzündungszeichen (*Boyd*) im Thrombosebereich zusammen. Jedoch stellen alle diese Wandveränderungen eben keine *ausreichende* Bedingung der Thrombose dar, welche vielmehr nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle tatsächlich eintritt.

Welches sind nun die Gründe für diese auffällige Verschiedenheit in den Folgeerscheinungen venöser und arterieller Gefäßwandschäden? Sicher nicht die Unterschiede in der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes; denn die arterielle Blutstillung findet auch in einem äußerst schnell hervorschießenden Blutstrom statt und wird doch in kürzester Frist durch einen Thrombus bewerkstelligt (*Apitz* [9]). Dagegen dürfte der Unterschied im Verhalten der Venen und Arterien sich leicht aufklären, wenn man die Auswirkung des arteriellen Blutdruckes berücksichtigt. Damit die Produkte des Zellunterganges eine chemische Wirkung auf das Blut ausüben können, müssen sie erst in die Gefäßlichtung gelangen; dem stehen in der Vene kaum Hindernisse entgegen. Fällt aber in der Arterie die Endothelschranke weg, so ergiebt sich infolge des hohen Blutdruckes ein Plasmastrom durch die schadhaften Gewebe in Richtung auf die Adventitia und verhindert derart das Einströmen von Zellerfallstoffen in das Blut. Nur wenn dieser Strom keinen freien Abfluß hat, stockt das Plasma und dann kann es zur Fibrinausfällung im Gewebe kommen. So sieht man z. B. in Skleroseherden vor „Barrieren“, z. B. vor elastischen Membranen oder lichtungswärts an größeren Atherommassen, nicht so selten ausgefallenes Fibrin (*Apitz* [10])

Es ergibt sich also, daß infolge der besonderen Verhältnisse der Saftströmung in der verletzten Arterienwand im allgemeinen nicht mit chemischen Einwirkungen zu rechnen ist, welche sich aus der beschädigten Gefäßwand in die Lichtung hinein erstrecken; das dürfte in Aneurysmen, bei Operationen u. dgl. gelegentlich anders sein. Die Ursachen der Plättchenverklebung über atherosklerotischen Herden sind jedoch nach dem Gesagten gewöhnlich nicht in der Wandschädigung selbst zu suchen. Nun gibt es allerdings eine besondere Wandveränderung, welche mehrfach beschrieben wurde, und die tatsächlich in einer

engeren Beziehung zur Schlagaderthrombose zu stehen scheint. In einem großen Teil der Fälle findet man nämlich am Boden der Arterienthromben eine plattenförmige, wechselnd dicke Ablagerung hyalinen Fibrins. Ein Beispiel ist in Abb. 14 wiedergegeben. Der Verfasser hat an anderer Stelle (*Apitz* [10]) ausführlich dargestellt, daß es sich nicht um fibrinoide Nekrose (*Leary*) oder fibrinoide Exsudation (*Jäger*) handelt, daß die Erscheinung vielmehr als mechanische Einpressung von Fibrin zu deuten ist. Dabei ist das hyaline Fibrin auf eigentümliche Weise mit den auseinandergewichenen Schichten der Faserplatten verzahnt. Es ist daher auch nicht zugänglich, mit *Clark* und Mitarbeiter die Fibrinmassen als ersten Schub einer echten Abscheidungsthrombose anzusehen, die in hyaliner Umwandlung begriffen sei.

Die Beziehung der Fibrinplatten zur Thrombose ist nun folgender Art: Häufig, aber durchaus nicht regelmäßig findet man die beschriebene, von Fall zu Fall verschieden stark entwickelte basale Lage von Fibrin unter dem parie-

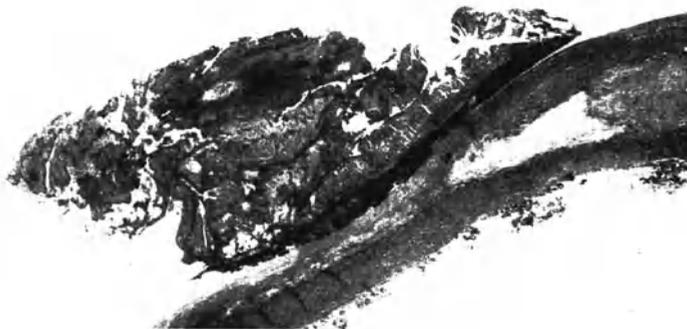


Abb. 14. Übersicht über eine Abscheidungsthrombose auf hyalin-fibrinöser Grundplatte, die im Bilde schwarz erscheint, bei Aortensklerose. Vergr. 1:10. (Aus *Apitz* 10.)

talen Thrombus. Jedoch weit häufiger noch wird in den oberflächlichen Teilen von atherosklerotischen Aortenherden die Fibrinabscheidung nachgewiesen, *ohne* daß auch nur eine Spur von Plättchenablagerung nachzuweisen wäre. Man kann also sagen: *Eine vorgängige Fibrinabscheidung begünstigt in hohem Maße die nachfolgende Lokalisation einer echten Abscheidungsthrombose am gleichen Ort, ist aber für sich allein nicht imstande, eine solche hervorzurufen.*

*Dietrich* hat bekanntlich einen hyalinen Fibrinschleier als erstes Stadium und wesentliche Bedingung der nachfolgenden Venenthrombose angesehen. Ganz abgesehen davon, daß bisher keine Bestätigung dieses Befundes bei menschlichen (und frischen experimentellen) Venenthromben erbracht werden konnte, bieten die eben geschilderten Verhältnisse in Arterien auch keine Bestätigung der *Dietrichs*chen Ansicht. Im Gegenteil zeigt sich hier gerade auf eindrucksvolle Weise, daß eine Fibrinabscheidung an der Intima durchaus nicht gesetzmäßig von Plättchenanlagerung gefolgt ist; ohne die Annahme erworbener Plättchenklebrigkeit kommt man eben bei keiner Theorie der Thrombose aus.

*Es gibt also einige Arterienwandveränderungen, welche die parietale Abscheidungsthrombose begünstigen, ohne sie doch allein hervorrufen zu können; als besonders geeignete „Haftfläche“ erweist sich die Bildung einer hyalinen Fibrinplatte,*

die infolge plasmatischer Wanddurchtränkung, unabhängig von Plättchenablagerungen, entsteht. Allein aus der feingestaltlichen Untersuchung der thrombosierten Schlagaderstrecke gewinnt man jedoch kein vollständiges Bild der Bedingungen, welche zum Eintritt der Thrombose verwirklicht sein müssen.

### b) Der Allgemeinfaktor bei Arterienthrombose.

Der Ausdruck „Fernthrombose“ besagt, daß die Veränderungen am Fundort des Thrombus nicht ausreichen, um seine Entstehung zu erklären, daß also ferngelegene Ursachen mit im Spiele sein müssen. Der Nachweis solcher Fernwirkungen ist nun zu erbringen, falls man auch die arterielle Thrombose unter die Fernthromben rechnen will, wie das hier befürwortet wird. Es ist dann angebracht,

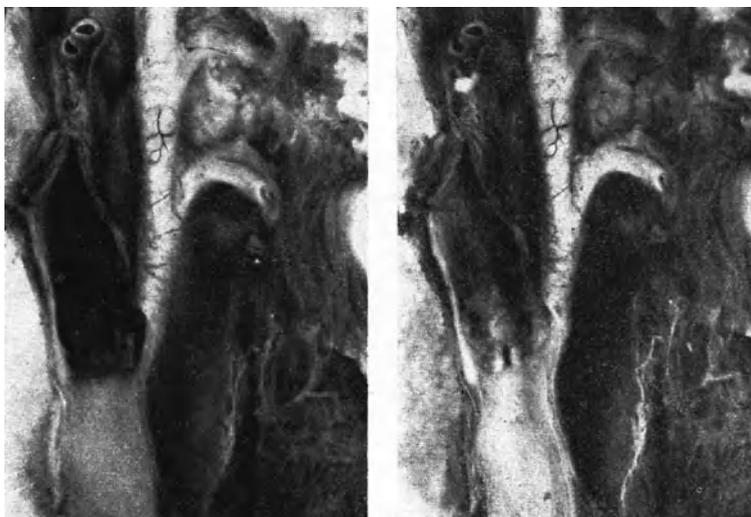


Abb. 15. Thrombose der rechten a. carotis int. bei Polycythämie: Links der Thrombus im aufgeschnittenen Gefäß; rechts erkennt man nach Herausnahme des Blutpfropfes die lipoidsklerotischen Herde, auf denen sich die Thrombose entwickelt hat. (Aus Apitz 10.)

die üblichen Ursachen venöser Fernthrombose einmal daraufhin zu überprüfen, inwieweit sie auch arterielle Thrombose — wohlgermerkt am Ort arteriosklerotischer oder sonstiger Wandschädigung — im Gefolge haben können. In der mehrfach erwähnten Untersuchung (Apitz [10]) ist ein einschlägiges Beobachtungsgut verwertet, über das hier kurz berichtet werden soll, einschließlich der allerdings spärlichen Hinweise des Schrifttums.

Unter den **Blutkrankheiten** ist es vor allem die *Polycythämie*, welche sowohl venöse wie arterielle Thrombosen hervorruft; das einschlägige Schrifttum ist bei *Lüdeke* zusammengestellt. Abb. 15 zeigt die Verhältnisse bei einer eigenen Beobachtung: Entfernt man den Blutpfropf aus der rechten Art. carotis interna, so erkennt man die Lipoidbeete, auf deren Grundlage die Abscheidung erfolgt ist. Im allgemeinen fällt die Lokalisation der polycythämischen Thrombose mit den Prädispositionsstellen der Arteriosklerose zusammen.

Es ist bemerkenswert, daß bei der *Chlorose* trotz erheblicher Thrombophilie keine Arterienthrombosen beschrieben sind. Der Grund ist sicher in dem Um-

stand zu suchen, daß diese Krankheit in so jugendlichen Jahren vorkommt. Daher sind sklerotische Wandveränderungen, welche als Haftfläche für die Thrombose dienen könnten, noch nicht vorhanden.

Das Vorkommen *posthämorrhagischer* Arterienthrombose ist vom Verfasser gleichfalls mit einem Beispiel belegt worden.

Eine weitere Gruppe arterieller Fernthrombosen tritt im Gefolge von **Trauma, Operationen und Infekten** auf. Posttraumatische Coronarthrombosen sind von *Meeßen* [1, 2], *Bayer* u. a. beschrieben worden. Während es in diesen Fällen noch zweifelhaft war, ob eine direkte traumatische Einwirkung auf Brustkorb oder Herz zum Zustandekommen der Thrombose erforderlich ist, konnte der Verfasser zeigen, daß auch nach herzfernen (operativen) Traumen Coronarthromben, sowie daß umgekehrt nach Brustkorbtraumen herzferne Thrombosen sich entwickeln können. Damit war die echte, offenbar durch das Blut vermittelte „Fern“-Wirkung der Traumen dargetan.

Vorausgehende Infekte spielen vielleicht eine beachtenswerte Rolle in der Vorgeschichte von solchen Coronarthrombosen, die scheinbar „aus heiterem Himmel“ auftreten. Für eine derartige Rolle des Infekts bei Coronarthrombose haben sich auch *Meeßen* [3] und *Boyd*, bei Aortenthrombose *Fischer-Wasels* und *Tannenbergs* sowie *Seurigs* ausgesprochen.

Im Einzelfalle schwierig festzustellen ist die Bedeutung **hypoxämischer Zustände** für das Zustandekommen arterieller Blutpfropfbildung. Nicht bezweifeln kann man das Vorkommen von Coronarthrombose nach CO-Vergiftung subletaler Art. Die gewöhnliche Coronarsklerose verläuft meist in Schüben; nach einer oder mehreren Infarktbildungen kommt es dann häufig zum terminalen thrombotischen Verschuß eines sklerotisch verengten Gefäßes. Es kann vermutet, wenn auch schwer bewiesen werden, daß die vorausgehende chronische Herzinsuffizienz zur hypoxydotischen Markhyperplasie geführt und damit die Thromboseeigung erhöht hat (*Apitz* [10]).

Daß die Blutbeschaffenheit es ist, die den Anstoß zur arteriellen Thrombose gibt, läßt sich schließlich aus der häufigen **Multiplizität** des Ereignisses entnehmen. Die Pfropfbildung kann gleichzeitig in weit auseinanderliegenden Gefäßprovinzen gefunden werden; derartige Fälle werden häufig fälschlich als multiple Embolien aufgefaßt. Der Verfasser hat jedoch wiederholt 3—6 verschiedenen große Parietalthromben auf verhältnismäßig geringfügigen sklerotischen Herden einer Aorta gesehen, während, wie schon gesagt, gewöhnlich auch eine schwere destruierende Aortensklerose frei von Parietalthrombose bleibt. Überdies sieht man nicht selten neben beliebig lokalisierten Thrombosen in Arterien auch solche in Venen, die als ungefähr gleichaltrig anzusehen sind.

Die Gesamtheit dieser Beobachtungen beweist, daß die Bildung einer thrombosebereiten „Haftfläche“ in Arterien im allgemeinen nicht genügt, um schon einen Blutpfropf entstehen zu lassen. Vielmehr ist hierzu eine jener Fernwirkungen erforderlich, die auch das Auftreten der Venenthrombose bestimmen. Im Falle der arteriellen Pfropfbildung hat man bisher zu sehr unter dem Eindruck der örtlichen Veränderungen gestanden, ohne zu berücksichtigen, daß die gleichen oder noch schwerere Wandschäden äußerst häufig angetroffen werden, ohne von Thrombose begleitet zu sein. Man kann diese Verhältnisse auch so aus-

drücken: *Eine Thrombophilie führt nur dann zu arterieller Thrombose, wenn durch Wanderkrankung eine Haftfläche für die Plättchen gegeben ist.* Man kann dabei den Wandschaden ebensowenig als „Ursache“ der Thrombose bezeichnen wie das Geleise die Ursache der Bewegung eines Eisenbahnzuges ist; *vielmehr ist der Wandschaden die Voraussetzung, der Blutschaden die eigentliche Ursache der Thrombose.* Wem diese Formulierung als zu weit getrieben erscheint, der mag sich mit der weit unbestimmteren und farbloseren Feststellung begnügen, daß zum Zustandekommen der Schlagaderthrombose zwei *Bedingungen* erfüllt sein müssen: Die Gefäßwandschädigung einerseits, die thrombophile Blutveränderung andererseits.

## 2. Die Venenwandveränderung bei Fernthrombose.

Stand man bisher bei der Schlagaderthrombose unter dem Eindruck des leicht nachweisbaren Wandschadens und übersah dabei die thrombophile Blutveränderung, so wurde auf dem Gebiet der aseptischen Venenthrombose gewöhnlich umgekehrt die Gefäßwandveränderung als recht belanglos eingeschätzt; die wenigen Untersucher, welche den Gefäßwandschaden unter den Bedingungen der Thrombose an erste Stelle rückten (*Ribbert, Ritter, Fonio* und *Dietrich*), blieben die Erklärung schuldig, warum ein Endothelschaden seine Wirkung weit in das Blut hinein erstrecken sollte und Thromben aufbauen könnte, die bis zu einem halben Meter entfernt von der Ursprungsstelle noch die Tendenz zum Wachstum haben können, obwohl sie dort nicht mit dem Endothel zusammenhängen. Die folgenden Ausführungen, welche ein wichtiges Kapitel der Thromboselehre betreffen, münden auf die Feststellung hinaus, daß ebenso wie in Arterien auch in Venen der Thrombus zwar infolge krankhafter Blutbeschaffenheit entsteht und wächst, aber zu seinem Zustandekommen doch einer, wenn auch kleinen „Haftfläche“, d. h. einer veränderten Venenwandstelle bedarf. Wir betrachten zunächst die Bedeutung der Entzündung und der Allergie als Thromboseursachen und gehen sodann abschließend auf die bisher bekannten anatomischen und feingestaltlichen Verhältnisse der thrombosierten Venenstrecke ein.

### a) Die Rolle der Infektion und Allergie.

*Dietrich* [6] hat sich gegen die scharfe Abgrenzung der septischen und der blanden Venenthrombose, wie sie *W. Koch* befürwortet, ausgesprochen. Er glaubt vielmehr, daß beide durch fließende Übergänge verbunden sind, ähnlich wie manche den fieberhaften Rheumatismus und die Streptokokkensepsis nur als die beiden Endglieder einer Reihe betrachten.

Gewissermaßen als Mittelglied zwischen blander Thrombose und eitriger Phlebitis könnte die sog. **Thrombophlebitis** angesehen werden. In ihrer Anerkennung und Bewertung als selbständiges Krankheitsbild gehen die Anschauungen des Klinikers und des Anatomen weit auseinander. Am Krankenbett steht man, wenn es sich um oberflächlich gelegene Venen (z. B. die *V. saphena*) handelt, unter dem Eindruck der Entzündungszeichen: Schmerzhaftigkeit, Rötung, Fieber, evtl. einer fühlbaren Verhärtung; am Sektionstisch dagegen ist die Ausfüllung der Gefäßlichtung durch einen Blutpfropf der Hauptbefund, während die Entzündungszeichen, wie kollaterales Ödem und Hyper-

ämie, nach dem Tode fast unkenntlich werden. Soll man die Krankheit nun als Kreislaufstörung oder als Entzündung bewerten, und welche Rolle spielt die Infektion dabei? Anders ausgedrückt: Ist der Zustand durch primäre Venenwandentzündung verursacht oder nicht?

Zum Vergleich kann man die Verhältnisse beim Herzinfarkt heranziehen; auch dieser geht gewöhnlich mit Fieber und Leukocytose einher. Trotzdem würde niemand dieses Leiden zu den Entzündungen rechnen; denn die vorausgehende Kreislaufstörung macht sich klinisch durch eindrucksvolle, oft dramatische Symptome bemerkbar; darum bezweifelt niemand, daß sie die Ursache des Zustandes ist, und daß die an eine Infektion gemahnenden Krankheitszeichen nur Ausdruck der späteren Gewebsresorption sind.

Die Venenthrombose dagegen ist im *Beginn* klinisch gewöhnlich gar nicht zu bemerken. Von fast allen Kennern der Venenthrombose, z. B. *Payr*, *Geißendörfer*, *Morawitz* wird hervorgehoben, daß die tödliche Lungenembolie in der Regel *ohne* vorausgehende, thromboseverdächtige Beinbeschwerden erfolgt, und daß umgekehrt die klassische Thrombophlebitis nur selten von Embolie gefolgt ist. Hieraus geht hervor, daß auch große Venenthromben, solange sie frisch sind, keine wesentlichen Krankheitszeichen verursachen; erst wenn die Organisation einsetzt, womit dann geringere Emboliegefährdung verbunden ist, stellen sich auch die Entzündungszeichen ein. Der Unterschied gegenüber dem Herzinfarkt besteht in der *Symptomlosigkeit* der vorausgehenden Kreislaufstörung; der Arzt, insbesondere der Internist, sieht die Thrombosekrankheit gewissermaßen erst, wenn die Heilungsvorgänge bereits im Gange sind.

Was dabei an Entzündungszeichen auftritt, ist durch den Zerfall der Gerinnungs- und Plättchenmassen verursacht, also als aseptische, resorptive Entzündung anzusprechen. Das wird genügend bewiesen durch die feingestaltlichen Befunde; niemand hat noch ein phlebitisches Vorstadium der Thrombose angetroffen. Selbst in der Wand der länger thrombosierte Vene beschränkt sich die Entzündung auf Rundzellenhaufen, Hyperämie und das — schwer nachweisbare — Ödem des perivenösen Gewebes. Bei einer fiebererregenden, wand-schädigenden Infektion aber würde man ein ganz anderes Bild, nämlich eine in der Venenwand über den Thrombusbereich hinaus fortschreitende Entzündung erwarten. *Barker* hat durch Probeausscheidungen das Wesen der Thrombophlebitis zu klären versucht und meint, die „rezidivierende, idiopathische Thrombophlebitis“ gleiche histologisch der Thrombangitis obliterans und sei als primäre Venenwandentzündung anzusprechen. Die von *Barker* beschriebenen Bilder gehen jedoch nicht über diejenigen Zeichen resorptiver Entzündung hinaus, die man am Rande jeglicher Resorption toten Materials, z. B. auch eines anämischen Infarktes antrifft.

Der Nachweis einer — infektiösen oder toxischen — Phlebitis als Grundlage der sog. Thrombophlebitis steht somit völlig aus. Es besteht kein Grund anzunehmen, daß das zugehörige klinische Krankheitsbild anders zu werten ist als die fieberhafte Resorptionsphase bei der postoperativen Thrombose. Man ist höchstens insofern berechtigt, bei *jederlei* Fernthrombose von Entzündung zu sprechen, als der aseptische Abbau des Thrombus ebenso lebhaft — örtliche und allgemeine — Reaktionen hervorrufen kann wie der durch Infektion veranlaßte Gewebszerfall bei echter, bakterieller Entzündung. *Aber der Charakter*

einer örtlichen Infektion ist der Thrombophlebitis abzusprechen; sie kann nicht als Bindeglied zwischen septischer und blander Venenthrombose angesehen werden.

Daß die Infektion als solche keine Sonderstellung unter den Thromboseursachen verdient, wurde schon ausgeführt. In den Vorstellungen *Dietrichs* spielt nun außerdem eine veränderte Reaktionsweise des Endothels eine Rolle, die sich bei Infektionen, aber auch bei sonstigem Gewebszerfall äußern soll, eine unspezifische endotheliale Allergie. In seiner letzten Äußerung zu diesem Problem (1941) hat *Dietrich* seine Lehre etwa folgendermaßen umrissen:

Bei gesteigerter Beanspruchung sei nicht nur das Reticulo-Endothel, sondern auch das Endothel weiterer Gefäßgebiete befähigt, an der Phagocytose und Stoffverarbeitung teilzunehmen. Durch Sensibilisierung werde das Gefäßendothel „aktiviert“, wie *Siegmund* und *Dietrich* nachgewiesen hätten. Ähnlich habe sich (von *Dietrich* und *Schröder*) zeigen lassen, daß durch wiederholte Einführung von Bakterien oder Eiweißpräparaten in eine abgebundene Venenstrecke auf dem Endothel eine homogene Eiweißschicht mit adsorbierten Bakterien abgeschieden werde; in einem nur gedrosselten Gefäßabschnitt „formen sich diese Ausscheidungen zu Wirbeln, von denen Schlieren ausgehen, und die Blutplättchen, Leukocyten sowie Bakterien einschließen“. Diese Ergebnisse wurden so gedeutet, daß die Thrombose durch eine „erhöhte Reaktionsbereitschaft“ des Endothels verursacht sei; der unspezifische Charakter der geänderten Reaktivität ging aus weiteren, von *Dietrich* [5] mitgeteilten Versuchen hervor. Es lag daher nahe, eine Beziehung zu derjenigen kurzfristigen, endothelialen Umstimmung (*Apitz* [2]) zu suchen, die als Grundlage des „*Schwartzman*-Phänomen“ bekannt geworden ist. In derartigen Versuchen hat *Dietrich* [6] eine Coliaufschwemmung in eine abgedrosselte Halsvene eingespritzt; dieser Vorbehandlung folgte eine 1- oder 2malige Einspritzung von Colifiltrat (nach 24 bzw. 48 Stunden) in eine Ohrvene der anderen Körperseite. Über das Ergebnis der Versuche sagt *Dietrich* [6]:

„Mit großer Regelmäßigkeit kam es hierbei zu Thromben, die das Venenstück bis zu den zuführenden Ästen ausfüllten, vereinzelt sich auch in diese hinein fortsetzten. In einem Fall wurde ein gemischter Thrombus von 8 cm Länge erzielt und in mehreren Versuchen wurden Lungenembolien beobachtet. Die histologische Untersuchung zeigte eine Reaktion der Gefäßwand in Form von Endothelabhebungen und Leukocytendurchwanderung, ferner die Bildung homogener Abscheidungen, die als Schlieren, besonders von den Klappen in das Blut abströmen und in Form von Wirbeln, unter Einschluß von Leukocyten und Blutplättchen die ausfüllenden Thromben formen“<sup>1</sup>. *Dietrich* schließt aus seinen Versuchsergebnissen, daß sie noch eindringlicher als die früheren Befunde auf die Notwendigkeit hinweisen, „dem Verhältnis von Gefäßwand und Blut bei der Entstehung der Thromben mehr Beachtung zu schenken“.

*Dietrich* [6] gibt selbst zu, daß sich derartige Versuchsergebnisse „nicht, ohne weiteres auf die menschlichen Thrombosen übertragen lassen“. Tatsäch-

<sup>1</sup> Bei einer ganz entsprechenden Versuchsanordnung mit spezifischer Sensibilisierung und Auslösung hatte *Tannenbergs* [2] keine vergleichbaren Ergebnisse; das weist darauf hin, daß *Dietrichs* Thromben mehr durch die chemische Wirkung der Bakterienfiltrate als durch eine endotheliale Allergie hervorgerufen wurden.

lich sind ja die vorhandenen Abweichungen in die Augen fallend: Die gebildeten Gerinnsel entsprechen dem Bau des sog. Schwanzteiles, aber nicht einer echten Abscheidungsthrombose; sie setzen sich dementsprechend auch nicht in Richtung auf das Herz fort; weiter ist der beim Versuchstier gefundene entzündlich-degenerative Venenwandschaden beim Menschen nicht nachweisbar; ebenso ist bei der menschlichen blanden Thrombose gewöhnlich keine entsprechende bakteriell-toxische Einwirkung denkbar, wie sie im Versuch besteht. So lehrt das Versuchsergebnis eigentlich nur, daß sich bei Kaninchen intravasculäre Gerinnungen durch Bakterienfiltrate hervorrufen lassen; daß solche Gerinnungen im gestockten Blut und bei schadhafem Endothel leichter vonstatten gehen, war zu erwarten. Was aber das Wesentliche ist: Für eine *gesteigerte* „Reaktionsbereitschaft“ vorbehandelten Endothels und dementsprechend für die Auffassung der Thrombose als eines durch funktionelle Mehrleistung des Endothels zustandekommenden, reaktiven Lebensvorganges ergeben die tatsächlichen Versuchsergebnisse keinen Anhaltspunkt.

Es fragt sich dann weiter, ob die *allgemeinen* Vorstellungen, von denen *Dietrich* ausgeht, unbedingte Geltung beanspruchen dürfen. Dem Unbefangenen wird es schwer fallen, im thrombotischen Gefäßverschluß eine *Leistung* der Endothelien zu erblicken. Ganz abgesehen von den entgegenstehenden anatomischen Befunden, die im nächsten Abschnitt besprochen werden, und welche den mangelhaften Zusammenhang zwischen dem größten Teil der Oberfläche des Thrombus und dem Endothel betreffen, wird man eher erwarten, im *Verlust* oder der *Schädigung* des Endothels eine Voraussetzung der Thrombose zu sehen, wie das auch in Schlagadern der Fall ist. *Dietrich* stützt sich bei seinen Gedankengängen auf die Vorstellungen endothelialer „Leistungssteigerung“, die eine Zeitlang beliebt waren; es ist jedoch in dieser Hinsicht recht still geworden, und niemand wird sich wohl heute noch dabei beruhigen, daß die bakterielle Thrombo-Endokarditis eben eine Folge „verbessertes“ Phagozytosefähigkeit des endothelialen Klappenbezuges sei. Für experimentelle Verhältnisse hat der Verfasser (*Apitz* [4]) das Gegenteil dargetan.

Auch die von *Dietrich* [6] angeführten, von *Siegmund* zuerst beschriebenen „Fibrinknötchen“, welche in Lebervenen nach Injektion bakterieller Filtrate oder Aufschwemmungen auftreten, sind kein Zeichen gesteigerter „Leistung“ und nicht, wie *Siegmund* ursprünglich annahm, aus endothelialen Proliferationen hervorgegangen; der Verfasser (*Apitz* [3]) hat schon 1934 die vollständige Entwicklungsreihe dieser Gebilde beschrieben und abgebildet; sie gehen aus strahligen, intravasculären Fibrinfällungen hervor, die sekundär von Endothelien überkleidet und organisiert werden. Mit einer endothelialen Umstimmung haben all diese Befunde keinen nachweisbaren Zusammenhang.

*Dietrich* erwägt eine Stoffabgabe der Endothelien an das Blut; zum Beweise betont er wiederholt — in Anlehnung an ältere, aber durch *Tannenbergl* [1] richtiggestellte Befunde von *Laker*, *Gutschy* und *Klemensiewicz* — das Vorkommen hyaliner Eiweißmembranen und -schlieren auf dem Venenendothel. Hierzu ist zu bemerken, daß weder bei menschlicher (*v. Lucadou*) noch bei frischer experimenteller (*Apitz*) Venenthrombose derartige Eiweißabscheidungen nachgewiesen wurden. Und selbst, wo hyalines Fibrin vorkommt, wie auf arteriosklerotischen Herden, ist es kein genügender Anreiz zur Bildung einer Abschei-

dungsthrumbose. Auch in der Thromboselehre des Verfassers wird die Abgabe gerinnungsaktiver Zellsubstanzen aus der Gefäßwand als notwendig angenommen. Doch beschränkt sich der Vorgang auf die *lokale* Thrombose; er ist überdies keine *Leistung* der Zellen, sondern an ihren sicheren Untergang geknüpft, so wie jeder Zellbrei eben eine wirksame Thrombokinase darstellt.

*Die Ursachen der venösen Fernthrombose finden demnach keinen Platz im Rahmen der Allergielehre.* Gewiß hat der Verfasser schon vor längerem festgestellt, daß „auch eine Veränderung des Endothels deshalb nicht wegzudenken ist, weil die Plättchen ja sonst nicht an der Wand haften würden“; jedoch kann nach allem, was wir wissen, die fragliche „Veränderung“ nicht aktiver (hyperergischer) Art sein, sondern muß einem *Schaden* entsprechen, der überdies nach dem, was im folgenden Abschnitt besprochen wird, offenbar nicht durch die thrombosefördernden Fernwirkungen hervorgerufen wird, sondern schon lange vorher bestanden hat.

#### b) Die Haftstelle der blanden Venenthromben.

Nach den eben besprochenen Ergebnissen gelingt es offenbar nicht, durch die Anwendung eines erweiterten Infektions- und Allergiebegriffes oder durch tierexperimentelle Untersuchungen den ursächlichen Anteil eines Venenwand-schadens an der Pfropfbildung festzulegen. So bleibt als weiteres, dem Anatomen nächstliegendes Untersuchungsmittel die Prüfung der feingestaltlichen Verhältnisse an menschlichen Thromben. Der Verfasser muß gestehen, daß er sich erst spät zu derartigen Untersuchungen entschlossen hat, und daß sie auch dann nur im Sinne einer Kontrolle des schon Bekannten gedacht waren; denn im neueren Schrifttum besteht allgemeine Einigkeit darüber, daß auf diesem Wege nichts Wesentliches zu finden sei. Der angenommene Mangel einer lokalen Venenwanderkrankung hat ja *Aschoff* bestimmt, die Lokalisation der Plättchenabscheidung in bestimmten Venenstrecken auf die dort herrschenden Kreislaufverhältnisse zurückzuführen. Und selbst *Dietrich* [3] gibt an, daß „in vielen Fällen“ menschlicher Venenthrombose morphologische Veränderungen in der Venenwand nicht zu bemerken sind; er verweist stattdessen auf die „veränderte Endothelfunktion“, die nicht notwendig sichtbar in Erscheinung treten müsse. Die früher von *Dietrich* herausgestellte Verklumpung von Endothelkernen hat sich in der Nachprüfung durch *v. Lucadou* (unter *Aschoff*) als eine gewöhnliche Veränderung bei älteren Menschen herausgestellt.

Die eigene Nachprüfung dieser Verhältnisse hat zwar in makroskopischer Hinsicht eindeutige Ergebnisse gehabt; aber die histologischen Studien stehen erst in ihren Anfängen. Es ist, wie schon *Aschoff* betont, gar nicht leicht, ganz frische Venenthromben zur Untersuchung zu bekommen. Am ehesten sind hierfür Fälle tödlicher Lungenembolie geeignet, bei denen noch Restthromben in großen Venen der unteren Körperhälfte gefunden werden. Doch sind derartige Fälle an sich selten, so daß auch in einem Institut mit großem Leichengut nur schätzungsweise 2—10 davon im Jahre anfallen. Nachdem der Verfasser seine ersten derartigen histologischen Befunde erhoben hatte, wurde seine Arbeit durch zeitbedingte Umstände unterbrochen; es ist in nächster Zukunft auch nicht mit einer Fortführung zu rechnen. So erklärt es sich, daß in der Verallgemeinerung der histologischen Befunde noch Zurückhaltung geübt werden muß.

Was zunächst **das makroskopische Verhalten** anlangt, so hat der Verfasser seit längerem frische Thrombosen sorgfältig in situ freigelegt und neben den schon bekannten Befunden besonders die Beziehung zur Gefäßwand beachtet. In dieser Hinsicht kann man verschiedene Typen unterscheiden, die in Abb. 16 in grober Schematisierung dargestellt sind. Der seltene Typ a ergibt die übersichtlichsten Verhältnisse; solche kleineren Thromben können in der unteren Hohlvene oder an der Einmündungsstelle von Nebenästen in die Schenkelvene sitzen; sie zeigen ausgesprochen *polypösen* Bau, wenn man unter einem Polypen eine Bildung versteht, die von einer schmalen Basis aus in eine Richtung hineinwächst. Die Stelle, an welcher der Pfropf mit der Unterlage verbunden ist, macht nur einen geringen Bruchteil seiner gesamten Oberfläche aus; das Verhältnis der „freien“ zur „festhaftenden“ Oberfläche ist größenordnungsmäßig etwa das gleiche wie zwischen der einen basalen Durchtrennungsfläche eines Bleistiftes zu der gesamten übrigen Oberfläche. Der Pfropf entwickelt sich dabei stets in der *Richtung* des Blutstromes. Das Bauprinzip solcher Venenpfropfe stimmt also völlig überein mit demjenigen der polypösen Aortenthromben. In beiden Fällen ist es unvorstellbar, daß ein von der Gefäßwand herrührender Einfluß das *Wachstum* des Thrombus, also seinen *fortschreitenden* Charakter, bestimmt, einfach weil jeder entsprechende Zusammenhang zwischen dem Endothel und den neu angelagerten Massen des Blutpfropfes fehlt. Derartige Pfröpfe sind also Abscheidungsthromben reiner Form, wie auch ihre histologische Untersuchung lehrt. Im Bau eng verwandt sind ihnen die sog. klappenständigen Venenthromben, die jedoch im allgemeinen nicht die Neigung haben, zu größeren, länglichen, im Blutstrom flottierenden Gebilden heranzuwachsen.

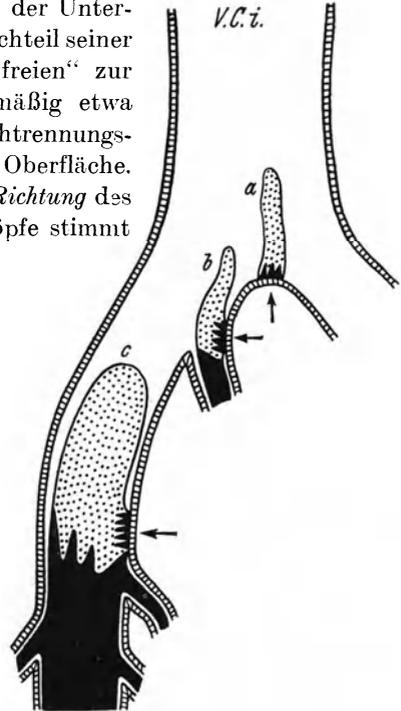


Abb. Schema verschiedener Typen von Venenthrombose. Kopfteil: punktiert, Schwanzteil: schwarz, Haftfläche: schwarze Zacken, durch Pfeile hervorgehoben. V. c. i. = Vena cava inferior.

Als Typ b ist im Schema der Abb. 16 eine weit gewöhnlichere Form eingezeichnet. *Aschoff* u. a. haben darauf hingewiesen, daß sich Thromben gerne an der Einmündungsstelle von Venen entwickeln. Wachsen sie hier zu einer gewissen Größe heran, so müssen sie notwendig den betreffenden Venenzufluß verlegen; dann entwickelt sich gewöhnlich im gestauten Blut die Gerinnungsthrombose. Mit anderen Worten haben wir hier die einfachste Form der typischen, aus Kopf- und Schwanzteil bestehenden Venenthrombose vor uns, wobei die Haftfläche nahe der Grenze der Abscheidungs- und der Gerinnungsthrombose gelegen ist. Gegenüber dem sogleich zu beschreibenden vollen Bild der Schenkelvenenthrombose ist der immer noch deutlich polypöse Bau des (in der Lichtung flottierenden) Kopfteils bemerkenswert.

Der Thrombus vom Typ c bildet in seiner Zusammensetzung die in jedem Lehrbuch geschilderten Besonderheiten. Wesentlich ist in unserem Zusammen-

hange das Verhalten zur Venenwand. Da der Gerinnungsteil des Blutpfropfes gewöhnlich zahlreiche Fortsätze in einmündende Venen hinein erstreckt, hat man beim Versuch, den Thrombus aus der Vene hervorzuzwängen, zunächst Schwierigkeiten. Man muß vorsichtig die betreffenden Venenzuflüsse eröffnen, auch Thrombusmaterial hinter Venenklappen hervorholen. Dann aber gelingt es fast regelmäßig, den ganzen Pfropf aus seinem Bett so herauszuluxieren, daß er wiederum nur an einer kleinen Haftfläche verankert ist. Manchmal entstehen allerdings Thromben durch Zusammenfließen mehrerer zunächst kleinerer Ge-

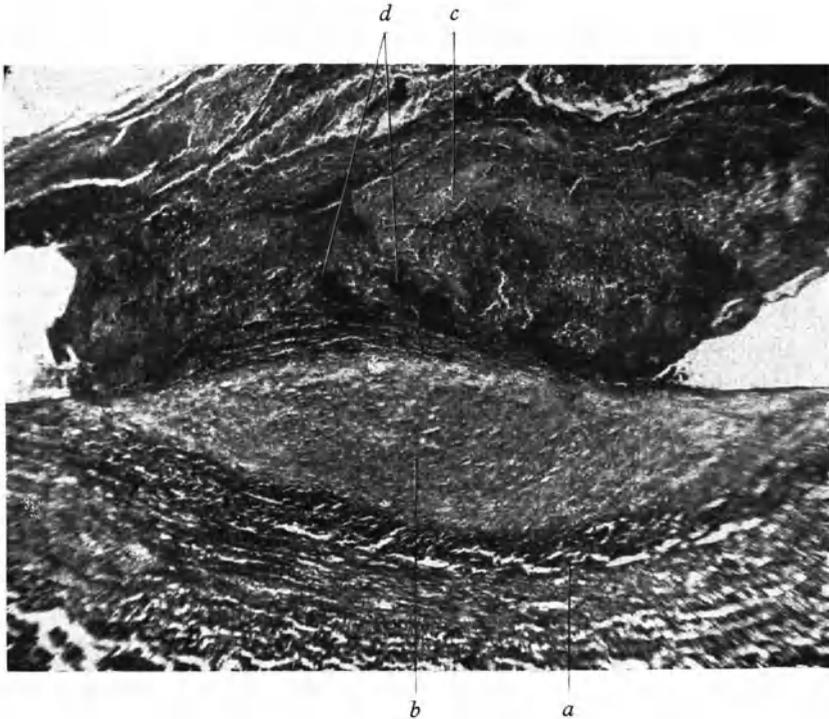


Abb. 17. Haftstelle einer frischen Venenthrombose; spindelförmiger Phleboskleroseherd (b), von der Venenwand (a) deutlich abgesetzt. Über dem Herd ganz überwiegend Plättchenmassen (c), stellenweise mit eingeschlossenen Erythrocytenhaufen (d). (S.N. 1157/43, Färbung nach Masson, 1: 45.)

rinsel, wie *Braß* das ausführlich schildert; dann sind natürlich auch zwei oder mehr kleine Haftflächen vorhanden. Aber das Grundprinzip des „polypösen“ Baues ist auch bei großen Schenkelvenenthromben erhalten. Selbstverständlich werden diese Verhältnisse überdeckt, sobald auch nur die ersten Spuren der Organisation einsetzen; dann ist die Suche nach der Haftfläche zur Aussichtslosigkeit verurteilt.

Mehr nebenbei sei auf die Folgerungen hingewiesen, die sich aus dem geschilderten Bau der Thromben für den **Vorgang der Embolie** ergeben. Im Schema der Abb. 16 ist der Mangel einer Verbindung zwischen Thrombus und Venenwand durch einen weißen Spalt zwischen beiden hervorgehoben; in Wirklichkeit liegt der Thrombus der Venenwand natürlich ebenso dicht, aber auch ebenso *verschieblich* an, wie die Lunge dem Rippenfell. Nur die Haftstelle hält den Thrombus fest. Hieraus ergibt sich zunächst, daß die Synärese (Zusammen-

ziehung) des Thrombus, im Gegensatz zu *Lamperts* [1, 2] Meinung, keine Embolie verursachen könnte, ganz abgesehen davon, daß sich die elastische Venenwand einer eventuellen Verkleinerung des Gerinnsels ohne weiteres anpassen würde. Es gibt tatsächlich nur zwei Ereignisse, die zur Embolie führen können: der quere Abriß eines Thrombusteiles und die vollständige Ablösung an der Haftstelle. Beide Vorkommnisse lassen sich an den verschleppten, in der Lungenschlagader gelegenen Pfröpfen noch erkennen. Bei vollständiger Verschleppung habe ich wiederholt versucht, die ursprüngliche Haftfläche durch sorgfältiges

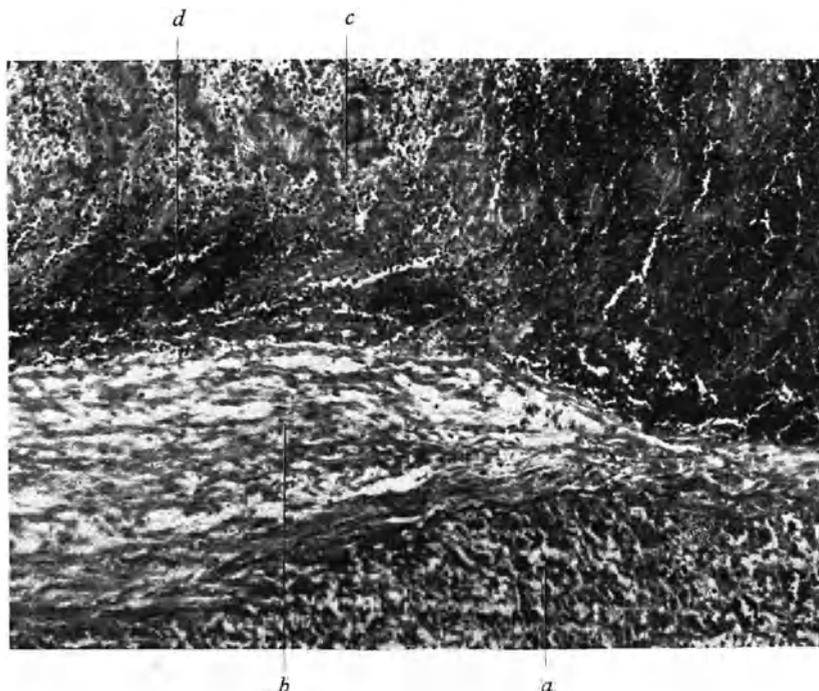


Abb. 18. Gegenstand und Abkürzungen wie in Abb. 17; andere Beobachtung (1163/43) bei stärkerer Vergrößerung (1:121).

Absuchen der Venenintima wiederzufinden, jedoch vergeblich. Die Embolie wird also begünstigt werden durch eine besondere *Brüchigkeit* des Gerinnsels und durch besondere *Kleinheit* der Haftfläche.

Bisher konnte ich in mehreren Fällen die **histologische Beschaffenheit der Haftfläche** überprüfen. Durchweg war ein deutlicher Unterschied im Bau der mit dem Thrombus zusammenhängenden von der benachbarten Venenintima zu erkennen. Die Intima war beet- oder polsterartig verdickt durch eine subintimale, lockere Zell- und Faservermehrung; es lag also das Bild der umschriebenen *Phlebosklerose* vor. Beispiele sind in Abb. 17 und 18 wiedergegeben. Das Verhalten des Endothels ist nicht immer klar zu beurteilen; jedoch fehlt es in manchen Präparaten zweifellos über größeren Strecken der Haftfläche, während es rechts und links davon erhalten ist. Zwischen Faserplatte und Thrombus ist keine hyaline Fibrinmembran vorhanden, welche der bei der Aortenthrombose geschilderten Abscheidung entsprechen würde. Vielmehr setzen die dichten

Plättchenmassen unmittelbar auf dem Skleroseherd an und sind gerade hier äußerst arm an Fibrin und Erythrocyten, fast vom reinen Typ der Abscheidungs-thrombose. Wiederholt war am Ort der Thrombusverklebung eine deutliche Blutung in das subintimale lockere Fasergewebe nachzuweisen. Für diese Fälle ist die Lückenhaftigkeit des Endothelbezuges jedenfalls gesichert.

In der bekannten Monographie von *Eberth* und *Schimmelbusch* aus dem Jahre 1888 sind Befunde beschrieben, die in einer überraschenden Übereinstimmung mit dem eben Geschilderten stehen; ich gebe den betreffenden Abschnitt im Wortlaut wieder: „Aber trotz der großen Bedeutung, welche wir der Stromverlangsamung und Wirbelbildung für die Entstehung von Thromben zuschreiben müssen, kommen doch selbst für viele sog. marantische Thromben — Venenthromben an der Einmündung von Seitenzweigen, Thromben der Venenklappen und solche zwischen den Trabekeln des Herzens — Wanderkrankungen in Betracht. Diese stellen sich ja allerdings, wenn wir absehen von akuten Prozessen, nicht gerade dar unter demjenigen Bild, welches bei den Arterien als chronische Entzündung mit ihren verschiedenen Ausgängen angetroffen wird, als eine auf größere Gefäßbezirke ausgedehnte multiple Erkrankung, sondern haben mehr einen lokalen Charakter. Der Nachweis solcher, meist sehr beschränkter Erkrankungen der Venenintima bietet nicht geringe Schwierigkeit, und es bedarf oft der zeitraubenden Untersuchung einer größeren Zahl von Serienschritten durch den Thrombus und die ihn tragende Wand, bis die erkrankte Partie dieser letzteren, welche den eigentlichen Ausgangspunkt des Thrombus aller Wahrscheinlichkeit nach bildet, gefunden ist. Da zeigt sich dann, daß der Thrombus, der mit dem größten Teil seiner Basis der Gefäßwände einfach anliegt, an einer kleinen Stelle inniger mit derselben zusammenhängt (Fig. 52b). Hier finden sich beschränkte, endophlebische Prozesse, die Intima erscheint verdickt, oft haben diese Partien eine Längsausdehnung von nur 5—10 Micren und erheben sich nur wenig über das Niveau der Umgebung. In diesen Verdickungen erscheint die Grundsubstanz heller, etwas gequollen und gelockert und reich an Rund- und Spindelzellen. Es sieht oft so aus, als ob das Gewebe dieser Partien unmittelbar in die Substanz des Thrombus überginge. Endothel haben wir häufiger in der Umgebung solcher Verdickungen gefunden.“

In anderen Fällen ist die Gefäßkrankung etwas ausgedehnter. Zwar fehlen auch hier nicht Herde von Rundzellen, aber es überwiegt doch eine mehr gleichmäßige Verdickung der Intima, die nur leichte Unebenheiten an der Oberfläche zeigt. Diese Verdickung hat ganz das Bild jener flachen, gallertigen Wucherungen, die ein gewisses Stadium der chronischen Endarteriitis charakterisieren. Es bestehen nämlich diese gallertigen Stellen der Venenintima aus einer fast homogenen, wenig fibrillären Grundsubstanz, die, in die Muscularis sich erstreckend, zu einer Lockerung dieser führt, so daß man deren Zellen neben einigen neu gebildeten Stern- und Spindelzellen ganz durcheinander geworfen findet“ (S. 131—32).

Entsprechend ihrer sonstigen Thromboselehre, die der späteren *Aschoffs*chen ja zum Ausgangspunkt diente, nehmen *Eberth* und *Schimmelbusch* eine kreislaufmechanische Wirkung dieser Wandveränderungen an; nach ihrer Vorstellung sind die kranken Wandstellen nicht „Haftflächen“, sondern wirken nur als „Unebenheiten“, die besonders dann die Thrombose veranlassen sollen, wenn „die ganze Stromenergie abgeschwächt“ sei. Einer solchen Deutung kann man schon deshalb nicht zustimmen, weil die Intimaerde so flach und unansehnlich sind, daß sie überhaupt erst bei schärfstem Zusehen oder mikroskopischer Untersuchung auffallen. Nach der hier begründeten Vorstellung ist es der Mangel eines intakten Endothels, welcher die Niederschlagsbildung ermöglicht, deren weiteres Wachstum dann unabhängig von Einflüssen der Venenwand erfolgt.

Der geschilderte Befund bedarf der Bestätigung an einem größeren Untersuchungsgut. Sollte sich hier das geschilderte Bild als Regel finden, so wäre die **Phlebosklerose** als bedeutsame Voraussetzung der Thrombusbildung anzusehen. In der zweiten Lebenshälfte sind phlebosklerotische Herde im Gebiet

der unteren Hohlvene und ihrer Zuflüsse ungemein häufig, wie ich mich selbst überzeugt habe. Vielleicht ergeben sich durch eine systematische Untersuchung ihres Vorkommens dann Aufschlüsse für manche Eigentümlichkeiten der Venenthrombose, die durch bisherige Befunde noch nicht genügend aufgeklärt sind. So könnte die Häufung der Thrombose in der zweiten Lebenshälfte von der entsprechenden Häufung der Phlebosklerose (*W. Schilling*) abhängen. Die häufige Lokalisation der Thromben in der unteren Körperhälfte, an Zusammenflüssen von Venen und hinter Venenklappen könnte von einer entsprechenden Anordnung der Skleroseherde herrühren; die Bevorzugung des unteren Hohlvenengebietes durch phlebosklerotische Herde ist jedenfalls schon durch die Untersuchungen *W. Schillings* dargetan. Das sind lohnende Fragestellungen für zukünftige anatomische Forschung.

In selteneren Fällen kann der lokalisierende Faktor der Pfropfbildung auch anderer Art sein, wie das Vorkommen der Thrombose „par effort“ zeigt. Diese eigentümliche Erkrankung, deren klinische Beschreibung und Schrifttum bei *Löhr* [2], *Cottalorda* und *Henningsen* zu finden sind, betrifft gewöhnlich die Vena axillaris oder subclavia. Sie wird durch eine Überanstrengung infolge ungewohnter Arbeit ausgelöst, ist daher rechts weit häufiger als links. Die Thrombose tritt dann meist infolge einer akuten Überdehnung der Venen ein; gelegentlich wird Derartiges auch an Beinvenen beobachtet. Es hat sich zeigen lassen, daß in der abnorm beanspruchten Vene Risse der Innenwand auftreten, an denen die Thrombose ihre „Haftfläche“ findet. Im Sinne der hier vorgetragenen Thromboselehre ist es nun höchst bemerkenswert, daß in einem beträchtlichen Teil der Fälle außer dem lokalen Ereignis auch noch eine *Thrombophilie* (Polyglobulie, Herzfehler usw.: *Löhr* [2], *Henningsen*) nachgewiesen ist. Vom Standpunkt des Gutachters aus wird man hier das akute, auslösende Ereignis, das „Trauma“ als die Ursache der Thrombose bezeichnen, so daß gewissermaßen umgekehrte Verhältnisse wie bei der gewöhnlichen Venenthrombose vorliegen, indem die veränderte Blutbeschaffenheit nun als Voraussetzung, der Wandschaden aber als „Ursache“ der Thrombose anzusehen und gutachtlich dementsprechend zu verfahren ist.

Von derartigen Ausnahmen abgesehen sind aber die bisherigen Befunde dahin auszulegen, daß die Venenwandschädigung, insbesondere die Phlebosklerose, keine *Ursache* der Thrombose ist, sondern diese vielmehr nur *ermöglicht*. Die Verhältnisse sind, soweit sich bis jetzt bereits ein Urteil fällen läßt, ganz ähnlich wie bei der arteriellen Thrombose; denn die Wandveränderung besteht im allgemeinen ganz unabhängig von den thromboseerzeugenden Fernwirkungen und zeitlich früher als diese; sie ist die Voraussetzung oder der lokalisierende Faktor der Pfropfbildung. Wie auch die Schädigung der Gefäßinnenhaut im einzelnen beschaffen sein mag, so ist durch die bisherigen Forschungsergebnisse doch soviel schon gesichert: *Falls an einer Gefäßinnenhaut eine geeignete Haftfläche vorhanden ist, führt eine thrombophile Blutbeschaffenheit dort zur Blutpfropfbildung; die Abscheidung der Plättchen ist dabei von einem Gerinnungsvorgang abhängig, der entweder durch Gewebszerfallsprodukte oder durch die Abgabe von Plättchenthrombokinase eingeleitet wird.*

# XV. Tularämie.

Von

*Hans Schulten-Köln.*

Mit 16 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	1160
Einleitung und Geschichte . . . . .	1168
Bakteriologie . . . . .	1170
Serologie . . . . .	1172
Haut-Test . . . . .	1172
Spontane und experimentelle Tiererkrankungen . . . . .	1174
Infektionsweg . . . . .	1176
Epidemiologie . . . . .	1179
Pathogenese . . . . .	1182
Einteilung und Verlaufsformen . . . . .	1183
Symptomatologie . . . . .	1188
Allgemeinerscheinungen . . . . .	1188
Haut . . . . .	1191
Augen . . . . .	1194
Mundhöhle . . . . .	1196
Lymphknoten. . . . .	1197
Atemwege . . . . .	1200
Kreislauforgane . . . . .	1203
Magendarmkanal . . . . .	1204
Milz . . . . .	1205
Leber . . . . .	1205
Nervensystem. . . . .	1206
Sonstige Organe . . . . .	1206
Kombinationen mit anderen Erkrankungen . . . . .	1207
Pathologische Anatomie . . . . .	1207
Verlauf und Prognose . . . . .	1210
Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	1212
Behandlung und Vorbeugung . . . . .	1215
Literatur-Nachtrag . . . . .	1216

## Literatur.

- Allan u. Smith*: Tularemia in an infant with extensive intestinal lesions. Arch. Path. **26**, 1025 (1938).
- Althoff u. Rating*: Über Lungenveränderungen beim Morbus *Bang*. Klin. Wschr. **1943**, 597.
- Amoss u. Sprunt*: Tularemia. Review of literature of cases contracted by ingestion of rabbit and the report of additional cases with necropsy. J. am. med. Ass. **106**, 1078 (1936).

- Anschütz*: Tularemia with extensive Pharyngitis. Amer. J. Dis. Childr. **62**, 150 (1941); ref. Zbl. Bakt. **141**, (Ref.) 281.
- Aoki, K., S. Kondo and Y. Tazawa*: Über eine neue Krankheit, welche vom Hasen auf Menschen übertragbar ist. I. Allgemeine Untersuchung. II. Weitere genauere Untersuchungen des filtrierbaren Virus, welches vom Hasen auf Menschen übertragbar ist. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. **105**, 252, 255 (1928), zit. *Lillie a. Francis*.
- Arar*: La tularémie en Turquie. Off. intern. Hyg. publ. **1937**, 1918 (ref. Zbl. Bakt. **128**).
- Archer, Blackford u. Wissler*: Pulmonary Manifestations in Human Tularemia. A roentgenologic study based on 34 unselected cases. J. am. med. Ass. **104**, 895 (1935).
- Armstrong, R. R., and Kavanaugh, C. N.*: Primary ophthalmic tularemia. South. M. J. **25**, 749 (1932), zit. *Lillie a. Francis*.
- Arzt*: Die Tularämie im Gebiet von Niederdonau im Herbst und Winter 1936/37 mit besonderer Berücksichtigung der Haut- und Drüsenveränderungen. Arch. Derm. **178**, 294 (1939).
- Assmann*: Feldbeobachtungen von Meningitis und Encephalitis. Dtsch. med. Wschr. **1943**, 679.
- Bardellie e Ravaglia*: Infezione nelli lepri di una riserra di cocchia riferibile ulla Tularemia. La clin. veterin. (ital.) **1931**, 833; zit. *David u. Eichhorn*.
- Bardon and Berdez*: Tularemia. Report of a fatal case, with post mortem Observations. J. amer. med. Ass. **90**, 1369 (1928).
- Bayer u. v. Herrenschanz*: Über die durch Bakterien aus der Gruppe des Bazillus pseudotuberculosis rodentium hervorgerufene Bindehautentzündung (Parinaudsche Conjunctivitis). Arch. Ophthalm. **98**, 342 (1919). (Lit.)
- Beck and Merkel*: Tularemia, Fatal case of typhoid form caused by ingestion of rabbit. South. med. J. **28**, 422 (1935); zit. *Amoss*.
- Beiglböck*: Tularämie. Wien. Arch. inn. Med. **31** (1934).
- Belote, G. H.*: Tularemia. Report of an unusual case. Arch. Dermat. a. Syph. **23**, 926 (1931); zit. *Lillie a. Francis*.
- Beresin*: Tularämie bei Arbeitern einer Konservenfabrik in der Stadt Kurgan (Uralgebiet). Kasensky med. J. **27**, 742 (1931).
- Bernstein, A.*: Tularemia. Report of three fatal cases, with autopsies. Arch. Int. Med. **56**, 1117 (1935); zit. *Lillie a. Francis*.
- Bican, Titia u. Kurtaran*: Über die Tularämie. Istanbul, Sirketi Mürettibiye Basimeri Nr. 73, ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **41**, 702.
- Bieling*: Tularämie, Verbreitung, Dauer der Erkrankung, serologische Diagnose. 1. Ostberat.-Tg. Berlin **1942**, 16.
- Bilal*: Essais de transmission de la tularémie aux tortues terrestres. Bull. Soc. Path. ex. Paris **32**, 141 (1939); ref. Arch. Sch. u. Tr. **43**, 571.
- La sensibilité a la tularémie de la grenouille (rana ridibunda). Bull. Soc. Path. ex. **32**, 869 (1939); ref. Zbl. Bakt. Ref. 138.
- Blackford*, Pulmonary lesions in human tularemia. Ann. Int. Med. **5**, 1421 (1932).
- Tularemia in differential diagnosis; a review of thirteen cases. Virginia M. Monthly **58**, 10 (1931); zit. *Lillie a. Francis*.
- Pulmonary manifestations in human tularemia. A clinical study based on thirty-five unselected cases. J. amer. med. Assoc. **104**, 891 (1935); zit. *Lillie a. Francis*.
- Blumberg, A., and R. L. Russel*: Intrathoracic changes in tularemia. South M. J. **27**, 578 (1934); zit. *Lillie a. Francis*.
- Bogendörfer, Saleck u. Kairies*: Über das Auftreten der Tularämie an der Ostfront. Dtsch. Mil.Arzt **1942**, 669.
- Tularämie, Diagnose, Agglutination, Epidemiologie und Serologie. I. Ostberat. Tg. Berlin **1942**, 113.
- Tularämie, Vortr. a. d. 52. Tg. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. Wien **1943**.
- Brandstetter*: Pathologisch anatomische und histologische Untersuchungen über Tularämie und Pseudotuberkulose (Rodentiose) beim Meerschweinchen. Wien. Tierärztl. Mschr. **1939**, 554.
- Brown, Brown a. El Passo*: A case of tularemia. J. am. med. Assoc. **85**, 2033 (1925).
- Brosius*: 2 Cases of tularemia. J. am. med. Assoc. **90**, 910 (1928).

- Brunschwig, A., and Janiowsky, F, M.:* A report of two cases of tularemia in Chicago, III. Illinois M. J. **56**, 195 (1929); zit. *Lillie a. Francis.*
- Eryn:* Ein Fall von Tularämia oculo-glandularius (*Parinaudsche* Conjunctivitis). Mbl. Augenhkd. **85**, 61 (1930).
- Bryand and Hirsch:* Tularemic leptomengitis. Arch. Path. (Am.) **12**, 917 (1931).
- Budding a. Omack:* Observations on the infection of chick embryos with bacterium tularense, brucella and pasteurilla pestis. J. exper. med. **74**, 213 (1941).
- Bstek:* Die Bubonenform der Tularämie. Zbl. Chir. **1940**, 1248.
- Callender:* Tularemia, Comparison of lesions in man and animals. Arch. Path. (Am.) **4**, 498 (1927).
- Camil u. Bilal:* Recherches experimentales sur l'etiologie de la tularemie en Turquie. Ann. de parasitol. **16**, 530 (1938).
- Cathomas:* Erythema nodosum und tuberkulöse Primoinfektion der Erwachsenen. Beitr. Tuberk. **99**, 174 (1943).
- Clark:* Atypical Conjunctivitis tularensis: With case report. Amer. J. Ophthalm. **1928**, 280.
- Crawford:* Tularemia from the ingestion of insufficiently cooked rabbit. J. amer. med. Assoc. **99**, 1497 (1932).
- Councilman, W. T., and R. P. Strong:* Plague-like infections in rodents. Trans. Ass'n Amer. Physicians **1921**; zit. *Lillie a. Francis.*
- Curtis:* Sulfanilamide in treatment of tularemia. J. amer. med. Assoc. **113**, 294 (1938).
- Chatenewer:* Über Tularämie. Der Herd im Jahre 1928 im Kreis Elatma im Rayon Rjasan an der Oka. Hygiene u. Epidemiol. (russ.) **1930**, 25; zit. *Zeiss.*
- Chevallier, P., and Bernard, J.:* Lésions expérimentales de la tularemie. Sang. **6**, 418 (1932); zit. *Lillie a. Francis.*
- Cheri:* Über Tularämie. Wien. med. Wschr. **1937**, 1015.
- David:* Tularämie. In: *Stang-Wirth:* Tierheilk. u. Tierz. **XI**, 703 (1937).
- Über den Verlauf der Tularämie in Österreich. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1937**, 477.
- Zum Auftreten der Tularämie in Österreich. Wien. tierärztl. Wschr. **1937**, 65.
- Zur Diagnose der Tularämie des Menschen und der Tiere. 17. Tag. f. Mikrobiol. Zbl. Bakt. **128**, 456 (1938) (Ref.)
- Zur Diagnose der Tularämie des Menschen und der Tiere. Zbl. Bakt. **140**, 109 (1937). (Orig.)
- u. *Eidherr:* Über Tularämie. Z. hyg. Zool. **1938**, 40.
- u. *Schiessl:* Über einen Fall von Tularämie beim Feldhasen in Mitteldeutschland. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1939**, 337.
- Davis u. Kohns:* Ixodes ricinus californicus, a possible vector of bacterium tularense. Publ. Health Rep. **1937**, 281; ref. Zbl. Bakt. **129**, Ref.
- Tularaemia. Susceptibility of the white-tailed prairie dog, *Cynomys leucurus* Merriam. Pub. Health Rep. **50**, 731 (1935); zit. *Lillie a. Francis.*
- *Philip a. Perker:* Bact. Tular. in Rocky Mountain wood tick. Amer. S. Hyg. **19**, 449 (1934); ref. Arch. Path. **19**, 251.
- Dieter, L. V., and B. Rhodes:* Tularemia in wild rats. J. Infect. Dis. **38**, 541 (1926); zit. *Lillie a. Francis.*
- Direk,* Tularämie am Van-See (Öst-Anatolien). Türk. Z. Hyg. exper. Biol. **2**, 195 (1940); ref. Zbl. Bakt. **138**, Ref.
- Doyle:* Über die Tularämie in Europa. Z. ärztl. Fortb. **1937**, 469.
- Downs, C. M.:* Immunologic studies on tularemia in rabbits. J. Infect. Dis. **51**, 315 (1932); zit. *Lillie a. Francis.*
- Drbohlav:* La tularemie an Tschechoslovaquie. L'office internat. d. Hyg. publ. **29**, Nr. 9, 1905 (1937).
- Presse méd. **1937**, 1086.
- Dvorak-Theobald, G.:* Oculoglandular tularemia. Amer. J. Ophth. **15**, 112 (1932); zit. *Lillie a. Francis.*
- Dwijkoff:* Zur pathologischen Anatomie der experimentellen Tularämie. Virchows Arch. **278**, 481 (1930); russ. Lit.
- Dwornitzak:* Chirurgische Komplikationen bei Tularämie. Dr.-Diss. Breslau 1943 (Ref. Prof. *Wildegans.*).

- Elson:** Treatment of Tularemia. New Orleans med. a surg. **1** 91, 296 (1938). (Ref. J. amer. med. Assoc. **112**, 274 (1939).
- Fetterman and Lerner:** A fatal case of tularemic pneumonia, with associated ileitis. J. Lab. and Clin. Med. **21**, 1157 (1936); zit. *Lillie a. Francis.*
- Fliri:** Parinaudsches Syndrom, hervorgerufen durch den Erreger der Laryngotracheitis infectiosa der Hühner. Klin. Mbl. Augenhk. **108**, 176 (1942).
- Foshay:** A culture medium for rapid growth of *Pasteurella tularensis*. Amer. J. clin. Path. **3**, Nr. 5 (1939); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **38**, 145.
- Aids in the diagnosis and treatment of tularemia. J. med. Clin. **15**, 186 (1935); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **40**, 310.
- , **L:** A new method for staining *Bacterium tularense* in tissue sections. J. Lab. a. Clin. Med. **17**, 193 (1931); zit. *Lillie a. Francis.*
- An antiserum for the treatment of tularemia. J. amer. Assoc. **101**, 1447 (1933).
- On the treatment of tularemia. Ohio State Med. J. **1935**; ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **40**, 310.
- u. **Mayer:** Viability of *Bacterium tularense* in human tissues. J. amer. Assoc. **1936**, 2141.
- Foulger, M., A. M. Glazer and Foshay, L.:** Tularemia. Report of a case, with postmortem observations and a note on the staining of *Bacterium tularense* in tissue section. J. amer. med. Assoc. **98**, 951 (1932); zit. *Lillie a. Francis.*
- Francis:** Microscopic Changes of Tularemia in the Tick *Dermacentor Andersoni* and in the Bedbug *Cimex lectularius*. Publ. Health Rep. **42**, 2763 (1927).
- Sources of infection and seasonal incidence of tularemia in man. Publ. Health Rep. **1937**, 103; ref. Zbl. Bakt. **129**, Ref.
- Symptoms, Diagnosis e. Pathology of Tularemia. J. amer. med. Assoc. **91**, 1155 (1928); amer. Lit.
- Tularemia. Am. J. nursing **34**, 1 (1934); zit. *Amoss.*
- Tularemia. J. amer. med. Assoc. **84**, Nr. 17 (1925).
- Tularämie. In: *Kolle, Kraus, Uhlenhuth*, Hdb. path. Mikroorganismen, III. Aufl. **6**, Is. 207 (1929); Lit.
- u. **Callender:** Tularemia; the microscopic changes of the lesions in man. Arch. Path. (am.) **3**, 577 (1927); amer. Lit.
- and **Moore:** Identity of Charas disease and tularemia. J. amer. med. Assoc. **86**, 1329 (1926).
- Frei:** Spezifische Hautreaktionen mit natürlichen Antigenen bei infektiösen Erkrankungen. Tularämie in Italien? Hautreaktion bei Tularämie? Klin. Wschr. **1931**, 1340.
- Frese, Lake u. Francis:** Four cases of Tularemia. (3 fatal) with Conjunctivitis. Pub. Health. Rep. **41**, 369 (1926).
- Fuchs:** Zur Klinik der Tularämie beim Menschen. Wien. klin. Wschr. **1940**, 120.
- Das Krankheitsbild der Tularämie, seine Erkrankung und Behandlung. Ther. Gegw. **1941**, 1.
- Fulmer u. Kilbury:** Tularemie peritonitis. J. amer. med. Assoc. **89**, 1661 (1927).
- Gaede u. Kairies:** Untersuchungen zur Epidemiologie und Diagnostik der Tularämie. Dtsch. Mil.-Arzt. **1943**, 30.
- Galli-Valerio:** Observations sur l'agent spécifique de la tularemie. Schw. med. Wschr. **1938**, 1206.
- Gausner u. Belitzer:** Grippeähnliche Erkrankungen der Wasserrattenjäger im Gouvernement Rjasan. Hyg. u. Epidem. (russ.) **1928**, 53; ref. *Zeiss.*
- Gifford:** Zur Frage der *Parinaudschen* Konjunktivitis. Mbl. Augenhk. **93**, 484 (1934).
- Golem:** Über Tularämie bei Kaltblütern. Türk. Z. Hyg. exp. Biol. **2**, 185 (1940); ref. Zbl. Bakt. **138**, Ref.
- Goodpasture and House:** The pathologic anatomy of tularemia in man. Amer. J. Path. **4**, 213 (1928).
- Gotschlich:** Neue Tularämieforschungen in der Türkei. Münch. med. Wschr. **1942**, 509; türk. Lit.
- Green, R. G. and J. E. Schillinger:** A natural infection of the sharp tailed grouse and the ruffed grouse by *Pasteurella tularenis*. Proc. Soc. exper. Biol. **30**, 284 (1932); zit. *Lillie a. Francis.*

- Green, R. G. and E. M. Wade: Ruffed grouse are susceptible to tularemia. Proc. Soc. exper. Biol. **25**, 515 (1928); zit. *Lillie a. Francis*.
- — and E. T. Dewey: Experimental tularemia in muskrats. Proc. Soc. exper. Biol. **26**, 426 (1929); zit. *Lillie a. Francis*.
- — A natural infection of quail by *B. tularense*. Proc. Soc. exper. Biol. **26**, 626 (1929); zit. *Lillie a. Francis*.
- — and W. Kelly: Experimental tularemia in ringnecked pheasant. Proc. Soc. exper. Biol. **26**, 260 (1928); zit. *Lillie a. Francis*.
- Griemer: Über Veränderungen der Atmungsorgane bei Bangscher Erkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **188**, 312 (1942).
- Gudger: Tularemic pneumonia. J. amer. med. Assoc. **101**, 1148 (1933).
- Gundry and Warner: Fatal tularemia. Ann. int. med. **7**, 837 (1934); zit. *Kimmelstiel*.
- — Fatal tularemia. Review of autopsied cases, with Report of a fatal Case. Ann. int. Med. **7**, 837 (1934).
- Haizlip u. O. Neil, A case of Meningitis due to bakt. tularense. J. amer. med. Assoc. **97**, 704 (1931).
- Hamburger: Über Tularämie (Bemerkungen von seiten des Okulisten). Wien. klin. Wschr. **1937**, 462.
- Hartmann: Tularemic Encephalitis. Amer. J. Path. **8**, 57 (1932); zit. *Pessin*.
- Hegler: Tularämie. In: *Bergmann-Staehelin*, Hdb. inn. Med. 3. Aufl. **1**, 1251 (1934).
- Hellwig: Tularemia. Beitr. path. Anat. **83**, 544 (1930).
- Henninger: Tularämie. Reichsgbl. **1932**, 689.
- Beobachtungen über Tularämie. Zbl. Bakt. **140** (1937), Orig. 105.
- Beobachtungen und Untersuchungen über Tularämie. (17. Tg. f. Mikrobiol.) Zbl. Bakt. **455** (1938); Ref.
- Der Stand der Tularämiefrage in Deutschland. Reichgbl. **13**, 116 (1938).
- Über die Tularämie. Reichsgbl. **2** (1940).
- Über die Tularämie. Z. ärztl. Fortb. **1941**, 261.
- Herrenschwand v.: *Parinaudsche Conjunctivitis-Tularemia oculoglandularis*. Abh. Augenhk. **19** (1935) Karger. Lit.
- Holler: Zur Symptomatologie und Diagnose der Tularämie. Dtsch. Militärarzt **1944**, 127.
- Hoov: Die *Parinaudsche* Konjunktivitis. Mbl. Augenhk. **44**, 289 (1906); Lit.
- Hüseyin: Die Tularämie in der Türkei. Z. Hyg. **119**, 425 (1936).
- Junius: Tularemie- Conjunctivitis *Parinaud*. Z. Augenhk. **78**, 142 (1932).
- Jusatz: Das Vordringen der Tularämie nach Mitteleuropa in der Gegenwart. Ursachen und epidemiologische Prognose. Z. Hyg. **122**, 352 (1940).
- Die epidemische Verbreitung der Tularämie beim Menschen in Europa. Med. Welt **1942**, 822.
- Die geographisch-medizinische Erforschung von Epidemien. Petermanns geograph. Mitt. **1940**, 201.
- Kamil u. Bilal: Recherches experimentales sur l'etiologie de la tularemie en Turquie. Ann. de Parasitol. **16**, 630 (1938).
- Kavanaugh: Tularemia. A consideration on 123 cases with observations of autopsy in one. Arch. int. Med. **55**, 61 (1935); zit. *Pessin*.
- Kerl: Über Tularämie beim Menschen in Österreich. Wien. klin. Wschr. **1937**, 733.
- Kimmelstiel u. Caldwell: Tularemic septicemia. Amer. J. Path. **15**, 127 (1939).
- Klien-Moncreiff, B., and G. B. Rhodes: Tularemia. Some pathologic and clinical manifestations, with a report of two cases. Arch. Ophth. **8**, 245 (1932); zit. *Lillie a. Francis*.
- Kling: Reapparition de la tularemie en Suede au cours de l'année 1934. Bull. mens. Office intern. d. hyg. publ. **27**, 2184 (1935); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **40**, 310.
- Die Tularämie in Niederösterreich. Mttl. d. Volksges.-Amtes (Österr.) **1938**, 43.
- Kolle u. Hetsch, Tularämie. In: Exp. Bakt. 9. Aufl. **1942**, 189.
- Köberle: Das histologische Bild einer Probeexcision eines Falles von Tularämie. Zbl. Path. **69**, 190 (1938).
- Kudo, M.: Studien über das Bacterium tularense. I. Über die Filtrierbarkeit des Bacterium tularense. Jap. J. exper. Med. **11**, 633 (1933); zit. *Lillie a. Francis*.
- Lacorte, A soro-aglutinação no diagnostico da tularemia. Acta med. Rio de Janeiro **4**, 45 (1939); ref. Zbl. Bakt. **137**, Ref.

- Landsiedl:** Ein Beitrag zur Epidemiologie und Symptomatologie der Tularämie. Dtsch. Militärarzt **1942**, 644.
- Lauche,** Pathologische Anatomie u. Histologie der Tularämie. 1. Ostberat. Tg. Berlin **1942**, 120.
- Lawless:** Tularemia. Arch. of Dermat. **44**, 147 (1941); ref. Zbl. Bakt. **141**, Ref. 281.
- Ledingham, J. C. G., and F. R. Fraser:** Tularemia in man from laboratory infection. Quart. J. Med. **17**, 365 (1924); zit. *Lillie a. Francis*.
- Some observations on tularaemia: Histology of the lesions in infected guinea pigs and mice. Jour. Path. a. Bact. **26**, 132 (1923); zit. *Lillie a. Francis*.
- Lewy, R. B.:** Pulmonary tularaemia. Report of case, with necropsy. Illinois M. J. **70**, 192 (1936); zit. *Lillie a. Francis*.
- Lillie a. Francis:** Bone marrow in Tularemia. Pub. Health. Rep. **48**, 1127 (1933); ref. Arch. Path. **17**, 251.
- The pathologie of tularemia. Bull. **167**, Nat. inst. Health, US. Tres. Dep., Publ. Health Sery. 1936; Lit.
- Lundmark:** Betrachtungen anlässlich der 2. Epidemie von Tularämie in Söderfors während des Herbstes 1938. Sr. Läkartidn. **1939**, 655 (schwed.); Ref. Arch. Schiffs- u. Trop.Kr. **45**. 157.
- Macek, Krirenka u. Potock:** Die Tularämie in der tschechoslovakischen Republik. Prag, tierärztl. Arch. **17**, 85 (1937); zit. *David u. Eidher*.
- D' Malley:** Tularemia Francis 1921 developing in a laboratory worker. J. amer. med. Assoc. **78**, 1018 (1922); zit. *Clark*.
- Marchesani:** Die ektogenen Erkrankungen des Auges. In: *Lubarsh-Ostertag*, Erg. allg. Path. **26**. Erg.-Bd. 305 (1938); Lit.
- Massee, J. C.:** Tularemia in Georgia. Report of a fatal case. J. M. A. Georgia **20**, 66 (1931); zit. *Lillie a. Francis*.
- McCoy, G. W.:** A plague-like disease of rodents. Pub. Health Bull **43**, Part. II, 53. Govt. Printing Office, Washington 1911; zit. *Lillie a. Francis*.
- Plague-like disease of rodents. Publ. Health Bull. Nr. 43, Avril 1911, Us Publ. Health Services; zit. *Francis*.
- and *Chapin:* Bacterium tularense, the cause of a plaguelike disease of rodents. Publ. Health Bull. Nr. 53, Jan. 1912 US. Publ. Health Service; zit. *Francis*.
- — Bacterium tularense, the cause of a plaguelike disease of rodents. Publ. Health Bull. No. 53, Part. V, p. 17, Govt. Print. Off., Washington 1912; zit. *Lillie a. Francis*.
- — Further observations on a plague-like disease of rodents, with preliminary note on the causative organism, Bacterium tularense. J. infect. Dis. **10**, 61 (1912); zit. *Clark*.
- McLaughlin, A. J., and W. M. Jones:** Tularaemia. Weekly Bull. St. Louis Med. Soc. **20** 9 (1926); zit. *Lillie a. Francis*.
- — Tularemia. Weekly Bull. of the St. Louis Med. Soc. **20** (20. 5. 26); zit. *Francis*.
- Meisner:** Die Parinaudsche Conjunctivitis und die Tuberkulose der Bindehaut. Z. Augenhk. **27**, 129 (1912).
- Miller, H. E., and L. R. Taussig:** Ulceroglandular tularaemia, primary on neck, possibly from deer fly bite. (Nevada.) Arch. Dermat. a. Syph. **19**, 378 (1929); zit. *Lillie a. Francis*.
- Miller, O. O.:** Tularemia; report of three cases. Kentucky M. J. **26**, 516 (1928); zit. *Lillie a. Francis*.
- Murphy, J. L.:** Tularemia in Michigan. J. Michigan M. Soc. **29**, 917 (1930); zit. *Lillie a. Francis*.
- Netherton:** Tularemia, with reference to its cutaneous manifestations. Arch. Derm. u. Syph. (amer.) **16**, 170 (1927); zit. *Simpson*.
- Neugebauer:** Ein Fall von echter Pseudotuberkulose des Menschen. Med. Klin. **1939**, 420; Lit.
- Nikanorow:** Tularämie in den Vereinigten Staaten von Nordamerika und tularämieartige Erkrankungen in den USSR. Wjestn. d. Mikr., Epiden u. Paras. **7**, 289 (1928); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **33**, 306.
- Nowikowa u. Lalasarow:** Die Rolle der Amphibien in der Epizootologie der Tularämie. Wjestnik mikrobiol., epidemiol. i. i parasitol. **19**, 271 (1940) (russ.); ref. Zbl. Bakt. **140**; Ref. 187.

- Ohara*: Über die Identität von „Yato-Byo“ (Oharas Disease) und „Tularämie“ sowie ihre Erreger. Zbl. Bakt. **117**, Orig. 440 (1930); jap. Lit.
- *Kobayashi* a. *Kudo*: Pleomorphism of Bact. tularensis. Tohoku S. exper. Med. **25** (1935); ref. Arch. Path. **21**, 396.
- Olín*: The occurrence and mode of transmission of tularemia in Sweden. Act. path. et. microbiol. scand. **19**, 220 (1942).
- Nouvelles recherches sur la tularémie en Suède. Bull. Office Intern. d'Hyg. Publ. **26**, 890 (1934); zit. *Lillie* a. *Francis*.
- Ootmar, G. A.*: A tularaemia case report. Canad. Publ. Health J. **22**, 207 (1931); zit. *Lillie* a. *Francis*.
- Palmer* u. *Hansmann*: Tularemia. Report of a fulminating case with necropsy J. amer. med. Assoc. **91**, 236 (1928).
- Parinaud*: Conjunctive infectieuse d'origine animal. Compte rend. d. J. Soc. d'Ophth. d. Paris 5. 2. 1889; zit. *Pascheff*.
- Parker, Hearle* u. *Bruce*: The occurrence of tularemia in British Columbia. Publ. Health Rep. **46**, 45 (1931); ref. Arch. Schiffs- Trop.-Kr. **36**, 46.
- and *J. Dade*: Tularemia in sheep in nature. Publ. Health Rep. **44**, 126 (1929); zit. *Lillie* a. *Francis*.
- Pascheff*: Differentialdiagnosis between conjunctivitis infection necroticans and conjunctivitis tularensis. Amer. J. Ophth. **1927**, 737.
- Differential Diagnosis between *Parinaud's* Conjunctivitis and conjunctivitis infectiosa necroticans. Brit. J. Ophth. **1924**, Jan.
- Sur une nouvelle maladie de la conjunctive-conjunctivitis infectiosa necroticans, Sofia 1915.
- Über eine besondere Form von Bindehautentzündung (Conjunctivitis necroticans infectiosa). Mbl. Augenhk. **57**, 517 (1916).
- Weitere Untersuchungen über meine besondere Bindehautentzündung. Mbl. Augenhk. **58**, 97 (1917).
- Pasternack*: Tularemic inguinal buboes following tick bites. Report of 2 cases. J. amer. med. Assoc. **112**, 1814 (1939).
- Peltier, Argie, Joncher* et *Durieux*: La tularemia existe-elle en Afrique occidentale? Bull. acad. Paris **III**, 121, 562 (1939); ref. Arch. Schiffs- u. Tr.Kr. **45**, 158.
- Permar* and *Maclachlan*: Tularemic pneumonia. Ann. intern. med. **5**, 687 (1932).
- u. *Weil*: The Histopathologie of the subcutaneous lesions in tularemia in man. Amer. J. Path. **2**, 263 (1926).
- Perry*, Tularemia among meadow mice in California. Publ. Health Rep. **43**, 260 (1928).
- Petri*: Rheumatoid mit verschiedenartigen Hauterscheinungen bei Tularämie an Hand von 2 Fällen. (Unveröffentlicht.)
- Erscheinungsbilder ambulant verlaufener Tularämien. (Unveröffentlicht.)
- Pessin*: Tularemic pneumonia, Pericarditis and ulcerative Stomatitis. Arch. int. Med. **57**, 1125 (1936).
- Pfunder*: Primary tularaemia of the eye. J. amer. med. Assoc. **85**, 1061 (1925).
- Philip* a. *Sellison*: The american dog tick, Dermacentor varibilis, as a host of Bact. Tular. Publ. Health Rep. **49**, 386 (1934); ref. Arch. Path. **19**, 258.
- Pillat* u. *David*: Über Tularämie beim Menschen in Österreich. Z. Augenhk. **91**, 1 (1937).
- Poppe*: Pseudotuberkulose. In: *Kolle, Kraus, Uhlenhut*, Hdb. path. Mikr. **1928** **IV**, 413.
- Über die Tularämie. Dtsch. med. Wschr. **1937**, 1008.
- Postma*: Mensenpest en tularemie. Tijdschr. Diergeneesk. **68**, 571 (1941); ref. Zbl. Bakt. Ref. **141**, 281.
- Pund* and *Hatscher*: Tularemic meningitis. Ann. intern. med. **10**, 1390 (1937).
- Putschar, Tornshill, Tuckwiller* u. *Fisher*: Besprechung von Tularämievorkommnissen. (Engl.) Bull. Charleston ven. Hosp. **II**, Nr. 2, 48; ref. Zbl. Path. **74**, 143 (1940).
- Rabin*: Pestähnliche Erkrankungen im *Barabinskischen* Kreis. Kasynsky med. J. **27**, 204 (1931); zit. *Zeiss*, Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr.
- Randerath*: Die mikroskopischen Befunde in den Lymphknoten bei der Tularämie mit besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Tuberkulose. Virchows Arch. **1943**.

- Randerath*: Zur pathologischen Anatomie und zur Frage der Einteilung der Erscheinungsformen der Tularämie des Menschen. Münch. med. Wschr. **1943**, 461.
- Regge*: Bericht über 27 Fälle von Tularämie. Klin. Wschr. **1944**, 255.
- Robert*: Tularämie. Dermatologica **80**, 98 (1939); ref. Zbl. Bakt. **137**, Ref.
- Rubakin*: Revue generale sur la Tularemie. Rapp. epid. mens. de la Sect. d'hyg. du Sekret. R. E. **134**, 15. I. 11930; zit. *Zeiss* (Lit.).
- Rudesill* (Indianapolis): Tularemia from the bite of a nursing Kitten. J. amer. med. Assoc. **108**, 2118 (1937).
- Ruge, Mühlens, zur Verth*: Tularämie. Inn. Krankheiten u. c. Hygiene d. warmen Länder. 5. Aufl., Thieme **1942**, 34.
- Sarchi*: Die Epizootie der Tularämie unter den Wasserratten und die Methodik ihrer Untersuchung. Zbl. Bakt. **117**, Orig. 367 (1930) (russ. Lit.).  
— Tularämie im Bezirk Obdorsk im Jahre 1928. Zbl. Bakt. **114**, Orig. 55 (1929).
- Sattler, R.*: Acute (Bacillus tularense) conjunctivitis. Arch. Ophth. **44**, 265 (1915); zit. *Lillie a. Francis*.
- Shelton*: Tularemia. J. amer. med. Assoc. **84**, 1019 (1925).
- Shelmire, B.*: Tularemia, resembling sporotrichosis. Arch. Dermat. a. Syph. **19**, 918 (1929); zit. *Lillie a. Francis*.
- Sieke*: Tularämie. Klin. Wschr. **1930**, 120.
- Simpson*: Tularemia. Study of rapidly fatal case (4 days, 7 hours). Arch. Path. (amer.) **6**, 553 (1928).
- Simpson*: Recent developments in tularemia (Francis-Disease). With a report of eleven additional cases. S. Labor a. clin. Med. **15**, 311 (1930).  
— Tularemia. History, Pathologie, Diagnosis and treatment. New York: Paul B. Hoeber Inc. 1929; zit. *Pessin*.
- Simpson W. M.*: Recent developments in tularemia. J. Lab. a. Clin. Med. **15**, 311 (1930); zit. *Lillie a. Francis*.
- Smiles, C. J.*: Tularaemia: report of a case from bite of a cat. Wisconsin M. J. **30**, 988 (1931); zit. *Lillie a. Francis*.
- Sonnenschein*: Tularämie. In: N. dtsh. Klin. **XI**, 367 (1939).
- Sugden, J. W.*: Tularemia, deer fly fever. Report of two cases, one with endocarditis, and necropsy findings. Northwest Med. **34**, 167 (1935); zit. *Lillie a. Francis*.
- Sylla*: Die Klinik der Tularämie. N. dtsh. Klin. **1943**.
- Schlosserer, v.*: Über Tularämie. Wien. klin. Wschr. **1937**, 1179.
- Schlotthauer, C. F., C. Olson a. L. Thompson*: Tularemia in a wild grey fox. Report of a case. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **9**, 12 (1934); zit. *Lillie a. Francis*.
- Schmidt*: Tularämie. Münch. tierärztl. Wschr. **1937**, 340.  
— Die Bedeutung der Tularämie in Europa heute. Tierärztl. Rdschr. **1951**, 489.  
— Die Tularämie an unserer Ostgrenze. Umschau **41** (1937).  
— Die Tularämie als Zoonose von praktischer Bedeutung. Med. Klin. **1942**, 708.  
— Die Tularämie in Europa. Münch. med. Wschr. **1940**, 1211.
- Scholtz*: Über eine der *Parinaudschen* Conjunctivitis ähnliche Bindehauterkrankung mit positivem bakteriologischem Befund. Arch. Augenhk. **53**, 40 (1905).
- Schoop*: Tularämie auch im Wartheland. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1942**, 81.
- Schuhow*: Über die epidemischen Erkrankungen im Zusammenhang mit den Wasserratten. Omski med. J. **1928**, 90; ref. *Zeiss*. (russ.)
- Schuller*: Zur Epidemiologie der Tularämie in Osteuropa (unveröff.).  
— u. *Erdmann*: Beobachtungen bei einer Tularämieepidemie. Z. Hyg. **124**, 624 (1943).
- Schulten u. Broglie*: Über das russische Kopfschmerzfeuer. Münch. med. Wschr. **1943**.  
— Zur Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Tuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1943**.  
— u. *Scheppach*: Das klinische Bild der Tularämie. Münch. med. Wschr. **1943**, 464.  
— Zur Differenzierung unklarer Fieberzustände im Felde. Med. Z. **1945**.
- Tenner*: Unveröffentlichter Bericht.
- Terry u. Reichle*: Ulzero-glanduläre Tularämie. Arch. Path. (amer.) **29**, 473; (1940) ref. Zbl. Path. **77**, 316 (1941).
- Thöta*: Tularemia in Norway. J. of Inf. Dis. **49**, 99 (1931); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **36**, 46 (1932).

- Usson*: Terms of survival of *B. tularensis* in dead bodies of rodents in different temperature conditions. Vestn. Mikrobiol. **16**, 308 (1939). (russ., ref. Jb. Vet. Med. **1940**.)
- Vail*: Bacillus tularensis Infection of the Eye. Ophth. Rec. **23**, 487 (1914).
- Verbruycke*: Tularaemie with Report of a fatal Case simulating cholangitis with post mortem Report. J. amer. med. Assoc. **82**, 1577 (1924).
- Verhoeff* (Boston): *Parinaudsche* Conjunctivitis und sein Erreger. Mbl. Augenhk. **51**, 417 (1913).
- Voronkova, M.*: Investigation of *Arvicola amphibius* for tularaemia in the rayon of Astrakhan. (russ. text, engl. summ.) Vestnik Mikrobiol. i Epidem. **8**, 433 (1929); zit. *Lillie a. Francis*.
- Wehle*: Tularämie. Berl. tierärztl. Wschr. **1933**, 511.
- Weltmann, Holler u. Paul*: Pseudotuberkulose der Nagetiere beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. **1934**, 1820.
- Wherry a. Lamb*: Discovery of *Bacterium tularensis* in Wild Rabbits and its Danger of its Transfer to Man. J. amer. med. Assoc. **63**, 2041 (1914).
- Wherry, W. B. and B. H. Lamb*: Infection of man with *Bacterium tularensis*. J. Infect. Dis. **15**, 331 (1914); zit. *Lillie a. Francis*.
- Wolferz*: Tularämieähnliche Erkrankungen an den Ufern der Oka. Wjestn. d. Mikr., Epidem. u. Paras. **7**, 299 (1928); ref. Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **39**, 306.
- Wohlfeil u. Becker*: Über Tularämie. Veröff. Volksgesundst. 5036, 280 (1938).
- Wolley*: The lesions caused by experimental infection with *bact. tularensis*. J. infect. dis. **17**, 510 (1915).
- Yamaguchi, M.*: Experimentelle Studien über die Hasenkrankheit (*Yatobyu*, Ohara). I. Mitt. Die pathologisch-anatomische Untersuchung. Tr. Jap. Path. Soc. **21**, 499 (1931); zit. *Lillie a. Francis*.
- Zeiss*: Die Pest in Rußland. I. Pestähnliche Lymphdrüsenentzündungen im Wolgadelta 1926 (Tularämie?). Münch. med. Wschr. **1929**, 1137.
- Die Pest in Rußland. II. Die pestähnlichen Seuchen an der Oka und im Ural 1928. Tularämie? Münch. med. Wschr. **1929**, 1342.
- Die pestähnlichen Lymphdrüsenenerkrankungen in Rußland 1876/79 und ihre Beziehungen zur Tularämie in der Sowjetunion 1921/28. Arch. Hyg. **105**, 210 (1931). (Russ. Lit.)
- Die Tularämie in Rußland. (Vorkommen und Forschungen von 1928—31.) Arch. Schiffs- u. Trop.-Kr. **36**, 345 (1932).
- Seuchen-Atlas. S. Perthes 1942.

### Einleitung und Geschichte.

Da durch den Krieg die Tularämie für Deutschland wieder aktuelles Interesse gewonnen hat und wohl auch noch für längere Zeit besitzen wird, da aber seit mehr als 10 Jahren keine Monographie in deutscher Sprache über die Krankheit erschienen ist, dürfte es berechtigt sein, einmal wieder einen zusammenfassenden Überblick über das in vieler Beziehung interessante Krankheitsbild zu geben. Die eigenen recht ausgedehnten Erfahrungen konnte ich als beratender Internist bei einer Armee sammeln, die längere Zeit in der Gegend von Orel in Mittelußland lag. Es wurde ferner versucht, die Literatur möglichst ausgiebig heranzuziehen; die benutzten Arbeiten sind in dem Schrifttumsverzeichnis aufgeführt. Es erschien allerdings unnötig und aus äußeren Gründen auch schwierig, das ganze alte Schrifttum anzugeben. Vor 1930 wurden deswegen nur besonders wichtige Arbeiten aufgenommen. Im übrigen sei auf die ausführlichen Literaturverzeichnisse einiger Arbeiten hingewiesen. Diese sind durch den Zusatz „Lit.“ gekennzeichnet. Für die Weltliteratur bis 1929 kommt in erster Linie die Monographie von *Francis* in Frage, für die späteren, namentlich pathologischen und experimentellen amerikanischen Arbeiten die Zusammenstellung von *Lillie* und *Francis*, für die älteren augenärztlichen Arbeiten der Aufsatz von *Hoor*, für die

neueren die Zusammenfassung von *Marchesani* sowie von *Herenschwand*, für die russische Literatur *Sarchi* sowie *Zeiss*, für die türkische *Gottschlich* und für die japanische *Ohara*. Es wurde versucht, das Schrifttum seit 1930 möglichst lückenlos zu bringen; wenn es nicht immer gelungen ist, so müssen die Zeitverhältnisse als Entschuldigung gelten, die die Beschaffung namentlich der ausländischen Arbeiten sehr erschwerte.

Die Tularämie gilt als eine verhältnismäßig neue Krankheit und in der Tat ist die sichere Erkenntnis über sie erst wenige Jahrzehnte alt. Sie ist auch noch keineswegs abgeschlossen. Manche pathogenetischen Fragen bedürfen noch der Klärung, auch die Epidemiologie kann noch Überraschungen bringen. Es ist durchaus möglich, daß man noch in Gegenden Tularämie entdeckt, die bisher als frei von der Seuche galten. Auch die Frage, seit wann Tularämie beim Menschen vorkommt, kann heute noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden. In den meisten Gegenden, in denen in den letzten Jahren die Krankheit festgestellt wurde, ließ sich retrospektiv vermuten, daß sie auch schon vorher dort vorhanden war. Manchmal konnten derartige Fälle, soweit sie nicht allzu sehr zurücklagen, auch noch serologisch sichergestellt werden. So konnten bei der Epidemie in Österreich im Jahre 36 nachträglich Erkrankungen bis mindestens 34 zurückverfolgt werden. Beim scheinbar erstmaligen Auftreten der Tularämie in der Türkei konnten *Bican* und *Gottschlich* feststellen, daß schon seit etwa 20 Jahren in den gleichen Gegenden Krankheitsfälle vorgekommen waren. Noch wesentlich größer war der Zeitraum in Rußland, wo nach Klarstellung der Natur der Epidemien der Jahre 21 bis 28 mit großer Wahrscheinlichkeit vermutet werden konnte, daß es sich schon bei früheren Seuchenausbrüchen vor allem bei denen in der Gegend von Astrachan in den Jahren 1876 bis 79 um Tularämie gehandelt hatte (*Zeiss*). Die Fälle waren damals meist für atypische, auffallend gutartig und subakut verlaufende Pest gehalten worden. Als *Ohara* 1925 in Japan die zunächst nach ihm benannte Krankheit beschrieb und später als Tularämie identifizierte, konnte er gleichzeitig nachweisen, daß es gleichartige Fälle in Japan seit mindestens 100 Jahren gibt. Ähnliche Erfahrungen wurden auch in Amerika und Norwegen gemacht. Als man die eigenartigen okuloglandulären Fälle als Tularämien erkannte, stellte man fest, daß ein derartiges Bild schon 1889 von *Parinaud* beschrieben worden war. Es ist ganz sicher, daß ein Teil der Fälle, die unter dem Namen dieses Autors mitgeteilt worden sind, in Wirklichkeit Tularämien waren. Es geht allerdings auch nicht an, beide Bilder völlig miteinander zu identifizieren, wie man es gelegentlich versucht hat.

*Parinaudsche* und *Oharasche* Krankheit sind nicht die einzigen Bezeichnungen, hinter denen sich längere Zeit die Tularämiefälle verbargen. Es seien nur die Namen Eichhörnchenpest-Konjunktivitis, Hirschfliegenkrankheit, Kaninchen- und Zeckenfieber aus Nordamerika, Wildkaninchenfieber aus Japan, Lemmingfieber aus Schweden und Hasenpest aus Österreich genannt. In Amerika findet man auch manchmal die Bezeichnung *Francissche* Krankheit, womit man die großen Verdienste dieses Autors um ihre Erforschung anerkennen wil.

Soweit ich es überblicken kann, reichen die einigermaßen sicheren Nachrichten über die Krankheit nicht über das vorige Jahrhundert hinaus. Bei der Schwierigkeit der Erkennung der meisten Tularämieformen schließt das aber nicht aus, daß die Krankheit auch schon vorher beim Menschen vorhanden gewesen ist.

Der Weg zur eindeutigen Abgrenzung der Krankheit wurde 1912 von *McCoy* und *Chapin* durch die Auffindung des Erregers zunächst allerdings nur bei Tieren freigemacht. Die beiden Autoren nannten den von ihnen zuerst bei einer pestartigen Erkrankung von Erdhörnchen nachgewiesenen Keim nach der Landschaft Tulare in Kalifornien *Bacterium tularense*. Die Landschaft verdankt wiederum ihren Namen dem Wort Tule = Seebirse. Es ist ein merkwürdiger Zufall, daß im Jahre 1941 die ersten Fälle in der deutschen Armee in der Gegend der russischen Stadt Tula entdeckt wurden, mit der die Krankheitsbezeichnung gar nichts zu tun hat.

Amerikanische Augenärzte (*Martin, Pearse, Vail, Sattler* und *Lamb*) haben dann zuerst das Auftreten von menschlichen Tularämieinfektionen entdeckt. *Vail* 1914 und etwas später *Wherry* und *Lamb* gelang zuerst der Nachweis der Bakterien beim Menschen. 1919 hat dann *Francis* in Nordamerika das Hirschfliegenfieber als Infektion mit dem *Bacterium tularense* identifiziert und dann in einer Reihe von grundlegenden Arbeiten unsere Kenntnisse von der Bakteriologie und Klinik der Krankheit wesentlich erweitert.

In den Jahren zwischen den beiden Weltkriegen kamen dann aus einer ganzen Reihe von europäischen und außereuropäischen Ländern Berichte über mehr oder minder ausgedehntes Vorkommen von Tularämie. Genannt seien vor allem Rußland, Japan, die Türkei, Kanada, Mexiko, Britisch-Kolumbien, französisch Westafrika, Schweden und Norwegen. Für Deutschland hat besonderes Interesse eine kleine Epidemie, die in den Jahren 36 und 37 und dann wieder 39 auf dem Marchfelde im ehemaligen Österreich und dem damals tschechoslowakischen Mähren auftrat. Noch wichtiger war dann die Berührung der deutschen Armeen an der mittleren und südlichen Ostfront mit der Tularämie.

### Bakteriologie.

Der Erreger der Tularämie hat zwei Eigenschaften, die seinen Nachweis und seine Erforschung besonders schwierig machen, seine Kleinheit und Vielgestaltigkeit auf der einen und seine schwere Züchtbarkeit auf der anderen Seite.

Der Keim nimmt bald mehr Stäbchen-, bald mehr Kokkenform an. In älteren Kulturen findet man fast ausschließlich Kokken. In flüssigen Nährböden erscheint er manchmal als bipolares oder gestreiftes Stäbchen. Seine Größe beträgt etwa 0,2 : 0,7 Mikron. Das *Bacterium tularense* geht gelegentlich durch Berkefeldfilter hindurch; sind die Filtrate aber steril, so sind sie für Tiere nicht toxisch. Ein sogenanntes Ektotoxin scheint also nicht gebildet zu werden. Das Bakterium ist unbeweglich, nicht sporenbildend und gram-negativ. Bei der Färbung nach *Ziehl* ist es nicht säurefest. Es läßt sich am besten mit Anilin-Gentianaviolett und in Schnitten nach *Giemsa* darstellen. Der direkte mikroskopische Nachweis in Se- und Exkreten sowie in histologischen Präparaten gelingt beim Menschen niemals, so daß hier diese Methode diagnostisch keine Rolle spielt. In tierischen Organen findet man die Keime manchmal ziemlich reichlich.

Es ist auch nur ausnahmsweise möglich, das Bakterium unmittelbar aus dem menschlichen Körper zu züchten. Man ist vielmehr gezwungen, vor der Kultur eine Tierpassage, am besten mit Meerschweinchen einzuschleiben. Diese Tatsache weist darauf hin, daß es sich um einen Tierkeim handelt, der nur ausnahmsweise

einmal auf den Menschen übergeht. Der Mensch erkrankt auch so gut wie niemals in der schweren, rasch tödlichen Form, die bei Nagetieren die Regel darstellt.

Es ist für den Keim charakteristisch und bis zu einem gewissen Grade differentialdiagnostisch verwertbar, daß er auf den üblichen Laboratoriumsnährböden nicht zum Wachstum zu bringen ist. Es scheint dazu vor allem ein Zusatz von Cystin nötig zu sein. *McCoy* und *Chapin* erreichten das durch Züchtung auf Eiernährböden; 60 Teile Eigelb wurden mit 40 Teilen physiolog'scher Kochsalzlösung bei 72° zum Erstarren gebracht. Bei dieser Art der Züchtung bleiben die Keime besonders lange virulent. Im übrigen geht das Wachstum auch hier nur sehr langsam vor sich, erst nach etwa 4—7 Tagen Bebrütung bei 37° und aeroben Verhältnissen sind kleine helle klebrige etwas warzenartige Kolonien zu sehen. Subkulturen wachsen etwas schneller, so daß meist schon nach 48 Stunden Kolonien sichtbar werden, aber auch jetzt gelingt die Kultur fast nie auf gewöhnlichem Agar, Gelatine, Bouillon usw.

*Francis* hat ein anderes zweckmäßiges Nährbodenrezept angegeben. 1% Pepton, 1½% Agar, 0,5% Kochsalz, 0,1% Cystin und 1% Glucose werden auf ein  $p_H$  von 7,3 gebracht und sterilisiert. Zum Schluß werden 5—10% defibriniertes Kaninchenblut zugesetzt. *Foshay* hat eine Modifikation dieses Nährbodens vorgeschlagen, bei dem Kalbshirnaragar mit Cystin, Dextrose und Ascites versetzt werden. Darauf wachsen die Keime ziemlich rasch, sterben allerdings auch meist schnell wieder ab.

Das Bakterium vergärt Glucose, Lävulose, Mannose und Glycerin mit Säure-, aber ohne Gasbildung (*Francis*). Es ist gegen chemische und physikalische Einflüsse nicht sehr resistent. Bei Zimmertemperatur stirbt es in Leichen oder Leichenteilen in etwa 14 Tagen ab, während es bei 0° mehrere Monate am Leben bleiben kann. Bei stärkerer Kälte wird es allerdings abgetötet, läßt sich freilich durch Glycerinzusatz auch bei -14° am Leben halten. Hitze von 58° tötet es in etwa 10 Minuten.

Noch nicht ganz klar ist die systematische Stellung, die man dem *Bacterium tularense* anweisen soll. Meist rechnet man es zur sog. Pasteurella-Gruppe, in die außerdem die Erreger der Pest, der Pseudotuberkulose der Nagetiere und der hämorrhagischen Septikämie gehören. Zweifellos besteht eine gewisse morphologische Ähnlichkeit sowie eine übereinstimmende Affinität zu Nagerinfektionen, bei denen auch ein ähnliches pathologisch-anatomisches Bild erzeugt wird. *McCoy* sprach deswegen auch von einer pestartigen Erkrankung der Erdhörnchen. Auch die menschliche Erkrankung bietet gewisse Parallelen zur Pest, z. B. die starke Neigung zu Drüsen- und Lungenerkrankungen. Es dürften auch wohl schon Verwechslungen vorgekommen sein (S. 1169). Bakteriologisch finden offenbar am ehesten Fehldiagnosen zum Pseudotuberkulosebakterium hin statt. Dieser Keim wächst aber leicht auf den gewöhnlichen Nährböden. Die Infektion des Menschen mit dem *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* ist offenbar so selten, daß man sie differentialdiagnostisch nicht in Betracht zu ziehen braucht. Serologisch und immunologisch finden sich keine Überschneidungen zwischen der Tularämie und der übrigen Pasteurella-Gruppe.

Wohl aber lassen sich Antikörper gegen die Erreger der Bruzella-Gruppe, also gegen die Bang- und Maltafieber-Bakterien, nicht selten bei Tularämiekranken nachweisen. Das klinische Bild beider Krankheiten beim Menschen ist aber

meist doch recht verschieden, wenn auch einmal bei Tularämie ein etwas undulierender Fiebertyp vorkommt und bei der Bangerkrankung die Lunge gelegentlich in ähnlicher Weise erkrankt wie bei der Tularämie (*Griemer, Althoff und Rating*). Soweit die spärlichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen bei der *Bangschen* Erkrankung ein Urteil erlauben, scheint auch histologisch eine gewisse Ähnlichkeit zu bestehen.

Die Zahl der Tierarten, die sich experimentell mit Tularämie infizieren lassen, ist außerordentlich groß. Sie sollen später im Zusammenhang mit den Spontanerkrankungen der Tiere besprochen werden.

### Serologie.

Im menschlichen Serum treten bei Tularämieerkrankungen mit großer Regelmäßigkeit Agglutinine auf. Es vergehen aber 10—14 Tage, gelegentlich wohl auch noch wesentlich länger, bis sie nachweisbar werden. Serologisch dauernd negative Fälle scheinen sehr selten zu sein, kommen aber doch wohl vor. Im allgemeinen gilt ein Titer von 1 : 50 als beweisend, wohl auch 1 : 20, vor allem, wenn sicher eine Bang- oder Melitensisinfektion ausgeschlossen werden kann. Diese beiden Krankheiten sind die beiden einzigen, mit denen häufiger serologische Überschneidungen beobachtet werden. Im Zweifelsfall läßt sich die Art der Infektion im Absättigungsversuch nachweisen. Beim Vorliegen von Tularämie verschwinden nach Absättigung mit Tularämieantigenen auch die Bangagglutinine, während nach Absättigung mit Bang der Tularämietiter unverändert bleibt. Meist, aber nicht immer, ist dieser auch wesentlich höher als der gegen Bangbakterien.

Im übrigen ist die Reaktion offenbar absolut spezifisch. Auffallend oft fanden andere Autoren wie wir selbst bei Fleckfieberkranken eine positive Tularämie-reaktion ohne anamnestic nachweisbare Doppelinfektion. *Gaede* und *Kairies* sahen das sogar in 25% ihrer Fälle. Da aber solche Reaktionen nur in Tularämie-gegenden beobachtet werden, und man weiß, wie häufig latente Infektionen mit diesem Erreger vorkommen, kann diese Beobachtung die Annahme der Spezifität der Agglutination nicht erschüttern. Andererseits beobachtete *Sylla* eine Steigerung der Typhus- und Proteus-X-19-Agglutination bei Tularämie.

Die Titerhöhe ist meist nicht sehr groß, sie beträgt im allgemeinen 1 : 800 bis 1 : 1600, selten darüber. Die Agglutinine bleiben nach einem gewissen Titerabfall offenbar oft Jahre lang erhalten, es liegen positive Befunde nach mehr als 18 Jahren vor.

Ähnlich wie die Weil-Felix-Reaktion (*Kudicke* und *Steuer*) läßt sich auch die Tularämieagglutination orientierend mit Trockenblut auf einem Objektträger anstellen (*Henninger*). Die Methode hat in Rußland im Winter den großen Vorteil, daß man nicht durch die Kältehämolysen beim Versand der Blutproben gestört wird.

Mit Tularämiebakterien und Patientenserum läßt sich auch eine Komplementbindung anstellen. Sie hat sich aber nicht eingeführt, da die Agglutination allen praktischen Bedürfnissen genügt. Durch Vorbehandlung von Kaninchen mit wenig virulenten Stämmen läßt sich ein agglutinierendes Serum gewinnen (*Francis*).

### Haut-Test.

Eine ausgezeichnete diagnostische Ergänzung der Serumuntersuchung ist die Hautreaktion. Sie hat vor dieser den Vorteil, unabhängig von jedem Laboratorium auch unter primitiven Verhältnissen ausgeführt werden zu können. Man injiziert dabei 0,1 ccm einer Aufschwemmung abgetöteter Tularämiebakterien sorgfältig intrakutan. Das Diagnostikum enthält gewöhnlich etwa 100 Millionen Keime in 1 ccm und ist unter den Namen Tularin oder Tularämin im Handel zu haben.

Im positiven Falle entwickelt sich, meist nach etwa 3—6—8 Stunden beginnend, eine ziemlich scharf umschriebene Rötung und Schwellung, die sich im Laufe von 48 Stunden auf einen Durchmesser von mehreren Zentimetern ausdehnen kann. In einem kleinen Teil der Fälle kommt es zur Bildung einer kleinen Blase und anschließenden Nekrose. Dabei entsteht ein Bild, wie man es gelegentlich auch als spontaner Hautausschlag bei der Krankheit beobachten kann. In einem Fall beobachtete ich sogar einmal eine Nekrose von etwa Markstückgröße, die lange Zeit zur Ausheilung brauchte. In manchen Fällen kommt es zu einer gewissen Lymphangitis und Lymphadenitis in der Umgebung, in anderen besteht am Tage nach der Einspritzung eine Allgemeinreaktion mit Fieber und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Schließlich kann auch eine Herdreaktion auftreten, die sich z. B. darin äußern kann, daß von Tularämie befallene Drüsen stärker anschwellen, der Hustenreiz zunimmt und andere Lokalerscheinungen verstärkt werden. Da alle diese Erscheinungen ziemlich unangenehm sein können, ist es besser, an späteren Krankheitstagen mit verdünntem Diagnostikum zu arbeiten. Dann ganz auf dieses diagnostisch so wichtige Mittel zu verzichten, wie manche Autoren es raten, möchte ich doch nicht.

Meist bildet sich die Reaktion schon am 3. Tage wieder zurück, sie ist aber in geringem Grade oft noch 10 Tage und länger nachweisbar. Allerdings kann man das Infiltrat dann besser fühlen als sehen. In seltenen Fällen fällt die Hautreaktion zunächst scheinbar negativ aus, erst nach 5—6 Tagen tritt noch überraschend an der Injektionsstelle eine Rötung und Schwellung auf. Manchmal sieht man schon kurz nach der Injektion ein starkes ausgedehntes Ödem ohne Rötung auftreten und spätestens am nächsten Tage wieder verschwinden. Ich bin nicht sicher, ob es sich hierbei um eine spezifische Reaktion handelt.

*Sylla* beobachtete, daß die Hautreaktion in der Nähe des Primäraffektes stärker ausfiel als entfernt davon.

Im allgemeinen wird angegeben, daß die Reaktion etwa 5 Tage nach Beginn der Erkrankung positiv wird. Nach unseren Erfahrungen kann es auch wesentlich länger dauern. Ganz negative Fälle scheinen aber sehr selten zu sein.

Die Reaktion ist offenbar streng spezifisch, sie läuft auch mit der Agglutination gut parallel, wenn man davon absieht, daß diese etwas später auftritt. Wie *Gaede* und *Kairies* zeigen konnten, besteht sogar eine weitgehende quantitative Übereinstimmung derart, daß bei hohen Agglutinationstitern auch meist starke Hautreaktionen mit Blasenbildung und Nekrose auftreten.

*Holler* beobachtete, daß Tularämiekranken auch auf intrakutane Injektionen von Milch, Typhus-Vakzine und Tuberkulin auffallend stark reagierten; vielleicht besteht bei ihnen eine gewisse allgemeine Hautsensibilisierung.

Auch die Hautreaktion überdauert die Krankheit lange Zeit. Positive Haut- und Serumreaktionen beweisen daher noch nicht, daß der betreffende Mensch zurzeit an Tularämie leidet. Sie zeigen aber an, daß er einmal mit Tularämie infiziert worden oder wenigstens in Berührung gekommen ist. Infolgedessen findet man bei Menschengruppen, die nie in Tularämiegegenden waren, auch nach unseren Erfahrungen keine positiven Reaktionen.

### Spontane und experimentelle Tiererkrankungen.

Tularämieerkrankungen sind bei sehr vielen und verschiedenen Tierarten bekannt geworden, diese alle lassen sich auch künstlich infizieren und darüber hinaus auch noch solche, bei denen Spontaninfektionen nicht vorkommen. Der Tierversuch spielt auch diagnostisch zur Erkennung der Krankheit bzw. zur Identifizierung der Keime eine gewisse Rolle. Die bei den infizierten Tieren auftretenden Krankheitsbilder bzw. die pathologisch anatomischen Befunde sind zum Teil ziemlich charakteristisch, wenn auch Verwechslungen mit Pest und Pseudotuberkulose auf der einen, mit echter Tuberkulose auf der anderen Seite offenbar vorkommen. Die tierischen Erkrankungen verlaufen zum Teil wesentlich schwerer und akuter als die menschlichen, so sterben die infizierten Nager meist in wenigen Tagen.

Eigenartigerweise werden in einer Gegend meist bestimmte Tierarten bevorzugt befallen und spielen hier natürlich auch die Hauptrolle bei der Übertragung. So wurden auf dem Marchfeld fast nur Infektionen durch Hasen, in Schweden durch Lemminge, am Ural durch Wasserratten und in Mittelrußland durch Feldmäuse beobachtet. Man kennt auch Erkrankungen bei Tieren, die nach ihren Lebensgewohnheiten oder aus anderen Gründen für menschliche Infektionen nicht oder wenigstens nur ausnahmsweise in Frage kommen. Das gilt z. B. für die amerikanischen Erdhörnchen, bei denen *McCoy* und *Chapin* erstmalig das Bacterium *tularensis* nachwies.

Bei folgenden Nagetierarten wurden bisher Infektionen beobachtet: Hasen, Wildkaninchen, Stallkaninchen, Schneeschuhkaninchen, Baumwollschwanzkaninchen, Eselhasen, Eichhörnchen, Erdhörnchen, Feldmäuse, Hausmäuse, Brandmäuse, Wasserratten, Lemminge, Ziesel und Hamster. Ferner sind einzelne Fälle bei Hunden, Katzen, Schafen, Rindern, Pferden, Füchsen und Silberfüchsen gefunden worden. Die Anfälligkeit dieser Tierarten scheint aber nicht entfernt so groß zu sein wie die der Nagetiere, es treten offenbar meist nur einzelne Fälle auf, nie eigentliche Seuchen. Dasselbe gilt für Vögel, bei denen gelegentlich Tularämie nachgewiesen wurde. Es handelt sich vor allem um Auer-, Reb- und Birkhühner sowie um Wachteln. Türkische und russische Autoren haben nachgewiesen, daß sich auch Kaltblüter, vor allem Frösche und Landschildkröten infizieren lassen, ob auch Spontaninfektionen bei diesen vorkommen, scheint aber noch zweifelhaft. Von den eigentlichen Wirtstieren gehen die Tularämiebakterien häufig auf tierische Schmarotzer über und können von diesen wieder an andere Tiere oder auf Menschen übertragen werden. Dieser Infektionsweg scheint vor allem in Nordamerika bei den menschlichen Infektionen oft vorzukommen, in Rußland und Österreich dagegen spielt er offenbar keine wesentliche Rolle. Es handelt sich dabei vor allem um Hirsch- und Pferdefliegen, um Mäuse-

und Kaninchenläuse, ferner um einige Zeckenarten. Vielleicht kommen außerdem noch Milben, Stechmücken, Flöhe und Wanzen in Frage. Man hat festgestellt, daß die Erreger bis zu einem Jahr in Zecken und Wanzen am Leben bleiben und auch auf die Eier übergehen können. Vielleicht kommen die Infektionen dadurch zustande, daß die Faeces der Schmarotzer die Bißwunden infizieren (*Francis*). *Kamil* und *Bilal* stellten allerdings fest, daß sich experimentell durch Wanzen nur sehr schwer Infektionen erzielen lassen.

Noch größer ist die Zahl der Tierarten, die sich künstlich mit Tularämie-bakterien infizieren lassen. Auch hier stehen die Nager in erster Linie. Das empfindlichste Tier, das auch meist für Tierversuche benutzt wird, ist das Meer-schweinchen. Die Infektion kann subcutan, intramuskulär, intravenös, peroral, intraperitoneal, konjunktival und schließlich auch percutan durch Aufbringen des infizierten Materials auf die rasierte Bauchhaut erfolgen. Es scheint zum Eindringen der Infektion keiner Verletzung der Haut oder Schleimhäute zu bedürfen; im gleichen Sinne sprechen auch Beobachtungen beim Menschen. Wenige Tage nach Infektion mit vollvirulentem Material sterben die Tiere. Die pathologisch anatomischen Befunde sind wiederholt genau beschrieben, es seien nur die Arbeiten von *Councilman* und *Strong*, von *Dieter* und *Rhodes*, von *Dwijhoff*, von *Sarchi*, von *Wherry* und *Lamb*, von *Yamaguchi* und vor allem die große Zusammenfassung von *Lillie* und *Francis* erwähnt. Danach findet man regelmäßig herdförmige Nekrosen in Leber, Milz, Knochenmark und regionären Lymphknoten, seltener in anderen Lymphknoten und in der Lunge. In den Herden lassen sich die Bakterien manchmal leicht und in großer Zahl, manchmal nicht nachweisen. Leukocytäre Infiltrate spielen im histologischen Bild bei dieser Tierart offenbar eine größere Rolle als sonst (*Lillie* und *Francis*). Infektionen mit weniger virulentem Material ergeben mehr subakut verlaufende Krankheitsbilder und die Herde zeigen einen mehr granulomatösen Charakter. Die einzelnen Granulome können im Aufbau größte Ähnlichkeit mit Tuberkulose aufweisen. Die akuten Bilder erinnern an die Veränderungen bei Pest.

Auch zahme Kaninchen sind recht empfänglich und sterben meist an der Infektion. Bei akutem Verlauf sieht man fibrinös-käsige Nekrosen vor allem in Leber, Milz, Lunge und Knochenmark. Die regionären Lymphknoten sind nur bei der Hälfte der Fälle beteiligt. Leber und Milz sind meist auch deutlich geschwollen. Kommt es bei entsprechend milderer Infektion zu subakuteren Verlaufsformen, so sind die Herde größer und spärlicher, an Stelle der Nekrosen treten Granulome. Aber stets sieht man auch bei diesen Fällen ganz frische Nekrosen. *Lillie* und *Francis* führen das darauf zurück, daß es aus den älteren Herden zu frischen Aussaaten kommt. Die Granulome finden sich jetzt auch in den regionären und inneren Lymphknoten sowie in der Lunge. Hier sieht man Bilder, die völlig denen einer käsigen Pneumonie entsprechen. Oft kommt es auch zu einer Polyserositis.

Bei allen Tieren trifft man immer wieder auf die akuten herdförmigen Nekrosen und in älteren Fällen auf die Granulombildung. *Dwijhoff* unterscheidet noch ein erstes Stadium mit Blutüberfüllung, Stase und Blutung. Der gleiche Autor erinnert an die Ähnlichkeit der späteren Veränderungen mit Tuberkulose-Rotz und hämorrhagischer Septikämie. Bei der Pseudotuberkulose der Nage-tiere findet man sehr ähnliche Bilder, nur ist die Leber meist stärker beteiligt

(David). Eichhörnchen zeigten in Versuchen von *Lillie* und *Francis* ähnliche Veränderungen wie die zahmen Kaninchen.

Besonders akut verläuft nach diesen Autoren die Krankheit bei Baumwollschwanzkaninchen. Hier finden sich in den Organen nur Nekrosen ohne Zellreaktionen. In den Gefäßendothelien, den Lungenalveolarzellen und den Leberzellen sieht man massenhaft Bakterien. In den Capillaren finden sich infizierte Gefäßthromben. Auch graue und weiße Mäuse sterben rasch; sie zeigen meist keine makroskopischen Veränderungen. Es finden sich Thrombonekrosen in Milz und Leber, Bakterien in Leber- und Milzzellen sowie im Retikuloendothel. Weniger empfänglich sind weiße Ratten, die manchmal die Infektion überstehen. Es finden sich dabei Kapillarneurosen und spärliche Lungenveränderungen. Schafe erkranken offenbar durch Tularämiebakterien nicht schwer, die Keime lassen sich aber längere Zeit verhältnismäßig leicht in Blut und Organen nachweisen. Die pathologisch anatomischen Veränderungen sind nicht sehr eindrucksvoll.

Weiter wird über Tierversuche mit folgenden Tieren berichtet: Opossum, Springmaus, Ziesel, Murmeltier, Igel, Affe, Fuchs, Hammel, Hund, Katze, Esel, Büffel, Taube, Huhn, Perlhuhn, Ente, Wachtel, Fasan, Gans, Habicht; Ziegen sollen eine sehr geringe Empfänglichkeit zeigen. Allgemein kann man sagen, daß Fleischfresser ziemlich resistent sind und daß die Erkrankung bei ihnen ähnlich wie beim Mensch mehr subakut und mit Granulombildung verläuft.

Interessant sind die Versuche türkischer Autoren mit Kaltblütern. *Bilal* konnte Frösche und Landschildkröten infizieren, wobei die Tiere starben. Sie versuchen das Wasser und können daher für eine Weiterverbreitung in Frage, falls es bei ihnen Spontaninfektionen geben sollte, was noch nicht sichergestellt ist.

Das Ausgangsmaterial für Tierversuche soll später besprochen werden. Hier sei nur erwähnt, daß sich die Erreger gelegentlich anfangs im Blut, häufiger im Eiter erkrankter Stellen, oft im Sternalmark (*David*) und manchmal im Liquor nachweisen lassen. Bei Kaninchen und Mäusen wurden sie auch im Urin gefunden (*Francis*).

### Infektionsweg.

Wie die Krankheit sich unter den Tieren weiterverbreitert, wissen wir im einzelnen noch nicht. Bei der außerordentlich großen Infektiosität ist aber dazu vielfach Gelegenheit geboten. Wahrscheinlich erfolgt die Übertragung in erster Linie durch b utschende Insekten, daneben spielt wohl das Beißen oder gegenseitige Auffressen eine gewisse Rolle.

Auch die Art, wie die Krankheit auf den *Menschen* überspringt, ist keineswegs in allen Fällen klar; dabei ist der Übergang vom Tier zum Menschen offenbar sehr leicht, wie die vielen Ansteckungen beim experimentellen Arbeiten an infizierten Tieren beweisen. Eine Weiterverbreitung von Mensch zu Mensch scheint aber dann, wenn überhaupt, nur äußerst selten vorzukommen, wahrscheinlich werden die Keime im menschlichen Organismus so erheblich verändert, daß sie für weitere Menschen zunächst nicht mehr ansteckend sind. Sie können ja auch nur durch neue Tierpassagen zum Wachstum auf künstlichen Nährböden gebracht werden. Über einen Einzelfall, in dem die Übertragung von Mensch zu Mensch wahrscheinlich ist, berichtet *Holler*: Ein Soldat wurde

mit einer frischen okulo-glandulären Tularämie ins Lazarett eingeliefert. Sein Bett Nachbar, der dort schon länger wegen einer anderen Krankheit lag, benutzte das gleiche Taschentuch und erkrankte 3 Tage später an denselben Erscheinungen. Derartige Fälle stellen aber offenbar größte Seltenheiten dar.

Die Leichtigkeit der Ansteckung von Menschen zeigt sich, wie gesagt, vor allem bei den mit Recht gefürchteten Laboratoriumsinfektionen. Nur größte Vorsicht, z. B. Benutzung von Gummihandschuhen und Gesichtsmasken, kann einigermaßen vor Ansteckung schützen. Trotzdem kommt es immer wieder dazu, weswegen auch das Arbeiten mit Tularämiebakterien ähnlich wie mit den Erregern der Pest, Cholera und Papageienkrankheit verboten bzw. von einer besonderen Erlaubnis abhängig gemacht worden ist (Ministerialerlaß vom 13. 7. 1932). Auch im Laboratorium ist der Weg der Infektion nicht immer klar ersichtlich, gewöhnlich scheint sie durch Inhalation oder durch Verschlucken zustande zu kommen. In einem Teil der Fälle ist anscheinend zwischen das erkrankte Tier und den Menschen ein tierischer Schmarotzer eingeschaltet. Auch in dieser Beziehung kommen, wie auch sonst bei dieser eigenartigen Krankheit, erhebliche regionale Unterschiede vor. Während namentlich in Amerika, wie schon die Namen Hirschfliegen- und Zeckenfieber besagen, derartige Parasiten eine große Rolle spielen, besteht für die Epidemien in Österreich und in Rußland dafür kein Anhalt.

Angeblich soll von manchen Tieren eine Übertragung auf den Menschen nicht stattfinden. Das berichtet *Francis* z. B. von Erdhörnchen und Ratten. Für die letzteren ist die Behauptung aber sicher unrichtig.

Kompliziert werden die Verhältnisse noch dadurch, das gelegentlich offenbar zum epidemieartigen Übergreifen auf den Menschen der Durchgang durch zwei Tierarten notwendig ist. So berichtet *Bieling* aus dem Okagebiet, daß dort die Ratten die eigentlichen Keimträger seien, daß aber die Feldmäuse, die oft mit den Ratten in denselben Löchern leben, erst die Seuche an den Menschen weitergeben.

Eindeutig klar sind diejenigen Fälle, bei denen die Krankheit nach dem Biß eines erkrankten Tieres eingetreten ist. Derartige Beobachtungen haben wir selbst mit Feldmäusen und Füchsen gemacht, andere Autoren berichten sie von Schweinen, Wölfen, Erdhörnchen, Katzen und Palmratten. *Holler* sah den Ausbruch der Krankheit nach dem Biß einer Eule.

Sehr häufig hat sich die Krankheit an das Abhäuten von Nagern, vor allem von Hasen und Kaninchen angeschlossen. *Sarchi* berichtet aus Rußland von zahlreichen Erkrankungsfällen nach Erlegen und Abhäuten von Wasserratten. Daher sind Jäger und andere Menschen, die mit Wild zu tun haben, in verseuchten Gebieten besonders gefährdet. Dabei ist zu beachten, daß die infizierten Tiere oft starke Erkrankungserscheinungen zeigen, so daß sie auch von Nichtjägern leicht ergriffen oder erschlagen werden können. Dasselbe gilt von Ratten und Mäusen, die durch ihr struppiges Fell und einen aufgetriebenen Bauch auffallen und sich im Gegensatz zu der normalen Beweglichkeit dieser Tiere oft leicht mit den Händen greifen lassen. *Beiglböck* sah eine Erkrankung bei einem Laboratoriumsdiener, der sich an einem Glaskäfig geschnitten hatte, in dem geimpfte Meerschweinchen gewesen waren. Bei allen diesen Fällen ist eine percutane Infektion sehr wahrscheinlich und läßt sich in vielen Fällen durch entsprechende Veränderungen an der Eintrittspforte direkt nachweisen.

Bei einer kleinen Epidemie, bei der fast alle Erkrankten Primäraffekte an den Beinen hatten, konnten *Schuller* und *Erdmann* wahrscheinlich machen, daß die Keime durch das Wasser, in dem die Kranken mit nackten Beinen gearbeitet hatten, übertragen worden waren. Diese Möglichkeit besteht natürlich auch sonst.

Sitzt der Primäraffekt am Auge, so läßt sich nur selten nachweisen, wie die Keime dahin gekommen sind. *Francis* beobachtete diese Form der Erkrankung ziemlich oft, nachdem Kaninchen abgezogen oder Zecken von Pferden und Kühen abgelesen und mit den Fingern zerquetscht worden waren. Es ist möglich, daß hier auch verseuchtes Waschwasser eine Rolle spielt.

Sehr wahrscheinlich ist auch die Aufnahme durch den Magen-Darmkanal von Bedeutung. In unseren Fällen wurde oft der Genuß von Brot oder anderen Lebensmitteln, die von Mäusen angefressen waren, angegeben. *Crawford* berichtete von einer Negerfamilie, von der 5 Mitglieder nach Genuß eines tot aufgefundenen Kaninchens erkrankten. Einen ähnlichen Fall mit Autopsie schildern *Amoss* und *Sprunt*. Merkwürdigerweise war dabei der Darm frei von Veränderungen und in erster Linie die Brustorgane befallen. Gutes Kochen tötet offenbar die Keime, aber bei küchenmäßiger Zubereitung scheinen sie manchmal am Leben zu bleiben. Ob auch infiziertes und getrunkenes Wasser die Infektion vermitteln kann, wissen wir nicht. Sicher ist, daß die Ansteckung häufig durch angefressene oder sonst verunreinigte Nahrungsmittel vor sich geht.

Unklar ist auch noch, wie oft die Infektion durch die Atemwege erfolgt. Die große Zahl von Fällen mit anscheinend primären Veränderungen an dieser Stelle spricht für die Häufigkeit dieser Ansteckungsart. Man hat angenommen, daß die Anwesenheit von kranken oder toten Nagern im Getreide beim Dreschen zur Infektion des Menschen führen kann.

Über eine bestimmte Altersdisposition ist nichts bekannt. Es ist aber klar, daß die häufigen beruflichen Ansteckungen die mittleren Jahrgänge und bei diesen wieder die Männer bevorzugen. Einzelfälle sind aber auch bei Säuglingen (*Allan* und *Smith*) und Greisen bekannt geworden.

Auch über eine Bevorzugung bestimmter Rassen wissen wir nichts. So beobachteten wir in Rußland, daß die Einheimischen von der Tularämie im Gegensatz zu manchen anderen Infektionskrankheiten nicht verschont blieben.

Die einzige größere Zusammenstellung in der Literatur, die ich über die Häufigkeit der einzelnen Infektionsarten finden konnte, wird von *Francis* mitgeteilt. Sie läßt sich aber offenbar nicht verallgemeinern, da die Verhältnisse in Amerika anders wie in anderen Ländern liegen und solche Statistiken natürlich immer mit großen Fehlern behaftet sind. Der Autor kommt zu folgenden Zahlen:

Von 150 sog. ulceroglandulären Fällen wurden  
 14 durch Mücken,  
 17 durch Zecken,  
 62 durch Abziehen von Kaninchen,  
 33 durch Zerkleinern von Eselhasen und  
 3 durch Tierbisse

übertragen.

Von 22 oculoglandulären Fällen wurden  
 16 durch Abziehen von Kaninchen,  
 5 durch Zecken und  
 1 durch Fliegen

übertragen.

11 glanduläre Fälle wurden alle auf die Verarbeitung von Kaninchen zurückgeführt.

Von 20 sog. typhösen Fällen waren 18 Laboratoriumsinfektionen, bei zweien blieb die Übertragung unklar.

### Epidemiologie.

Es wurde schon erwähnt, daß die Krankheit in der Welt sehr weit verbreitet ist, und zwar in Gebieten, zwischen denen ein Zusammenhang nicht nachweisbar und wegen der großen Entfernungen vielfach nicht einmal wahrscheinlich ist. Voraussetzung für Menschenseuchen sind bei dieser Krankheit natürliche Tierseuchen, die sich oft auch direkt nachweisen lassen. Häufig geht den menschlichen Erkrankungen ein zunächst ungeklärtes Nagersterben voraus. In diesem Vorgang liegt gleichzeitig eine gewisse Ausgleichsmöglichkeit, denn durch das Massensterben der verseuchten Tiere kann es zum Erlöschen oder doch wenigstens zum weitgehenden Rückgang der Seuche kommen. Allerdings bleibt wohl meist ein gewisser Bestand infizierter Tiere zurück, wie das Wiederaufflammen von Menschenepidemien in der gleichen Gegend beweist (Schweden, Österreich, Rußland usw.). Man bezeichnet diese Tatsache als Virusreservoir.

Genauer hat man die Tularämie zunächst in Amerika kennengelernt. Dort sowie in den angrenzenden Teilen von Kanada und Mexiko sind zwischen den beiden Weltkriegen viele Tausende von Fällen zur Meldung gekommen, wobei berücksichtigt werden muß, daß erfahrungsgemäß auf diese Weise nur ein Bruchteil der Erkrankten erfaßt werden kann (Literatur s. bei *Francis* sowie *Lillie* und *Francis*).

Schon 1929 berichtet *Francis* über das Vorkommen von Tularämie in 27 der nordamerikanischen Staaten.

Das zweite große Tularämiegebiet ist das europäische und asiatische Rußland, wobei die einzelnen Herde ziemlich weit auseinanderliegen und ein direkter Zusammenhang zwischen ihnen nicht nachweisbar ist (Literatur s. bei *Zeiss* und *Jusatz*). Weiter oben wurden schon die Fälle bei Astrachan aus dem Jahre 1877 erwähnt. In der gleichen Gegend trat 1926 die Seuche wieder auf. Etwas später wurden Epidemien vom Ob und Ural berichtet. 1928 kam es zu einer ausgedehnten Epidemie im Gebiet der Oka, 1931—1941 zog eine Seuchenwelle vom Nordkaukasus nach Nordwesten bis in die Gegend von Tula, Kursk, Orel, Bryansk bis auf das rechte Dnjeprufer bei Tscherkassy. Diese Epidemie war nicht bekannt geworden und gelangte erst durch mündliche Mitteilung russischer Ärzte zu unserer Kenntnis (*Schuller*). *Bogendörfer* schätzt die Zahl der in diesem Gebiet erkrankten Russen auf etwa 5000. Hier griff die Seuche dann in den Jahren 1941—43 auf deutsche Soldaten über. Die dabei gemachten Erfahrungen sind vor allen in den Arbeiten von *Bieling*; *Bogendörfer*; *Gaede* und *Kairies*; *Bogendörfer*, *Saleck* und *Kairies*; *Landsiedl*; *Schulten*; *Schulten* und *Scheppach*, *Randerath*; *Sylla*; *Holler* u. a. niedergelegt.

Mehrere mittelgroße Epidemien erlebte seit 1920 auch Schweden (*Olin*) und Norwegen (*Tjötta, Wetring*). 1935 und 1937 traten zum ersten Male auf dem Marchfeld in Österreich und den angrenzenden Teilen der Tschechoslowakei gehäufte Fälle auf (*Pillat, Bsteh, Kerl, David, Hamburger, Arzt, Kling Vanysek, Tryb, Slavik, Drska Vraný, Tomauek, Neumann, Drbohlav* u. a.).

1939/40 wurde von *Fuhs* ein kurzes Wiederaufflammen der Erkrankungen beschrieben. Aus den Jahren 1935 und 1937 wurden einige kleinere Epidemien aus Thrazien und später auch aus einigen asiatischen Teilen der Türkei gemeldet (*Gottschlich, Bilal, Arar, Hüseyin* u. a.). Japan kennt die Krankheit anscheinend unter andern Namen etwa seit 100 Jahren (*Ohara*).

In Italien sind bisher sichere Epidemien nicht vorgekommen. Einzelne verdächtige Fälle entpuppten sich später als Pseudotuberkulose. Nur der Fall eines österreichischen Soldaten, der 1917 in einem italienischen Quartier in Südtirol unter dem Bilde einer *Parinaudschen* Conjunctivitis erkrankte, konnte viele Jahre später serologisch als Tularämie identifiziert werden. Auch die beiden Ärzte, die sich bei Tierversuchen mit dem infektiösen Material ansteckten, agglutinierten noch nach langer Zeit (*Bayer* und *v. Herrenschwand*). Aus Holland (*Postma*) und der Schweiz (*Galli Valerie*) wird ausdrücklich das Fehlen von Tularämiefällen berichtet. Eine gute Übersicht über das Vorkommen in Europa gibt die beigelegte Karte (Abb. 1) aus einer Arbeit von *Jusatz*. Die Verhältnisse sind auch in dem Seuchenatlas von *Zeiss* übersichtlich dargestellt.

Trotz intensiver Aufklärungsarbeit sind aus Deutschland von Laboratoriumsinfektionen abgesehen bisher keine Fälle gemeldet worden, so daß man wohl zum mindesten ein epidemisches Vorkommen ausschließen kann. Ob nicht doch der eine oder andere Fall vorgekommen ist, der sich z. B. unter der Diagnose *Parinaudsche* Conjunctivitis verbirgt, läßt sich natürlich nicht ausschließen. Gerade diese Fälle sollten daher unbedingt schon aus epidemiologischen Gründen einer genauen serologischen und bakteriologischen Untersuchung zugeführt werden. Ebenso ist es durchaus möglich, daß der eine oder andere Fall einer scheinbaren atypischen Tuberkulose in Wirklichkeit eine Lungentularämie darstellt (*Schulten*).

Wesentlich schwieriger noch als das Erfassen menschlicher Erkrankungen ist selbstverständlich die Erkennung von Epidemien bei Tieren. Aber auch hier ist, wenigstens in Deutschland, ziemlich gründliche Arbeit geleistet worden. Vor allem hat *Henninger* systematische Wilduntersuchungen, praktisch mit negativem Ergebnis, gemacht. Allerdings erkrankte merkwürdigerweise ein Laboratoriumsdiener nach diesen Wildsektionen an Tularämie, die aber erst retrospektiv als solche erkannt werden konnte, so daß sich der Ausgangspunkt nicht mehr feststellen ließ. *David* und *Schiessel* stellten Tularämie bei einem Hasen aus der Nürnberger Gegend fest. *Schoop* will die Krankheit bei 2 Hasen im damaligem Warthegau gefunden haben; die Keime wuchsen aber leicht auf gewöhnlichem Agar, so daß die Diagnose keineswegs gesichert erscheint.

Je nach der übertragenden Tierart ist auch die Jahreszeit des epidemischen Auftretens beim Menschen verschieden. So entstehen die Wasserrattenepidemien am Ural zur Zeit der Frühjahrsüberschwemmungen, während die Feldmäuse in

Mittelußland besonders in den Wintermonaten in gefährliche Berührung mit den Menschen kommen.

Im wesentlichen scheinen in Deutschland Menschen und Tiere bis auf dem Herd auf dem Marchfeld frei von Tularämie zu sein. Über die wichtige Frage, ob die Gefahr einer Änderung dieses erfreulichen Zustandes besteht, äußert sich *Jusatz* in einer Reihe von Arbeiten, in denen er allgemein die Bedingungen untersucht, die zum epidemischen Auftreten der Tularämie führen.



Abb. 1. Epidemisches Vorkommen der Tularämie in Europa. (Nach *Jusatz*, *Z. Hyg.* 122 (1939): 352.)

Die erste Voraussetzung ist natürlich das Vorhandensein einer gewissen Zahl infizierter Tiere, also eines sog. Virusreservoirs. Diese Bedingung scheint in weiten Teilen der Welt gegeben. Dann müssen aber offenbar bestimmte klimatische Verhältnisse hinzutreten, die eine starke Vermehrung dieser infizierten Tiere begünstigen. Das ist z. B. in sehr typischer Weise bei den Lemmingen in Skandinavien der Fall, die gelegentlich enorm an Zahl zunehmen, in bewohnte Landstriche auswandern und so die Seuche verbreiten. An einigen Flüssen Rußlands hat offenbar eine ungewöhnlich starke Ausbreitung der Wasserratten zum Epidemiausbruch geführt. In den Kriegsgebieten Rußlands scheint das unvollständige Abernten der Felder mitbeteiligt an der ungeheuren Vermehrung

der Feldmäuse und damit an der Tularämieepidemie gewesen zu sein. Derartige Nagerinflationen können aber wohl nur in Gegenden entstehen, die sehr niederschlagsarm sind oder aus andern Gründen steppenartigen Charakter haben. In der Tat zeigt ein Blick auf eine entsprechende Karte, daß alle mittel- und osteuropäischen Epidemien, vor allem die in Rußland, auf dem Marchfeld und in Thrazien in solchen Gegenden auftraten. Ähnliche Verhältnisse herrschen auch auf den Hochflächen Skandinaviens. Es gibt nun namentlich in Mittel-, Süd- und Westeuropa nur noch verhältnismäßig wenige und kleine Gebiete, in denen die gleichen klimatischen Bedingungen herrschen. Daher glaubt *Jusatz* die Gefahr einer weiteren Ausbreitung der Seuche auf andere Teile Europas gering einschätzen zu können. Das schließt nicht aus, daß Einzelinfektionen namentlich bei Menschen vorkommen, die wie Jäger, Wildbret- und Fellhändler der Ansteckungsgefahr besonders stark ausgesetzt sind. Das ist um so mehr anzunehmen, als die Keime sicher in reichlicher Menge durch kranke Soldaten nach Deutschland und in die benachbarten Länder eingeschleppt worden sind. Ob die Regel von der Notwendigkeit dieser klimatischen Bedingungen für das Auftreten von Epidemien ohne Ausnahme gilt, muß natürlich noch bewiesen werden. Bemerkenswert ist, daß *Assmann* z. B. in dem waldigen Sumpfgelände am Wolchow eine deutliche Häufung von Fällen mit Primäraffekten an unbedeckten Körperstellen beobachtete; er nimmt an, daß die Krankheit, die dort vor dem Kriege unbekannt war, durch Mücken übertragen wurde.

### Pathogenese.

Dringt der Tularämieerreger irgendwo durch die Haut oder Schleimhäute ein, so tritt in der Regel dort eine entzündliche Lokalreaktion, der sog. Primäraffekt, auf. Eine Verletzung scheint dem nicht immer vorausgehen zu müssen, nicht selten läßt sie sich allerdings nachweisen. Dieser tularämische Primäraffekt hat nicht wie der luische ein spezifisches Aussehen (S. 1191, 1194 u. 1196), er kann auch gelegentlich in der Mehrzahl auftreten, gewöhnlich in unmittelbarer Nachbarschaft, seltener an entfernten Körperstellen. Auf dem Lymphwege wandert die Erkrankung weiter zu den nächsten, manchmal auch zu weiteren regionären Lymphknotengruppen und versetzt diese in eine heftige Entzündung (S. 1197). Primäraffekt und Lymphknotenentzündung bilden zusammen den tularämischen Primärkomplex. Man kann diesen wohl mit einem tuberkulösen Primärkomplex vergleichen. Mit diesem hat er die Flüchtigkeit der Primärläsion gemeinsam. Ob es allerdings berechtigt ist, die später namentlich in der Lunge auftretenden Tularämieherde in Parallele zur tertiären Lungentuberkulose zu setzen, scheint doch wohl recht zweifelhaft. Der Primärkomplex kann auch unvollständig sein: Manchmal ist die Reaktion an der Eintrittspforte so flüchtig, daß sie der Beobachtung entgeht, sie kann auch wohl einmal ganz fehlen. Viel seltener besteht trotz vorhandenem Primäraffekt keine Drüsenschwellung. So berichtet *Lewy* über einen Fall, bei dem bei einem tularämischen Fingergeschwür auch autoptisch keine Drüsenbeteiligung, wohl aber eine spezifische Pneumonie festgestellt wurde. Umstritten ist noch die Frage, ob die Tularämie auch ganz ohne Primärkomplex, also sozusagen durch direkte Blutinfektion auftreten kann, so daß man in Analogie zur Lues von einer Tularämie d'emblée sprechen kann.

Die äußeren Formen des Primärkomplexes waren schon lange bekannt und klar. Meine klinischen Beobachtungen haben mich nun zu der Überzeugung gebracht, daß sich bei den inneren Tularämien ähnliche Vorgänge im Körperinnern abspielen, d. h. an den Atemwegen und den Mediastinaldrüsen bzw. am Darm und den Mesenterialdrüsen. Wegen der spärlichen Sektionen, die zudem auch noch meist späte und besonders schwere oder komplizierte Fälle betreffen, läßt sich das aber noch nicht sicher beweisen. Jedenfalls scheint es mir sicher nicht erlaubt, wie es gelegentlich geschieht, für alle diese Fälle eine direkte Blutinfektion anzunehmen; wie bei andern Krankheiten, so möchte ich auch hier zur größten Vorsicht mit diesem Begriff raten. Sehr vieles, was darunter läuft, stellt sich später doch noch als eine deutliche Lokalerkrankung heraus.

Die meist recht heftigen Allgemeinerscheinungen lassen erkennen, daß bei jeder Tularämie der Gesamtorganismus beteiligt ist. Es ist zweifelhaft, ob es sich dabei mehr um eine Bakteriämie oder mehr um eine Toxinämie handelt. Allerdings gelingt im ersten Stadium nicht selten der Nachweis der Erreger im Blut. In andern Fällen beweisen zahlreiche metastasenartige Veränderungen im Körper, vor allem in der Haut, fernliegenden Lymphknoten, der Lunge, dem Gehirn oder den Meningen, daß die Bakterien nicht durch die Lymphknotenschranke zurückgehalten wurden. Bei den subakuten Tularämien der Kaninchen und Meerschweinchen fanden *Lillie* und *Francis* auch in späteren Stadien neben alten granulomatösen Herden häufig frische Nekrosen ohne Zellproliferation, woraus sie wohl mit Recht auf das Auftreten sekundärer Aussaaten der Erreger im Organismus schließen.

Bei den entsprechenden Abschnitten wurde schon berichtet, daß es meist bald nach Auftreten der Erkrankung zum Auftreten von agglutinierenden Antikörpern und zu den Voraussetzungen für die spezifische Hautreaktion kommt. Dort wurde auch schon erwähnt, daß mit diesen zusammen überhaupt eine abnorme Reaktionslage der Haut auftritt.

Im allgemeinen hinterläßt die Krankheit eine bleibende Immunität, es sind aber Ausnahmen bekannt geworden.

### Einteilung und Verlaufsformen.

Eine große Mannigfaltigkeit von Bildern kann durch den Tularämieerreger beim Menschen erzeugt werden. Wenn auch gewisse Allgemeinerscheinungen allen Verlaufsformen mehr oder minder gemeinsam sind, so überwiegt doch die Verschiedenheit. Ohne die Kenntnis der bakteriologischen Zusammenhänge würde man bei verschiedenen Fällen gar nicht auf den Gedanken kommen, daß die gleiche Krankheit vorliegt.

Groß ist die Zahl der Versuche, hier Ordnung zu schaffen und zu einer praktisch befriedigenden Einteilung zu kommen. Dabei greift man vielfach auf die Namengebung von *Francis* zurück, obwohl sie sicher in mancher Beziehung überholt ist. Dieser Autor unterscheidet eine ulcero-glanduläre Form mit einem Geschwür auf der Haut oder den Schleimhäuten mit Befall der zugehörigen Lymphknoten, eine oculo-glanduläre Form mit Primäraffekt an der Augenbindehaut, eine einfach glanduläre Form, bei der die Reaktion an der Eintrittspforte ausgeblieben und es gleich zu einer Erkrankung der Lymphknoten ge-

kommen sein soll, sowie endlich eine typhöse Form, bei der sowohl Primäraffekt wie Drüsenschwellung fehlen und die Keime ohne diese Erscheinungen den Organismus überschwemmen. Später wurden dann noch von anderer Seite anginöse, cerebrale, enterale, pulmonale und septische Formen aufgestellt.

Im ganzen können diese Einteilungen aber nicht voll befriedigen. Überblickt man eine große Zahl von sicheren Tularämiefällen, so drängt sich zunächst einmal die Abgrenzung derjenigen Formen auf, die schon bald nach Beginn eine Schwellung äußerer Lymphknoten aufweisen. Es ist unzweckmäßig, diese als Drüsen- oder Bubonenform zu bezeichnen, weil wir heute wissen, daß auch andere Fälle vielfach eine Drüsenentzündung im Innern des Körpers aufweisen. Man spricht daher besser von *äußeren Tularämien*, wobei das Wort „äußere“ sich auf den Sitz der Drüsenschwellung, nicht des Primäraffektes, bezieht. Denn dieser kann z. B. in diesen Fällen auch an der Mundschleimhaut, also im Innern des Körpers sitzen. Diese Gruppe muß dann nach der Lokalisation des Primäraffektes weiter untergeteilt werden.

Völlig einheitlich ist die Bezeichnung der *oculo-glandulären* Fälle. Diese nehmen auch sonst eine Sonderstellung ein, da sie die einzigen sind, deren Diagnose eigentlich niemals Schwierigkeiten macht, wenn man das Krankheitsbild überhaupt nur kennt. Durch sie wird man oft erst auf das Vorliegen einer Tularämieepidemie aufmerksam. Alle andern Fälle sind leicht mit andern Krankheitsbildern zu verwechseln.

Das Wort *ulcero-glandulär* für diejenigen Fälle, die ein Primärlulcus auf der Haut haben, scheint mir nicht gut. Denn mit Geschwürsbildung gehen auch oft *oculo-glanduläre* Fälle einher. Merkwürdigerweise wird das Wort gelegentlich auch in einem ganz andern Sinne für diejenigen Fälle gebraucht, bei denen Drüsen vereitert und unter Geschwürsbildung durch die Haut durchgebrochen sind (*Lauche*). Ich spreche daher mit *Arzt, Lauche* u. a. von *cutano-glandulären* Fällen.

Sehr oft sitzt der Primäraffekt im Munde, am häufigsten auf den Tonsillen. Hier spricht man zweckmäßigerweise von *oral-glandulären* Fällen. Eine weitere Unterteilung in tonsillo-, glosso- und gingivo-glanduläre ist möglich und auch von mir früher gelegentlich vorgenommen worden, aber unnötig.

Die Bezeichnung *glandulär* oder *einfach-glandulär* geht auf die Vorstellung zurück, daß die Primärläsion überhaupt fehlen kann. Dabei handelt es sich nach meinen Erfahrungen überwiegend um Fälle, bei denen die Halsdrüsen befallen sind, viel seltener um Achsel- oder Leistenbeugendrüsenefälle. Wir wissen nun aber von den *oral-glandulären* Fällen, daß die Primäraffekte im Munde sehr versteckt sitzen und sehr flüchtig sein können. Ich vermute daher, daß einem sehr großen Teil der sog. *glandulären* Fälle eine flüchtige Primärreaktion im Munde vorangegangen ist, was sich auch häufig noch durch den Schluckschmerz in der Vorgeschichte wahrscheinlich machen läßt. Die meisten dieser Fälle rechnet man daher zweckmäßigerweise zu den *oral-glandulären*, wobei man ihre Eigenart noch durch den Zusatz „mit flüchtigen“ oder „ohne nachweisbaren Primäraffekt“ kennzeichnen kann. Im übrigen wird auch das Wort „*glanduläre Formen*“ noch in einem andern Sinne gebraucht. Wie gleich noch zu besprechen sein wird, kommt es gelegentlich im weiteren Verlauf der Krankheit zum Befall dieser oder jener Lymphknotengruppe (s. S. 1199). Manche

Autoren bezeichnen nun diese Fälle mit später Drüsenschwellung als glandulär. So glaube ich, daß man das Wort glandulär besser fallen läßt, zumal man gut ohne diese Bezeichnung auskommt.

Den äußeren Fällen stellt man logischerweise die Fälle ohne äußere Drüsen als innere gegenüber, deren weitere Unterteilung allerdings auf viel größere Schwierigkeiten stößt, da man bei der guten Prognose der Krankheit nur geringe pathologisch-anatomische Unterlagen dafür besitzt. Untersucht man diese Fälle genauer und läßt sich ihre Klagen eingehend schildern, so kann man feststellen, daß sie wenigstens in Rußland, fast alle Erscheinungen haben, die auf die Atemwege hinweisen. Sie husten, haben Brustschmerzen, manchmal klinisch und fast immer röntgenologisch mehr oder minder ausgedehnte Veränderungen an Lungenhilus und -parenchym. Ich habe mir daher die Vorstellung gebildet, daß die Mehrzahl dieser Fälle einen Primärkomplex, d. h. einen Primäraffekt mit Drüsenbeteiligung, im Brustkorb hat und spreche daher von *thorakalen* Fällen. Eine Schwierigkeit besteht allerdings darin, daß auch bei schweren äußeren Fällen oft sekundär die Lunge beteiligt ist. Bei einem kleinen Teil der Fälle scheinen sich ähnliche Vorgänge im Abdomen — Darmgeschwür mit Mesenterialdrüsenentzündung — abzuspielen. Hier würde man dann von *abdominellen* Fällen sprechen. Es gibt aber auch sekundär abdominelle Erscheinungen bei Fällen, die zunächst als äußere oder thorakale Tularämie verlaufen.

Diese Fälle wegen ihres Sitzes im Bauch als typhöse zu bezeichnen, scheint mir ganz unzweckmäßig. Meist will man mit dem Wort auch ganz etwas anderes sagen, nämlich daß in den betreffenden Fällen ein symptomarmes, typhusartiges Bild vorliegt. Es sind dieselben, die man vielfach auch einfach als innere, als septische oder septikämische Fälle bezeichnet und damit von vornherein auf den Versuch einer Organlokalisation verzichtet. Je genauer man aber seine Fälle untersucht, um so seltener wird man genötigt sein, diese unbefriedigende Vorstellung zu Hilfe zu nehmen. Ich persönlich glaube nach meinen Erfahrungen, daß wohl jeder Fall, von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, einen mehr oder minder ausgeprägten Primärkomplex hat.

Allerdings können schon recht frühzeitig die Erscheinungen einer weiteren Ausbreitung des Erregers das Bild beherrschen. In diesem Sinne spricht *Randerath* von Generalisationsformen. Dabei können metastatische Lokalherde in den verschiedensten Organen auftreten.

*Ich komme somit zu folgender Einteilung:*

#### A. Äußere Formen

1. cutano-glanduläre Form,
2. oculo-glanduläre Form,
3. oral-glanduläre Form (tonsillo-glanduläre oder anginöse, gingivo-glanduläre, glosso-glanduläre Form,
- (4. einfach glanduläre Form ?)

#### B. Innere Formen

1. thorakale (pulmonale) Form,
2. abdominale (enterale) Form.

*Regge* unterscheidet außerdem noch eine Gruppe leichtester Fälle (*formes frustes*) und eine besondere Gruppe von Mischformen äußerer und innerer Tularämie.

Alle Formen können mit Komplikationen verschiedener Organe einhergehen, die man, wenn sie stark im Vordergrund stehen, in der Bezeichnung des Falles durch einen Zusatz ausdrücken kann. Immer sollte aber das oberste Einteilungsprinzip nach Möglichkeit der Sitz des Primärkomplexes sein. Die am meisten sekundär befallenen Organe sind, etwa der Häufigkeit nach geordnet: die Haut, die Lunge, die Lymphknoten, der Magen-Darmkanal, die Meningen und das Gehirn. Einzelheiten darüber sind im speziellen Teil nachzulesen.

Zweifellos ist diese Einteilung wie die meisten in der Medizin, etwas schematisch, aber die große Mehrzahl der Fälle läßt sich doch dadurch erfassen. Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß es seltene Fälle gibt, wo das auf Schwierigkeiten stößt.

Dazu gehören zunächst einmal gewisse leichte und leichteste Fälle, bei denen es nicht gelingt, eine Organläsion aufzudecken, zumal wenn die Untersuchungsmöglichkeiten beschränkt sind, etwa kein Röntgengerät zur Verfügung steht.

Es gibt dann aber auch schwere Verlaufsformen mit hohem Fieber, wo der auch hier vermutlich im Brust- oder Bauchraum vorhandene Organbefund so wenig Erscheinungen macht, daß er der Erkennung entgeht.

Drittens sind es Fälle, bei denen die Schwierigkeiten mehr begrifflicher Art sind, weil der Organbefund wechselt. So kann z. B. bei einer oculo-glandulären Tularämie später der Brust- oder Bauchbefund völlig das Bild beherrschen. Hier sollte man m. E., wie schon ausgeführt, die Einstufung immer zunächst möglichst nach dem Sitz des Primärkomplexes vornehmen und nur von thorakalen oder abdominalen Komplikationen sprechen.

Sehr verschieden wird die *Häufigkeit der einzelnen Tularämieformen* beurteilt. Dem liegt zweifellos eine gewisse reale Verschiedenheit zugrunde, wie ja die Tularämie überhaupt in den einzelnen Ländern, in denen sie auftritt, große Unterschiede zeigt. Auch zeitliche Differenzen dürften vorkommen; so bestehen sicher Unterschiede zwischen dem Auftreten unter Kriegs- und Friedensverhältnissen. Die Unterschiede dürften weniger in der Virulenz der Erreger als durch die Art der Übertragung bedingt sein. So beobachteten *Schuller* und *Erdmann*, wie schon erwähnt, eine kleine Epidemie durch Arbeiten in infiziertem Wasser mit nackten Beinen; dabei handelte es sich fast ausschließlich um cutano-glanduläre Fälle.

In den meisten älteren Veröffentlichungen liest man, daß die inneren Tularämien wesentlich seltener seien als die äußeren. In diese Behauptung muß ich auf Grund folgender Beobachtung gewisse Zweifel setzen: Alle Ärzte, die die Epidemien bei deutschen Soldaten in Rußland genauer erforscht haben, sind zu dem Schluß gekommen, daß hier die inneren Fälle weit überwiegen und etwa 80% aller Erkrankungen ausmachen. Als nun bei der Armee, bei der ich in Rußland tätig war, der Armeearzt auf meinen Vorschlag, eine Umfrage bei allen Sanitätseinheiten über Häufigkeit und Art des Auftretens der Tularämie machte, fielen die Antworten sehr verschieden aus. Dabei waren mir die meisten der antwortenden Ärzte persönlich in bezug auf ihre Kenntnisse und ihre Arbeitsbedingungen bekannt. Diejenigen unter ihnen, die das Bild der verschiedenen Tularämieformen genau beherrschten, berichteten ziemlich einheitlich über die oben angegebenen Prozentsätze von 20 äußeren zu 80 inneren Tularämien. Diejenigen aber, die bei vorgeschobenen Sanitätseinheiten unter schlechten Unter-

suchungsbedingungen arbeiten mußten oder die noch keine Gelegenheit gehabt hatten, sich genauer mit dieser Krankheit zu beschäftigen, meldeten niedrigere Prozentsätze an inneren Tularämien, manche wollten überhaupt keine gesehen haben. Bei Nachkontrollen stellte sich dann meist heraus, daß sie wohl vorhanden waren, sich aber unter andern Diagnosen verbargen. So wurde mir die Häufigkeit der Diagnose der inneren Tularämien geradezu zu einem Maßstab für die Güte der diagnostischen Arbeit der betreffenden Sanitätseinheit.

Die Diagnose der inneren Tularämien kann eben so schwer sein, daß sie häufig verfehlt wird. Die Feststellung dieser Verhältnisse in dem einigermaßen zu übersehenden Gebiet einer Armee bestärkt mich in der Vermutung, daß die Annahme der Seltenheit der inneren Tularämieformen durch manche Autoren nicht immer richtig ist. Zum mindesten bedürfen diese Angaben einer gründlichen Nachprüfung.

Ziemliche Einigkeit herrscht darüber, daß unter den inneren Tularämien die thorakalen bei weitem überwiegen. In Rußland sind die abdominalen sogar ausgesprochene Seltenheiten. Es ist allerdings denkbar, daß unter den erwähnten schweren und mittelschweren Fällen ohne rechte Lokalsymptome sich teilweise abdominale Tularämien verbergen.

Ebenso wird ziemlich übereinstimmend berichtet, daß unter den äußeren Fällen die oculo-glandulären die seltensten sind. Allerdings gibt es von dieser Regel, vermutlich durch besondere Eigentümlichkeiten der Infektionsart, einzelne Ausnahmen. So berichtete auch bei uns ein Divisionsarzt über eine starke Häufung derartiger Fälle, desgleichen *Gottschlich* in der gleich zu erwähnenden Statistik. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die oculo-glandulären Fälle wegen der Eindeutigkeit ihrer Symptome wohl fast stets richtig diagnostiziert werden. Schließlich scheint es auch Epidemien zu geben, bei denen diese Form merkwürdigerweise ganz fehlt. So hat sie *Bogendörfer* bei seinen etwa 2000 Fällen des Jahres 1941/42 niemals gesehen. Im ganzen dürfte die Häufigkeit der oculo-glandulären Fälle etwa 1% aller Tularämien betragen. Das ist von großer Bedeutung für die epidemiologische Bedeutung der Einzelfälle von sog. *Parinaud*-scher Conjunctivitis (sofern es sich bei ihnen wirklich um Tularämie handelt). Nach der allgemeinen Erfahrung sollte man erwarten, daß in der Umgebung dieser Fälle mindestens einige Dutzend andere Tularämien unerkannt vorgekommen sind. Bei der schon mehrfach betonten Schwierigkeit der Diagnose ist das auch durchaus möglich.

Wesentlich häufiger sind die cutano-glandulären Fälle. Es scheint sogar, daß sie bei entsprechenden Infektionsmöglichkeiten stark überwiegen, so bei den Rattenjägern an Ob und Ural und bei der schon mehrfach erwähnten Epidemie von *Schuller* und *Erdmann*.

Bei den von uns beobachteten Epidemien in Rußland und wohl auch bei den meisten anderen stehen unter den äußeren Formen die oral-glandulären Fälle im Vordergrund. Zu diesen müssen m. E. in manchen Statistiken auch die meisten einfach glandulären Fälle hinzugerechnet werden, sofern sie am Hals lokalisiert sind.

Wenn ich zum Schluß noch einige zahlenmäßige Angaben aus der Literatur bringe, so geschieht es mit den Vorbehalten, die wegen der vielfachen Unsicherheit der Diagnosenstellung und der Verschiedenheit der Nomenklatur zu machen sind,

Es berichten	<i>Francis</i> aus Nord- amerika	<i>Bogendörfer</i> von deutschen Soldaten aus Rußland	<i>Gottschlich</i> aus der Türkei
Oculo-glanduläre . . . . .	11 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	32 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Ulceroglanduläre . . . . .	74 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,2 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Glanduläre . . . . .	5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	59 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Typhöse . . . . .	10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	70	0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

So interessant die großen Unterschiede sind, so dürfen sie, wie gesagt, m. E. nicht einfach als gegeben hingenommen werden. Das betrifft vor allem die angeblichen Schwankungen in der Häufigkeit der inneren bzw. typhösen Tularämien.

## Symptomatologie.

### Allgemeinerscheinungen.

Zwischen dem Eintritt der Erreger in den Körper und dem Auftreten der ersten Erscheinungen vergeht eine gewisse Zeit, die von Fall zu Fall etwas wechselt. Im allgemeinen dürfte sie etwa 3 Tage betragen, es scheinen aber *Inkubationszeiten* zwischen 1 und 10 Tagen vorzukommen, vielleicht in seltenen Fällen auch noch etwas länger.

Die meisten Fälle von Tularämie gehen mit gewissen *Allgemeinerscheinungen* einher, die zwar grundsätzlich bei den einzelnen Formen gleichartig sind, aber doch sehr verschieden stark ausgeprägt sein können.

Die Skala der Möglichkeiten beginnt hier sozusagen mit dem Nullpunkt. Es gibt zweifellos nicht wenige Tularämien, die überhaupt keine Erscheinungen machen, die dem Patienten zum Bewußtsein kommen. So konnten namentlich diejenigen Autoren, die ihre Erfahrungen während des Feldzuges in Rußland machten, feststellen, daß in zunehmendem Maße in den Epidemiegegenden Menschen mit positiven Haut- und Serumreaktionen auftreten, die auch bei genauestem Befragen keinen Anhalt für das Überstehen einer Tularämie in der Vorgeschichte bieten. *Gaede* und *Kairies* fanden bei Reihenuntersuchungen 68 positive Fälle mit Agglutination und Hauttest; unter diesen bestand bei 25 kein anamnestischer Anhalt für eine überstandene Infektion. Trotzdem kann an der Spezifität der Proben nicht gezweifelt werden, da diese Reaktionen nur immer bei den Fällen beobachtet wurden, die sich einige Zeit in Epidemiegegenden aufgehalten hatten. Bei Soldaten, die frisch aus Frankreich nach Rußland gekommen waren, fielen stets beide Reaktionen negativ aus. Mit der Bezeichnung „Stumme Feiung“ ist dieser Vorgang auch nur umschrieben, aber nicht erklärt. Offenbar handelt es sich um allerleichteste Infektionen unbekannter Lokalisation. Ob diese Fälle auch gegen eine spätere erneute Infektion geschützt sind, ist noch nicht bekannt, aber wohl anzunehmen.

Auch bei Fällen mit sehr greifbaren Lokalsymptomen können die Allgemeinerscheinungen gering sein. So wird vor allen Dingen immer wieder beobachtet, daß äußere Tularämien, besonders cutano- und oral-glanduläre ohne oder fast ohne Fieber und ohne solche Beschwerden verlaufen, die nicht durch die lokalen Veränderungen erklärt sind.

In der Regel haben aber innere wie äußere Tularämien Fieber und mehr oder minder starke Allgemeinerscheinungen. Bei den inneren Fällen können sie sehr

erheblich sein und das Bild so vollständig beherrschen, daß man erst durch Befragen dieses oder jenes Symptom erfährt, das auf den lokalen Sitz der Krankheit hinweist.

Das *Einsetzen* aller klinischen Erscheinungen geschieht *fast immer plötzlich*, gelegentlich mit einem Schüttelfrost. Selten gehen einige Tage lang geringfügige Allgemeinerscheinungen voraus.

Eine grundsätzliche Regel läßt sich für das *Fieber* nicht aufstellen. Es kann, wie gesagt, ganz fehlen, es kann nur ein oder zwei Tage anhalten und in anderen Fällen wiederum 3 Wochen und länger dauern. Ziemlich häufig, aber keineswegs, wie manchmal angegeben wird, regelmäßig, kommt es nach 3—4 Fiebertagen zu einem vorübergehenden Absinken der Temperatur, oft bis zur Norm und anschließend wieder zu einer mehr oder minder hohen Kontinua von etwa 14 Tagen Dauer. Dann kann die Temperatur normal bleiben, in anderen Fällen wieder, von fieberfreien Zeiten unterbrochen, einige mehr oder minder lange und hohe Fieberwellen zeigen. In diesen Fällen erinnert die Temperatur an das undulierende Fieber einer *Bangschen* Erkrankung. In anderen Fällen kommt es in weiterem Verlauf nur zu kurzdauernden Fieberanstiegen, die manchmal durch Schüttelfröste eingeleitet werden. Solche scheinbar unmotivierten Einzelzacken können noch nach Monaten auftreten. Gelegentlich beschränken sich die Temperaturbewegungen überhaupt darauf und es kann zu Fieberbildern kommen, die an Malaria oder an Fünftagefieber erinnern. In wieder anderen Fällen finden sich über längere Zeiträume hin nur subfebrile Temperaturen. Die beigefügten Kurven sollen das Gesagte illustrieren (Abb. 2).

Unter den Beschwerden stehen die *Kopfschmerzen* fast immer stark im Vordergrund, sie fehlen nur selten und gehen vielfach erheblich über das hinaus, was man sonst bei Infekten mit gleicher Fieberhöhe zu sehen gewohnt ist. Die Schmerzen werden meist in der Stirn, selten im Hinterkopf oder auf dem Scheitel empfunden. Auch die *Rücken- und Gliederschmerzen*, die man auch sonst bei fieberhaften Erkrankungen sieht, sind namentlich bei der inneren Form der Tularämie oft ungewöhnlich stark. Sie werden vielfach in die Gelenke lokalisiert, in anderen Fällen auch in die Knochen, z. B. in die Schienbeine, so daß auch aus diesem Grunde die Unterscheidung vom Wolhynischen Fieber schwierig sein kann.

Beim Verlauf wird noch zu besprechen sein, daß die Kranken oft sehr lange Zeit schlapp und leicht ermüdbar sind. Diese ungewöhnlich große Schwäche fällt den Kranken und ihre Umgebung oft auch schon während des akuten Stadiums auf.

Das Gesicht ist meist fieberhaft gerötet, nur selten etwas cyanotisch.

Außerordentlich wechselnd sind die Angaben über *tastbare Milztumore*. Manche Untersucher wollen sie fast immer gefunden haben. Mir scheinen sie bei den äußeren Formen eher selten, bei den inneren ziemlich häufig zu sein. Dabei ist die Milz nicht sehr hart und eben gerade fühlbar, größere Milzschwellungen dürften selten sein.

Das *Blutbild* zeigt keine besonderen charakteristischen Veränderungen. Während der akuten Erscheinungen findet man Leukocytosen bis etwa 15000 und bei den Neutrophilen eine gewisse Linksverschiebung ohne stärkere toxische Granulierung. Meist ist schon recht frühzeitig eine Lymphocytose ausgeprägt.

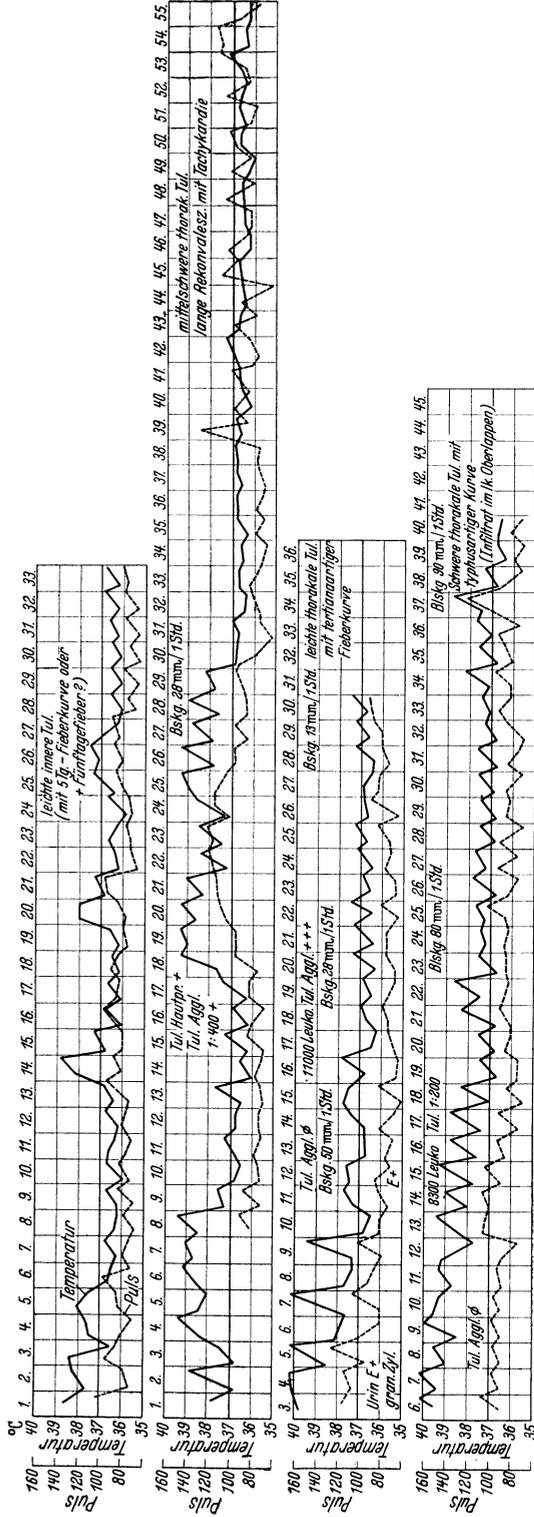


Abb. 2a. Fieberkurven v. tul. Fällen.

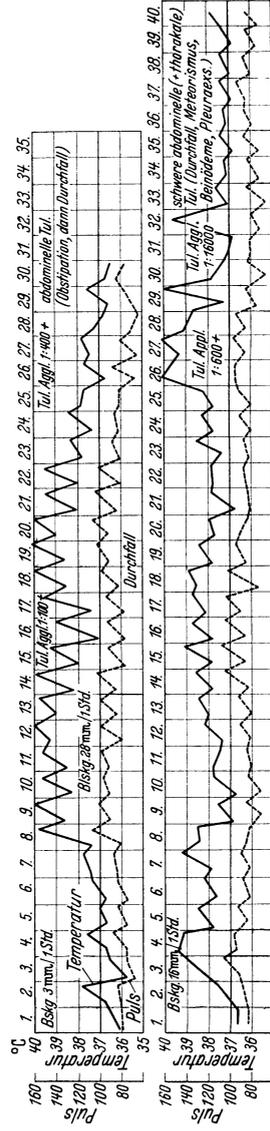


Abb. 2b. Fieberkurven v. tul. Fällen.

Es scheint mir aber gewagt, diese mit einer Vorliebe des Erregers für die lymphatischen Organe in Verbindung zu bringen. Die Eosinophilen verschwinden meist auch während des Fiebers nicht völlig, es werden im Gegenteil manchmal deutliche Vermehrungen beobachtet.

Meist ist das rote Blutbild normal, gelegentlich findet man leichte, etwas hypochrome Anämien. Schwere Anämien habe ich nie beobachtet. Fast immer ist die *Senkung* eindeutig beschleunigt. Diese Beschleunigung erreicht bei den Fällen mit deutlichen Lokalherden, vor allem an den Drüsen und an der Lunge, oft hohe Grade und liegt dann etwa bei 60—80 mm in der 1. Stunde.

Der *Puls* ist gewöhnlich zunächst wenig beschleunigt, manchmal geradezu bradycardisch, so daß die Ähnlichkeit der Kurven mit denen eines Typhus erhöht wird. Im Gegensatz zum Typhus ist aber das Sensorium bei fast allen Fällen frei. Über die Tachykardien im weiteren Verlauf wird später noch zu sprechen sein (S. 1203).

Der *Urin* enthält manchmal etwas Eiweiß und gelegentlich Urobilinogen in vermehrter Menge. In einem Teil der Fälle ist die Diazo-reaktion positiv.

**Haut.**

Die Haut kann bei der Tularämie in allen Krankheitsstadien in der verschiedensten Form beteiligt sein. Man unterscheidet zweckmäßigerweise die Erscheinungen von seiten des Primäraffektes, die im örtlichen Zusammenhang mit dem Primäraffekt und diejenigen, die später und entfernt davon auftreten.

Einen absolut charakteristischen *Befund an der Eintrittspforte* wie bei der Lues kennen wir bei der Tularämie nicht. Die Erscheinungen können so gering-

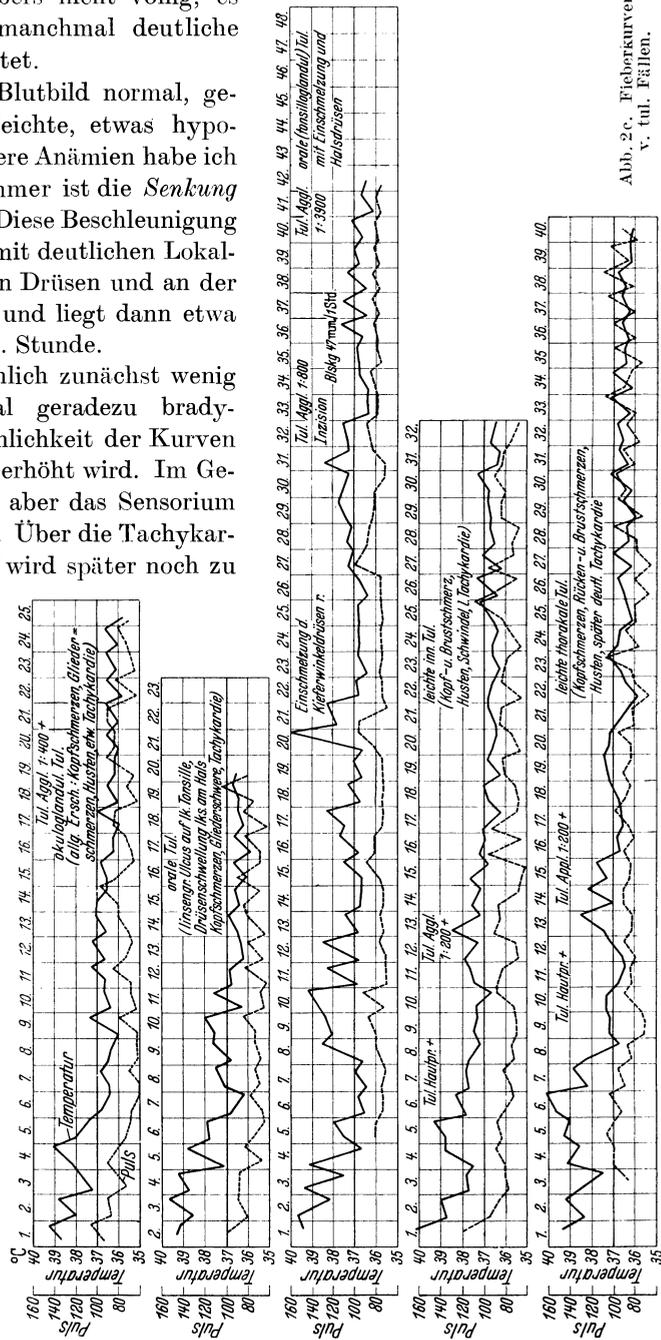


Abb. 2 c. Fieberkurven v. Tul. Fällen.

fällig und so flüchtig sein, daß sie sich überhaupt unserer Kenntnis entziehen und sie können gelegentlich auch recht hartnäckig sein und manchmal multipel auftreten. Oft gehen ihnen banale Verletzungen oder Verbrennungen voraus, zu denen dann später offenbar die tularämische Infektion hinzugesetzt ist.

Bei der Geringfügigkeit der Erscheinungen veranlaßt vielfach erst die *Drüsenanschwellung* die Untersuchung der Haut im zugehörigen peripheren Lymphgefäßgebiet. Man findet dann z. B. bei Erkrankung der Achseldrüsen an einem Finger, bei Befall der Halsdrüsen im Gesicht oft nur noch eine kleine Narbe oder eine oberflächliche und harmlos aussehende Schrunde (Abb. 3). Oft wissen die Kranken nicht, wie sie zustande gekommen ist. In seltenen Fällen hört man, daß die Wunde durch den Biß eines Tieres verursacht wurde. In anderen geben sie glaubwürdig an, daß es sich um die Reste einer Brand- oder Schnittverletzung handelt. Manchmal findet man auch längerdauernde und tiefergreifende Geschwüre. Sie können stecknadelkopf- bis gelegentlich dreimarkstückgroß sein. Gewöhnlich halten sie sich in der Größe einer Linse oder Bohne. Sie zeigen einen schmierig belegten höckrigen Grund und unregelmäßige livide verfärbte Ränder. Oft besteht eine gewisse Infiltration in der Umgebung, aber nicht die ausgesprochene Härte wie beim *Ulcus durum*. Manchmal erfährt man, daß das Geschwür aus einem kleinen Bläschen hervorgegangen ist. In anderen Fällen kommt es überhaupt nicht zu einem Durchbruch durch die Haut, sondern zu einer Infiltrierung oder Abscedierung in der Tiefe wie bei einem *Panaritium*.



Abb. 3. Cutano-glanduläre Tularämie; Primäraffekt am Ohr, „Ekzem“ d. Umgebung, Lymphadenitis am Kieferwinkel.

Die Primäraffekte heilen gewöhnlich ohne besondere Behandlung nach wenigen Wochen, oft auch schon nach einigen Tagen wieder ab. Sie sind meist ziemlich schmerzlos.

Grundsätzlich können sie an jeder Hautstelle sitzen. In meinem Beobachtungsgut überwiegen bei weitem solche an den Fingern, wir sahen sie aber auch im Gesicht, an den Unterarmen und gelegentlich an den Beinen. Als Einzelfall sah *Holler* einen Primäraffekt am Scrotum mit doppelseitigem Leistendrüsensbefall. Zweimal beobachteten wir bei einer oculo-glandulären Tularämie ein oberflächliches Geschwür in der Gegend des Tränensackes (Abb. 4); dabei muß, wie bei manchen ähnlichen Fällen offenbleiben, ob es sich um einen zweiten Primäraffekt oder um ein Fortkriechen der Infektion gehandelt hat. Gelegentlich sieht man aber ganz eindeutig mehrere Eintrittsinfektionen, meist in der gleichen Gegend, also etwa an mehreren Fingern einer Hand oder auch entfernt voneinander, z. B. an beiden Händen oder Füßen. In einzelnen Fällen findet man neben dem Primäraffekt ekzemartige Hautveränderungen in der Umgebung. Häufig bildet sich, wie bei Infektionen mit banalen Eitererregern, eine sicht- und fühlbare Entzündung der abführenden Lymphstränge. Manch-

mal kommt es entlang diesen Strängen zu subcutanen Hautknötchen, die sich manchmal perlschnurartig anfühlen und eine gewisse Neigung zur Einschmelzung zeigen. Über die Veränderungen, die sich mit oder ohne nachweisbare Lymphangitis so gut wie regelmäßig an den zugehörigen Lymphknoten finden, wird in einem späteren Abschnitt zu sprechen sein (S. 1197).

Außerordentlich verschiedenartig sind die Hauterscheinungen, die ohne Zusammenhang mit dem Primäraffekt in jedem Stadium der Erkrankung auftreten können. Zunächst gibt es in seltenen Fällen flüchtige, klein- oder auch großfleckige *Exantheme*, die manchmal an Fleckfieber, in anderen Fällen an Scharlach oder Masern erinnern können. Selten sind die Exantheme impetiginös (*Sylla*). Etwas häufiger sah ich derartige Hautausschläge um den Primäraffekt herum.

Relativ oft finden sich an den Unterschenkeln größere *subcutane Knoten* mit allen Eigenschaften eines Erythema nodosum.

*Randerath* konnte nachweisen, daß auch der histologische Aufbau dieser Veränderungen dem des banalen Erythema nodosum entspricht. Gelegentlich sieht man an den Armen oder auch am Rumpf, vor allem an den besonnten Teilen, ein Erythema exsudativum multiforme. Beide Erythemformen sind nicht selten auch bei Tularämie mit Gelenksbeschwerden verbunden (*Petri*). In wieder anderen Fällen treten reichlicher oder auch spärlicher *papulo-pustulöse Efflorescenzen* auf, die zum Zerfall neigen und dann zu ziemlich tiefgreifenden Geschwüren führen. Diese Hautveränderung erinnern am ehesten an ein Ekthyma (*Arzt, Fuhs*). Die einzelne Hautläsion ähnelt oft durchaus einem Primäraffekt oder auch einem nekrotisch gewordenem Hauttest (S. 1173).



Abb. 4. Oculo-glanduläre Tularämie mit 2. Ulcus in der Gegend des Tränensackes.

In wieder anderen Fällen treten erbsen- bis bohnen große *subcutane Hautknoten* auf, die gelegentlich einschmelzen.

Damit sind nun die häufigsten Hautveränderungen beschrieben. In Einzelfällen können offenbar fast alle Erscheinungen auftreten, die an der Haut überhaupt beobachtet werden. Urticaria, Ekzeme und petechiale Exantheme sind beschrieben worden. Ich beobachtete einen Fall, bei dem im späteren Verlauf einer thorakalen Tularämie spontan am Unterarm eine handteller große, höckrige Geschwürsfläche mit geringer Sekretion auftrat. Die Primärläsionen sind naturgemäß wenig histologisch untersucht. *Lillie* und *Francis* fanden in der amerikanischen Literatur nur 6 derartige Befunde. Mikroskopisch sah man Nekrosen, die auch schon bei dem jüngsten untersuchten Fall (14 Tage, *Goodpasture* und *House*) von Epitheloidzellen umgeben waren. Später traten Riesenzellen und in der Umgebung Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltrate auf.

*Netherton* hat eine frische sekundäre Pappel excidiert. Histologisch fand er dabei ein kleines Bläschen, dessen Histologie an die Veränderungen bei Pocken oder bei einem Herpes erinnerte. Ziemlich häufig sind die tieferen Hautknötchen untersucht. Sie zeigen den typischen Aufbau der tularämischen Granulome: Nekrotisches Zentrum, Epitheloidzellsaum meist mit einigen Riesenzellen, außen Lymphocyten und Plasmazellen und je nach dem Alter der Ver-

änderung mehr oder minder starke bindegewebige Wucherungen. Neutrophile Leukocyten spielen meist eine ganz geringe Rolle, sie treten nur vermehrt auf, wenn durch Ulceration Gelegenheit zu Sekundärinfektionen gegeben ist.

### Augen.

Ein außerordentlich eindrucksvolles Bild bieten die oculo-glandulären Fälle von Tularämie (s. Abb. 5). Es ist daher nicht auffallend, daß sie schon sehr frühzeitig als etwas Besonderes erkannt und beschrieben worden sind. 1889 hat *Parinaud* die conjunctivite infectieuse d'origine animal geschildert und es wird heute vielfach angenommen, daß es sich dabei um Fälle von oculo-glandulärer Tularämie gehandelt hat. Gewisse Zweifel bestehen aber, zumal sonst in Frankreich Tularämie nicht beobachtet worden ist und auch ein großer Teil der später als *Parinaudsche* Erkrankung beschriebenen Fälle epidemiologisch ganz isoliert auftraten. Daß das allerdings kein sicherer Beweis gegen die Diagnose Tularämie ist, zeigt der Einzelfall von *Bayer* und *Herrenschwand* aus Südtirol, bei dem die Diagnose serologisch absolut sicher gestellt wurde.



Abb. 5. Oculo-glanduläre Tularämie.

Das Wichtigste des *Parinaudschen* Symptomkomplexes ist kurz folgendes: Akutes Auftreten einer meist einseitigen schweren Conjunctivitis mit folliculärer Schwellung und vielfach mit Geschwürsbildung, starker Beteiligung der dazugehörigen Lymphknoten und gutartigem Verlauf. Dazu kommt noch, daß in der Vorgeschichte meist die Berührung mit Tieren angegeben wird. Sichtet man die zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fälle

dieser Art, so kann man sie in 3 Gruppen teilen: 1. in Fälle, bei denen es sich aus bakteriologischen, serologischen oder epidemiologischen Gründen sicher um Tularämie gehandelt hat; 2. in Fälle, deren Ätiologie unklar geblieben ist und 3. in solche, bei denen sicher etwas anderes wie Tularämie vorgelegen hat. Es wäre sehr zu begrüßen, wenn in Zukunft jeder derartige Fall genau serologisch und bakteriologisch untersucht würde, um die 2. Gruppe zum Verschwinden zu bringen. Es erscheint möglich, daß man dadurch noch wesentliche Aufschlüsse über die Verbreitung der Tularämie bekäme.

Zunächst sollen ganz kurz eine Reihe von Fällen der 3. Gruppe besprochen werden. Bei einmaliger Untersuchung kann eine bestimmte Form der conjunctivalen Tuberkulose ein ähnliches Bild machen. Der Verlauf ist aber oft viel chronischer, der Ausgang insofern bösartiger, als es meist zu starker Narbenbildung kommt. Auch findet man dabei gewöhnlich viel stärkere papilläre und polypöse Wucherungen und tiefgreifende, käsig belegte Geschwüre. Es herrscht darum heute weitgehend Einigkeit darüber, daß die Conjunctivaltuberkulose doch nur eine oberflächliche Ähnlichkeit mit den von *Parinaud* beschriebenen Fällen zeigt und deswegen scharf davon abgetrennt werden sollte. Gelegentlich

wurde auch vermutet, daß vielleicht bovine Tuberkelbacillen dieses verhältnismäßig leichte Bild verursachen könnten. Diese Annahme hat sich aber nicht bestätigt.

*Pascheff* beschrieb in einer Reihe von Veröffentlichungen unter der Bezeichnung „Conjunctivitis infectiosa necroticans“ ein Krankheitsbild, das zwar klinisch weitgehende Ähnlichkeit mit dem *Parinaudschen* Symptomkomplex und damit auch mit der oculo-glandulären Form der Tularämie zeigt, das aber offenbar ätiologisch wesensverschieden ist. Der Erreger, der sog. *Micrococcobacillus polymorphus necroticans* wächst aerob und anaerob auf Agar, Gelatine und den anderen gebräuchlichen Nährböden. Er ist für Nagetiere pathogen und führt bei diesen zu weißlichen Nekrosen in Milz und Leber. Schwere Allgemeinerscheinungen fehlen bei den erkrankten Menschen, der Keim scheint vielmehr hier gewöhnlich nur zu den Augen- und Drüsenveränderungen zu führen. Es ist möglich, daß es sich bei diesem Keim um das *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* handelt. Im Gegensatz zu diesem bringt er allerdings die Milch zur Gerinnung. Die Verwechslungsmöglichkeiten zwischen diesen beiden Bakterienarten sind offenbar ziemlich groß. So wurde der schon mehrfach erwähnte Fall von *Bayer* und *Herrenschwand* 1919 zunächst auch als Pseudotuberkuloseinfektion beschrieben, bis er sich später serologisch als Tularämie entpuppte.

*Verhoeff* beschrieb 1913 12 Fälle von *Parinaudschem* Symptomenkomplex, bei denen er 11 mal im Schnitt eine Streptothrixart nachweisen konnte. Ähnliche Fälle hat auch *Gifford* gesehen; bei einem Teil von ihnen konnte eine Tularämie serologisch ausgeschlossen werden. Dieser Autor schlägt für diese Form der Krankheit die Bezeichnung *Leptothricosis conjunctivae (Verhoeff)* vor. Er hält bei ätiologisch nicht geklärten Fällen dieser Gruppe diese Diagnose der Häufigkeit nach für die wahrscheinlichste. Auch bei ihnen fehlen gewöhnlich stärkere Allgemeinerscheinungen.

*Fliri* beobachtete eine Gruppe von Fällen, die anscheinend im Zusammenhang mit der Laryngotracheitis infectiosa der Hühner, einer bekannten Virus-erkrankung, standen.

Damit dürften die wichtigsten, aber wohl kaum alle bisher beschriebenen Ursachen für diesen oculo-glandulären Symptomenkomplex außer der Tularämie aufgezählt sein.

Bei den sicheren Tularämiefällen des Auges sind nun die Veränderungen keineswegs ganz einheitlich. Manchmal überwiegt eine starke Follikelschwellung auf mäßig bis stark gerötetem Grunde, oft kommt es aber schon ziemlich frühzeitig zu starker Geschwürsbildung durch Zerfall der gewucherten Partien. Immer wieder fällt auf, daß die Sekretion und die Reizerscheinungen in Form von Lichtscheu usw. geringer sind, als den schweren lokalen Veränderungen entspricht. Oft besteht ein starkes entzündliches Ödem, das von den Lidern meist auf die Umgebung übergreift und nicht selten das befallene Auge fast völlig zum Verschuß bringt. Die Bindehaut beider Lider kann befallen sein, bevorzugt wird die Umschlagsfalte, manchmal greift sie auch auf den Augapfel über. *Clark* beobachtete einen Fall, der nur ein einzelnes großes Geschwür auf der Conjunctiva bulbi aufwies. Gelegentlich greifen die Geschwüre auch bis auf den Lidrand über. In einigen Fällen zeigen sich nur Gruppen kleiner

Knötchen, die sich dann später gelblich verfärben und etwas einsinken, aber nicht ulcerieren. In wieder andern Fällen bilden sich kleine Abscesse bis Erbsengröße, die sogar gelegentlich eine Stichincision wünschenswert machen.

Die Veränderungen sind *fast stets einseitig*. Sie sehen zwar oft sehr bedrohlich aus, sind aber recht gutartig und heilen zum Erstaunen dessen, der sie nicht kennt, meist völlig narbenlos in wenigen Wochen ohne besondere Behandlung ab. So gut wie niemals wird die Hornhaut irgendwie in Mitleidenschaft gezogen. Ein Fall von *Francis*, der durch Hornhautperforation zur Erblindung führte, stellt offenbar eine ganz große Seltenheit dar.

Ausnahmsweise ist das zweite Auge in der gleichen Art befallen. Etwas häufiger sieht man im Verlauf einer oculo-glandulären oder auch irgendeiner andern Tularämie eine gewöhnliche leichte Begleitconjunctivitis. In seltenen Fällen scheint es bei Tularämie zu einer Iritis serosa zu kommen.

Die Begleiterscheinungen und die Allgemeinsymptome sind bei den oculo-glandulären Fällen grundsätzlich die gleichen wie bei den übrigen Tularämieformen. *Francis* beobachtet eine Familie mit 4 derartigen Fällen, von denen auffallenderweise drei starben. Von dieser Einzelbeobachtung leitet sich offenbar die in der Literatur immer wieder auftauchende Behauptung von der großen Bösartigkeit dieser Fälle her. Bei meinen Fällen konnte von einer solchen Malignität keine Rede sein.

Histologisch zeigen die Augenveränderungen den gleichen Aufbau wie die Herde in der Haut.

### Mundhöhle.

Es wurde schon früher hervorgehoben, daß Primäraffekte in der Mundhöhle besonders flüchtig sein können, so flüchtig, daß man sie oft nicht mehr nachweisen kann, wenn die Patienten wegen ihrer Kieferwinkeldrüsen den Arzt aufsuchen. Gelegentlich kann das auch daran liegen, daß die Eintrittspforte an einer schwer zugänglichen Stelle, also etwa am Zungengrund, sitzt.

Das Bild der Veränderungen kann noch mannigfaltiger als an der Haut sein. Gelegentlich beobachtet man nur ein oder mehrere kleine, oberflächliche, weißlich belegte Geschwüre, die durchaus an Aphthen erinnern. Sind die geschwürigen Stellen ausgedehnter, so können sie an Diphtherie denken lassen, zumal wenn sie in der Nähe der Tonsillen sitzen.

In anderen Fällen besteht ein Bild, das zunächst völlig dem einer einfachen lacunären Angina gleicht. Allerdings ist der Befund oft einseitig. In diesen Fällen macht erst die ungewöhnlich starke und frühzeitige Drüsenschwellung darauf aufmerksam, daß etwas Besonderes, eben eine Tularämie vorliegt.

Schließlich findet man, meist in der Einzahl und auf einer Tonsille, ein tiefes, kraterförmiges Geschwür, das zunächst fast stets zu der Diagnose einer *Plaut-Vinzentschen Angina* führt. Mehrfach konnten wir bei solchen Fällen auch Spirillen und fusiforme Stäbchen nachweisen, wie man sie auch sonst bei Mundgeschwüren etwa bei zerfallenden Carcinomen oder bei Leukämien findet. In andern Fällen dieser Art wird an einen luischen Primäraffekt gedacht. Bei 2 derartigen Fällen meiner Beobachtung war merkwürdigerweise die *Wassermannsche Reaktion* im Blut positiv. An der Tularämie bestand kein Zweifel und es muß offenbleiben, ob es sich um eine Mischinfektion, um Menschen mit zu-

fällig positiven Serumreaktionen bei latenter Lues oder um unspezifische Serumveränderungen gehandelt hat. Leider kamen die Kranken bald darauf aus meiner Beobachtung.

In einem andern derartigen Fall beobachtete ich eine Nekrose fast einer ganzen Tonsille. Ein anderes Mal sah ich ein ziemlich tiefes, mehrere cm<sup>2</sup> großes Geschwür an der hinteren Rachenwand. Im übrigen können die tularämischen Primäraffekte fast an jeder Stelle der Mundhöhle sitzen; so sah ich sie z. B. am Zahnfleisch, an der Zunge und am weichen Gaumen. Ihre Ausprägung kann, wie aus dem Gesagten hervorgeht, sehr verschieden stark sein; die Variationsbreite reicht von kleinsten, harmlos aussehenden Aphthen bis zu großen, tiefen Geschwüren. Nicht selten aber ergibt die genaueste Untersuchung der Mundhöhle trotz entsprechender Drüsenschwellung keine Geschwürsbildung. Bei einer besonders sorgfältig untersuchten Serie von 23 Fällen mit Kieferwinkeldrüsentularämie aus meinem Armeebereich war das 10mal der Fall (*Tenner*). Allerdings gaben auch von diesen Fällen mehrere Schluckschmerzen in der Vorgeschichte an. An anderer Stelle wurde schon ausgeführt (S. 1183), warum ich es trotzdem nicht für richtig halte, für diese Fälle eine besondere Krankheitsgruppe, nämlich die der einfach glandulären Tularämie aufzustellen.

Auch bei anderen Formen von Tularämie, z. B. bei thorakalen, findet man gelegentlich gewisse Veränderungen der Mundhöhle. So sieht man manchmal bei genauer Betrachtung eine glasige Schwellung und bläulich-rote Verfärbung des Zäpfchens und des vorderen Gaumenbogens auf einer oder beiden Seiten. An der hinteren Rachenwand kann man manchmal dunkelrote, linsengroße Erhebungen, offenbar Schwellungen des lymphatischen Gewebes, feststellen. Auch sieht man gelegentlich auf der Mundschleimhaut besonders am Unterkiefer neben den letzten Molaren tautropfenartige Gebilde (*Petri*). In einigen Fällen fanden wir in späteren Stadien von Tularämien gruppenförmig zusammenstehende Knötchen oder auch flache Geschwüre. Im ganzen sind aber sekundäre Veränderungen in der Mundhöhle offenbar viel seltener als solche auf der Haut.

### Lymphknoten.

Zum Primärkomplex gehören neben der Reaktion an der Eintrittspforte, d. h. bei den äußeren Tularämien der Haut, der Augenbindehaut oder der Schleimhaut des Mundes, das Befallensein der zugehörigen Lymphknoten. Im allgemeinen ist die Reaktion an dieser Stelle sehr ausgesprochen, so daß es zu sehr auffälligen Schwellungen kommt. In seltenen Fällen sind die Drüsen nur so geringfügig vergrößert, daß man die Veränderung erst bei der Betastung feststellen kann. Nur ganz ausnahmsweise fehlen Drüsenschwellungen trotz vorhandenem Primäraffekt ganz. Meist treten die Erscheinungen an diesen Stellen schon sehr frühzeitig auf, vielfach zusammen mit den Allgemeinsymptomen oder wenige Tage nach deren Einsetzen. Merkwürdigerweise können die Drüsen gelegentlich auch schon vergrößert sein, bevor der zugehörige Primäraffekt überhaupt nachweisbar ist. Fast stets überdauert die Lymphadenitis die Erscheinungen am Primäraffekt erheblich.

Die Drüsen schwellen gewöhnlich rasch bis zu Hühnereigröße an, sind aber meist nur mäßig schmerzhaft. In anderen Fällen fehlen die Schmerzen über-

haupt, ausnahmsweise sind sie recht hochgradig. Um die Lymphknoten herum besteht gewöhnlich ein stark entzündliches Ödem, so daß sie zunächst nicht voneinander abgrenzbar sind. Wenn das Ödem dann nach einigen Tagen zurückgeht, fühlt man die Drüsen isoliert und gut verschieblich.

In seltenen Fällen bildet sich die Drüsenschwellung rasch wieder vollständig zurück. Meist findet in wenigen Wochen eine gewisse Verkleinerung statt, aber die Knoten bleiben doch noch für mehrere Monate pathologisch groß und auch oft ein wenig schmerzhaft. In einem Teil der Fälle kommt es zur Einschmelzung. Im Schrifttum werden dafür Zahlen zwischen 20 und 50% angegeben. Nach unseren eigenen Erfahrungen in Rußland dürfte bei diesen Fällen etwa ein Drittel eingeschmolzen sein. Die Erscheinungen sind die gleichen, wie sie auch sonst bei Vereiterungen von Lymphknoten auftreten. Die Haut wird über der



Abb. 6. Oralglanduläre Tularämie mit Halsdrüsenschwellung.

Drüse unverschieblich, und mehr oder minder blaurot verfärbt, oft kann man Fluktuation nachweisen. Wenn nun nicht eingegriffen wird, kommt es zum Durchbruch nach außen, meist im zweiten Monat der Erkrankung. Punktiert man vorher, so bekommt man einen mäßig dickflüssigen, nicht riechenden Eiter, der oft kleine weißliche Bröckel enthält. Mikroskopisch sieht man die darin vorhandenen Leukocyten oft weitgehend zerstört, niemals lassen sich die Tularämieerreger mikroskopisch nachweisen. Auch der Tierversuch mit dem Absceßinhalt ergibt in einem Teil der Fälle ein negatives Ergebnis. Nach einer Punktion geht die Schwellung meist für einige Zeit zurück, bildet sich aber häufig wieder, so daß man doch schließlich noch zur Incision gezwungen wird. Gewöhnlich genügt ein nicht allzu großer Einschnitt, um die Eiterung in

verhältnismäßig kurzer Zeit zum Verschwinden zu bringen. Wir waren anfangs in dieser Beziehung sehr zurückhaltend, weil wir eine längerdauernde Fistelbildung befürchteten. Diese Befürchtung ist aber, von wenigen Ausnahmen abgesehen, offenbar unbegründet. Einige Male haben wir aus diagnostischen und therapeutischen Gründen solide wie auch eingeschmolzene Drüsen im ganzen entfernen lassen; auch diese Wunden heilten glatt ab.

Manchmal können die eingeschmolzenen Drüsen auch statt nach außen nach innen ins Gewebe durchbrechen. So berichtet *v. Schlosserer* über einen Fall, bei dem vereiterte und nach unten durchgebrochene Achseldrüsen zu der Fehldiagnose einer Rippenaries geführt hatten. Ich selbst sah einmal einen Kranken, bei dem ein Senkungsabsceß von einer infraclaviculären Drüse zu einer Art Subpectoralphlegmone geführt hatte.

Versuche, die Drüsen durch therapeutische Maßnahmen wie intensive Wärmanwendung oder auch Röntgenbestrahlung beschleunigt zum Rückgang zu bringen, haben keinen eindeutigen Erfolg gehabt.

Der Sitz der Lymphknotenschwellung ergibt sich aus den anatomischen Verhältnissen. So erkrankten bei Primäraffekten an den Händen die Drüsen in der Achselhöhle, meist auch diejenigen am Ellbogen und manchmal diejenigen in der oberen und unteren Schlüsselbeingrube. Bei der oculo-glandulären Tular-

ämie sind vor allem die Drüsen am Kieferwinkel meist so stark geschwollen, daß der Hals völlig asymmetrisch erscheint (Abb. 4 und 6). Meist ist auch die präauriculare Drüse der betreffenden Seite erkrankt, gewöhnlich aber nicht über Haselnußgröße geschwollen. Sie vereitert auch nach unseren Erfahrungen verhältnismäßig selten. Beim Eintritt des Erregers durch die Mundhöhle sind es je nach dem Sitz der Primärläsion wiederum die Kieferwinkeldrüsen (Abb. 6) oder die Lymphknoten unter dem Kinn (Abb. 7), die erkranken. Beim Primäraffekt an den Beinen sind in erster Linie die Lymphknoten der Leistenbeuge befallen. Primärläsionen an den tieferen Atemwegen führen zur Vergrößerung der Mediastinaldrüsen, wie häufig im Röntgenbild gut nachzuweisen ist. Beginnt die Krankheit im Darm, so werden die Mesenterialdrüsen erkranken, wie, allerdings nur ausnahmsweise durch Betastung, gelegentlich autoptisch bei Laparatomien festzustellen ist.

Auch bei den Lymphknoten kommt es gelegentlich im weiteren Verlauf einer beliebigen Tularämieform zu Veränderungen fern vom Primäraffekt. Man bezeichnet diesen Zustand auch als späte Drüsenanschwellung. Im Schrifttum sind einzelne Fälle beschrieben, bei denen diese ziemlich universell gewesen sein soll. Manche Autoren reservieren auch das Wort „glanduläre Tularämie“ für diese Verlaufsform. Ich selbst habe im Osten solche Fälle niemals gesehen, es handelte sich bei der späten Drüsenanschwellung vielmehr immer nur um einzelne Drüsengruppen. Bei den Soldaten des Ostheeres, die infolge der unhygienischen Lebensweise sehr oft an Hautinfekten aller Art leiden, ist es manchmal schwer, die dadurch bedingten Lymphknotenschwellungen von der späten Drüsenform Tularämie abzugrenzen. Vielfach ist allerdings die Drüsenerkrankung nach der ihrem zeitlichen Auftreten und nach ihrer Stärke sicher tularämiebedingt.

Manchmal treten solche Drüsenanschwellungen so frühzeitig auf, daß man im Zweifel ist, ob es sich nicht vielleicht um einen inkompletten Primärkomplex handelt. Es kann zu solchen Veränderungen aber auch noch nach Monaten kommen, so sah ich z. B. 3 Monate nach einer oculo-glandulären Tularämie eine einseitige hühnereigroße Achseldrüsenanschwellung.

Im ganzen ist diese Komplikation nicht sehr häufig. Bei einem gut beobachteten Material von 175 Fällen trat sie 16mal auf, nur 2mal kam es dabei zur Einschmelzung (*Tenner*). Es wird auch sonst allgemein beobachtet, daß diese Drüsen weniger zur Vereiterung neigen als diejenigen des Primärkomplexes. Sie sind auch meist nicht so hochgradig vergrößert.

Wegen der guten chirurgischen Zugänglichkeit sind die tularämischen Veränderungen der Lymphknoten besonders häufig mikroskopisch untersucht. Die Histologie wird später in dem pathologisch-anatomischen Abschnitt besprochen (S. 1208).

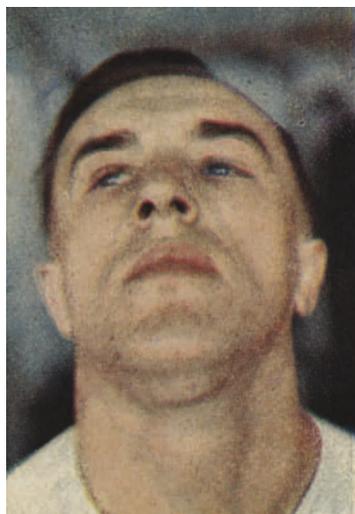


Abb. 7. Oralglanduläre Tularämie (Zahnfleisch); Schwellung der Drüsen am Kinn.

## Atemwege.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß zumindest bei den erkrankten deutschen Soldaten in Rußland die große Mehrzahl der Fälle von innerer Tularämie *ein-deutige Veränderungen an der Lunge bzw. an den Mediastinaldrüsen* zeigt. Ich habe mir daher die Meinung gebildet, daß es hier entsprechend den Verhältnissen bei den äußeren Tularämien zu einem Primärkomplex kommt. Außerdem gibt es offenbar sehr häufig auch bei andersartigen Tularämien sekundäre Veränderungen in dieser Gegend, natürlich besonders bei schweren Fällen. So erklärt es sich, daß bei der Mehrzahl aller Autopsien Lungenveränderungen



Abb. 8. Hilusdrüsenanschwellung links, streifige Verschattung rechts unten.

spezifischer Art gefunden werden. *Pessin* stellte die Befunde von 21 Sektionen zusammen, bei denen jedesmal die Lunge beteiligt war. *Lillie* und *Francis* fanden bei 32 Fällen 29mal Lungenherde und 16mal Pleuraexsudate. Nur *Gundry* und *Warner* vermißten ziemlich oft, nämlich unter 14 Autopsien 4mal spezifische Lungenveränderungen.

Die *Beschwerden* bei allen diesen Fällen von seiten der Lunge können *auffallend gering* sein. Man ist häufig überrascht, fast ohne diesbezügliche Klagen auf ausgedehnte klinische und vor allem röntgenologische Befunde zu stoßen. Oft erfährt man erst auf Befragen, daß die Patienten etwas Husten und dabei dumpfe Mißempfindungen hinter dem Brustbein, am Schwertfortsatz

oder zwischen den Schulterblättern haben. In anderen Fällen bestehen stärkere Schmerzen dieser Art und ein quälender, bellender Husten ähnlich wie bei einer Grippetrachetis oder auch bei einer tuberkulösen Lymphadenitis im Mediastinum. Im weiteren Verlauf der Krankheit verbreitert sich dann allmählich die Schmerzzone bis in eine oder beide Seiten des Brustkorbs, und nun werden synchron mit der Atmung Pleuraschmerzen empfunden.

Der *physikalische Lungenbefund* kann im Anfang und manchmal während der ganzen Krankheit sehr gering sein. In anderen Fällen kann man eine *mehr* oder minder ausgebreitete Bronchitis feststellen. Bei größeren Infiltraten und bei trockenen oder feuchten Rippenfellentzündungen erhebt man die bekannten Befunde. Auswurf besteht meist nicht oder nur in geringem Maße. Ganz ausnahmsweise ist er einmal hämorrhagisch.

Die *Pleuraergüsse*, die im Verlaufe der thorakalen Tularämie auftreten, sind meist nicht sehr erheblich, nur selten findet man ausgesprochene große Ergüsse wie bei der Pleuritis exsudativa tuberculosa.

Bei der Punktion erhält man gewöhnlich eine gelbliche, wenig getrübe Flüssigkeit, die mikroskopisch mäßig viele Zellen, vor allem Lymphocyten, und keine Bakterien enthält. Ganz ausnahmsweise kommt es bei Tularämie in der Pleura zur Eiterbildung. Wir konnten einen solchen Befund einmal bei einem fast fieberfreien Fall erheben. Selbstverständlich muß man dabei durch eine genaue bakteriologische Untersuchung ausschließen, daß nicht eine Mischinfektion vorliegt.

Besonders eindrucksvoll sind naturgemäß die *Röntgenbefunde* bei den thorakalen Tularämien. Dabei sind wir zunächst ohne Kenntnis der Literatur zu einer Einteilung gekommen, wie wir sie später in sehr ähnlicher Form auch im amerikanischen Schrifttum fanden. Besonders eingehend haben sich *Archer, Blackford* und *Wissler* mit diesen Befunden beschäftigt.

In einem Teil der Fälle sieht man ein- oder doppelseitig am Hilus bogenförmig, scharf gegen das Lungenparenchym abgesetzte Schatten, die offensichtlich durch eine Lymphknotenschwellung hervorgerufen sind (Abb. 8).

Häufiger findet man wiederum meist einseitig eine stark verbreiterte und vergrößerte Hiluszeichnung, wobei die streifigen Verschattungen oft weit in einen Lungenlappen hineinreichen. In diesen Fällen lassen sich die Hilusdrüsen meist nicht sicher herausdifferenzieren. Die Befunde können gelegentlich an die bei Bronchialtumoren erhobenen erinnern (Abb. 9 und 10).

Eine 3. Gruppe von Fällen zeigt allein oder auch mit Hilusveränderungen zusammen mehr homogene Verschattungen in der Lunge, die von der Größe einer Kastanie bis zur Ausdehnung eines ganzen Lungenlappens

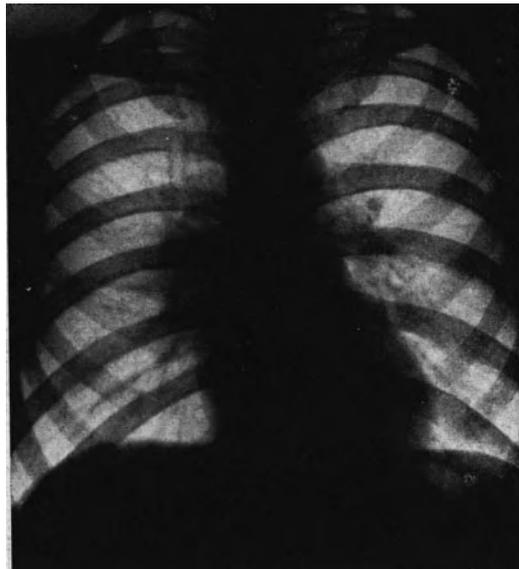


Abb. 9. Hilusverdichtung und -verbreiterung rechts.

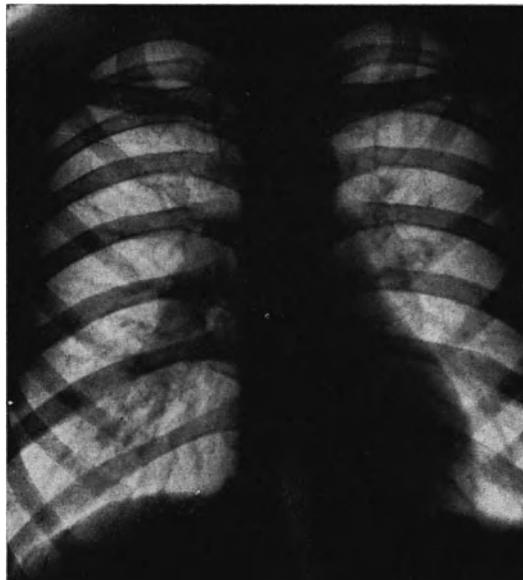


Abb. 10. Hilusverdichtung und -verbreiterung rechts mit streifiger Verschattung im Unterfeld.

reichen können (Abb. 11, 12 und 13). Kleinere oder mittlere Herde dieser Art lassen sich röntgenologisch kaum von tuberkulösen Infiltraten unterscheiden.



Abb. 11. Tularämisches „Frühinfiltrat“ links oben.

Der 4. Befund entsteht durch mehr oder minder ausgedehnte Pleuraexsudate; er kann sich mit den drei anderen Veränderungen kombinieren.

Es ist interessant, daß bei der *Bangschen* Erkrankung, die durch die Serumveränderungen und durch den Fiebertyp eine gewisse Verwandtschaft mit der Tularämie zeigt, in letzter Zeit von mehreren Seiten ganz ähnliche Röntgenbefunde erhoben wurden (*Althoff* und *Rating, Griesemer*).

Die Lungenveränderungen bei Tularämie sind zwar oft recht hartnäckig, sie gehen aber, soweit wir dies bisher übersehen, spätestens nach einigen Monaten wieder zurück, zumindest machen sie dann keine Beschwerden mehr. Die eben genannten ameri-

kanischen Autoren haben aber gelegentlich röntgenologisch auch Spätzustände festgestellt. So fanden sie einige Male ausgedehnte Fibrosen in einzelnen Lungenlappen; in einem Fall beobachteten sie 5 Jahre nach der Infektion bei sehr

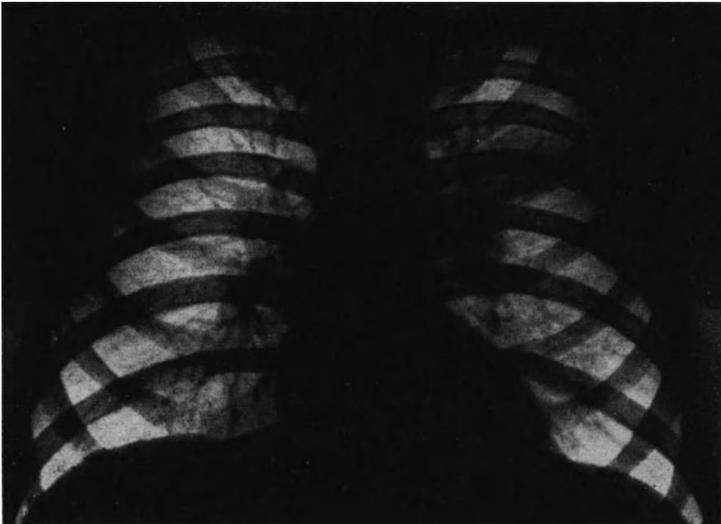


Abb. 12. Doppelseitige Hilusverbreiterung mit Infiltrat links oben.

gutem Allgemeinbefinden ein Bild, das an einen infiltrierenden Tumor oder an eine Lues denken ließ. Außerdem wollen sie bemerkt haben, daß schon verhältnismäßig frühzeitig nach einer thorakalen Tularämie eine Zunahme der Kalkablagerungen am Hilus eintritt. Ein solcher Befund ist natürlich schwierig zu beurteilen, nach den pathologisch-anatomischen Veränderungen erscheint eine stärkere Verkalkung eigentlich unwahrscheinlich.

Die *pathologisch-anatomischen Grundlagen* sind naturgemäß nur von Gestorbenen, d. h. von besonders schweren Fällen dieser Art bekannt. Die Hilusdrüsenbefunde sind offenbar nicht grundsätzlich von denen an den peripheren Lymphknoten verschieden. Im Lungenparenchym findet man lobuläre Entzündungsherde mit starker Neigung zum Konfluieren und zur Nekrosebildung. Die Lungensepten werden dabei zerstört. Dabei bilden sich manchmal ziemlich große Höhlen. Auf meinen Röntgenbildern habe ich niemals solche feststellen können. An sich ist es denkbar, daß sich auf dieser Grundlage auch chronische Kavernen ähnlich wie bei Tuberkulose bilden. Es wird notwendig sein, daß man die zahlreichen Fälle bei deutschen Soldaten auch nach diesem Gesichtspunkt im Auge behält.



Abb. 13. Großes Infiltrat im rechten Mittelfeld.

Bei Sektionen wurden gelegentlich auch ausgedehnte miliare Granulom- und Nekrosebildungen beobachtet. Ich habe bisher keine Röntgenbilder gesehen, die diesem pathologischen Bilde entsprechen könnten.

### Kreislauforgane.

Im akuten Stadium ist das Herz und der Kreislauf bei der Tularämie nach unseren Erfahrungen selten in nennenswertem Maße beteiligt. Gelegentlich fällt, wie schon erwähnt wurde, eine gewisse Bradykardie auf.

Sehr häufig aber findet man in späteren Stadien der Krankheit etwa vom Beginn der 3. Woche an, manchmal aber auch erst wesentlich später, eine starke Neigung zur Tachykardie. Etwa die Hälfte unserer schwereren Fälle wies diese Erscheinung auf (s. die Pulskurven Abb. 2). Die Erscheinung ist meist von allgemeiner Schwäche und Schwindel begleitet, die Patienten empfinden das Herzklopfen auch oft subjektiv sehr unangenehm, so daß dadurch die Prognose bezüglich der Arbeitsfähigkeit erheblich beeinflußt wird.

Dabei fehlen meist gröbere Erscheinungen von seiten des Kreislaufs. Der Puls ist zwar in der Regel in der Ruhe stark beschleunigt und steigt bei Be-

wegung noch mehr an, er ist aber fast immer regelmäßig und gut gefüllt. Der Blutdruck ist normal oder gelegentlich etwas erhöht. Das Herz zeigt klinisch gewöhnlich keine nachweisbare Dilatation, der Kreislauf keine Erscheinungen von Dekompensation. Elektrokardiogramme konnten bei unseren Fällen aus äußeren Gründen nur verhältnismäßig selten gemacht werden. Sie zeigten dann fast immer normale Verhältnisse. Nur in einem Fall fanden wir eine leichte Verlängerung der Überleitungszeit PQ. Ich möchte daher annehmen, daß im allgemeinen den Fällen von tularämischer Tachykardie keine eigentliche Myokarditis zugrunde liegt, sondern daß es sich um eine zentrale Regulationsstörung handelt. In einer kleinen Minderzahl von Fällen dürfte auch der Herzmuskel an der Erscheinung beteiligt sein, so in einem Fall von *Bogendorfer* mit erheblicher Dilatation.

Auch mikroskopisch war der Herzmuskel im allgemeinen ohne Befund, soweit er bei Sektionen untersucht werden konnte. In wenigen Fällen fanden sich teils mehr diffuse, teils umschriebene Lymphozyteninfiltrate (*Lillie* und *Francis*). Diese Autoren konnten in ihrem großen Material auch niemals Herzklappenveränderungen finden. Bei 2 Fällen von *Sugden* mit Endokarditis hat es sich wahrscheinlich um Komplikationen gehandelt. In einem Einzelfall fand *Pessin* eine Perikarditis.

Gelegentlich, aber nicht besonders häufig kommt es im Verlaufe von Tularämien zu Venenthrombosen (eigene Beobachtungen, *Fettermann*).

### Magendarmkanal.

Ähnlich wie an den Organen der Brust kann es auch bei denen des Bauches schwierig sein, primäre und sekundäre Veränderungen zu unterscheiden. Die Angaben sind oft so unbestimmt, daß man nicht immer mit Sicherheit feststellen kann, welche Region zuerst befallen ist.

Dazu kommt bei den Soldaten im Osten noch eine weitere Schwierigkeit: Sie haben zum großen Teil einmal oder mehrfach Ruhr durchgemacht und neigen dazu, auf alle möglichen Infekte mit Durchfällen zu reagieren. So finden wir auch häufig bei Tularämiepatienten starke Diarrhöen, ohne daß man deswegen berechtigt ist, in jedem Fall spezifische Veränderungen anzunehmen.

Wir hatten den Eindruck, daß in Rußland primäre tularämische Veränderungen im Bauche ausgesprochen selten sind. Das ist deswegen besonders auffallend, weil wahrscheinlich ein großer Teil der inneren Tularämien sich durch infizierte Nahrungsmittel ansteckt. Möglicherweise sind daher enterale Primäraffekte doch etwas häufiger, sie entgehen aber der Erkennung, weil sie keine eindeutigen Erscheinungen verursachen.

Gewöhnlich ist es allerdings so, daß zunächst zweifellos eine andersartige Tularämie vorliegt und erst später abdominelle Erscheinungen hinzutreten. So beobachteten *Fuhrer* und *Kilbury* eine cutano-glanduläre Tularämie, bei der 3 Monate nach Beginn mit Fieber ein Ascites auftrat. Im Punktat ließen sich durch Tierversuch Tularämiebakterien nachweisen. Der Fall ging in Heilung aus. *Karanaugh* sah eine oculo-glanduläre Tularämie, die schon am 12. Tage starb und bei der autoptisch neben vergrößerten Hals-, Mediastinal- und Retroperitonealdrüsen eine eitrige Peritonitis gefunden wurde. Ich selbst sah einmal bei einer tonsillo-glandulären Tularämie im weiteren Verlauf einen Ascites mit

schmerzhafter Verstopfung auftreten. In 2 weiteren Fällen, bei denen wahrscheinlich primär eine thorakale Form vorgelegen hatte, kam es später vorübergehend zu den Erscheinungen eines inkompletten Ileus.

Ein anderer Fall, der vermutlich eine primäre Bauchtularämie darstellt, erkrankte mit Fieber und Kopfschmerzen, zu denen bald ein starker Schmerz im rechten Unterbauch mit Bauchdeckenspannung hinzutrat. Es wurde operiert, wobei sich statt der erwarteten Appendicitis ein faustgroßer Drüsentumor in der Ileocökalgegend fand; die spezifischen Reaktionen auf Tularämie waren positiv. *Sylla* sah in einem solchen Fall neben der Lymphknotenschwellung eine tumorartige Infiltration der Wand des Coecums. Es scheint, daß bei dieser Gruppe von Fällen das klinische Bild im wesentlichen dem einer etwas akut verlaufenden Lymphknotentuberkulose entspricht.

In dem schon mehrfach erwähnten Material von 175 inneren Tularämiefällen (*Tenner*) befanden sich 8, bei denen sehr starke und therapieresistente Durchfälle das Bild so stark beherrschten, daß man an abdominelle tularämische Veränderungen denken mußte. In seltenen Fällen zeigte der Stuhl auch eine Blutbeimengung; man kann aber bei Soldaten in Rußland niemals sagen, ob es sich nicht vielleicht um eine Kombination mit einer frischen oder einer wieder aufgeflammtten Ruhr handelt.

Autoptische Befunde liegen naturgemäß nur in geringer Zahl vor. *Allan* und *Smith* beobachteten ein 1jähriges Kind mit unbekanntem Infektionsmodus, bei dem die Sektion neben miliaren Milz- und Leberherden Geschwüre im Ileum und verkäste Mesenterialdrüsen aufdeckte. *Beck* und *Merckel* fanden bei einer Frau, die einige Zeit nach Genuß von Kaninchenfleisch gestorben war, Geschwüre im Magen und Ileum, Mesenterialdrüsen- sowie Leber- und Milzherde. *Fettermann* sah oberflächliche Geschwüre im Ileum. Andere Autoren vermerken Schwellung, teilweise auch Ulceration der lymphatischen Gebilde der Darmwand.

Auffallend oft, nämlich fast in die Hälfte ihrer Fälle, fanden *Lillie* und *Francis* in ihrer großen Schrifttumszusammenstellung peritoneale Veränderungen, teilweise mit kleinen Exsudaten. Bei manchen Fällen handelte es sich allerdings nur um eine umschriebene Peritonitis in der Milzgegend.

### Milz.

Es wurde schon erwähnt, daß etwa die Hälfte aller Tularämiefälle eine tastbare Vergrößerung der Milz aufweist, wesentliche Vergrößerungen des Organs sind aber ungewöhnlich. Dabei ist die Milz gewöhnlich mäßig hart und nicht sehr empfindlich.

*Lillie* und *Francis* stellten von 15 Fällen die Milzgewichte fest und fanden das Organ zwischen 110 und 950 im Durchschnitt 340 g schwer. In etwa der Hälfte aller zur Sektion gelangten Fälle bestanden außer der allgemeinen Vergrößerung im Parenchym grauweiße Herde mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm. Mikroskopisch bestanden diese aus Nekrosen mit oder ohne Zellproliferation in der Umgebung.

### Leber.

Klinisch nachweisbare Leberveränderungen sind bei Tularämie, wenigstens in meinem Material, recht selten. Nur in Einzelfällen bestand eine gewisse Leber-

schwellung. Wir beobachteten niemals einen Ikterus, der mit der Tularämie in Verbindung gebracht werden müßte. *Sylla* will aber bei seinen Fällen ziemlich häufig einen Subikterus gesehen haben.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen dürftigen klinischen Befunden steht die Tatsache, daß in 55% aller Fälle bei Sektionen Leberveränderungen gefunden wurden (*Lillie* und *Francis*). Es handelte sich um die von anderen Organen bekannten Nekrosen und Granulome. Interessant ist, daß einmal eine ausgesprochene Hämochromatose der Leber und des Pankreas festgestellt wurde (*Beck* und *Merckel*), ein Befund, wie er häufiger bei der Pseudotuberkulose erhoben wurde.

### Nervensystem.

Die starken Kopfschmerzen, die bei Beginn der meisten Tularämien bestehen, sprechen für eine gewisse Hirnbeteiligung. Dabei ist auffällig, daß eine stärkere Beeinträchtigung des Sensoriums wie beim Typhus und Fleckfieber meist fehlt. Größere Veränderungen am Zentralnervensystem sind aber im ganzen recht selten. Sie betreffen am häufigsten die weichen Hirnhäute. Schwere Tularämiefälle aller Art werden manchmal von einem gewissen Meningismus begleitet, gelegentlich wird sogar die ganze Krankheit von einem meningitischen Bild beherrscht. Im Liquor konnten wir dabei eine Zellvermehrung feststellen, durch Tierversuch wurden wiederholt Erreger nachgewiesen. Autoptische Befunde zeigten ein Bild, das große Ähnlichkeit mit einer tuberkulösen Meningitis aufwies, nur war die Konvexität des Gehirnes meist stärker beteiligt (*Bryant* und *Hirsch*).

Noch seltener bestehen daneben oder auch für sich allein Erscheinungen, die auf ein Befallensein der Hirnsubstanz selbst hinweisen. Wir beobachteten 2mal flüchtige Halbseitenlähmungen, 1mal mit Harnverhaltung, in einem anderen Fall eine vorübergehende Lähmung eines Armes. Andere Autoren beobachteten mimische Starre, Schlafsucht, Doppeltsehen und Nystagmus. *Assmann* beschrieb einen Fall mit mimischer Starre, Schlafsucht und Facialisparesie, der stark an das Bild der Encephalitis lethargica erinnerte. In einem Fall von *Hartmann* machte sich die Encephalitis klinisch nur durch leichte Krämpfe bemerkbar, autoptisch fanden sich im Gehirn nekrotisch-hämorrhagische Herde mit einem Durchmesser bis zu 3 mm.

Gelegentlich beobachtet man bei Tularämien äußerst schmerzhaftes Neuralgien im Gebiet der Intercostalnerven, des Ischiadicus oder des Trigeminus. *Tenner* sah einmal ein Herpes zoster.

### Sonstige Organe.

Die Affinität des Erregers zu den Nieren scheint besonders gering zu sein. Bei Sektionen wurden nur selten Nekrosen und Granulome gesehen. Während des fieberhaften Stadiums besteht manchmal eine gewisse Eiweißausscheidung und ein geringfügiger Sedimentbefund, gröbere Veränderungen findet man fast nie.

Nur ganz ausnahmsweise sind bei Autopsien spezifische Veränderungen der Nebennieren oder anderer innersekretorischer Drüsen gefunden worden. Klinisch sind solche, soweit mir bekannt geworden ist, niemals in Erscheinung getreten.

Der Einzelfall mit einer Hämochromatose des *Pankreas* wurde schon erwähnt (S. 1206).

Neben den mehr diffusen Gelenkschmerzen ohne objektiven Befund im Anfangsstadium sieht man in seltenen Fällen im weiteren Verlauf der Krankheit Schwellungen einzelner *Gelenke*, die meist sehr flüchtig sind, aber auch gelegentlich hartnäckig sein und ausnahmsweise das Bild einer akuten Polyarthritiden bieten können. *Petri* sah vor allem bei Fällen mit Erythema nodosum oder multiforme stärkere Gelenksbeschwerden. *Foshay* und *Mayer* beobachteten eine cutano-glanduläre Tularämie, bei der 3 Monate nach Beginn eine eitrige Bursitis mit positivem Bakterienbefund im Punktat auftrat.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Tieren wurde bei Menschen das Knochenmark bei Tularämie stets frei von Veränderungen getroffen.

### Kombinationen mit anderen Erkrankungen.

Die Tularämie neigt nicht in auffallendem Maße zur Komplizierung durch andere Krankheiten, insbesondere durch Infektionskrankheiten.

Trotz der weiten Verbreitung beider Krankheiten in meinem Armeegebiet hörte ich nur von einem einzigen Fall, bei dem Tularämie und Fleckfieber zusammen auftraten. Der Fall starb bei einer vorderen Sanitätseinheit, eine Sektion konnte aus äußeren Gründen nicht gemacht werden. Es ist anzunehmen, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen gehandelt hat.

Mehrfach sahen wir bei Tularämien Fieberverläufe und Beschwerden, die stark auf Wolhynisches oder Fünftagefieber verdächtig waren. Die Frage muß offen bleiben, ob hier eine Kombination beider Krankheiten vorlag oder ob nur zufällig die Tularämie diesen eigenartigen rhythmischen Fieberverlauf zeigte.

Einige Male fanden wir bei tonsillo-glandulären Tularämien Diphtheriebacillen im Rachenabstrich. Ob es sich hier wirklich um eine doppelte Erkrankung oder um Tularämiker gehandelt hat, die, wie so viele unserer Soldaten, Di.-Bacillenträger waren, konnte nicht entschieden werden.

In einem Falle beobachteten wir bald nach dem Abklingen einer leichten Tularämie die Erscheinungen einer mittelschweren Glomerulonephritis. Auch hier blieb unklar, ob ein zufälliges Zusammentreffen mit einer Feldnephritis vorlag oder ob ganz ausnahmsweise die Tularämie zu einer Nierenschädigung geführt hatte.

Es ist mir nicht bekannt, ob die pulmonale Tularämie eine Disposition für die Erkrankung an Lungentuberkulose schafft. Denkbar ist so etwas natürlich, In diesen Fällen dürfte es außerordentlich schwer sein, klinisch zu differenzieren, was an den nachweisbaren Veränderungen auf die eine und was auf die andere Erkrankung zurückzuführen ist.

### Pathologische Anatomie.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der einzelnen Organe, soweit sie für das klinische Bild von Bedeutung sind, wurden in den einzelnen klinischen Abschnitten kurz angeführt; hier soll daher nur noch einmal zusammenhängend auf einige Punkte hingewiesen werden.

Die Quellen für die Kenntnisse der Anatomie der Tularämie sind wegen der verhältnismäßig guten Prognose der Krankheit ziemlich spärlich, Ich selbst

habe z. B. bei mehreren tausend Fällen keinen Todesfall und daher auch keine Sektion gesehen. Todesfälle in größerer Zahl sind überhaupt nur aus Amerika berichtet, wo die Letalität offenbar eine höhere ist als andernorts. Daher stammen auch so gut wie alle Sektionsberichte aus diesem Lande. Es ist auch zweifelhaft, ob man die Befunde bei den besonders schweren, weil gestorbenen, Fällen, ohne weiteres auf die leichteren übertragen kann. Etwas gründlicher sind die Kenntnisse nur über die Lymphknoten- und Hautveränderungen, weil diese häufiger aus diagnostischen Gründen exstirpiert wurden.

Das gesamte Wissen bis zum Jahre 1936 ist in der sehr guten Übersicht von *Lillie* und *Francis* zusammengestellt, die über die Befunde von 32 Sektionen

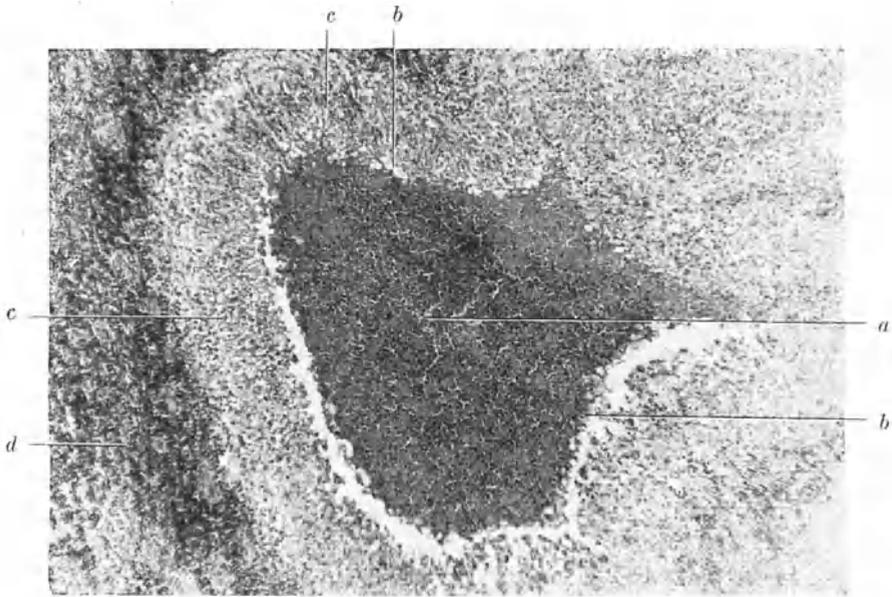


Abb. 14. Spezifisches tularämische Granulom im Lymphknoten. Zentrale Nekrose (a) mit Blutungen, Leukocyten, Lymphocyten, Makrophagen und zerfallenden Zellen. Wabige Strukturen an der Grenze zwischen Nekrose und Epitheloidzellwall (b). Breiter Wall palisadenförmig angeordneter Epitheloidzellen (c). Hyperämische Lymphknotengewebe (d). Mikrophotogramm. Vergrößerung 80fach.  
(Abb. 14, 15 und 16 aus *Randerath*, Virch. Arch. 312 (1944): 165.)

und 52 Operationspräparaten berichten konnten. Unter den deutschen Autoren dürfte *Randerath* über das größte Beobachtungsgut, allerdings nur von exstirpierten Drüsen, verfügen.

Bei Mensch und Tier finden sich immer die *beiden Reaktionstypen*, die *Nekrose* und das *Granulom mit allmählicher bindegewebiger Durchsetzung*. Genau wie bei verhältnismäßig resistenten Tierarten mit einem subakuten Tularämieverlauf stehen beim Menschen die Zellproliferationen stark im Vordergrund. Diese Granulome zeigen eine sehr starke Ähnlichkeit mit entsprechenden Veränderungen bei Tuberkulose. Es ist wohl sicher, daß nicht selten Fehldiagnosen in dieser Richtung erfolgt sind. Mikroskopisch ist die Ähnlichkeit mit Tuberkulose offenbar gewöhnlich noch größer als makroskopisch. *Randerath* hat in seiner letzten Arbeit folgende Unterschiede herausgearbeitet (s. Abb. 14, 15 und 16): Die Herde neigen, wie bei Tuberkulose, zum Zerfall, es bildet sich aber nicht wie bei dieser Krankheit ein homogener Käse, sondern Nekrosen mit Blutungen,

Zelldetritus und Gefäßresten. Im Schnitt fällt auf, daß sich dieses nekrotische Zentrum häufig durch einen Spalt von dem Epitheloidzellsaum absetzt und daß

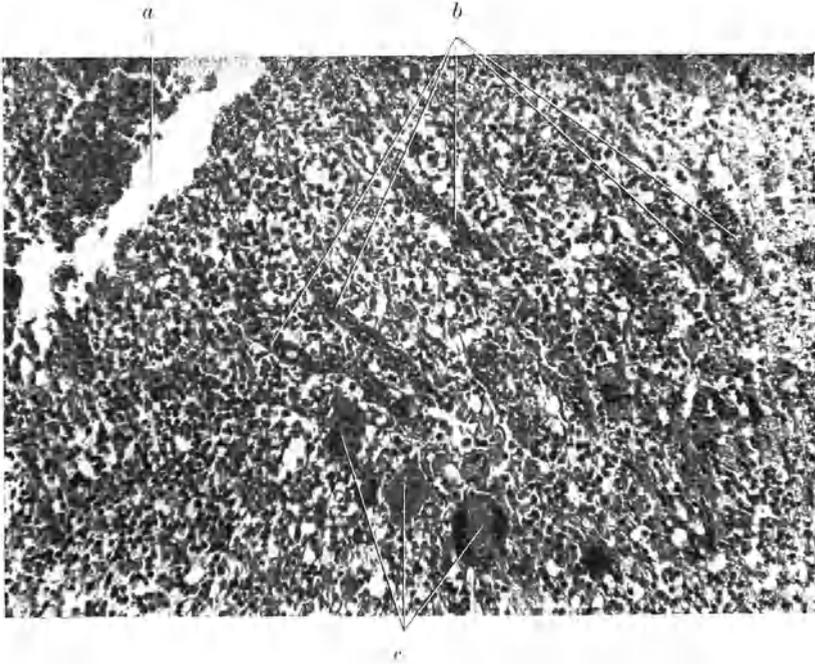


Abb. 15. Spezifisches tularämisches Granulom mit zentraler Nekrose und Höhlenbildung (a), mit völliger Durchwachsung des Epitheloidzellwalles durch junges, unspezifisches Granulationsgewebe mit zahlreichen Capillarsprossen (b). Erhaltene Langhanssche Riesenzellen (c). Mikrophotogramm. Vergrößerung 150fach. (Nach Randerath.)

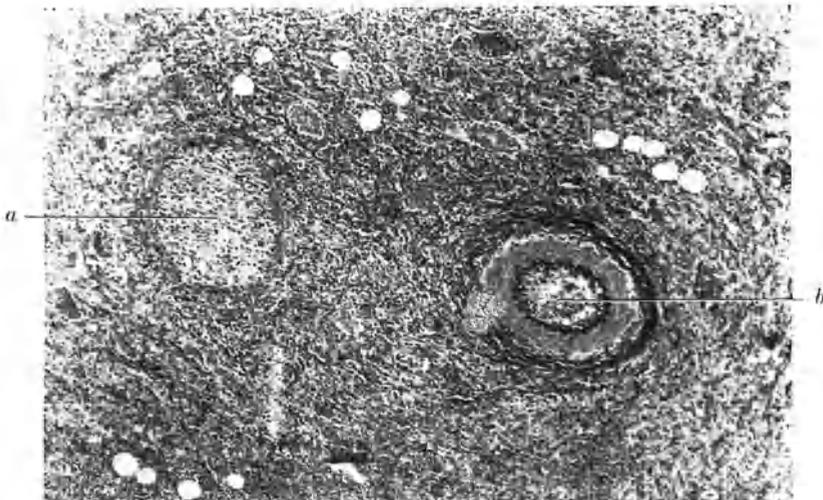


Abb. 16. Periglanduläres Fettgewebe mit diffuser perifokaler Entzündung. Endarteriitis obliterans (a). Endarteriitis obliterans und Periarteriitis (b). Mikrophotogramm. Vergrößerung 200fach. (Nach Randerath.)

dieser Spalt von Faserbrücken durchzogen ist. Die Epitheloidzellen stehen oft pallisadenartig und diese Zone hat gewöhnlich ziemlich parallele Grenzen. Rie-

senzellen vom *Langhansschen* Typ sind gewöhnlich vorhanden. Daß der menschliche Organismus eine bessere Abwehrkraft gegen Tularämie als gegen Tuberkulose besitzt, zeigt sich u. a. darin, daß die tularämischen Herde schon ziemlich frühzeitig von der Peripherie her von unspezifischem Granulationsgewebe durchwachsen werden. Hier finden sich auch reichlich Lymphocyten und Plasmazellen. Auffallend ist immer wieder die geringe Beteiligung der segmentkernigen Leukocyten bei dieser Krankheit; sie finden sich meist nur bei ulcerierten Haut- und Schleimhautherden, was wohl durch Sekundärinfektionen zu erklären ist. Die Umgebung der Herde zeigt meist eine ziemlich starke Hyperämie. Auffallend sind auch in der Nähe der spezifischen Veränderungen entzündliche Herde in den Wänden der Venen und Arterien. Das spezifische Gewebe findet sich bei den Lymphknoten nicht auf diese beschränkt, sondern auch in der weiteren Umgebung. Im allgemeinen besteht allerdings eine starke Bevorzugung der lymphatischen Organe bei der Tularämie. Im weiteren Verlauf verfallen die Herde dann einer bindegewebigen Umwandlung. Ist es, wie gewöhnlich in den Drüsen und in der Lunge zur Konfluenz größerer Herde gekommen, so entstehen oft makroskopische Einschmelzungen. *Kimmelstiehl* und *Caldwell* betonen als einen gewissen Unterschied der tularämischen Herde namentlich in Lunge, Milz und Meningen von der Tuberkulose, daß sich die Granulome unabhängig von den Gefäßen bilden.

Eine Reihe von Untersuchungen befassen sich mit der Häufigkeit der Beteiligung der einzelnen Organe. *Pessin* ordnete nach diesem Gesichtspunkt auf Grund von 21 Sektionen die Organe in folgende Reihenfolge: Haut, Lymphknoten, Lunge, Milz, Leber; selten Peritoneum, Gehirn und Meningen; sehr selten Nieren und Nebennieren. *Lillie* und *Francis* kommen auf Grund ihres noch größeren Materials zu folgenden Zahlen: Die Lunge war in etwa 80% der gestorbenen Fälle beteiligt, die Milz in 70 und die Leber in 55%. Auch bei seinen Fällen fiel die Seltenheit der Nierenbeteiligung auf. Das Knochenmark ist beim Menschen praktisch immer frei von spezifischen Veränderungen, sehr im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den meisten erkrankten Tieren, die fast regelmäßig Nekrosen oder Granulome in diesem Organ zeigen. *Putschar* und Mitarbeiter weisen darauf hin, daß auch bei tödlichen Fällen gelegentlich sowohl Milz wie Leber frei von spezifischen Veränderungen sein können. Wichtig ist auch, daß beim Menschen die Erreger im Schnitt nicht nachweisbar sind; die wenigen derartigen Fälle des Schrifttums halten nach *Lillie* und *Francis* einer strengen Kritik nicht stand. Bei vielen Tieren findet man bekanntlich die Keime ziemlich leicht und regelmäßig im Gewebe. Bedeutsam ist natürlich in allen zweifelhaften Fällen die Unmöglichkeit, Tuberkelbacillen im Schnitt nachzuweisen.

### Verlauf und Prognose.

Die Dauer einer Erkrankung an Tularämie kann außerordentlich verschieden sein. Es wurden schon jene leichtesten Fälle erwähnt, die eigentlich nur serologische Veränderungen haben und bei denen das Kranksein dem Patienten überhaupt nicht zum Bewußtsein kommt. Auf der anderen Seite stehen Fälle mit wochenlangem hohem Fieber und ziemlich schweren Allgemeinerscheinungen. Dazwischen gibt es alle Übergänge.

Es ist sicher, daß *viele Fälle von Tularämie nach 2—3 Wochen frei von wesentlichen Krankheitserscheinungen* sind und dann nach einer kurzen Zeit der Erholung nichts mehr von ihrer Krankheit merken. Die *große Mehrzahl der Fälle verläuft nicht so gutartig*. Vor allem ist die Dauer der Rekonvaleszenz oft außerordentlich lange. Es vergehen viele Monate, bis die Patienten ihre große Schlappeheit und die Neigung zu Herzklopfen und Schwindel überwunden haben. Es scheint, daß das in manchen Fällen ungefähr 1 Jahr dauert. Gelegentlich treten auch noch nach Monaten wieder irgendwelche Organerscheinungen, z. B. eine Lymphadenitis, ein Ascitis oder eine Gelenkentzündung auf. Auch Fieberbewegungen werden manchmal noch nach dieser Zeit beobachtet. *Francis* sah einzelne Fieberzacken noch nach 8 Monaten.

Die Primäraffekte am Auge, an der Haut und an der Schleimhaut des Mundes pflegen sehr rasch zu heilen. Recht langwierig ist gewöhnlich die Lymphknotenentzündung. Mit oder ohne Einschmelzung können viele Monate vergehen, bis die Drüsen zur Ruhe kommen. Auch die Lungenherde heilen meist erst nach langer Dauer aus.

Soweit wir es bisher übersehen, kommt es schließlich bei allen Krankheitsfällen von gewissen narbigen Veränderungen abgesehen, zur vollständigen Wiederherstellung normaler Verhältnisse.

So ist zweifellos die Tularämie auch in der Form, wie sie das deutsche Heer in Rußland kennengelernt hat, eine sehr unangenehme Erkrankung, die die Betroffenen häufig für viele Monate weitgehend dienst- und arbeitsunfähig macht. Erfreulicherweise wurden aber bei diesen Epidemien *so gut wie keine Todesfälle* beobachtet. Bei der Armee, bei der ich im Gebiet der Oka und der Desna tätig war, wurde nicht ein einziger sicherer Todesfall bekannt. Bei anderen Armeen war es anscheinend ebenso (*Bogendörfer, Sylla*). Dabei muß natürlich berücksichtigt werden, daß die Beobachtungen unter Kriegsverhältnissen gemacht wurden und daß dadurch der eine oder andere Fall der Erfassung entgangen sein kann. Wir wissen ja aus Amerika, daß die tödlichen Fälle oft unter sehr atypischen Bildern als Encephalitis, Meningitis oder Peritonitis verlaufen können.

Fest steht aber jedenfalls, daß die *Letalität bei den Deutschen in Rußland eine sehr niedrige* ist. Das gilt übrigens auch für die von russischen Autoren bei Einheimischen beschriebenen Epidemien. So berichtet *Sarchi* über eine große Epidemie am Ob ohne Todesfall. *Chatenever* errechnete im Okagebiet eine Letalität von ungefähr 1%.

In derselben Größenordnung liegen die Todesziffern bei den Marchfeld-epidemien. Hier dürften sicher nicht mehr als 1% der Erkrankten gestorben sein (*Bsteh, Kling* u. a.).

Wesentlich höher liegen die Zahlen, die aus Amerika berichtet werden, obwohl man bei der dort offenbar vorhandenen relativ guten Kenntnis der Krankheit und der daher anzunehmenden ziemlich vollständigen Erfassung der Erkrankten eher das Gegenteil erwarten sollte. Diese verschiedene Letalität ist eine der ungeklärten regionären Verschiedenheiten der Tularämie.

*Francis* beobachtete bei einer ersten Serie von 700 Fällen noch eine Letalität von 3%. Spätere Untersucher fanden an größerem Material Zahlen von 4—5%. Bei einzelnen Gruppenerkrankungen verlief die Krankheit aus unbekanntem

Gründen besonders bösartig. So starben beispielsweise von 4 Fällen, die *Freese*, *Lake* und *Francis* beobachteten, nicht weniger als drei. In der Literatur findet sich gelegentlich die Behauptung, daß die oculo-glanduläre Form besonders gefährlich sei. Der zahlenmäßige Beweis dafür scheint mir nicht erbracht. Sofern überhaupt grundsätzliche Unterschiede in bezug auf die Langwierigkeit und die Letalität bestehen, so dürften dabei die inneren, insbesondere die thorakalen Fälle am bösartigsten sein.

### Diagnose und Differentialdiagnose.

Während im Bereich einer Epidemie für den Erfahrenen die Erkennung der Tularämie oft verhältnismäßig einfach sein kann, ist sie in anderen Fällen, namentlich bei isoliertem Auftreten, außerordentlich schwierig und mit einiger Sicherheit ohne Zuhilfenahme der spezifischen Reaktionen oft überhaupt unmöglich. Auf das über sie Gesagte sei verwiesen (S. 1172 und 1173). Um diese Reaktionen aber anzustellen, muß erst der Verdacht aufgetaucht sein, daß eine Tularämie vorliegen könnte. Dazu gehört aber eine genaue Kenntnis des Krankheitsbildes. Nur die oculo-glanduläre Form liefert im akuten Stadium ein so charakteristisches Bild, daß die Diagnose kaum verfehlt werden kann, wenn man einen solchen Kranken einmal in Wirklichkeit oder im Bilde gesehen hat: Das stark gerötete ödematös geschwollene Auge und der durch die Drüsenanschwellung deformierte Hals geben dem Kranken ein überaus typisches Aussehen.

Während die Serologie häufig zur Diagnose herangezogen werden muß, kann die Bakteriologie hier nur selten weiterhelfen. Der direkte mikroskopische Nachweis und die einfache Kultivierung sind fast niemals möglich. Erst auf dem Umwege über einen Tierversuch gelingt aus dem Conjunctivalabstrich, aus Drüseneiter, gelegentlich aus dem Blut und bei entsprechenden Fällen auch aus dem Liquor die Züchtung. In seltenen Fällen kann einmal die histologische Untersuchung exstirpiertter Hauteffloreszenzen oder Lymphknoten zur Diagnose beitragen. Auf die große Ähnlichkeit mit tuberkulösen Herden wurde schon hingewiesen (S. 1207).

In den meisten Fällen ergibt die Vorgeschichte die Berührung mit erkrankten oder gestorbenen Nagern. Gelegentlich aber kann dieser diagnostische Hinweis aus Unkenntnis oder Unachtsamkeit fehlen. Bedeutsam ist der akute Beginn der subjektiven Krankheitserscheinungen mit starken Kopf- und Gliederschmerzen.

Bei der Besprechung der Augenveränderung wurde schon auf die Ähnlichkeit mit gewissen *Tuberkulose*fällen hingewiesen. Das gilt auch für die meisten anderen Lokalisationen der Tularämie (*Schulten*). Die Halsdrüsen, namentlich, wenn sie ohne stürmische Allgemeinerscheinungen und ohne nachweisbaren Primäraffekt auftreten, werden sehr leicht für tuberkulös gehalten. Der Verdacht scheint sich zu bestätigen, wenn man in dem punktierten Eiter mit den üblichen mikroskopischen und kulturellen Methoden keine Erreger findet. Auch die klinische und röntgenologische Ähnlichkeit der tularämischen Veränderungen an den mediastinalen und mesenterialen Lymphknoten, an der Lunge und am Rippenfell mit den entsprechenden tuberkulösen Manifestationen kann erheblich sein.

Bei anderen Lokalisationen erkrankter Lymphdrüsen, z. B. in der Achselhöhle oder in der Leistenbeuge sind die Möglichkeiten zur Verwechslung mit Tuberkulose nicht so groß. Eine akute bakterielle Lymphadenitis läßt sich spätestens in dem Augenblicke ausschließen, wenn sich der punktierte Eiter kulturell als steril erweist. *Leukämien*, *Lymphosarkome* und *Lymphogranulomatose* machen meistens ein wesentlich anderes klinisches Bild. Die Differentialdiagnose gegenüber der eigentümlichen Infektionskrankheit, die unter den Bezeichnungen *infektiöse Mononucleose*, Drüsenfieber oder lymphatische Reaktion läuft, kann gelegentlich ohne genauen Blutstatus sehr schwierig sein.

In Gegenden, wo *Pest* vorkommt, wird man bei schweren äußeren und thorakalen Tularämiefällen auch diese Diagnose erwägen müssen. Es wurde schon erwähnt, daß in Rußland früher Verwechslungen zwischen diesen beiden Krankheiten vorgekommen sind (*Zeiss*). Der wesentlich gutartigere und chronischere Verlauf, sowie die mangelnde Ansteckungsfähigkeit von Mensch zu Mensch, werden, wenn nicht im Einzelfalle, so doch bei einer Epidemie meist die Unterscheidung erlauben. Bei Drüsenpest sollen außerdem im Gegensatz zur Tularämie die erkrankten Lymphknoten meist an den unteren Extremitäten sitzen.

Außerordentlich schwierig kann die Erkennung symptomarmer innerer Fälle sein. In Rußland wird man vor allen Dingen häufig an *Fleckfieber* denken müssen, zumal wenn die Tularämie von einem Exanthem begleitet ist. Dieses ist allerdings bei Fleckfieber meist viel ausgeprägter und anhaltender. Auch ist das Allgemeinbefinden gewöhnlich beim Fleckfieber stärker beeinträchtigt. Gegen *Typhus* spricht, daß bei Tularämie ein eigentlich typhöses Bild mit Störungen des Sensoriums im allgemeinen nicht vorhanden ist. In Einzelfällen wird man ohne die spezifischen Untersuchungsmethoden nicht auskommen können. Das gilt auch für die Unterscheidung zwischen Tularämie einerseits und dem *Bang-* und *Maltafieber* andererseits. Dabei wird die Schwierigkeit noch dadurch erhöht, daß diese Krankheiten häufig serologische Überschneidungen mit der Tularämie zeigen. *Griesemer* und später *Althoff* und *Rating* fanden interessanterweise bei *Bang* röntgenologische Veränderungen, die denen der Tularämie weitgehend ähneln. Die Verfasser erwähnen diese Differentialdiagnose allerdings nicht. *Griesemer* bezeichnet diese Zustände als Pseudotuberkulose, es wäre aber m. E. besser, wenn dieser Ausdruck für Infektionen mit dem Pseudotuberkulosebacillus reserviert bliebe.

Der Fiebertyp, der Milztumor und die starken Kopfschmerzen können der Tularämie mit der *Malaria* gemeinsam sein. Eine sorgfältige Blutuntersuchung schützt vor der Verwechslung. Dasselbe gilt für die Trichinose, die, wie man gerade im gegenwärtigen Kriege gesehen hat (*Parrisius* u. a.), sehr symptomarm verlaufen kann und dann schwer zu diagnostizieren ist.

Eine auffallende Erscheinung ist die große Ähnlichkeit zwischen manchen Fällen von innerer Tularämie und von *Wolhynischem Fieber* (*Schulten*). Es gibt, bis auf die spezifischen Reaktionen, kaum ein Symptom, daß beweisend für die eine oder die andere der beiden Infektionen ist. Beide zeigen oft ein uncharakteristisches Fieber, das auch bei Tularämie gelegentlich einen ausgesprochenen Fünftagefiebertyp annehmen kann, beide haben starke Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen, die auch bei Tularämie nicht selten in den Schienbeinen empfunden werden. Schmerzen im Brustkorb und etwas Husten

werden auch gelegentlich beim Wollhynischen Fieber beobachtet. So kann in manchen Fällen die Diagnose klinisch unmöglich sein.

Leichtere und kurzdauernde Fälle von Tularämie stehen vor allem in Differentialdiagnose mit den kurzdauernden Fieberzuständen verschiedener Art, die nicht selten im Osten und Südosten Europas angetroffen werden. Erwähnt seien nur das *Dengue-* und *Pappataciefieber*. Es scheint, daß damit die Liste noch nicht erschöpft ist. An der deutschen Ostfront traten im Sommer 1942 an verschiedenen Stellen derartige kurzdauernde Fieber auf, deren Symptomatologie sich mit keinem der bekannten Krankheitsbilder deckte. Neben einem sonst recht symptomarmen, nicht sehr schweren Krankheitsbild fanden sich bei den Patienten vor allem stärkste Stirnkopfschmerzen, manchmal mit einem gewissen Meningismus. Das Fieber sank nach 3—5 Tagen wieder ab und nach einer kurzen Rekonvaleszenz verschwanden auch die Kopfschmerzen. Neben anderen Bezeichnungen wurde für die Fälle der Name „*Russisches Kopfschmerzfeiber*“ (*Schulten*) vorgeschlagen. Da auch die Tularämie gelegentlich fast nur Fieber und Kopfschmerzen verursacht, kann die Unterscheidung zunächst schwierig sein. Die meisten inneren Tularämiefälle haben aber Brustschmerzen und andere Symptome, die die Differentialdiagnose erlauben.

Sehr schwierig kann die Unterscheidung zwischen der thorakalen Tularämie und der *echten epidemischen Grippe* sein. Die bei dieser Krankheit meist vorhandene Tracheitis kann wie die Lymphome bei Tularämie Retrosternalschmerz und bellenden Husten hervorrufen. Bei Grippe stehen die katarrhalischen Schmerzen meist mehr im Vordergrund. Zum Glück haben wir bisher in diesem Kriege keine größere Grippeepidemie gehabt, so daß wir die zweifellos großen Schwierigkeiten dieser Differentialdiagnose nicht praktisch erproben konnten. Das hindert nicht, daß wie bei allen Infekten so auch bei Tularämie Grippe die häufigste Fehldiagnose ist. Gedankenlose Ärzte bezeichnen leider immer noch alle Infekte, die sie nicht diagnostisch klären können, als Grippe. In Einzelfällen wird man bei Tularämie auch einmal an Psittacose denken. Allerdings ist bei dieser Krankheit das Allgemeinbefinden meist von vornherein stärker gestört. Die Röntgenbilder beider Krankheiten können sehr ähnliche Schattenbildungen zeigen.

Selbst die *croupöse Pneumonie* führt mitunter zu Verwechslungen mit Tularämie. So wurde mir einmal in einem Lazarett als einziger Mißerfolg der Sulfonamidtherapie unter einer größeren Reihe von Pneumoniefällen ein Patient vorgestellt, dessen Krankheit sich bei näherer Betrachtung als tularämische Lungenentzündung entpuppte.

Daß die Halserscheinungen bei Tularämie gelegentlich für *Plaut-Vincentische Angina*, für *Diphtherie*, für *Rachenlues* oder für eine *Stomatitis aphthosa* gehalten werden, wurde schon erwähnt.

Die Fälle mit vorwiegend *meningitischen* und *encephalitischen* Bildern können so atypisch sein, daß sie ohne Kenntnis der epidemiologischen Zusammenhänge und der Vorgeschichte auch nicht einmal vermutungsweise diagnostiziert werden können. Stehen einmal die Hauterscheinungen im Vordergrund, so sind diagnostische Irrtümer gleichfalls häufig. Gelegentlich wird nur das *Erythema nodosum* oder *multiforme* erkannt, die zugrunde liegende Tularämie aber übersehen. Fälle mit multiplen eingeschmolzenen Hautinfiltraten können für *Sporo-*

*trichose* gehalten werden (*Shelmire*). Die Differentialdiagnose zwischen Tularämie und Pseudotuberkulose hat nur geringes praktisches Interesse. Vor allem scheint es nur außerordentlich selten vorzukommen, daß das Bacterium pseudotuberculosis rodentium zu menschlichen Infektionen führt. Die Frage, ob vielleicht ein Teil der *Parinaud*-Fälle durch diesen Keim hervorgerufen werden, wurde schon gestreift (S. 1194). Schwere menschliche Allgemeininfektionen mit diesem Erreger waren bis 1934 nur etwa ein Dutzend bekannt geworden (*Neugebauer, Welzmann, Holler, Paul, Herrenschwand, Poppe* u. a.). Es hat sich dabei um schwere septische Zustandsbilder gehandelt, die mit Ikterus meist in wenigen Tagen oder Wochen zum Tode führten und bei denen die Sektion neben knötchenförmigen Nekrosen in Leber und Milz gewöhnlich eine hochgradige Hämochromatose von Leber und Pankreas aufdeckte. Eigenartigerweise findet sich diese gelegentlich auch bei Tularämie (S. 1206). Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal des Erregers vom Tularämiebacterium ist der Umstand, daß der Keim ohne Schwierigkeit auf den üblichen Laboratoriumsnährböden zum Wachsen zu bringen ist. So gibt es kaum eine lokale oder allgemeine Infektionskrankheit, mit der die Tularämie nicht verwechselt werden könnte und gelegentlich auch verwechselt worden ist.

### Behandlung und Vorbeugung.

Die verhältnismäßig lange Dauer der meisten Tularämiefälle hat zu zahlreichen Behandlungsversuchen Veranlassung gegeben. Andererseits zwingt schon der spontan wechselvolle Verlauf, sehr vorsichtig in der Auswertung therapeutischer Ergebnisse zu sein. So hat vieles, was auf Grund von einzelnen Fällen zunächst begeistert zur Behandlung empfohlen wurde, später einer Nachprüfung nicht standgehalten.

Wohl alle chemotherapeutischen Mittel, die sich bei anderen Infektionskrankheiten mehr oder minder bewährt haben, wurden auch bei Tularämie versucht. Ich nenne nur die Sulfonamide, das Neosalvarsan, Trypaflavin, Urotropin, Gold-, Arsen- und Jodpräparate. Keines dieser Mittel hat sich auf die Dauer eindeutig bewährt. *Elson* empfiehlt einen Syrup von Ferrojodid und will sehr gute Erfolge damit gesehen haben. Eine Nachprüfung scheint noch nicht stattgefunden zu haben.

Eine Reihe von Autoren (*Fuhs, Arzt, David* u. a.) haben Versuche mit einer Vaccinetherapie gemacht, indem sie in steigenden Dosen das sonst zum Hauttest benutzte Tularin intracutan injizierten. *Fuhs* bezeichnet die Ergebnisse als glänzend. Eigene Erfahrungen stehen mir darüber nicht zur Verfügung.

*Foshay* empfiehlt auf Grund einer größeren Versuchsreihe die Behandlung mit Ziegen- und Pferdeimmenserum. Er selbst äußert sich über dieses Verfahren sehr optimistisch, Nachprüfungen scheinen aber noch nicht in genügender Zahl vorzuliegen. *Francis* stellte fest, daß es zwar möglich ist, Mäuse mit 1 cm<sup>3</sup> Schafimmenserum gegen die 10000fach tödliche Dosis zu schützen, daß dieses Serum therapeutisch aber ganz wirkungslos ist. Von anderer Seite wurde Rekonvaleszentenserum vorgeschlagen, auch hier fehlen wohl noch genügend große Untersuchungsreihen.

Manche Autoren glauben, daß sich die Krankheit durch Pyripher-Fieberstöße abkürzen ließe. In letzter Zeit (1945) kommen verschiedene Berichte aus

Amerika<sup>1)</sup>, die über erfolgreiche Behandlung mit Streptomycin berichten. Es wurden etwa 1 Million Einheiten in 2 bis 8 Tagen gegeben.

*Zusammenfassend* kann man sagen, daß wir außer Streptomycin, das aber oft nicht zur Verfügung stehen wird, *kein sicheres kausales Mittel* zur Heilung der Krankheit oder zur Abkürzung der Krankheitsdauer haben. Man ist also darauf angewiesen, die Krankheit *symptomatisch* zu behandeln. Anfangs wird es sich vor allen Dingen darum handeln, die Beschwerden zu lindern, während später robrierende Maßnahmen im Vordergrund stehen müssen. Ein sicheres Mittel, die Tachykardie im Spätstadium wirksam zu beeinflussen, haben wir nicht. Strophantin, Digitalis und Campherpräparate sind erfahrungsgemäß wirkungslos. Es scheint, daß sich die subjektiven Erscheinungen durch Sympatol oder Ephetonin manchmal bessern lassen.

Über die chirurgische Behandlung der Lymphknotenularämie und über sonstige therapeutische Maßnahmen bei den einzelnen Lokalbefunden wurde in den betreffenden Abschnitten bereits das Nötigste gesagt.

Unter diesen Umständen ist naturgemäß die Vorbeugung besonders wichtig. Je nach den Überträgern, die man in den einzelnen Epidemiegebieten festgestellt hat, werden die Maßnahmen verschieden sein müssen. In Rußland gilt der Kampf in erster Linie den Feldmäusen. Sorgfältiger Schutz der Lebensmittel vor Mäusefraß und Mäuseverschmutzung, z. B. durch scharfe Trennung der Lagerung der menschlichen Nahrung und des Pferdefutters sowie gründliche Vernichtung der Mäuse in Wohnungen und Ställen ist notwendig. Wichtig ist der Hinweis, daß weder tote und lebende Mäuse, noch auch die Katzen und Hunde, die zu ihrer Vernichtung eingesetzt werden, angefaßt werden dürfen.

Wenn Hasen und anderes Niederjagdwild als Überträger in Frage kommen, werden hier die Vorbeugungsmaßnahmen einsetzen müssen. Kranke oder sonstige verdächtige Tiere müssen abgeschossen, vorsichtig untersucht und beseitigt werden. Füchse, Hühnerhabichte und Mäusebussarde sind zu schonen, da sie die erkrankten und gestorbenen Tiere fressen und daher die Weiterverbreitung hintanhaltend.

Wieder anders werden die Maßnahmen sein müssen, wenn, wie in Amerika, Insekten als Zwischenträger in Frage kommen.

Außerordentlich wichtig ist es, allen verdächtigen Erkrankungen beim Menschen nachzugehen; durch Verordnung vom 1. Dezember 1938 besteht für die Krankheit auch eine Meldepflicht. Nur so kann rechtzeitig einer Weiterverbreitung der Seuche entgegengetreten werden. Die dazu notwendigen Kenntnisse zu vermitteln, wurde die vorliegende Arbeit geschrieben.

#### 1) Literatur-Nachtrag:

- Abel, O.:** Tularämie mit Streptomycin behandelt. Missouri State Med. Ass. J. **43**, 167.  
**Bansi, H. W.:** Zur Klinik der Tularämie. Dtsch. med. Woch. J. **72**, 339.  
**Howe, C., L. L. Coriell, H. L. Bookwalter and H. V. Ellingson,** Streptomycin treatment in Tularaemie. J. am. med. Ass. **132**, 4.  
**Jackson, W. W.:** Zur Tularämie-Behandlung. Am. J. med. Sci. **1945**, 513.  
**Leydhecker,** Konjunktivitis Parinaud-Tularämie. Klin. Monatsbl. f. Augenh. **111**, 116.  
**Pullen, R. L. and B. M. Stuart:** Tularemia Analysis of 225 Cases. J. am. med. Ass. **129**, 495, (1945).

# XVI. Die Frauenmilch, ihre Eigenschaften und Zusammensetzung<sup>1</sup>.

Sammelbericht

Von

*Franz Zaribnicky-Wien.*

## Inhalt.

Literatur . . . . .	1217
Einleitung . . . . .	1235
Physiologie der Milchabsonderung und ihre Beeinflussung, Kolostralmilch, Reaktion der Milch . . . . .	1237
Die Reaktion der Frauenmilch . . . . .	1242
Allgemeine chemische und physikalische Eigenschaften . . . . .	1244
Lumineszenzerscheinungen der Frauenmilch und Photoaktivität . . . . .	1250
Über den Einfluß der Menstruation . . . . .	1251
Die Eiweißkörper der Frauenmilch, Verteilung stickstoffhaltiger Stoffe, Reststickstoff und Ammoniak . . . . .	1253
Fett, Cholesterin, Phosphatide usw. . . . .	1258
Milchzucker . . . . .	1263
Einfluß und Übergang von Nahrungsstoffen und Arzneimitteln in die Milch . . . .	1266
Vitamine in der Frauenmilch . . . . .	1269
Serologie und Bakteriologie der Frauenmilch . . . . .	1289
Entkeimung von Frauenmilch . . . . .	1295
Frauenmilch und Säuglingsstuhl . . . . .	1297
Anorganische Milchbestandteile . . . . .	1298
Zusammenfassung . . . . .	1305

## Literatur<sup>2</sup>.

- Aaron, E.*: Beitrag zur Frage der natürlichen Begrenzung der Lactation beim Menschen.  
Z. Kinderheilk. **43**, 39 (1926).  
*Åbderhalden, E.*, u. *L. Langstein*: Casein aus Frauen- und Kuhmilch. Hoppe-Seylers Z. **66**,  
8 (1910).

<sup>1</sup> Aus dem Institut für Milchhygiene und Futtermittelkunde der Tierärztlichen Hochschule in Wien, Direktor: Prof. Dr. med. vet. et med. univ. *F. Zaribnicky*.

<sup>2</sup> Das Verzeichnis enthält nur die zur Zeit erreichbaren Arbeiten, teilweise nach Referaten.

- Abderhalden, R.*: Vorkommen von Polypeptidasen in Frauen- und Kuhmilch. Fermentforschg. **15**, 302 (1937).
- [2] Vitamine, Fermente und Hormone. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1943.
- Acqua, M.*: Die oxydierenden Fermente in Frauenmilch mit besonderer Berücksichtigung der Peroxydasen. Clin. pediatr. **10**, 619 (1928).
- Adamcsik, F.*, u. *A. Beznak*: Die Wirkung des Parathyreoideahormons auf den Ca-Gehalt der Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 275 (1933).
- Albrecht, R.*: C-Vitamingehalt der Frauenmilch vor und nach dem Kochen. Klin. Wschr. **1939 II**, 1550.
- Ambrus, M. v.*: Über die cellulären Bestandteile des Colestrums. Jb. Kinderheilk. **109** (3. Folge 59), 333 (1925).
- Anderson, F. A.*, *O. M. Schloss* u. *H. C. Stuart*: Die biologischen Beziehungen zwischen Kuh-, Ziegen- und Frauenmilchcasein. Amer. dis. childr. **44**, 1178 (1932).
- Antunoff, A. N.*: Eine Formel zur Bestimmung des fehlenden Brustmilchquantums bei stillenden Frauen. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 299 (1935).
- Arakawa, T.*: [1] An exceedingly sensitive peroxidase reagent for human Milk. Tohoku J. exp. med. **16**, 83 (1930).
- [2] Quantitative determination of human milk peroxidase; Part I. The dilution method. Tohoku J. exp. med. **16**, 90 (1930).
- [3] Quantitative determination of human Milk peroxidase; Part II. The colorimetric method. Tohoku J. exp. med. **16**, 97 (1930).
- [4] An approximate estimation of milk peroxidase. Tohoku J. exp. med. **16**, 107 (1930).
- [5] Peroxide formation of pharmakopoical tinctures. Tohoku J. exp. med. **16**, 111 (1930).
- [6] Biological significance of milk peroxidase: Preliminary report concerning a relation between vitamin-B and peroxidase. Tohoku J. exp. med. **16**, 118 (1930).
- [7] A rapid micro method for peroxidase by use of milk peroxidase. Tohoku J. exp. med. **16**, 232 (1930).
- [8] Peroxide formation of alcoholic solutions of guaiacum and benzidine. Its relation to hydrogen ion concentration. Tohoku J. exp. med. **16**, 236 (1930).
- Aron, H.*: Das Salzsäurebindungsvermögen von Frauen- und Kuhmilch. Jb. Kinderheilk. **79**, 288 (1914).
- Asakura, K.*: Relation between Arakawa's reaction and suitability of human milk. Tohoku J. exp. med. **19**, 275 (1932).
- Asakura, K.*, and *H. Ohsako*: Arakawa's reaction and toxicity of human milk. Tohoku J. exp. med. **20**, 429 (1933).
- Autenrieth, W.*, u. *A. Funk*: Colorimetrische Bestimmung des Milchzuckers. Münch. med. Wschr. **58**, 1717 (1911).
- Bahrdt, H.*, u. *F. Edelstein*: Das Kalkangebot in der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **72**, 16 (1910).
- Bann u. Héresco*: Untersuchungen über die Milchsekretion der Frau. Die Wirkung von Hypo- und Hyperglykämien auf die Milchzusammensetzung. Der Einfluß des Insulins auf die Milchabsonderung. Nourisson **13**, 166 (1925).
- Bánza, J. A.*: Der Gebrauch abgemolkener Frauenmilch in frischem und trockenem Zustande. Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 165 (1933).
- *M. C. Saizar*: Bakteriengehalt und bakteriologische Wirkung der Muttermilch. Arch. pediatr. Uruguay **9**, 273 (1838).
- Baratz, M. E.*: Lactationshormon in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **20**, 184 (1940).
- Bardisian, A.*: Studien über die qualitativen Unterschiede zwischen den Fetten der Frauen- und Tiermilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **4**, 77 (1927).
- Barthe, L.*, u. *E. Dufilho*: Chlor- und Natriumgehalt der Frauenmilch. Ref. Z. anal. Chem. **10**, 353 (1928).
- Bauer, J.*: Artcharakter der Milcheiweißkörper. Berl. klin. Wschr. **47**, 830 (1910).
- u. *St. Engel*: Über die chemische und biologische Differenzierung der drei Eiweißkörper in Kuh- und Frauenmilch. Biochem. Z. **31**, 46 (1911).
- Methodik der biologischen Milchuntersuchung. F. Enke, Stuttgart 1913.
- Baumann, Th.*: [1] Jahreszeitliche Schwankungen des C-Vitamingehaltes der Frauenmilch. Schweiz. med. Wschr. **18**, 962 (1937).

- Baumann, Th.*: [2] C-Vitaminstoffwechsel lactierender Frauen und über den Grad der physiologischen und pathologischen C-Vitaminsättigung des menschlichen Organismus. Jb. Kinderheilk. **150**, 193 (1938).
- Beach, E. F., Bernstein, S. S. u. Hoffmann, O. D.*: *Teague, Maxwell D., u. I. G. Macy*: Stickstoff und Proteinaminosäuren in Frauen- und Kuhmilch. J. of biol. chem. **139**, 57 (1941).
- Behrendt, H.*: Zur Analyse der Schüttelwirkung auf Frauen- und Kuhmilch. Biochem. Z. **128**, 450 (1922).
- Bell, M.*: Untersuchungen über die Zusammensetzung der menschlichen Milch. J. of biol. chem. **80**, 239 (1928).
- Bennholdt-Thomsen, C.*: Einfluß von  $\alpha$ -Tokopherol auf die Lactation. Klin. Wschr. **1940 I**, 102.
- Bentivoglio, G. C.*: [1] Ausscheidung von Wismut durch die Frauenmilch. *Pediatria* **32**, 1155 (1924).
- [2] Über den Wert der mikroskopischen Milchuntersuchung (Beziehungen zwischen physikochemischem Zustand des Fettes und Eiweißgehalt). Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 738 (1933).
- Bertrand, G., u. H. Agulhon*: Bor in Frauenmilch. Cpt. rend. Acad. sci. Paris **156**, 2027 (1913).
- Bettinotti, S. I.*: Gelierte Frauenmilch bei der Behandlung von zwei Fällen von unstillbarem Erbrechen von Säuglingen. Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 250 (1937).
- Beythien, A., u. H. Hempel*: Arsen in Frauenmilch nach Salvarsanbehandlung. Pharmaz. Zth. **53**, 453 (1912).
- Bieber, A.*: Casein und lösliches Albumin in Frauenmilch. Riv. clin. pediatri. **34**, 712 (1936).
- Bierry, M., u. Chr. Dumazert*: Quecksilberkadmium-Reagens zur Mikrobestimmung der Lactose. Cpt. rend. soc. biol. Paris **119**, 1029 (1935).
- Birk, W.*: Zur Frage der Veränderung der Frauenmilch während des Stillens. Mschr. Kinderheilk. **25**, 30 (1923).
- Birmele, H. K.*: Untersuchungen über die Magenverweildauer erhitzter und gesäuerter Frauenmilch beim frühgeborenen Säugling. Mschr. Kinderheilk. **78**, 201 (1939).
- Biro, Ist.*: Isoagglutinine in Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 5 (1932).
- Blatt, M., u. H. Kessler*: Lysozymgehalt und Bakterienzahl der Frauenmilch. Ref. Milch-wirtsch. Forsch. **19**, 200 (1938).
- Blisnjanska, A. J., A. J. Lasarewitsch u. M. W. Triosse*: Über den Tuberkelbazillengehalt der Frauenmilch und das Schicksal der Kinder, die von offentuberculösen Müttern gestellt werden. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 628 (1936).
- Block, W.*: Mittel zur Förderung der Milchsekretion. Ther. d. Gegenw. **67**, 353 (1926).
- Blume-Weszerberg, Gerd*: Stoffwechselversuche bei Säuglingen, die mit roher bzw. gekochter Frauenmilch ernährt worden sind. Arch. Kinderheilk. **124**, 76 (1941).
- Boccardo, Const.*: Tryptophangehalt der Frauenmilch. Ber. ges. Physiol. **13**, 266 (1922).
- Bogert, F. van der*: Bromvergiftung durch Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **10**, 525 (1921).
- Bomskov, Chr.*: [1] Über organische Phosphorverbindungen in Kuh- und Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **53**, 527 (1932).
- [2] Bemerkungen zur Arbeit *W. Hochheimer*. Z. Kinderheilk. **54**, 779 (1933).
- Borra, V., u. M. Goldschmidt*: Über den Wert der Nilblaureaktion für die Diagnose des Alters der Frauenmilch und der Unterscheidung verschiedener Milcharten. *Pediatr. rivist.* **39**, 1234 (1931).
- Borsarelli, F.*: [1] Die Wirkung der Frauenmilch auf experimentelle Rachitis. Riv. clin. pediatri. **30**, 191 (1932).
- [2] Über den Gehalt der Frauenmilch an niederen Fettsäuren unter normalen Bedingungen und während der Menses. Riv. clin. pediatri. **31**, 664 (1933).
- [3] Gibt es in der Frauenmilch lebende Zellen? Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 547 (1934).
- [4] Experimentelle Untersuchungen über die toxische Wirkung der in der Menstruationszeit abgesonderten Milch. Riv. clin. pediatri. **31**, 189 (1933).
- Bosio, P.*: Der Schwefel in der Frauen- und Kuhmilch in seinen Fraktionen bestimmt. Riv. clin. pediatri. **27**, 364 (1929).
- Bosworth, A. W.*: [1] Zusammensetzung der Frauenmilch. J. biol. chem. **20**, 707 (1915).
- [2] Studien über das Fett der Frauenmilch. J. biol. chem. **106**, 235 (1934).

- Braestrup, P. W.*, u. *H. Lieck*: Der biologische Nachweis von C-Vitamin in Frauenmilch. Hosp. tidend. **1938**, 913.
- Bratasano, Ar.*: Untersuchungen von Frauenmilch durch Aufnahme von Neutralisationskurven. Cpt. rend. soc. biol. Paris **104**, 1337 (1930).
- Broek, A.*, u. *L. K. Wolff*: Kupfer, Zink und Mangan in Kuh- und Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **18**, 105 (1937).
- Bruhns, G.*: Über Zuckerbestimmungen in Frauenmilch. Arch. Kinderheilk. **77**, 209 (1926).
- Bubani, L.*: Konzentration von Cholesterin und Fett in der Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 372 (1934).
- Burhans, C. W.* u. *D. N., Smith*, Anorganische Bestandteile der Frauenmilch, Ber. ges. Physiol. **24**, 340 (1924).
- Buruina, L.*: Die Fibrogenase ein neues Ferment Cpt. rend. Acad. Sci. Paris **210**, 721 (1940).
- Caffier, P.* u. *W. Rieckhof*: Vitamin-C-Konzentration in Harn u. Milch. Zbl. Gynäk. **61**, 2490 (1937, III).
- Candia de G.*: Übertritt von Chininum sulfuric. in die Milch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **3**, 29 (1926).
- Cannon, W. B.* u. *E. M. Bright*: Eine verzögernde Wirkung der Sympathektomie auf die Lactation. Amer. J. physiol. **97**, 319. (1931).
- Chakraborty, Rama kanta*: Der C-Vitamingehalt der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **18**, 107 (1936).
- Carrez, C.*: Klärung der Milch zur Lactosebestimmung. Ref. Chem. Zbl. **80**, 477 (1909 II).
- Castorina, G.*: Die Reaktion von Sachs-Georgi in der Frauenmilch. Peditria **33**, 65 (1925)
- Catel, W.*: [1] Pharmakologische und chemische Untersuchungen über Frauen- und Kuhmilch sowie ihre Molken. Jb. Kinderheilk. **126**, 132 (1930).
- [2] Erhitzung der Frauenmilch und Ernährungserfolg. Dtsch. med. Wschr. **61**, 985 (1935).
- [3] Stoffwechseluntersuchungen an Frühgeburten. Dtsch. Z. Verdauungskrankh. **1**, 129 (1938).
- [4] Erhitzen und Stehenlassen der Milch-Veränderungen von C-Vitamin, Inhibinen und Lipase in Frauenmilch. Klin. Wschr. **1939 I**, 342.
- u. *J. Zenker*: Einfluß des Gefrierens auf rohe Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **66**, 959 (1940).
- Chemi, F.*: Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch. Riv. clin. pediatri. **38**, 474 (1940).
- Chevalier, A.*, *P. Giraud* u. *C. Dinard*: A-Vitamingehalt der Frauenmilch. Cpt. rend. soc. biol. Paris **131**, 373, 396 (1939).
- Chiba, M.*, u. *A. Inupei*: Die sofortige Peroxydasereaktion der Leukocyten bei Stillenden mit peroxydasenegativer Milch und bei mit solcher Milch ernährten Säuglingen. Tohoku J. exp. med. **19**, 479 (1932).
- Cimmino, A.*: Vitamin C der Frauenmilch und anderer Milcharten. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **20**, 218 (1940).
- Clavera, J. M.*, u. *Martin F. Moreno*: Extrakt und Mikroextrakt in Frauenmilch. Ref. Z. Unters. Lebensm. **76**, 299 (1938).
- Cocceri, P.*: Fett und Cholesterin im Frauencolostrum. Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 166 (1933).
- Cocchi, C.*: Experimentelle Untersuchungen über die Zusammensetzung des Eiweißes der Frauenmilch und verschiedener anderer Milcharten, Cystingehalt. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 178 (1932).
- [2] Wirkung von Schilddrüsenextrakten auf die Zusammensetzung der Milch mit übergroßem Fettgehalt von Stillenden. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 99 (1924).
- Coccella, M.*: Beitrag zur Kenntnis der Wassermannreaktion in der Frauenmilch. Peditria **31**, 860 (1923).
- Coleschi, L.*: Kalkgehalt der Frauenmilch durch Mineralwässer. Ref. Chem. Zbl. **82**, 501 (1911).
- Cordes, L.*: Das Problem der Aktivierung der Frauenmilchlipase. Inaug.-Diss. Marburg a. d. Lahn 1938.
- Correns, A. E.*: Vitamin C-Gehalt der Frauen- und Kuhmilch im Sommer. Klin. Wschr. **1937 II**, 81.

- Cosh, Mc., Schimmel, S., G. Macy, Icie u. H. A. Hunscher*: Der Einfluß der Hefezulage zur mütterlichen Diät auf den Vitamingehalt der Frauenmilch. *J. of biol. chem.* **90**, 1 (1931).
- Courtney, A.*: Der Einfluß unzweckmäßiger Ernährung auf den Gehalt der Muttermilch an anorganischen Salzen. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **16**, 255 (1924).
- u. *A. Brown*: Die Eiweiß- und Reststickstoffreaktion einiger Frauenmilchproben. *Arch. dis. childr.* **5**, 36 (1930).
- Cresta, L. A.*: Ausscheidung von Stovasurool durch die Frauenmilch. *Ref. Chem. Zbl.* **1931 I** 308 (1931).
- Czerny, A.*: Über Frauenmilch. *Dtsch. med. Wschr.* **68**, 585 (1942 II).
- Czerny, A., u. A. Keller*: Des Kindes Ernährung. Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Leipzig und Wien **137**, 386 (1923).
- Daggs, R. G.*: Cystinwirkung auf Frauenmilchproduktion. *Amer. J. obstetr.* **10**, 457 (1940).
- Davidsohn, H.*: [1] Über die Reaktion der Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **9**, 11 (1913).
- [2] Neue Methode zur Unterscheidung von Frauen- und Kuhmilch, zugleich ein Beitrag zum Studium des lipolytischen Milchfermentes. *Z. Kinderheilk.* **8**, 14 (1913).
- Del Carpio, J.*: Kann die Frauenmilch Antikörperbildung im Organismus bewirken, dem sie entstammt? *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 694 (1930).
- De N. K.*: Spektrographische Untersuchungen einiger indischer Milchsor ten. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **17**, 230 (1935).
- Demm-Easterfield, H.*: Beobachtungen über die Zusammensetzung der Milch bei neuseeländischen Frauen. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 374 (1931).
- Demuth, F.*: Über die Fällung des Frauenmilchcaseins. *Biochem. Z.* **150**, 144 (1924).
- Denigés, G.*: Milchzuckerbestimmung in Frauenmilch. *Ref. Z. Unters. Nahrungs- u. Genußm.* **25**, 65 (1913).
- Denis, W., u. A. S. Minot*: Methoden für nichteiweißartige, stickstoffhaltige Stoffe in Milch. *Ref. Chem. Zbl.* **117**, 4 (1919).
- Déribéré, M.*: La fluorescence du lait. *Lait* **22**, 122 (1942).
- Dingl, H., u. Sheldon*: Spektrographische Untersuchungen über den Mineralgehalt der Frauenmilch. *Biochem. J.* **32**, 1078 (1938).
- Dold, H., E. Wizemann, u. C. Kleinen*: Über antibakterielle Hemmungsstoffe (Inhibine) und antibakterielle Wandlungsstoffe (Mutine) in frischer, roher, steril entnommener Kuh- und Frauenmilch. *Z. Hygiene* **119**, 525 (1937).
- Donelson, E., u. Icie G. Macy*: Gehalt der Frauenmilch an Vitamin B<sub>2</sub>. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **14**, 90 (1933).
- Dorlencourt, H., u. Calugreanu-Nandris*: Das Eisen in der Frauenmilch und seine Bedeutung. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **4**, 144 (1927).
- u. *E. Palffy*: Der Cholesteringehalt in Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **2**, 283 (1925).
- [2] Cholesterin im Colostrum. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **2**, 283 (1925).
- Doxiatas, L.*: Lactoflavinegehalt der Frauenmilch. *Mscr. Kinderheilk.* **70**, 369 (1937).
- Dreü, W. F.*: Spektralanalyse der Spurenelemente von Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **20**, 83 (1938).
- Drossel (o. V.)*: Unsere Erfahrungen über den Einfluß von Höhensonnebestrahlungen auf die Milchmengen stillender Mütter. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 55.
- Dubte, K.*: Über den Ca-Gehalt der Frauenmilch. *Inaug.-Diss. Göttingen* 1941.
- Dudgeon, L. S., u. R. C. Jewesbury*: Die Bakteriologie menschlicher Milch. *J. org. Hyg.* **23**, 64 (1924).
- Dujarrie de la Riviere, R., u. N. Kossowitch*: Groupes de Lait. *Lait* **18**, 474 (1938).
- Eckelen, M. van, u. J. H. de Haas*: Carotin- und Vitamin-A in Frauenmilch, besonders im Colostrum. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **17**, 104 (1935).
- Eddy, W. H., u. G. M. Steward*: Eine Studie über die Wirkung von Konservierungsmethoden der Frauenmilch. *J. pediatr.* **4**, 208 (1934).
- Edelstein, F.*: Verfälschung der Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **30**, 326 (1921).
- Egidi, E., u. M. Malfalda*: Untersuchungen an der Milch menstruierender Frauen. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **37**, 582 (1940).
- Elmer, A., u. Wl. Rychlik*: Jodausscheidung in Colostrum und Frauenmilch. *Cpt. rend. soc. biol. Paris* **117**, 530 (1934).

- Elsdon, G. D.*: Zusammensetzung der Frauenmilch. Ref. Milchw. Lit. Ber. **13**, 23 (1928).
- Eltz, F.*: Über den Nachweis von Giftstoffen in der Milch lactierender Frauen während der Menstruation. Jb. Kinderheilk. **136**, 83 (1932).
- Emanuel, W.*: Über das Vorkommen von Nicotin in Frauenmilch nach Zigarettengeuß. Z. Kinderheilk. **52**, 41 (1931).
- Engel, St.*: [1] Über einige Fragen der Frauenmilchsekretion, insbesondere über die Sekretion des MilCHFettes. Arch. Kinderheilk. **53**, 241 (1910).
- [2] Die Wirkung der mechanischen Erschütterung auf die Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **12**, 559 (1913).
- [3] Die Biochemie des Colostrums einschließlich der Fermente. Erg. d. Phys. (Asher-Spiro) **11**, 41 u. 104 (1911).
- u. *H. Murschhauser*: [1] Zusammensetzung der Frauenmilch bei Nephritis. Hoppe-Seylers Z. **73**, 101 (1911).
- — [2] Einfluß des Harnstoffes auf Blut und Milch stillender Frauen. Hoppe-Seylers Z. **73**, 131 (1911).
- Engfeldt, N. O.*: Der Acetongehalt in der Milch. Hoppe-Seylers Z. **25**, 337 (1915).
- Epstein, B.*, u. *E. Podvinec*: Über Isoagglutinine in der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **121**, 123 (1928).
- u. *O. Jelinek*: Abweichungen der physiologischen Darmflora bei mit abgedrückter Frauenmilch ernährten Säuglingen. Arch. Kinderheilk. **95**, 194 (1932).
- Erickson, Nims B. Stoner N.* u. *Ice G. Macy*: Frauenmilchstudien, Kritik der Bestimmung der Stickstoffsubstanz. J. of biol. chem. **103**, 235 (1933).
- Fasella, F.*: Die elektrische Leitfähigkeit der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **14**, 7 (1933).
- Fasold, H.*: Über die Anwesenheit von Glykokoll in den Spaltprodukten des Frauenmilch-caseins. Z. Kinderheilk. **53**, 568 (1932).
- Fauvel, E.*: Zur Frage der hormonalen Hemmung der Lactation. Zbl. Gynäk. **65**, 1566 (1941).
- Feer, E.*: [1] Grünfärbung von Frauenmilch nach Lebergenuß. Biochem. Z. **72**, 378 (1916).
- [2] Ein Lactagogum? Schweiz. med. Wschr. **56**, 884 (1926).
- Feldweg, P.*, u. *J. Feldweg*: [1] Entstehung, Betrieb und Aussichten einer Frauenmilchsammelstelle. Zbl. Gynäk. **62**, 1353 (1938).
- [2] Veränderungen des C-Vitamins, der Inhibine und der Lipase in Frauenmilch durch Stehenlassen oder Erhitzen derselben. Entgegnung auf *W. Catal.* Klin. Wschr. **1939 II**, 936.
- Feletti, C.*: Bakterienflora der gesunden Brust und der Mastitis. Ref. Zbl. Kinderheilk. **12**, 517 (1922).
- Finkelstein, H.*: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten Berlin 1924.
- Fiorentini, A.*: [1] Über das Verhalten des Milch- $\gamma_{\text{H}}$  bei Frauen nach Bestrahlung mit Höhen-sonne oder Einatmen bestrahlter Luft. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **12**, 161 (1931).
- [2] Experimentelle Untersuchungen über den Übertritt von Alkohol in die Frauenmilch. Probl. alim. **2**, 40 (1932).
- Försterling, W. K.*: Quantitative Cholinbestimmung in Milch normaler und menstruierender Frauen. Inaug.-Diss. Leipzig 1936.
- Forsell, P.*: [1] Über die Colostrumkörperchen. Mschr. Kinderheilk. **77**, 215 (1939).
- [2] Klinische und histologische Untersuchungen über die sog. Hexenmilchsekretion. Acta paediatr. Stockholm **23**, Sppl. I Uppsala 1938.
- Fränkel, S.*: Milch einer 62jährigen Frau. Biochem. Z. **18**, 34 (1906).
- Frank, A.*: [1] Über den Gehalt der Milch an Skorbut verhütenden Stoffen. Klin. Wschr. **4**, 104 (1925).
- [2] Über den Vitamingehalt der Frauenmilch. Bemerkungen zur Arbeit von *L. F. Meyer* und *E. Nassau*. Klin. Wschr. **1926**, 605.
- [3] Vergleichende Untersuchungen am Meerschweinchen und beim skorbutkranken Kinde über den C-Vitamingehalt der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **112**, 169 (1926).
- [4] Meerschweinchenkorbut bei Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **42**, 177 (1929).
- Frank, M.*: Menotoxin in Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **21**, 474 (1921).
- Frehn, A.*: Die Stickstoffverteilung in der Frauenmilch. Hoppe-Seylers Z. **65**, 256 (1910).
- Freundenberg, E.*: Der Gallenaktivator der Prolipase der Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **55**, 714 (1933).

- Freund, W.*: Lactation und Menstruation. *Med. Klin.* **28**, 748 (1932).
- Friedheim, W.*: Stickstoffverteilung in Kuh-, Büffel-, Ziegen-, Frauen- und Eselinmilch bei Säure- und Labfällung. *Biochem. Z.* **19**, 132 (1909).
- Friedrichsen, C.*, u. *K. With Torben*: A-Vitamin und Carotinoide in Frauenmilch. *Ann. paediatr.* **153**, 113 (1939).
- Frola, G.*: Oxalsäuregehalt der Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **19**, 311 (1938).
- Fujita, A.*, u. *D. Iwatake*: Bestimmung des echten Blutzuckers ohne Hefe. *Biochem. Z.* **242**, 43 (1931).
- Gabathuler, A.*: Der Abbau der Eiweißkörper einiger Milcharten. *Fermentforsch.* **3**, 81 (1920).
- Gaedke, G.*, u. *C. Bennholdt-Thomsen*: Vitamin E-Wirkung auf die Lactation. *Z. Kinderheilk.* **60**, 52 (1938).
- Galeotti, F. A.*: Bestimmung der Proteine der Frauenmilch mit einer einfachen Methode. *Riv. clin. paediatr.* **32**, 972 (1934).
- Gardner, J. Addyman*, u. *F. W. Fox*: Veränderungen in der Zusammensetzung normaler Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **3**, 21 (1926).
- Garzia, O.*: Über die Veränderungen des Verhältnisses einiger Bestandteile der Frauenmilch in bezug auf bestimmte Säuglingskrankheiten. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **24**, 178 (1932).
- Gedda, E.*, u. *K. Kjellberg*: Vitamin-C-Gehalt in Frauenmilch aus der Stadt Gotenburg. *Acta paediatr.* **26**, 177 (1939).
- Gerschenson, A.*: Zur Frage der Hypogalaktie. *Z. Kinderheilk.* **41**, 612 (1926).
- Gershenfeld, L.*: Die Wichtigkeit der mikroskopischen Untersuchung der Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **11**, 394 (1921).
- Gerstenberger, H. J.*, *J. I. Hartmann*, u. *D. N. Smith*: Der antirachitische Wert der Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **43**, 305 (1927).
- Giaume, C.*: Über Aminosäuren in Frauenmilch. *Zbl. Kinderheilk.* **22**, 309 (1928).
- Gil, S. A.*: Über die Bedeutung der Brustmilch als eines auf die Entwicklung des Kindes wirkenden Faktor. *Jb. Kinderheilk.* **128**, 86 (1930); **131**, 198 (1931).
- Giri, Kramadhati Venkata*: Über Frauenmilch-Phosphatase. *Hoppe-Seylers Z.* **243**, 57 (1936).
- Glikin, W.*: Lecithin und Eisengehalt in Kuh- und Frauenmilch. *Biochem. Z.* **21**, 348 (1909).
- Gölz, H.*: Fettgehalt der Frauenmilch. *Lait.* **20**, 20 u. 145 (1940).
- Goeters, W.*: [1] Bakterienwachstum in roher und gekochter Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **61**, 184 (1939).
- [2] Die im Dünndarm des Säuglings vorkommende Milchsäurebakterienflora. *Arch. Kinderheilk.* **120**, 60 u. 139 (1940).
- Goldmann, F.*: Kalium- und Natriumgehalt der Frauenmilch. *Jb. Kinderheilk.* **151**, 263 (1938).
- Greiner, J.*, u. *J. Mosonyi*: Einfluß der Vitamine auf die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch. *Jb. Kinderheilk.* **129**, 282 (1930).
- Griebel, C.*: Abnorme Luminescenzerscheinungen bei Frauenmilch. *Z. Unters. Lebensm.* **72**, 46 (1936).
- Grigorova, O.*: Einfluß der Benzinarbeit auf den Fettgehalt stillender Frauen. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **27**, 582 (1933).
- Grosser, P.*: Einfluß des Kochens auf das physikalische Verhalten von Frauen-, Kuh- und Buttermilch. *Biochem. Z.* **48**, 27 (1913).
- György, P.*: [1] Eiklar-Antigen in Frauenmilch. *Jb. Kinderheilk.* **132**, 1 (1931).
- [2] Quantitative Bestimmung von Lactoflavin und Vitamin B in Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **19**, 10 (1937).
- Hamm, E. v.*, u. *Beard H. Howard*: Der Nährwert von Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **31**, 165 (1936).
- Haanappel, Th. A. G.*: Arzneimittel in Frauenmilch. *Pharmac. Weekbl.* **74**, 871 (1937).
- Hac, Lucille R.*, *Adaio, F. L.*, u. *H. Close Hesseltine*: Der Übergang von freiem und Acetylsulfanilamid in die Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **37**, 168 (1940).
- Hackemann, P.*: Die Wassermannsche und die Flockungsreaktionen in der luetischen Milch. *Münchn. med. Wschr.* **73**, 773 (1926/I).
- Hackenthal u. Meyer*: Enthält die Milch tuberkulös infizierter oder verdächtiger Wöchnerinnen Tuberkelbazillen? *Z. Hyg. u. Inf.Krankh.* **108**, 806 (1928).

- Haetscher, R. Crosby*: Ausscheidung von Nikotin in Frauenmilch. Ref. Chem. Zbl. **8**, 1063 (1928/1).
- Hainiss, E.*: Zur Kenntnis der Immunsbstanzen des Colostrums. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1552 (1926).
- Hansen, R.*: Über den diagnostischen Wert der Colostrumabsonderung. Zbl. Gynäk. **66**, 135 (1942).
- Hara, M.*, u. *R. Wakao*: Isohämagglutinine beim Kinde und in der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **114**, 313 (1926).
- Harris, Leslie J.*, u. *J. N. Ray*: C-Vitamin in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **17**, 182 (1935).
- Harris, Robert S.*, u. *J. W. M. Bunker*: Vitamin D-Potenz der Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **77**, 338 (1940).
- Hartenstein, H. J.*: Über die Behandlung von Durchfallsstörungen im Säuglingsalter mit roher Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1145.
- Hasegawa, M.*: [1] The Arakawa reaction and the magnesium content of human milk. Tohoku J. exp. med. **31**, 499 (1937).  
— [2] Arakawa's reaction of fractions of milk fed at one feeding. Tohoku J. exp. med. **31**, 491 (1937).
- Haslam, E.*: Die Einführung und die Wiedereinführung der Brustfütterung. Publ. health J. **12**, 221 (1921).
- Hassman, K.*: Einrichtung und Organisation einer Rohfrauenmilchspendestation. Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 298.
- Heiduschka, A.*, u. *E. Komm*: Vorkommen von Peptidasen in Milch. Hoppe-Seylers Z. **196**, 187 (1931).
- Heim, R.*: Hormonale Wirkungen der Frauenmilch. Klin. Wschr. **8**, 357 (1931).
- Helbich, H.*: Zur Physiologie der Milchsekretion. Mschr. Kinderheilk. **10**, 391 u. 649 (1912).
- Heller, O.*: Über den normalen Frauenmilchstuhl. Münch. med. Wschr. **1921 III**, 1118.
- Heller, K.*: Über Säugungsimmunität beim Menschen. Ann. paediatr. (Basel) **152**, 210 (1939).
- Henrici, M.*: Phosphorgehalt in Kuh- und Frauenmilch. Schweiz. med. Wschr. **1929 I**, 521.
- Herz*: Beeinflussung des Ca- und P-Gehaltes der Frauenmilch durch die Nahrung. Z. Kinderheilk. **54**, 413 (1933).
- Hess, A. F.*, u. *B. H. Rivkia*: Vergleichende Analysen der verschiedenen Formen von Ca- und anorganischem Phosphor in Frauen- und Kuhmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **16**, 59 (1934).
- Hess, A. F.*, u. *D. F. Helmann*: Phosphat- und Phosphatidgehalt in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **3**, 80 (1926).  
—, *Supplee, G. G.*, u. *B. Bellis*: Kupfer, ein Bestandteil der Frauen- und Kuhmilch. Seine Resorption und Ausscheidung beim Kinde. Ref. Z. Unters. Lebensm. **52**, 402 (1926).  
— u. *Weinstock*: Die antirachitische Wirksamkeit von Kuh- und Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **6**, 65 (1928).
- Hille, K.*: Calorimetrie der Nahrung des Säuglings. Z. Kinderheilk. **46**, 36 (1928).
- Hinselmann, H.*: Brustwarzenklemme gegen Milchfluß. Münch. med. Wschr. **67**, 373 (1920).
- Hirsch-Kauffmann, H.*, u. *C. Wiener*: Frauenmilch bestrahlter Mütter. Klin. Wschr. **8**, 984 (1929).
- Hochheimer, W.*: Über Phosphorverbindungen der Milch. Z. Kinderheilk. **54**, 49 (1933).
- Hoeyberg, H. M.*: Eine leichte und schnelle Methode zur Unterscheidung von Frauen- und Kuhmilch. Das Reduktionsvermögen der Frauenmilch. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **28**, 73 (1917).
- Hoven van Genderen, J.*: Diphtherie-Antitoxin im Colostrum und Muttermilch bei Menschen. Z. Immun. Forsch. **83**, 54 (1934).
- Hunaeus, A.*: Ca-Gehalt der Frauenmilch. Biochem. Z. **22**, 442 (1909).
- Ingalls, Th. H.*, *R. Draper*, u. *H. M. Teel*: Vitamin C und Frauenmilch. Amer. J. diss. childr. **56**, 1011 (1918).
- Ishii, M.*: Further report on the relation between chlorine content and Arakawa's reaction of human milk. Tohoku J. exp. med. **31**, 580 (1937).
- Isono, Sh.*: Arakawa's reaction and vitamin-C content of human milk. Tohoku J. exp. med. **35**, 335 u. 480 (1939).

- Jacoby, M.*, u. *S. Adler*: Gerinnungsfördernde Wirkung der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **19**, 87 (1937).
- v. Jaechke, R. Th.* in: *Pfaundler u. Schlossmann*: Handb. der Kinderheilk. I, 298 (Leipzig 1923).
- Jerlov, E.*: Über Citronensäure in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **11**, 9 (1931).
- Kaijser, K. G.*: Der Einfluß von Prolactin auf die Milchabsonderung bei Frauen im Wochenbett und in den ersten Monaten nach der Entbindung sowie bei Neugeborenen. Acta med. scand. **104**, 158 (1940).
- Kasahara, M.*, u. *K. Kyoshi*: C-Vitamin in Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **58**, 191 (1936).
- [2] C-Vitamingehalt in Frauenmilchcolostrum. Klin. Wschr. **1935 II**, 1278.
- u. *Shin-ichi-Nosu*: Über das sog. Normalblei in der Frauenmilch. Jb. Kinderheilk. **145**, 78 (1935).
- Kasanakaja, E. J.*: Amylasegehalt der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **3**, 81 (1926).
- Katsu, Y.*: Untersuchungen über Fermente im menschlichen Colostrum. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **13**, 167 (1932).
- Kayser, M. E.*: [1] Erhitzung der Frauenmilch und Ernährungserfolg. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1698.
- [2] Über den Nachweis von Verfälschungen der Frauenmilch. Münch. med. Wschr. **82**, 1447 (1935).
- [3] „Lactotest“ nach *Koschuscharoff*, das einfachste Mittel zum Nachweis von Kuhmilchzusatz zu Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 297.
- [4]  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung der Frauenmilch mittels Alizarol. Dtsch. med. Wschr. **1939 II**, 1476.
- [5] Durchbohrtes Zentrifugenglas. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 137.
- [6] Aus der Frauenmilchsammelstelle Erfurt. Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 612.
- [7] Frauenmilchsammelstellen. Ein Leitfaden für deren Einrichtung und Betrieb. Jena: G. Fischer 1940.
- [8] Leberbestandteil in Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 136 u. 712.
- Keller, A.*, u. *H. Mai*: Chlorzuckerzahl in Colostrum, Kuh- und Frauenmilch. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 487 u. 506.
- Kennedy, C.*, u. *L. S. Palmer*: Die antirachitischen Eigenschaften der Brustmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 504 (1926).
- Kenny, M.*, *Earl King*, *E. Norman*, u. *W. J. Hurran*: Der Einfluß des Prolactins auf die Lactation stillender Frauen. Lancet **1939 II**, 828.
- Kermanner, F.*: Eine Modifikation an der Milchpumpe von *Jaechke-Scherbak*. Zbl. Gynäk. **45**, 1041 (1921).
- Kern, A.*: Mikromilchzuckerbestimmung. Biochem. Z. **288**, 375 (1936).
- Kiesel, Sz.*: Einfluß der Kurzwellendiathermie auf die Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **20**, 11 (1940).
- Kimura, J.*: Early diagnosis of B-avitaminosis in lactants on the basis of the Arakawa-negative human milk and the blood platelet count. Tohoku J. exp. med. **23**, 494 (1934).
- Kimura, Sh.*: The relation between blood platelet count and Arakawa's reaction in lactating mothers taking vitamin B. Tohoku J. exp. med. **38**, 210 u. 222 (1940).
- Kleine, H. O.*: Über eine neue Milchpumpe. „Wastra“-Brüstpumpe. Zbl. Gynäk. **65**, 2000 (1941).
- Kleiner, J. S.*, u. *M. Bell*: Der Einfluß von Kohlehydrat-, Fett- und Zusatznahrung auf die Zusammensetzung der Frauenmilch. J. biol. chem. **78**, 25 (1928).
- Koch, H.*: Über die Verwertbarkeit der Glycyltryptophanprobe für die Untersuchung normaler und pathologischer Körperflüssigkeiten. Ergebnisse dieser Probe bei Untersuchungen der Milch. Z. Kinderheilk. **10**, 1 (1914).
- Koga, Ak.*: Zinkgehalt der Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **17**, 101 (1935).
- Kokoško, M.*: Zur Anwesenheit von Kochbazillen in der Milch tuberkulöser Mütter. Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 745 (1930).
- Kokubo, Y.*: Hemosedimentation of healthy lactating women. Tohoku J. exp. med. **35**, 361 (1939).
- Kollmeyer, F.*: Über die biologische Differenzierung von Milch und Milcheiweißkörpern. Z. Biol. **54**, 64 (1910).

- Koschara, W.*: Zum Vorkommen von Lyochromen in Frauenmilch. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1159.
- Kovalev, A.*: Über Lactation außerhalb Schwangerschaft und Stillperiode. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **20**, 309 (1927).
- Kraszewski, W.*, u. *L. Lindenfeld*: Über gerinnungsfördernde Eigenschaften der Muttermilch. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 863.
- Kraul, L.*: Einfluß der Lactation auf den Organismus. *Med. Welt* **1928 I**, 45.
- Kreidl, A.*, u. *E. Lenk*: Dichtebestimmungen in kleinsten Milchmengen. *Biochem. Z.* **35**, 166 (1911).
- Krieger (o. V.)*: Erfahrungen mit konservierter Frauenmilch. *Münch. med. Wschr.* **1928 I**, 570.
- Kunz, A.*: Vitamin E als milchbildendes Mittel. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **20**, 173 (1940).
- Kurz, O.*: Mikromethoden zur Fettbestimmung der Milch. *Mikrochemie* **1**, 78 (1923).
- Kuschtalow, N. J.*, u. *N. D. Terentjewa*: Über den Einfluß chemisch-biologischer Faktoren auf das morphologische Bild der Milch und des Colostrums sowie den Fettgehalt der Milch. *Arch. Gynäk.* **165**, 334 (1938).
- Lagane, L.*: Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Amylase der Frauenmilch. *Cpt. rend. de l'Acad. sci.* **156**, 1941 (1913).
- Lungstein, L.*, u. *F. Edelstein*: Über die Einheitlichkeit des Frauenmilchcaseins. *Jb. Kinderheilk.* **72**, 1, Erg.H. I (1910).
- Lungstein, L.*, u. *L. F. Meyer*: Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. Wiesbaden 1914.
- Lynyar, F.*, u. *H. Lieb*: Homogentisinsäure in Blut und Milch. *Hoppe-Seylers Z.* **203**, 135 (1931).
- Lara, O.*: [1] Mineralstoffe der Frauenmilch. *Ber. ges. Physiol.* **15**, 179 (1923).  
— [2] Mineralstoffe der Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **6**, 116 (1928).
- Lederer, R.*: Über die Hypogalaktie, qualitative Hypogalaktie; die Wirkung der Kriegsernährung auf die Zusammensetzung der Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **31**, 141 (1921).
- Lehmann, G.*: Hormonale Unterdrückung überschüssiger Milchsekretion. *Dtsch. med. Wschr.* **65**, 911 (1939).
- Leikola, E.*, u. *A. Haatnen*: Die Lichtabsorption der Frauenmilch und des Colostrums. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **15**, 11 (1933).
- Lenstrup, E.*: Phosphorgehalt der Frauen- und Kuhmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **4**, 143 (1927).
- Lesné, R.*, *R. Clement*, u. *P. Zizine*: Der Eisengehalt der Frauenmilch und der Milch einiger Säugetiere. *Lait* **11**, 355 (1931).  
— u. *S. Briskas*: Kupferstoffwechsel beim Säugling. *Acta paediatr.* **22**, 123 (1938).
- Leveuf, J.*, u. *H. Vignes*: Ein tödlicher Fall von Anaphylaxie gegen Muttermilch bei einem Säugling. (*Ref. Zbl. Kinderheilk.* **28**, 389 (1934).
- Lipinski, W.*, u. *T. Keller*: Die diagnostische Bedeutung der Wassermann-Reaktion mit der Milch der Gebärenden. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **19**, 603 (1926).
- Lühr, H.*: [1] Agglutiningehalt der Frauenmilch und Beziehungen zum mütterlichen und kindlichen Serum. *Z. ges. exp. Med.* **24**, 371 (1921).  
— [2] Zur Agglutination der Muttermilch bei Paratyphus B. *Med. Klin.* **17**, 629 (1921).
- Luat, F.*: Über den Milchzucker der Frauenmilch. *Mschr. Kinderheilk.* **11**, 236 (1913).
- Lucca, A.*: Untersuchungen über die Lipase der Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **13**, 94 (1932).
- Luciani, P.*: Über die unterschiedliche Toleranz von Amphibienlarven gegenüber Milch verschiedener Ammen. *Pediatr. riv.* **42**, 845 (1934).
- Lwoff, A.*, u. *M. Morel*: L'évolution de la teneur du lait de la femme en nicotinamide. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **84**, 360 (1942).  
— [2] Augmentation de la teneur du lait en nicotinamide après ingestion de vitamine P. P. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **84**, 360 (1942).
- *L. Digoumet*, u. *H. Dusi*: Nicotinamid in Frauenmilch. *Ref. Chem. Zbl.* **1942 II**, 916.  
— u. *M. Morel*: Nicotinamid in Frauenmilch. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **84**, 360 (1942).
- Macchi, A.*, u. *P. Scalpati*: Enthält die Frauenmilch antirachitisches Vitamin? *Arch. Istit biochim. italian.* **2**, 625 (1930).

- Macy, G. Icie, Oothouse, J., M. L. Long, u. B. R. Hoobler:* Vitamin A and B in humanic milk. *J. biol. chem.* **67**, 51 (1926).
- — *Brown, M., H. Hunscher, u. B. R. Hoobler:* Beobachtungen über die Zusammensetzung von Milch und Blut bei Frauen in verschiedenen Stadien der Lactation. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **5**, 111 (1928).
- *Nims, B., M. Brown, u. H. A. Hunscher:* Chemische Analyse der gesamten 1. und 2. Hälfte der Brustmilchmahlzeit. *Amer. J. dis. childr.* **42**, 569 (1931).
- *G. I.:* Betrachtungen über den Nährwert der Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **14**, 42 (1933).
- Mader, A.:* Der abiurete Eiweißstickstoff in Kuh- und Frauenmilch. *Klin. Wschr.* **1922**, 1555.
- [2] Die essentiellen Aminosäuren in Kuh- und Frauenmilch. *Jb. Kinderheilk.* **101**, 3. F. 51, 281 (1923).
- [3] Experimentelle Untersuchungen zum Bildungsmechanismus der Eiweißkörper in der Kuh- und Frauenmilch. *Z. Milchwirtsch. Forsch. Orig.* **8**, 39 (1929).
- Madon, V., u. E. Giudetti:* Diäteinfluß auf Carotingehalt von Colostrum und Frauenmilch. *Ginec. (Turin)* **2**, 889 (1936).
- Maljoth, G.:* [1] Stereochemische Konstitution und selektive Resorption von Kohlehydraten. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1930.
- [2] Körpernahe Zucker in der Säuglingsernährung. *Z. Kinderheilk.* **56**, 590 (1934).
- u. *St. Kirimilidis:* Körpernahe Zucker. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1240, 1270.
- Manade, E.:* Untersuchungen über exsudative Diathese und  $p_{\text{H}}$ -Konzentration der Muttermilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 205 (1934).
- Manfrini, P.:* Sulfapyridinausscheidung in Frauenmilch. *Med. ital.* **22**, 45 (1941).
- Mannicabide, Bratescu, u. M. Popa:* Quantitative Amylasebestimmung in Milch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **18**, 57 (1936).
- Marfan, A. B., u. L. Lagane:* Die Peroxydase der Frauenmilch. *Cpt. rend. hebdom. Soc. biol.* **76**, 564 (1914).
- u. *Turquety:* Ekzem bei Säuglingen kann durch Frauenmilch mit dauernd abnorm hohem Fettgehalt hervorgerufen sein. *Nourisson* **11**, 1 (1923).
- Martines, S.:* Gehalt und Ausscheidung des Eisens in der Frauenmilch. *Riv. ital. Ginec.* **20**, 467 (1937).
- Masayoshi, S., u. Murata Kiichi:* [1] Der Zinkgehalt der Milch. *J. Dairy Sci.* **15**, 451 (1932).
- [2] Der Mangangehalt der Frauenmilch. *J. Dairy Sci.* **15**, 461 (1932).
- Masslow, M. S.:* Über die Fermente der Milch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **12**, 8 (1922).
- Matsumoto, B.:* Säurebindungsvermögen der Frauenmilch. *Biochem. Z.* **177**, 118 (1926).
- Maurer, E., u. H. Ducruc:* Über den Einfluß von Jodgaben auf die Milchsekretion. *Münch. med. Wschr.* **75**, 249 (1928).
- , *Greengard, J., W. L. Curtis, u. C. Kluver:* Wirkung von Frauenmilch, Leberextrakt, Eisen, Kupfer auf die Eisenbilanz künstlich ernährter Kinder. *J. pediatr.* **4**, 356 (1934).
- Mavromati, L.:* Milchsekretion und hypophysär-galaktogenes Hormon Prolactin. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **20**, 232 (1940).
- Mellon, R. R., Caldwell, D., u. W. W. Winans:* Die Muttermilch als Infektionsquelle beim epidemischen Pemphigus neonatorum. *Amer. J. med. sci.* **169**, 419 (1928).
- Menken, J. G.:* Vitamin A und Carotin im Blutserum und Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **17**, 105 (1935).
- Methodenbuch, Bd. VI. Untersuchung von Milch. Neudamm u. Berlin: J. Neumann 1941.
- Mittel, E.:* Zur Kenntnis des Fettes der Frauenmilch. *Pharmaz. Z.* **53**, 495 (1912).
- Meulemanns, O., u. J. H. de Haas:* Vitamin A und Carotingehalt in Frauenmilch von Batavia. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **18**, 244 (1937).
- Meyer, L. F., u. E. Nassau:* Über den Vitamingehalt der Frauenmilch. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2380.
- *H.:* Biochemie des Caseins. *Biochem. Z.* **178**, 82 (1926).
- *O. B.:* Frauen- und Kuhmilchwirkung auf die glatte Muskulatur, *Münch. med. Wschr.* **66**, 315 (1919).
- Minciotti, G., e Rigazzi, F.:* Ricerche sperimentali sulla catalasimetria ematica nei neonati e nelle puerpere e suoi rapporti copil contenuto in catalasi nel colostro e nel latte. *Gineccl. (Turin)* **3**, 107 (1937).

- Mironesco, Th.*, u. *A. Jonesco*: Ausscheidung pathogener Bakterien durch die Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **3**, 42 (1926).
- Momm* u. *Kraemer*: Hat der Krieg einen Einfluß auf die Zusammensetzung der Frauenmilch? Münch. med. Wschr. **64**, 1419 (1917).
- Mommsen* (o. V.): Über die Kataphoresis von Kuh- und Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **42**, 361 (1929).
- u. *Eltz*: Über den Nachweis von Giftstoffen in der Milch lactierender Frauen während der Menstruation. Mschr. Kinderheilk. **51**, 393 (1932).
- Morelli-Gualtierotti, M.*: Zellzusammensetzung der Frauenmilch, ihre Beziehungen zum Anwuchs der Säuglinge. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 178 (1932).
- Moreno, Martin F.*: Stickstoffsubstanzen in Frauenmilch und ihre getrennte Bestimmung. Ref. Z. Unters. Lebensm. **77**, 103 (1939).
- *E.*: Abgekochte Frauenmilch. Klin. Wschr. **1923**, 299.
- Morgan, A. F.*, u. *Edna Gavin Haynes*: Vitamin B<sub>1</sub>-Gehalt der Frauenmilch und Zufuhr von Thiaminchlorid. J. nutrit. **18**, 105 (1939).
- Mori, F.*: Eine neue Methode zur Unterscheidung von Frauenmilch und Kuhmilch. Mschr. Kinderheilk. **71**, 183 (1937).
- Moro, E.*: Über die Neutralrotreaktion. Münch. med. Wschr. **59**, 2553 (1912).
- Mühlbock, O.*: Cholesteringehalt der Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **56**, 303 (1934).
- Müller, C.*: Vitamin F in Frauenmilch. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 1164.
- Myers, B.*: Untersuchungen über Menschenmilchanalyse. Brit. J. childr. dis. **24**, 249 (1927).
- Nagy, L.*: Nicotiningehalt in Frauenmilch. Pharmaz. Z. **75**, 737 (1934).
- Nakamura, M.*: Zur quantitativen Untersuchung des Frauencolostrums. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 261 (1925).
- Nakayama, M.*: Physikalisch-chemische Studien über Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **6**, 144 (1928).
- Nattan-LARRIER, Lepine et May*: Untersuchungen über Komplement und natürliche Antikörper in der Frauenmilch. Cpt. rend. Soc. biol. **97**, 1472 (1927).
- Nava, V.*: Untersuchungen über die Colostrumkörperchen. Arch. Ist. biochem. ital. **2**, 191 (1930).
- Nebert* u. *E. W. Koch*: Zur Frage der Einwirkung der Musik auf die Ergiebigkeit der weiblichen Brust. Mschr. Kinderheilk. **33**, 385 (1926).
- Neuweiler, W.*: [1] Über den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin-C. Z. Vitaminforsch. **4**, 39 (1935).
- [2] A-Vitamin- und Carotingehalt der Frauenmilch. Z. Vitaminforsch. **4**, 259 (1935).
- [3] Die Vitamine der Milch unter besonderer Berücksichtigung der Frauenmilch. Bern: Hans Huber 1936.
- [4] Über den Flavingehalt der Frauenmilch. Klin. Wschr. **1937 I**, 1348.
- [5] B<sub>1</sub>-Vitamingehalt der Frauenmilch und Beeinflussbarkeit durch Nahrung. Klin. Wschr. **1938 I**, 296.
- [6] Kommt Citrin [Vitamin P] in der Frauenmilch vor? Z. Vitaminforsch. **9**, 338 (1939).
- [7] Bemerkungen zum Vitamin C-Gehalt der Frauenmilch. Kinderärztl. Praxis **11**, 299 (1940).
- [8] B<sub>1</sub>-Vitamingehalt der Frauenmilch. Klin. Wschr. **1941**, 1072.
- Niekerk, van J.*: Einige quantitative Angaben über den Gehalt von Kuh- und Frauenmilch an antirachitischem Vitamin. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **16**, 112 (1934).
- Nylund, C. C.*: Vitamin A und Carotin in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **19**, 251 (1938).
- Obes-Polleri, J.*, u. *M. C. Suizar*: Die Kontrolle der abgemolkenen menschlichen Milch. Die colorimetrische Methode der p<sub>H</sub>-Bestimmung bei der Feststellung zugesetzter Kuhmilch und spontaner Veränderung. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 498 (1934).
- Ohta, F.*: Further report on lactic acid content of human milk and Arakawa's reaction. Tohoku J. exp. med. **39**, 215 u. 218 (1940).
- *H.*: Einfluß der Ultraviolettbestrahlung auf die Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **19**, 175 (1938).
- Olavsky, M. J.*: Der Kationengehalt der Frauenmilch und seine Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem. Jb. Kinderheilk. **124**, 280 (1929).

- Olow, J.*: Übergang von Alkohol in die Frauenmilch. *Biochem. Z.* **134**, 553 (1923).
- Orimo Rokururo (1)*: Relation between different reactions of methylglyoxal in others urine and Arakawa's reaction of their milk. *Tohoku Journ. exp. medic.* **35**, 497 (1939). (2) Methylglyoxal content of urine of apparently healthy mothers with milk negative to Arakawa's reaction. *Tohoku Journ. exp. medic.* **35**, 510 (1939). (3) Glyoxalase content in human milk and Arakawa's reaction. *Tohoku Journ. exp. medic.* **35**, 34 (1939).
- Outhouse, J. Macy Icie G., u. V. Brekke*: Quantitativer Vergleich des Rachitisschutzstoffgehaltes in Frauen- und Kuhmilch. *J. biol. chem.* **78**, 129 (1928).
- Pachioli, R., u. R. Granatiero*: Untersuchungen über einige chemische und physiko-chemische Veränderungen der Milch von Müttern bei chlorarmer Diät. *Riv. clin. pediatri.* **30**, 1457 (1932).
- Pajfrath, H., u. A. Consten*: Über die Ausscheidung von gelben Pflanzenfarbstoffen in Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **42**, 51 (1926).
- Palasciano, L.*: Pufferungsvermögen der Frauenmilch. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **84**, 361 (1942).
- Partridge, W.*: Reaktion der Frauenmilch. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **70**, 416 (1935).
- Pasch, K.*: Einwirkung der Unterernährung auf den Fettgehalt der Frauenmilch. *Zbl. Gynäk.* **45**, 744 (1921).
- Pavia, M.*: Über die Verfütterung von Magnesiumhalogenen an Ammen. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **27**, 548 (1933).
- Peola, Fl.*: Über den Gehalt der Frauenmilch an Fett und Milchzucker. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 373 (1931).
- Pestalozza, C.*: Über den Energiewert der Frauenmilch. *Pediatria* **29**, 1027 (1921).
- Petényi, G.*: Zur Kenntnis der Antikörper der Muttermilch. *Msehr. Kinderheilk.* **22**, 486 (1921).
- Pinto, Shermann S.*: Die Ausscheidung von Sulfanilamid und Acetylsulfanilamid in Frauenmilch. *J. amer. med. assoc.* **111**, 1914 (1938).
- Plantenga, P., u. J. Filippo*: Anormale Zusammensetzung der Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **14**, 166 (1916).
- Plimmer, R., H. Aders, u. J. Lowndes*: Aminosäuregehalt von Casein und Lactalbumin aus Frauenmilch. *Biochem. J.* **31**, 1751 (1937).
- Polenaar, J., u. H. Filippo*: Über einige physisch-chemische Eigenschaften der Frauenmilch. *Z. exp. Path. u. Ther.* **9**, 138 (1911).
- Polonowski, W.*: Die Glucide der Frauenmilch. *Lait* **12**, 738 (1932).
- u. *A. Lespagnol*: [1] Linksdrehende Substanzen in Frauenmilch. *Cpt. rend. soc. biol. Paris* **102**, 789, 192, 193 (1929).
- — [2] Gynolactose, ein neuer Milchbestandteil. *Cpt. rend. soc. biol. Paris* **104**, 553, 555, 557 (1930).
- — [3] Zwei neue Zucker in Frauenmilch. *Cpt. rend. soc. biol. Paris* **107**, 303 (1931).
- u. *P. Boulanger*: Ammoniak in Frauen- und Kuhmilch. *Bull. soc. chim. biol. Paris* **17**, 1178 (1935).
- Portes, L., u. J. Varangot*: Carotinoide und A-Vitamin in Frauenmilch. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **84**, 263 (1942).
- Powgilkov, V.*: Gonadotropes Hormon in Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **20**, 174 (1940).
- Procopio, W.*: Vitamin C in Milch verschiedener Säuger. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **21**, 99 (1942).
- Ragno, A.*: Einfluß der Milch menstruierender Frauen auf den Säugling. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**, 499 (1934).
- Ranno, A.*: Beitrag zum Studium einiger Fermente in Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **28**, 548 (1934).
- Randoin, L., et A. Raffy*: Etude comparative, au cours des années 1940 et 1942 des teneurs et vitamines B<sub>2</sub> du lait de femme. *Compt. rend. Soc. Biol. Paris* **136**, 743 (1942).
- Rasch, E. F.*: Der Frauenmilch isodynames Serum aus Molken. *Milchwirt. Zbl.* **49**, 17, 261 (1920).
- Raskina-Brande, M., u. N. Kern*: Zur Frage des therapeutischen Wertes der abgespritzten Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **31**, 321 (1936).

- Regno del R., A. de Rienze, u. A. Vescia*: Nicotinsäuregehalt der Milch und einiger Lebensmittel. Quart. Nutriz. **7**, 241 (1940).
- Reis, F., u. Chamakjian*: Eisenbestimmung in Kuh- und Frauenmilch. J. biol. chem. **98**, 237 (1932).
- Remy, E.*: Kupfergehalt von Milch- und einigen Milchpräparaten. Z. Unters. Lebensm. **64**, 545 (1932).
- Restovio, G.*: Beitrag zum Studium der Fettkügelchen in der Muttermilch und Kuhmilch. Pediatr. rev. **43**, 544 (1935).
- Reuss, A. v.*: Frauenmilch als Heilnahrung. Wien. klin. Wschr. **1939 II**, 1153.  
— u. *F. Urschitz*: Über die Organisation und Bedeutung des Sammeins von Frauenmilch im großen. Dtsch. med. Wschr. **1941 I**, 296.
- Revol, L., u. R. Paccard*: Über den Gesamtschwefel der Frauen- und Kuhmilch. Cpt. rend. soc. biol. Paris **126**, 25 (1937).
- Rex-Kiss, B., u. Fr. Went*: Über den Histamingehalt der Frauenmilch. Z. klin. Med. **139**, 26 (1941).
- Reyher, P.*: Zur Frage des Gehaltes der Frauen- und Kuhmilch an antiskorbutischen Stoffen. (Zugleich ein Beitrag zur Säuglingsmilchfrage.) Arch. Kinderheilk. **77**, 161 (1926).
- Richard, A.*: Über die Isoagglutinine in Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 617 (1928).
- Rietschel, H.*: Bemerkungen zum C-Vitamingehalt der Frauenmilch. Kinderärztl. Praxis **11**, 303 (1940).
- Rochlina, R., u. M. Lukjanowitsch*: Einige Beobachtungen in der Klinik und im Laboratorium über die Brustmilch im Zusammenhang mit der Ernährung. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 344 (1925).
- Rodriguez y Rodriguez, C.*: Die mechanische Extraktion der Muttermilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 274 (1934).
- Roller, P. E.*: Untersuchungen über Frauenmilchfett. J. Pediatr. **4**, 238 (1934).
- Rossi, L.*: [1] Ca-Gehalt der Frauenmilch nach Verabreichung von Ca, bestrahltem Ergosterin und Parathyreoides-Extrakt. Clin. pediatr. **16**, 833 (1934).  
— [2] Untersuchungen über den Kalkgehalt der Frauenmilch nach Gaben von Parathyreoides. Boll. soc. ital. pediatr. **3**, 507 (1934).
- Rothwell-Carmen, S.*: Direkte Fällung des Ca in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **6**, 165 (1928).
- Rottman, H. G., u. H. Franken*: Die Wassermannsche Reaktion in der Milch der Wöchnerin. Klin. Wschr. **6**, 66 (1927).
- Ružičić, U. S.*: [1] Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nahrung auf Menge und Zusammensetzung der Muttermilch. Mschr. Kinderheilk. **60**, 172 (1934).  
— [2] Experimentelle Untersuchungen über die täglichen Schwankungen des Fettgehaltes der Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **67**, 415 (1936).  
— [3] Beziehung zwischen Menge und Fettgehalt der Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **72**, 71 (1938).  
— u. *Z. Popovic*: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Fettgehalt der Frauenmilch und der Dauer der Stillintervalle. Mschr. Kinderheilk. **80**, 135 (1939).
- Sabri, J. A., u. M. M. Fikry*: Antirachitischer Faktor in Frauen- und Tiermilcharten. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **15**, 52 (1933).
- Salles (o. V.)*: Verwendung käuflicher und aseptisch haltbar gemachter Frauenmilch zur Ernährung schwächlicher Säuglinge in einem ländlichen Kinderheim. Ref. Zbl. Kinderheilk. **32**, 532 (1937).
- Sannonmya, Shinroku, u. Tamoi Toshio*: Arakawa-Reaktion und C-Vitamingehalt der Frauen- und Kuhmilch. Ref. Z. Unters. Lebensm. **77**, 309 (1939).
- Sapegno, E., u. V. F. Madon*: Über den Vitamin C-Gehalt des Sekretes der weiblichen Brustdrüse in den ersten Tagen des Puerperiums. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 229 (1935).
- Sato, Sh.*: The variation of the diastase content in lactating mother's urine and Arakawa's reaktion of mother's milk on administration of vitamin-B and Yakriton. Tohoku J. exp. med. **38**, 199 (1940).
- Sauer, W.*: Bakteriologische Untersuchungen sterilisierter Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 1691.

- Shiu Sato and Shiroku Isono*: Periodic occurrence of Methylglyoxal like substance in human milk and periodic Weakening of Arakawa's reaction. Influence of menstruation upon human milk. *Tohoku Journ. exp. medic.* **35**, 323 (1939).
- Scapatucci, R.*: Staphylokokkenantitoxin in Colostrum und Frauenmilch. *Boll. acad. med. Roma* **64**, 86 (1938).
- Scarzella, M.*: Untersuchungen über den Kupfergehalt der Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **28**, 548 (1934).
- Scott, L. D.*: Schnellmethode zur quantitativen Bestimmung von Gesamtprotein und Nicht-proteinstickstoff in Kuh- und Frauenmilch. *Biochem. J.* **28**, 1193 (1934).
- Segre, G. V.*: Über das Agglutinationsvermögen luetischer Milch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **22**, 604 (1929).
- Seitz, A., u. E. Key*: Die Diathermiebehandlung der weiblichen Brust. *Zbl. Gynäk.* **45**, 1748 (1921).
- Selleg, I., u. C. G. King*: C-Vitamin in Frauenmilch. *J. Nutrit.* **11**, 599 (1936).
- Shannon, W. Ray*: Nachweis von Nahrungseiweiß in der Brustmilch durch das anaphylaktische Meerschweinchenexperiment. Die wahrscheinlichen Beziehungen zu gewissen Krankheiten des Brustkinds. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **12**, 153 (1922).
- Shiraishi, S.*: The change of reticulocyte count and of Arakawa's reaction on Administration of vitamin-B in lactating mothers. *Tohoku J. exp. med.* **33**, 60 (1938).
- Shoda, Ky.*: Lactose content and Arakawa's reaction of human milk. *Tohoku J. exp. med.* **39**, 124 (1940).
- Shukers, Carrol F., Macy, I. G., Nims B., Dondson, E., u. H. Hunscher*: Quantitative Untersuchungen der Diät stillender Frauen unter Berücksichtigung der in die Milch übergehenden Nahrungsstoffe. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 738 (1932).
- Silber, W.*: Cholingehalt der Frauenmilch und sein Verhalten während der Menstruation. *Z. Kinderheilk.* **49**, 210 (1930).
- Simchowitz, H.*: Tetanie und Milchsekretion. *Klin. Wschr.* **1938 II**, 2112.
- Sinkko, Erkki L.*: Über die Beziehung der Säuglingssterblichkeit und der Mortalität der Kinder zu den Schwankungen im C-Vitamingehalt der Muttermilch während der verschiedenen Jahreszeiten in Finnland. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **34**, 417 (1938).
- Sisson, Warren R., and W. Denis*: Beobachtungen über den Salzgehalt der Frauenmilch. *J. amer. med. assoc.* **75**, 601 (1920).
- [2] Untersuchungen über die anorganischen Milchbestandteile. I. Chloride der Frauenmilch, *Amer. J. dis. childr.* **21**, 389 (1921).
- Sjollem, B.*: Die Bestimmung des Chlorgehaltes in geringen Frauenmilchmengen. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **13**, 58 (1932).
- Smyth, Francis Scott, u. K. Bain*: Enterale Absorption des Antigens und das augenscheinliche Fehlen von Antigenabsonderung in der menschlichen Milch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **25**, 627 (1931).
- Sodano, A.*: Zum Übertritt der Agglutinine in die mütterliche Milch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **28**, 289 (1934).
- Solé, A.*: [1] Über eine neue Milchreaktion; Erwiderungen an *E. Freudenberg*, *Mtschr. Kinderheilk.* **66**, 224 (1936).
- [2] Die Muttermilch als Blutstillungsmittel. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1254.
- Spindler, O. v.*: Analytische Beobachtungen an Frauenmilch. *Schweiz. Apoth.-Ztg.* **52**, 235 (1914).
- Sugg, J. Y.*: Diphtherieantitoxine in der Milch einer hochimmunen Mutter. *Amer. J. hyg.* **22**, 227 (1935).
- Sugihara, G.*: [1] The relation between urea content in human milk and Arakawa's reaction. *Tohoku J. exp. med.* **33**, 558 (1938).
- [2] The relation between urea content in human milk and Arakawa's reaction. *Tohoku J. exp. med.* **34**, 331, 334 (1938).
- Suzuki, T.*: A further study on the relation between Arakawa's reaction and cell content of human milk, and a proposal to express the intensity of Arakawa's reaction numerically. *J. exp. med.* **33**, 18 (1938).
- Svensson, Ed.*: A-Vitamin und sein Provitamin in Frauenmilch nordischer Rasse. *Ref. Z. Unters. Lebensm.* **78**, 482 (1939).

- Szili, A.*: Reaktion der Frauenmilch. *Biochem. Z.* **84**, 194 (1917).
- Schabad, J. A.*: Der Kalkgehalt der Frauenmilch. Zur Frage der ungenügenden Kalkzufuhr als Ursache der Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **74**, 511 (1911).
- Scheer, K.*: Untersuchungen über die Sachs-Georgische Reaktion mit der Milch luetischer Frauen. *Z. Immunitätsf.* **30**, 178 (1920).
- [2] Eine elektrisch betriebene Milchpumpe. *M Schr. Kinderheilk.* **33**, 433 (1926).
- Scheuer, L. A.*, u. *J. E. Duncan*: Aufbewahrung von Frauenmilch. *Ref. Chem. Zbl.* **1936 I**, 3532.
- Schilf, E.*, u. *R. Wohinz*: Coffein in Frauenmilch. *Klin. Wschr.* **7**, 1186 (1928).
- Schlack, H.*, u. *W. Scharfnagel*: Diastase in Frauenmilch. (Über eine neue, unbekannte Eigenschaft der Frauenmilch.) *M Schr. Kinderheilk.* **51**, 273 (1931).
- Schlaeppli, F.*: Studien über die Bactericidie der Frauenmilch. *Schweiz. Z. Gesundheitspfl.* **8**, 373 (1928).
- Schloss, E.*: Die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch auf Grund neuer Analysen. *M Schr. Kinderheilk.* **1**, 636 (1911).
- Schlutz, F. W.*, *C. C. Kennedy*, u. *L. Palmer*: Vitamingehalt der Brustmilch. *Ref. P. Roma Ber.* **22**, 398 (1924).
- Schöbel, A.*: Frauenmilchsammelstellen in Großdeutschland. *Gesundheitsführung* **12**, 1 (1940).
- Schönfeld, H.*: Über die Beziehungen der einzelnen Frauenmilchbestandteile zur Bifidusflora. *Jb. Kinderheilk.* **63**, 19 (1926).
- Schramm, W.*: Konservierung der Frauenmilch durch Tiefkühlung. Ein Beitrag zur Frage der Frauenmilchsammelstellen. *Klin. Wschr.* **1941 II**, 834.
- Schteingart, E.*: Die mechanische Gewinnung der Frauenmilch. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **34**, 667 (1938).
- Schwartz, K.*, u. *D. Goedeckemeyer*: Über die Ausscheidung antianämischer Leberstoffe in die Milch. *M Schr. Kinderheilk.* **11**, 22 (1937).
- Schwarz, G.*: Syphilis und Frauenmilch. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1916.
- Steffen, F.*: Über den Salzgehalt von Milch, Colostrum u. Galle. (Ein Beitrag zur Chemie der Drüsensekretion.) *Schweiz. med. Wschr.* **1931 I**, 204.
- Steinert, J.*, u. *G. Papp*: Über Frauenmilch und Menstruation. *Z. Kinderheilk.* **56**, 208 (1934).
- Stewart, jun. H. S.*, u. *J. P. Pratt*: Sulfanilamidausscheidung in menschlicher Milch und Wirkung auf Brustkinder. *J. Amer. med. assoc.* **111**, 1456 (1938).
- Stoerr, E.*: Rohe und erhitzte Frauen- und Kuhmilch als C-Vitaminquelle. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **18**, 185 (1936).
- Stolte, K.*, u. *C. Wiener*: Hebung der Milchmengen bei stillenden Müttern durch die Lichtbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 259.
- Stransky, E.*: Zur Kenntnis des Kalkgehaltes der Frauenmilch. *Z. Kinderheilk.* **40**, 671 (1926).
- Strunz, F.*: Zur Bakteriologie des Brustmilchstuhles. *Arch. Hyg.* **94**, 198 (1924).
- Suzuki, T.*: A further study on the relation between Arakawa's reaction and cell content of human milk, and a proposal to express the intensity of Arakawa's reaction numerically. XCI. Report of the peroxidase reaction numerically. *Tohoku Journ. exp. Medic.* **33**, 18 (1938).
- Takahasi, T.*: Ausscheidung von Schilddrüsenhormon in der Milch. *Ref. Chem. Zbl.* **1930 I**, 541.
- Takai, S.*: Arakawa's reaction of lactating mothers and calcium content of their urine. *Tohoku J. exp. med.* **33**, 52 (1938).
- [2] Dalolase content in human milk and Arakawa's reaction. *Tohoku J. exp. med.* **29**, 71, 82 (1936).
- Takamatsu, A.*: Arakawa's reaction of human milk from the toxicological point of view. *Tohoku J. exp. med.* **23**, 46 (1934).
- Talenti, M.*: Die Konstanten von normaler Frauenmilch. *Ref. Milchwirtsch. Forsch.* **16**, 163 (1934).
- u. *M. Esposito*: Aldehydzahl der Frauenmilch. *Ann. chim. appl.* **28**, 23 (1938).
- Tavs, L.*: Die Bestimmung des Fettgehaltes in kleinen Milchmengen. *M Schr. Kinderheilk.* **32**, 487 (1926).
- Tchajkovjky, V. K.*, *S. A. Guil*, u. *A. K. Konsnetzova*: Follikulin in Frauenmilch in den Tagen nach der Entbindung. *Nourisson* **24**, 367 (1936).

- Thompson, W. B.*: Nicotin in Brustmilch. Ref. Z. Unters. Lebensm. **74**, 220 (1937).
- Todorovic, K.*: Absonderung von Typhuskeimen mit der Muttermilch. Zbl. Kinderheilk. **22**, 546 (1929).
- Tolstoi, Ed.*: Blutzucker und Milchzucker bei lactierenden Diabetikerinnen. Ref. Chem. Zbl. **1936 I**, 1042.
- Toni, G. de, u. G. Graf*: Phosphorester in Kuh-, Ziegen- und Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **60**, 74 (1893).
- Trendtel, A.*: Über individuelle Verschiedenheiten des isoelektrischen Punktes beim Frauenmilchcasein. Biochem. Z. **180**, 371 (1927).
- Tugendreich, E.*: Reaktion zur Unterscheidung von Frauen- und Kuhmilch. Berlin. klin. Wschr. **48**, 224 (1911).
- Turner, R. G.*: Jodgehalt der Frauenmagermilch aus kropffreien und kropffreien Gegenden. Proc. soc. exp. biol. ans med. **30**, 1401 (1933).
- Tyson, R. M., Earl Shrader A., u. H. H. Perlmann*: Der Übergang von Drogen. J. Pediatr. **11**, 824 (1937).
- Uflacker, H.*: Phytotoxische Versuche mit roher und erhitzter Frauenmilch an *Lupinus albus*. Mschr. Kinderheilk. **80**, 372 (1939).
- Uga, K.*: [1] Validity of human milk as regards Arakawa's reaction. Tohoku J. exp. med. **24**, 208 (1934).  
— [2] The Arakawa reaction and the calcium content of human milk. Tohoku J. exp. med. **25**, 169 (1935).
- Uhlenhuth, P., u. P. Mulzer*: Über die Infektiosität von Milch syphilitischer Frauen. Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 879.
- Umemura, H.*: [1] Effect of vitamin-B administration on urine of mothers with negative Arakawa's reaction. Tohoku J. exp. med. **39**, 227 (1940).  
— [2] Influence of vitamin-B on Arakawa's reaction and chlorine content of human milk. Tohoku J. exp. med. **39**, 155 (1940).
- Urbach, H.*: Präcipitinreaktion auf dem Objektträger zum Nachweis der Milchfälschung mit Tiermilch. Klin. Wschr. **1938 I**, 633.
- Usener, W.*: Über ein salolspaltendes Ferment in Frauenmilch und dessen Einfluß bei der Salolmedikation. Z. Kinderheilk. **5**, 431 (1913).
- Utheim-Tovernd, Kirsten*: Vitamin C-Bedarf der Stillenden und Schwangeren. Acta paediatr. **24**, 332, 353 (1939).
- Valenti, A.*: Nucleongehalt der Frauenmilch. Ref. Z. Unters. Nahrungs- u. Genußm. **21**, 68 (1911).
- Velich, A., u. P. Serčenko*: Bedeutung des Kupfers in der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **18**, 105 (1937).
- Venuti, A.*: Experimentelle Untersuchungen über den Eiweiß- und Reststickstoffgehalt der Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **11**, 43 (1931).
- Verecesi, C.*: Der normale Diastasegehalt des Blutes, Harnes, Colostrums der mütterlichen Milch und des fötalen Blutes. Föl. gynaec. **18**, 309 (1923).
- Veronese, L. D.*: Über die klinische Bedeutung der oxydierenden Kraft der Frauenmilch und ihre Beziehungen zur Dyspepsie der Brustkinder. Ref. Zb. Kinderheilk. **11**, 270 (1921).
- Versell, A.*: Über das serologische Verhalten von Milch und Milcheiweißkörpern in frischem und gekochtem Zustande. Z. Immunitätsforsch. **24**, 267 (1916).
- Vincent, C., u. J. Vial*: Vergleich der Variationen des Zucker- und Caseingehaltes der Frauenmilch im Verlaufe einer Mahlzeit. Cpt. rend. soc. biol. Paris **113**, 113 (1923).
- Vogt, E.*: [1] Über die Steigerung der Brustdrüsenfunktion durch die Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1367.  
— [2] Untersuchungen über den Vitamingehalt der Frauenmilch. Zbl. Gynäk. **54**, 1042 (1920).
- Vollmer, H.*: Photoaktivitätsstudien. Biochem. Z. **172**, 467 (1926).
- Vuk, M., u. v. Sandor*: Z. Natriumgehalt der Frauenmilch während der Lactation. Z. Unters. Lebensm. **75**, 312 (1938).
- Wacker, L., u. K. F. Beck*: Cholesteringehalt von Kuh- und Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **27**, 288 (1921).
- Wallman, H.*: Physikalisch-chemische Beziehungen zwischen Frauenmilch und sauren Milch-nahrungen. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **17**, 318 (1936).

- Wang, Chi Che., u. Agnes A. Wood: Die optimalen Bedingungen für die Präcipitation von Casein aus Menschen- und Kuhmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 85 (1931).
- Wardlaw, H. S., Halero, u. E. E. P. Dart: Die Milch australischer Frauen. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **4**, 71 (1927).
- Warren, R., Sisson, u. M. Denis: Salzgehalt der Frauenmilch. Ref. Chem. Zbl. **1931 I**, 267.
- Wassermeyer, H.: Zur Biologie der Milch. Klin. Wschr. **7**, 529 (1928).
- Watanabe, M. Kobayashi, u. Y. Kato: Einige Hauptbestandteile gesunder Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **21**, 98 (1942).
- Weingärtner, L.: Ca- und P-Gehalt der rohen und erhitzten Frauen- und Kuhmilch sowie ihrer Ultrafiltrate. Mschr. Kinderheilk. **80**, 157 (1939).
- Weiss, F.: Untersuchungen über die Anwesenheit virulicider Vaccineantikörper in der Frauenmilch und über die Frage ihrer trophogenen Übertragung. Ann. paediatr. **152**, 195 (1939).
- Weiss, R.: Untersuchung der Frauenmilch. Münch. med. Wschr. **70**, 847 (1923).
- Welker, W. H., u. L. Marsh Howard: Aluminiumhydroxyd zur Lactosebestimmung in Milch. Chem. Zbl. **1913 II**, 189.
- Weyl, Th.: Quantitative Eiweißbestimmung in Frauenmilch. Hoppe-Seylers Z. **65**, 246 (1910).
- Widdows, S. T., M. F. Loewenfeld, u. E. J. Tayler: Zusammensetzung der Frauenmilch späterer Lactationsperioden und Vergleich mit jener der Frühmilch. Biochem. J. **24**, 327 (1930).
- Widdows, S. T., u. M. F. Loewenfeld: Eine Studie über die Zusammensetzung der Frauenmilch. Biochem. J. **27**, 1400 (1933).
- Widenbauer, F.: Vitamin-C-Haushalt stillender Mütter. Ernährung **2**, 64 (1937).
- u. F. Hecker: Vitamin B<sub>1</sub>-Gehalt von Kuh- und Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **60**, 683 (1939).
- u. A. Kühner: Ascorbinsäurestudien an stillenden Frauen. Z. Vitaminforsch. **6**, 50 (1937).
- Winkler, H., u. E. Heins: C-Vitamingehalt der Frauenmilch im Sommer und Winter. Z. Geburtsh. **117**, 148 (1938).
- With, Torben K., u. C. Friedrichsen: A-Vitamin- und Carotingehalt in Frauenmilch. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **21**, 22 (1941).
- Wittenberg, A.: Die Milchzuckerbestimmung in kleinen Mengen von Frauenmilch. Mschr. Kinderheilk. **32**, 510 (1926).
- Wolf, Carl G. Leo: Sammelreferat über die Kinderheilkunde während der Kriegsjahre (I. VII. 14—31. XII. 19) in den englisch sprechenden Ländern mit besonderer Berücksichtigung der USA. Ref. Zbl. Kinderheilk. **10**, 385 (1921).
- Wong, D. H., u. A. I. H. Wong: Die Wassermannsche und die Kahnische Reaktion mit Frauenmilch. Ref. Zbl. Kinderheilk. **27**, 353 (1933).
- Yamada, Shige Masa: Über den Milchsäuregehalt in der gesunden Muttermilch. Zbl. Kinderheilk. **33**, 625 (1937).
- Ylppo, A.: [1] Der isoelektrische Punkt des Menschen-, Kuh-, Ziegen-, Hunde- und Meer-schweinchencaseins. Z. Kinderheilk. **8**, 225 (1914).
- [2] Produktion und Zusammensetzung der Milch bei finnischen Ammen. Ref. Milchwirtsch. Forsch. **13**, 164 (1932).
- Yoshino, K.: [1] A new micro-method for the determination of inorganic sulphate in human milk. Tohoku J. exp. med. **30**, 501 (1937).
- [2] Influence of vitamin-B<sub>1</sub> on Arakawa's reaction and inorganic sulphate content of human milk. Tohoku J. exp. med. **33**, 576 (1938).
- [3] The change of Arakawa's reaction and of inorganic sulphate content of human milk an antiluetic treatment. Tohoku J. exp. med. **34**, 319 (1938).
- Zaribnicky, F.: Zur Kenntnis der Frauenmilch. Z. Kinderheilk. **63**, 543 (1942).
- Zbinden, Chr.: Eine neue Methode der Cu-Bestimmung in der Milch. Lait **12**, 481 (1932).
- Zottermann, Y.: Untersuchungen über die Ca-Dialyse aus Kuh- und Frauenmilch. Acta paediatr. **5**, 180 (1925).
- Zubrzycki, J. v., u. R. Wolfsgruber: Normale Hämagglutinine in Frauenmilch. Dtsch. med. Wschr. **1913 I**, 210.
- Zuckmayer, F.: Calcium- und Phosphorzulage in Wirkung auf die Frauenmilch. Pflüger's Arch. **158**, 209 (1914).

### Einleitung.

Seit dem Erscheinen des „Handbuch der Milchkunde“ von *P. Sommerfeld*, Verlag *J. F. Bergmann*, Wiesbaden 1909, ist eine übersichtliche Zusammenfassung von Eigenschaften und Zusammensetzung der Frauenmilch sowie eine Angabe des zugehörigen Schrifttumes nicht mehr erschienen. Auch seither erschienene Lehr- und Handbücher über Milchkunde oder Lebensmittelchemie lassen eine solche Darstellung vermissen. Lediglich über die während des Weltkrieges von I. VII. 1914—31. XII. 1919 erschienenen Arbeiten der englisch sprechenden Länder, unter besonderer Berücksichtigung der U.S.A. erschien ein Sammelreferat von *Wolf* im Zentralblatt für Kinderheilkunde. Das Fehlen einer zusammenfassenden Darstellung auf dem genannten Gebiete wird um so stärker empfunden, als in der Zwischenzeit Fortschritte auf dem Gebiete der physikalischen Chemie, der Kolloidchemie, der Mikromethodik, der Lumineszenzanalyse usw. gemacht und für die Untersuchung und Beurteilung der Frauenmilch herangezogen wurden. Hierzu kommt noch, daß die in verschiedenen Städten Großdeutschlands errichteten Frauenmilchsammelstellen ein Untersuchungsmaterial zur Verfügung haben, wie es früher in diesem Ausmaße nicht denkbar gewesen ist. Die vorliegende Zusammenstellung, verfaßt auf Einladung der Schriftleitung (Herrn Prof. *v. Pfandler*), stellt einen Versuch dar, diese Lücke auszufüllen unter Zuhilfenahme möglichst sämtlicher in einschlägigen Zeitschriften von 1909—1942 veröffentlichten Arbeiten. Abweichend von der Tiermilch, in der Hauptsache der Kuhmilch, die schon an der Gewinnungsstätte besonderen Vorschriften unterworfen ist und dann erst einer molkereimäßigen Behandlung zugeführt wird, somit eine Mischung des Drüsensekretes einer meist sehr großen Anzahl von Tieren darstellt, handelt es sich bei Frauenmilch um das Milchdrüsensekret einzelner Spenderinnen mit den bekannten individuellen Schwankungen für einzelne, wertbestimmende Bestandteile, so daß Beurteilungsnormen schwerer aufgestellt werden können als bei Kuhmilch. Ist schon für physiologische Flüssigkeiten der Begriff „normal“ schwer oder nur mit besonderer Vorsicht zu umschreiben, so trifft dies für Frauenmilch in vollem Umfange zu, so daß bei der Beurteilung lediglich Mindest- oder Höchstwerte angeführt werden sollen. Eine Übersicht über das vorhandene Tatsachenmaterial ergab, daß für Frauenmilch, infolge ihrer andersartigen Gewinnung, Eigenschaften und Zusammensetzung die für Kuhmilch geltenden und brauchbaren Verfahren nicht ohne weiteres verwendet werden können, sondern nur bestimmte Verfahren angewendet werden dürfen. So ist z. B. bei Ermittlung des spez. Gewichtes mit geeichtem Lactodensimeter unbedingt die Angabe erforderlich, ob es bei  $+15^{\circ}$  bestimmt und auf dest. Wasser von  $+15^{\circ}$  oder  $+4^{\circ}$  bezogen wird. Auch eine Umrechnung aus einschlägigen Tabellen, die für Kuhmilch Geltung besitzen, sind nicht ohne weiteres verwendbar, da einschlägige Bestimmungen bisher nicht vorliegen, ob und inwieweit das Zahlenmaterial für Kuhmilch auch für Frauenmilch Geltung besitzt. Ebenso benützt man zur Berechnung der Trockenmasse oder Trockensubstanz in Frauenmilch die bekannte Formel nach *W. Fleischmann*, die nach Angaben des Autors selbst durch Ausgleichrechnung an Milch an einer größeren Anzahl von Kühen ermittelt wurde. Hierzu kommt noch, daß selbst für die Milch anderer Wiederkäuer, wie Ziege, Schaf

und Büffel, andere Formeln ermittelt wurden, deren Richtigkeit durch gewichtsanalytische Bestimmung überprüft wurde. Es ist daher gegenwärtig nur möglich, mittels gewichtsanalytischem Verfahren, die Trockenmasse der Frauenmilch zu bestimmen und dann erst kann versucht werden, eine brauchbare Formel zu finden, was aber mit Rücksicht darauf, daß Frauenmilch fast ausschließlich von Einzellieferantinnen herrührt und demnach ziemliche Schwankungen aufweist, mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden sein dürfte. Von Interesse ist auch die Tatsache, daß zwar aus begrifflichen Gründen in erster Linie klinische oder praktische Erfordernisse es sind, die zu Untersuchungen von Frauenmilch Anlaß geben, aber einheitliche Untersuchungsverfahren für Frauenmilch nirgends festgelegt sind. So kommt es, daß viele Ergebnisse gar nicht ohne weiteres verwendbar sind für Vergleichszwecke, weil sie mit meist recht verschiedenen Methoden gewonnen wurden, deren Fehlerbreite unbekannt ist. Besonders erschwerend tritt dies bei der Verwertung der Untersuchungsergebnisse verschiedener Länder zutage, ebenso bei der Beurteilung von rassischen Einflüssen der Mütter. Dies führt zwangsläufig zur Anregung, eine Forschungsstelle für Frauenmilch ins Leben zu rufen, deren Aufgaben und Wirkungskreis schon durch die autoritative Stellung gegeben wäre mit der Möglichkeit, interessierte Fachärzte in der Untersuchung von Frauenmilch auszubilden. Nach Ausarbeitung bestimmter Untersuchungsmethoden könnten damit an verschiedenen Stellen einschlägiges Zahlenmaterial gewonnen werden, das dann verwertet wird. Die Errichtung einer solchen Forschungsstelle, wohl am besten im Anschlusse oder in Verbindung mit einer Kinderklinik, könnte in Zusammenarbeit mit den Frauenmilchsammelstellen sicherlich zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Frauenmilch wesentlich beitragen und zur Klärung vieler Probleme wertvolle Beiträge liefern.

*H. Kleinschmidt* hat aus dem Nachlasse von *A. Czerny* einen Artikel über die Erfahrungen *Czernys* an Säuglingen mit Frauenmilch veröffentlicht und unsere Kenntnisse über die Qualität der Frauenmilch als höchst mangelhaft bezeichnet. Die Zukunft wird lehren, ob es möglich sein wird, durch zwischenstaatliche Übereinkommen einheitliche Untersuchungsgrundlagen für Frauenmilch aufzustellen, die in weiterer Folge für verschiedene Zwecke verwertbares Zahlenmaterial liefern würden. Es ist hier der Einwand zu erwarten, daß die Muttermilch für den einzelnen Säugling etwas gegeben Unabänderliches darstellt und die wirtschaftliche Bedeutung der Frauenmilch, schon wegen des geringeren Umfanges des Verbraucherkreises, gar nicht mit Kuhmilch verglichen werden könne, somit eine untragbare Summe von Arbeit geleistet werden solle. Als Gegenargument sei angeführt, daß jede neu gewonnene Erkenntnis über die Eigenschaften und Zusammensetzung der Frauenmilch für eine vergleichende Milchkunde wertvolles Material bringt, die wieder biologisch wichtige Daten über die Milch der einzelnen Säuger liefert. Die Bedeutung des Verbraucherkreises von Frauenmilch ist darin gelegen, daß er den wertvollsten Teil der Bevölkerung umfaßt: die jüngste Generation.

**Die Frauenmilch.** Wie allgemein üblich, ist damit die Art gemeint, von der die Milch stammt; daneben oder gleichsinnig werden auch die Bezeichnungen menschlicher Milch oder Menschenmilch, zum Unterschiede von der Milch anderer Säuger, angewendet. Oft ist auch im einschlägigen Schrifttum die Be-

zeichnung Muttermilch oder Ammenmilch vertreten und nach der pectoralen Anlage der Milchdrüse bei der Frau findet sich auch die Bezeichnung Brustmilch. Letztere Bezeichnung haben *Münchberg* und *Warkany* in ihrer Arbeit für jene Menschenmilch in Vorschlag gebracht, welche vom Säugling direkt aus der Brust getrunken wird und verstehen unter Frauenmilch eine abgepumpte oder abgespritzte Muttermilch, welche nach Entleerung der Brustdrüse und Überführung aus dem Pumpglase in eine Vorratsflasche in dieser einige Zeit stehenbleibt.

Die folgende Abhandlung des Stoffes ist wie üblich nach einzelnen Methoden bzw. Bestandteilen geordnet, doch war eine strenge Trennung nicht überall gleichmäßig durchführbar. Zur Vermeidung von Wiederholungen und einer größeren Ausdehnung der Zusammenstellung ist eine gemachte Angabe nur einmalig vorhanden. Von einer Anführung bereits in eigener Untersuchung erprobter Methoden wurde abgesehen, als nicht streng in den Rahmen eines Sammelbereiches passend.

### **Physiologie der Milchabsonderung und ihre Beeinflussung, Kolostralmilch, Reaktion der Milch.**

*Helbich* bemerkt: Die Lactation der Mutterbrust kann durch geeignetes, künstliches Verfahren ohne den physiologischen Reiz des saugenden Kindes viele Wochen und Monate hindurch erhalten werden; die Milchmenge braucht nach Übergang auf eine ausschließlich künstliche Brustentleerung nicht geringer zu werden. Eine im Beginne der Lactation schlecht sezernierende Brust kann einzig durch künstliche Entleerung mittels einer Milchpumpe in ihrer Produktion gesteigert werden. Der Verlauf dieser Lactationskurve weicht kaum von der bei natürlicher Ernährung erhaltenen ab (*Forest*-Milchpumpe). Mittels Milchpumpe ist es zum ersten Male möglich, in einwandfreier Weise die Variation der Sekretion und die Zusammensetzung des Sekretes zu bestimmen. Quantitative Milchproduktion ist eine reine Funktion der Zeit, lediglich der Fettgehalt zeigt ein gewisses, gesetzmäßiges Verhalten, doch sind gewisse typische Erscheinungen nachweisbar, die durch den Verlauf des prozentuellen Fettgehaltes der einzelnen Abzüge gekennzeichnet sind. *Scheer* berichtet über eine von ihm nach Art der Melkmaschinen konstruierte, elektrisch betriebene Milchpumpe, die beide Brüste in etwa 7—8 Minuten entleert. Durch Öffnen und Schließen der Öffnung am Milchabführungsrohr mit dem Daumen seitens der Stillenden in regelmäßigen Zeitabständen wird der rhythmische Saugunterbrechungsvorgang, die sog. „Melkpulse“, erreicht. *Rodriguez y Rodriguez* bespricht die Milchpumpen von *Abt* und *Scheer* und beschreibt ein neues Modell von *Jeto*. Hierbei werden Saug- und Druckwirkung durch Quecksilber in zwei kommunizierenden Röhren erzielt durch Heben und Senken. Zur Entleerung der Brust sind —15 bis —20 cm Hg. erforderlich. *Hinselmann* empfiehlt zur Beseitigung des Milchflusses und Spontanabflusses eine Brustwarzenklemme zur Umschnürung der Mamilla und folgenden Kompression der Ausführungsgänge. *Kermauner* teilt eine Modifikation der Milchpumpe von *Jaschke-Scherbak* mit. Ein angebrachter Glasansatz ermöglicht der Mutter selbst das Abpumpen der Milch. Es gelang bei einem Falle von Hypogalaktie die Erzielung allmählich steigender Milchsekretion erst

im 4. Monate bis 700 g; die bis zum 8. Monate auf gleicher Höhe blieb. *Lederer* nahm Milchuntersuchungen bei Müttern vor, deren Kinder Inanitionserscheinungen zeigten. Der Milchzuckergehalt war erniedrigt (3,5—5,5%), der Stickstoffgehalt selten beeinflusst, erheblich der Milchzucker, weitgehend der Fettgehalt. Unter- oder Fehlernährung der Mütter längere Zeit fortgesetzt, bringt in deren Milch chemisch nachweisbare, qualitative Veränderungen hervor. *Haslan* bringt Vorschriften für die persönliche Hygiene der Stillenden und das Anlegen der Säuglinge in angegebenen, gleichmäßigen Zeitabschnitten. *Bann* und *Heresco* untersuchten den Einfluß des Insulins auf die Milchabsonderung und fanden, daß bei 6 Frauen innerhalb 24 Stunden die Zusammensetzung der Milch unabhängig vom Blutzuckergehalt ist und durch Kohlehydrate unbeeinflussbar bleibt. Bei normaler Diät kommt es nach Insulininjektion zu einer Hypoglykämie, die zwar vorübergehend die Milchmenge senkt, den Fettgehalt erhöht, den Gehalt an Milchzucker nicht beeinflusst. Bei abundanter Kohlehydratkost beeinflusst Insulin die Lactose nicht, die Hypoglykämie bleibt aus. *Gerschenson* kommt nach Verarbeitung des Materiales der Odessaer Mütterberatungsstelle von 1918—1924 zu dem Ergebnis, daß Eiweiß- und Fettmangel der Mütter zur Herabsetzung der Milchproduktion führen, auf die Einwirkung der neuro-psychischen Sphäre wird hingewiesen, doch ist es nötig, in jedem Falle die Ursachen der Hypogalaktie festzustellen. *Cannon* und *Bright* teilen mit, daß Sympathektomie die Fortpflanzung nicht aufhebt, die Lactation jedoch um so deutlicher hemmt, als Zeit nach der Operation verstrichen ist. *Kajser* untersuchte die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons Prolactin auf die Milchsekretion, dessen Wirkung bis zur Geburt durch das Follikelhormon gehemmt wird. Wird Müttern innerhalb der 1. Woche p. p. Prolactin parenteral beigebracht, so tritt Steigerung der Milchsekretion ein, was später erfolglos bleibt. Prolactin, in den ersten Monaten Säuglingen eingespritzt, begünstigte in einigen Fällen die Bildung von Hexenmilch. *Kenny*, *King*, *Norman* und *Hurran* beobachteten nach parenteraler Verabreichung von Prolactin an Stillende ausreichende Stillfähigkeit in den ersten Wochen der Lactation. Unerwünschte Nebenwirkungen oder ungünstiger Einfluß auf die Milch wurden nicht beobachtet. *Block* bezeichnet als Mittel zur Förderung der Milchsekretion 1. Hormone, 2. Reizmittel für das vegetative Nervensystem, 3. eiweißhaltige Nährpräparate. Die Wirkung spezifisch milchtreibender Mittel wird fast von allen kritischen Beobachtern geleugnet, doch kann die suggestive Kraft eines Mittels über schwierige Zeiten der Lactation hinweghelfen. Wirksamstes Lactagogum ist systematische Entleerung und Steigerung der Ansprüche an die Brust. Die Frage der natürlichen Begrenzung der Lactation beim Menschen bearbeitete *Aaron* und macht darüber folgende Mitteilungen: Mit Hilfe von 7 Kurven und einer großen Tabelle wird an dem Ammenmateriales der Düsseldorfer Kinderklinik nachgewiesen, daß die Milchproduktion in weitem Ausmaße von den Schwankungen des Körpergewichtes der Stillenden unabhängig ist, weshalb das relativ häufige Versagen der Milchsekretion nicht in ursächlichem Zusammenhange mit der Stoffwechsellage der Stillenden steht, sondern auf nervöse Einflüsse zurückzuführen ist. Mit Untersuchungen über den Einfluß von Musik beschäftigten sich *Nebert* und *Koch*, die bei der Prüfung an 3 Lohnammen mit Grammophonmusik negatives Ergebnis erhielten. Verff. glauben, daß bei be-

sonders musikempfindlichen Frauen die beruhigende Wirkung der Musik während des Stillens zur besseren Ausnützung des Stillvermögens führen könnte, das durch ablenkende, widrige Einflüsse gehemmt ist. Nach der Mitteilung von *Kraul* hat eine lactierende Frau einen Mehrbedarf von 40—50 Cal. je 1 kg Körpergewicht. Eine Hypofunktion der Hypophysis führt zu vermehrter Fettproduktion ähnlich der hypophysären Fettsucht, bei der besonders Brust, Hüften, Unterbauch und Oberschenkel betroffen sind. Beim Säugen sei das Blutbild der Mutter verändert, es besteht Leuko- und Lymphocytose, Linksverschiebung und Eosinophilie. *Seitz* und *Vey* untersuchten den Einfluß der Diathermiebehandlung der weiblichen Brust durch Anlegen von zwei plattenförmigen Elektroden, die planparallel und symmetrisch so befestigt werden, daß die Brust in längliche Rechteckform gebracht und so fixiert ist. Verwendet wurde ein Strom von 0,4—0,6 Milliampere, nicht über eine Milliampere in der Dauer von 5 Minuten nicht über 10 Minuten. Es wurde Größenzunahme der Brust, frühzeitiger und kräftiger Milcheinschuß festgestellt, der auch noch am 7., 8. oder 9. Tage p. p. zu beobachten war nebst einer Erhöhung der Sekretionsbereitschaft. *Stolte* und *Wiener* versuchten Hebung der Milchsekretion durch Lichtbehandlung und fanden, daß bei Verwendung einer Höhensonne mit Heizlampenkrantz in 80 cm Entfernung von der Brust bei ambulanter, täglicher Bestrahlung beginnend mit 5—7 Minuten und fortlaufender Steigerung um 2 bis 5 Minuten, bis 25—50 Minuten erreicht sind, 20 Fälle auf ausschließliche Milchnahrung gebracht werden konnten. Die Lampenentfernung kann bei liegender Mutter unter ständigem Schutz der Mamillen mit Vaseline auf 70 und 60 cm verringert werden. Die Kinder derart bestrahlter Mütter zeigten rosiges Aussehen, ausgezeichneten Schlaf, Agilität und fröhliche Stimmung während des Wachzustandes. *Vogt* fand in der Bestrahlung der Brust ein einfaches, wirksames und unschädliches Mittel, um bei primärer oder sekundärer Unterergiebigkeit der Brust einen günstigen Einfluß zu erzielen, so daß sich bei Säuglingen das Stillen ohne Zusatznahrung leichter und länger durchführen läßt. Damit ist eine wirksame Waffe gegen die Säuglingssterblichkeit gewonnen. Im Gegensatz hierzu berichtet *Drossel*, daß er in 15 beobachteten Fällen keinen entscheidenden Einfluß der Höhensonnebestrahlung auf die Lactation feststellen konnte. *Fiorentini* teilt seine Beobachtungen mit, denen zufolge direkte Bestrahlung der Stillenden mit künstlicher Höhensonne und Einatmen der bestrahlten Luft in der mütterlichen Milch regelmäßig und gleichsinnig eine Verschiebung nach der sauren Seite hin bewirkt. Nach 6—7 Stunden ist ein Umschlag nach der alkalischen Seite zu beobachten und nach weiteren 20—30 Stunden erfolgt die Einstellung auf den Mittelwert. Diese beobachteten  $p_{\text{H}}$ -Verschiebungen sind ausgesprochener nach Einatmen bestrahlter Luft als nach direkter Bestrahlung. *Spolverini* berichtet im gleichen Gegenstande, daß er 10 stillende Frauen mit mangelhafter Milchsekretion der Luft einer Quecksilberbogenlampe aussetzte. Im ganzen erfolgten 6 Inhalationssitzungen von 20 Min. Dauer durch 2 Wochen lang, dann nach 10 Tagen 6 Sitzungen von 10 Min. Dauer, wobei eine Vermehrung der Milchmenge auf das Doppelte ermittelt wurde, deren Auftreten nach der 1. Sitzung und auch nach Aussetzen der Inhalation auf gleicher Höhe blieb. Die Veränderungen der Milchzusammensetzung nach Ultraviolettbestrahlung der Mütter bestimmte *Ohta* und fand Verminderung von

spez. Gewicht und Asche, Vermehrung von Diastase und Katalase, während Lipase, Peroxydase, Peptase, Fett- und Wassergehalt,  $p_H$ , Oberflächenspannung, Viscosität, Eiweiß und Milchzuckergehalt sowie C-Vitamin unbeeinflusst blieben. *Kiesel* setzte 22 Wöchnerinnen der Kurzwellendiathermie aus, wobei die aktive Elektrode an die Milchdrüse, die passive an das Schulterblatt der Gegenseite angelegt wurde. Stromstärke 3—4 Milliampere. Dauer: 1. und 2. Tag 5 Min., 3. und 4. Tag 20 Min., 5. Tag 25 Min. Es zeigte sich die Milchmenge vermehrt, Fettgehalt und Trockensubstanz (?) vermindert. Als Nebenbefund zeigten sich stärkere Uteruskontraktionen und vermehrtes Lochialsekret. *Antunoff* gibt folgende Formel zur Bestimmung des fehlenden Brustmilchquantums bei Stillenden an:  $Qu = \text{normale Milchmenge in Grammen}; P = \text{normale Gewichtszunahme}; p = \text{effektive Gewichtszunahme}; x = Qu \frac{P-p}{3P}$ . *Schteingart* fand, daß

manuelles Abdrücken der Milch gegenüber dem mechanischen Abpumpen Nachteile hat und findet die Apparate von *Scheer* und *Abt* als zweckmäßig, und ihre Einflüsse bei Hypogalaktie, Rhagadan, Lymphangitis, Mastitis usw. werden auseinandergesetzt. Im „Lactarium“ der Zentralsammelstelle für Frauenmilch in Argentinien wurden im Jahre 1937 6905 Liter Milch abgesetzt, seit Errichtung des „Lactariums“ im Jahre 1930 28378 Liter. Über Einrichtungen und Betrieb sowie Leistung von Frauenmilchsammelstellen in Großdeutschland berichten die Arbeiten von *Kayser*, *v. Reuss* und *Urschitz* sowie *Hassmann*. Über außerhalb einer durchgemachten Schwangerschaft beobachteten Milchsekretion berichten die Arbeiten von *Kovalev*, der zufolge eine Patientin zuletzt vor 8 Jahren geboren hatte, seit 8 Monaten an einer Basilarmeningitis litt und Milch sezernierte. Wa.-Reaktion war: + + +, wahrscheinlich durch ein Gumma im interstitiellen Teil der Hypophysis bedingt, ferner fanden sich Sehstörungen, Polyurie, Polydipsie und cyclischer Krankheitsverlauf. *Fränkel* berichtet über die Milch einer 62jährigen Frau, die folgende Zusammensetzung zeigte:

	62jährige Frau	Durchschnittswerte
Spezifisches Gewicht 15/15	1,0264	1,026—1,036
Reaktion . . . . .	alkalisch	alkalisch
Wasser . . . . .	88,18%	89%
Trockensubstanz . . . . .	11,81%	11%
Eiweiß . . . . .	2,175%	1—2%
Fett . . . . .	4,15%	3—4%
Milchzucker . . . . .	4,84%	5—8%
Asche . . . . .	0,277%	0,2—0,4%

*Simchowitz* berichtet über einen Fall von Tetanie ohne Gravidität, bei dem Milchsekretion beobachtet wurde. Auf Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Ovarien wird hingewiesen.

**Colostrum.** *Engel* weist darauf hin, daß Angaben über Frauenmilchcolostrum auf Grund umfangreicher, älterer Untersuchungen gewonnen, wegen unzureichender Methodik kaum Gültigkeit haben. Es bestehen starke, individuelle Schwankungen. Eiweiß und Salze sind vermehrt, Zucker vermindert, das Fett zeigt keine ganz charakteristischen Veränderungen. Die Farbe ist gelb, viscos, das Colostrum läßt sich nicht ohne weiteres laben, Colostrumkörperchen sind

nachweisbar. Fermente, Immunstoffe, Antikörper und antigene Eigenschaften werden besprochen. *Nakamura* untersuchte Colostrum von 10 Frauen in den ersten Tagen p. p. auf Fett, Milchzucker, Eiweiß und Reststickstoff; ein hoher Gehalt an Eiweiß und Reststickstoff am 1. und 2. Tage p. p. wird bestätigt. *Nava* fand in den Colostrumkörperchen reichlich, histologisch sicher gestellte Leukocyten, die Fetttröpfchen enthalten. Im Bindegewebe der Milchgänge sind meist eosinophile Leukocyten vorhanden. In den meisten Colostrumkörperchen sind oxydative Fermente, die sonst für Leukocyten charakteristisch sind, nachweisbar. *Leikola* und *Haartanen* untersuchten je 20 Frauenmilch- und Colostrumproben spektrophotometrisch in einer Verdünnung 1 : 1000 auf Lichtabsorption. Frauenmilch absorbiert mehr rote als blaue Strahlen, beim Colostrum ist dies umgekehrt. Die Umwandlung von Colostrum in Milch läßt sich mittels Spektrophotometer verfolgen. Der Absorptionsquotient, d. h. das Verhältnis zwischen den beiden Wellenlängen  $\text{\AA} = 6300$  und  $\text{\AA} = 4700$  gefundenen Absorptionszahlen ist in Milch größer als 1, in Colostrum kleiner als 1. *Coccheri* fand im Colostrum ante partum 3,5—12% Fett und an Cholesterin 0,28—0,47 pro mille. Es wird mitgeteilt, daß das Cholesterin mit der Länge der Stillzeit abnimmt, bei ein und derselben Mahlzeit am Ende höher ist als am Anfange und zwischen den beiden Brüsten kein Unterschied besteht. *Kuschtalow* und *Terentjew* ziehen aus ihren Untersuchungen folgende Schlüsse: Beim Übergang von Colostrum in Milch spielen Hormone eine dominierende Rolle, und zwar nimmt der Mechanismus des Überganges folgenden Verlauf: zunächst zerschmilzt die Hülle der Colostrumkörperchen, sie fließen zusammen, ihre Körnchen sind schärfer umrissen. Beim Zerfall der Hülle, die teilweise usuriert, treten Körnchen in das Plasma aus und konfluieren dem Anscheine nach mit den Colostrumkörperchen. In diesem Prozesse ist besonders der Einfluß des Pituitrin charakteristisch, da es in vitro anscheinend den schnelleren Übergang der Colostrumkörperchen in Fetttröpfchen fördert, in vivo fördert es den Fettzuwachs in der Milch. Gärungsprozesse in der Milchdrüse spielen anscheinend auch eine Rolle und sind mit der in ihr vor sich gehenden Umwandlung der Milch und des Fettes eng verbunden. Mit dem Harn der Schwangeren werden dem Anscheine nach Stoffe entfernt, die den Übergang des Colostrums in Milch fördern. Bei Einwirken von Hormonen, Fermenten, Blutserum, Harn und chemischen Stoffen auf die Milch wurden keine sichtbaren Veränderungen beobachtet. *Forsell* (1) beobachtete in allen Fällen Colostrumkörperchen, in denen Sekretion von Hexenmilch konstatiert wurde. Die *Donnéschen* Colostrumkörperchen sind wahrscheinlich keine cellulären Gebilde, da sich in ihnen durch Färbung kein Kern nachweisen läßt. In Hexenmilchsekret und im Colostrum kann man bei mikroskopischer Untersuchung, nach vorausgegangener Färbung mit Methylenblau und *May-Grünwald-Giems*a große, kernhaltige Zellen nachweisen, die wahrscheinlich als fettverzehrende Phagocyten aufzufassen sind. *Hansen* führt an, daß die mikroskopische Untersuchung des Colostrums die Möglichkeit gibt, auf einfache Weise das Produkt einer Drüse zu prüfen, die in hohem Maße hormonalen Einflüssen unterworfen ist. Es wird eine Reihe typischer Colostrumformen beschrieben und ihr Wert für die klinische Diagnose besprochen. Da manche Zusammenhänge noch unbekannt sind, ist zu ihrer Klärung weitere Erfahrung nötig. *Forsell* (2) faßt in einer Monographie klinische

und histologische Untersuchungen über Hexenmilch zusammen und berichtet über Häufigkeit des Vorkommens, Einfluß von Geburtsgewicht und Geschlecht der Kinder, Dauer der Absonderung im Zusammenhang mit der Lactation der Mutter. Einzelheiten im Originale. *Borsarelli* legte Zellkulturen aus Milchzentrifugat an und beobachtete Bewegung, Phagocytose und Zellteilung darin. Eine amöboide Bewegung war nur in den ersten Stunden nachweisbar, die später sistierte. Die Phagocytose war mit chinesischer Tusche nicht sicher zu erkennen, Kohle und Neutralrot wurden nicht aufgenommen, Mitosen in keinem Falle beobachtet. *Morelli-Gualtierotti* fand in Frauenmilch 5000—6000 Zellen je 1 ccm und fand, daß eine gute Zunahme des Säuglings einem Gehalte von 5500 Zellen je 1 ccm entspricht. *Gorini* bestätigt die Befunde von *Kreidl* und *Neumann* über das Verhalten der Frauenmilch im Dunkelfeld und führt es auf feinere Verteilung des Caseins in Frauenmilch gegenüber Tiermilch zurück.

### Die Reaktion der Frauenmilch.

Zunächst untersuchte *Aron* das Salzsäurebindungsvermögen von Frauen- und Kuhmilch und fand, daß eine Zugabe von 10 ccm n/10-Salzsäure zu 50 ccm Frauenmilch diese vor weiterem Säuerungsprozeß schützt; 50 ccm Kuhmilch mit der 3fachen Menge dieser Säure versetzt ist nicht geschützt vor weiteren Säuerungsprozessen. *Szili* untersuchte die Reaktion vom 1. bis 8. Tag p. p. und gibt an: Verbrauch für 1 Liter 166 ccm/n-50-Natronlauge oder  $0,75 \cdot 10^{-7}$  bzw. 0,0033 Grammäquivalent Alkali je 1 Liter. Vom 12. Tage p. p. bis zum 12. Monate p. p. gibt er an: für 1 Liter 125 ccm/n-50-Natronlauge oder  $0,55 \cdot 10^{-7}$  bzw. 0,0025 Grammäquivalent Alkali je 1 Liter. Der Gehalt der Frauenmilch an Wasserstoffionen kommt dem des dest. Wassers gleich ( $0,8 \cdot 10^{-7}$ ), ist also praktisch neutral. Eine Übersicht über die H.-Ionenkonzentration von Frauenmilch bringt *Davidsohn*, der für diese als Mittelwert  $p_H = 6,97$ , für Kuhmilch  $p_H = 6,57$  angibt. Mit dem Einfluß des Schüttelns auf die Reaktion der Frauenmilch befaßten sich *Engel*, der spontan gesäuerte Frauenmilch bei Zimmertemperatur stehen ließ, entrahmte und in der so erhaltenen Magermilch einen niedrigeren Säuregrad fand als in der Sahne. Läßt man die gleiche Milch als Magermilch stehen, so ist die Acidität der Vollmilch höher als die der Magermilch. Versuche deuten darauf hin, daß die Acidität der Frauenmilch bzw. der Spontansäuerung in erster Linie vom Fett abhängt. *Behrendt* fand, daß beim Schütteln der Frauenmilch stärkere Säurebildung eintritt, die parallel mit dem Fettgehalt geht. Stark entrahmte Milch säuert nicht; Kuhmilch bleibt hierbei unverändert. Zweistündiges Erhitzen auf  $52^\circ$  vermindert die Säuerung der Milch nach dem Schütteln. Gibt man zu Kuhmilch die gleiche Menge von Frauenmagermilch dazu, so tritt starke Säuerung nach dem Schütteln ein. Frauenmilch auf  $52^\circ$  erwärmt, mit Frauenmagermilch zu gleichen Teilen gemischt, gibt starke Säuerung nach Schütteln. Ein Teil der nach dem Schütteln entstehenden sauren Produkte sind niedere, flüchtige Fettsäuren, diese und ihre Seifen bedingen in geschüttelter Frauenmilch starke Erniedrigung der Oberflächenspannung, die stalagmometrisch festgehalten werden kann. Es beruhen diese Erscheinungen auf einer Adsorption der Frauenmilchlipase an das Fett mit folgender fermentativer Lipolyse. *Matsumoto* macht über die Reaktion von Muttermilch bei Säug-

lingskakke folgende Angaben: Mittelwerte für  $p_H$  sind: nach *Davidsohn* 6,97; nach *Aron* 7,11; nach *Szili* 7,26; nach *Matsumoto* 7,17. Die Frauenmilch zeigt zu Beginn der Lactation eine erhöhte Acidität als später; bei Säuglingskakke findet sich:  $p_H = 7,0-7,3$ , im Mittel: 7,19. Das Säurebindungsvermögen zwischen Frauenmilch und sog. Kakkemilch ist nahezu gleich; zu diesem Zwecke wurde Frauenmilch mit dem 5fachen Volumen n/1000-Salzsäure versetzt, wobei sich eine  $p_H = 6,91-6,41$  ergab; Kakkemilch gab nach derselben Methode:  $p_H = 6,89-6,40$ . *Mommsen* stellte Untersuchungen über die Kataphorese von Frauen- und Kuhmilch mit folgenden Ergebnissen an: Es werden hierbei Untersuchungen kleiner und kleinster Teilchen, die in einer Lösung aufgeschwemmt sind, im elektrischen Potentialgefälle unter Beobachtung ihrer Wanderungsrichtung geprüft. Erythrocyten, die negative Ladung haben, wandern zum positiven Pol. Mit verschiedener makro- und mikroskopischer Methodik lassen sich folgende Ergebnisse erreichen: Fettkügelchen der Milch sind negativ geladen und wandern im elektrischen Potentialgefälle zur Anode. Durch Suspension der Milch in bestimmtem H.-Ionenmilieu sind die Fettkügelchen entladen und durch weitere Erniedrigung des  $p_H$  zu einer kathodischen Bewegung zu bringen. Zusatz von *Ringers* Lösung zu dem Puffergemisch verschiebt den Umladungspunkt in stärker saures Gebiet. Versuche mit Acetatpuffern, Natriumchlorid- und Calciumchloridlösungen verschiedener Konzentration ergaben, daß Ca-Ionen den Umladungspunkt mit zunehmender Konzentration immer mehr zum Neutralpunkt hin, die Na-Ionen dagegen vom Neutralpunkt fortdrängen.

	Frauenmilch	Frauenmilch + Ringer	Frauenmilch + doppelt Ringer	Frauenmilch Rahm + n/100 CaCl <sub>2</sub>	Frauenmilch Rahm in n/100 NaCl
Umladungspunkt $p_H$	3,6	3,04	2,94	3,70	3,69

	Kuhmilch	Kuhmilch + Ringer	Kuhmilch + doppelt Ringer	Kuhmilch + Molke	
Umladungspunkt $p_H$	4,11	3,85	3,70	3,64	

*Bratasano* untersuchte Frauenmilch durch Aufnahme von Neutralisationskurven und fand, daß eine Verdünnung von Frauenmilch 1 : 100 mit physiologischer Kochsalzlösung, mit n/50-Salzsäure bzw. n/50-Natronlauge titriert wurde, die  $p_H$ -Bestimmung erfolgte mittels Antimonelektrode, eine Ausgangs- $p_H = 7$  und die Pufferkapazität war nicht größer, eher geringer als in Kuhmilch. *Borra* und *Goldschmidt* prüften die Nilblaureaktion zur Ermittlung des Alters der Frauenmilch, und zwar in der Modifikation der von *Bauer* zuerst angegebenen Nilblausulfatreaktion nach *Bun Isi Kuroiva* und *Masatake*. Es färben sich hierbei die Fettkügelchen rötlichorange bis gelb, wobei die gelbe Farbe mit fortschreitender Lactation satter wird, indes die Wiederkäuermilch stets einen bläulichen bis bläulichgelben Farbton zeigt. Diese Erscheinung ist durch den Gehalt an flüchtigen Fettsäuren bedingt, die in Frauenmilch niemals den Wert der tierischen Milch erreicht. Das Verfahren eignet sich zur Unterscheidung von Frauen- und Kuhmilch sicher und kann mit Vorbehalt zur Altersbestimmung von Frauenmilch verwendet werden. Nach *Partridge* sind zur Neutralisation von 100 ccm Frauenmilch 2—5,5 ccm n/10-Natronlauge erforderlich, was einer  $p_H = 7,1$  entspricht. *Obes Polleri* und *Saizar* schlagen

zur Kontrolle der abmolkenen Frauenmilch eine colorimetrische  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung vor, zu der sie folgende Lösungen verwenden: 2 Tropfen einer 0,6proz. Bromthymolblaulösung zu 2—3 ccm Frauenmilch zugefügt, färben diese olivengrün, Kuhmilch färbt sich gelb bis leicht grünlich. Eine gesättigte, wässrige Phenolrötlösung in der Menge von 2—3 Tropfen zu 2—3 ccm Frauenmilch zugesetzt, färben diese rot, Kuhmilch gelb; ein Zusatz von 10 Kuhmilch zu Frauenmilch lasse sich noch sicher erkennen. *Manade* untersuchte die Milch von Müttern, deren Kinder Erscheinungen exsudativer Diathese aufwiesen und ermittelte eine  $p_{\text{H}} = 6,5—7,5$ , im Mittel = 7,01, was einer normalen Acidität entspricht. *Solé* anerkennt in einer Arbeit die Hämatoxylinreaktion nach *Freudenberg*, doch kommt die von ihm angegebene Reaktion nicht durch Hämatoxylin, sondern durch Hämatein zustande. Diese Ausführung ermöglicht es, gekochte Frauenmilch von roher zu unterscheiden, ferner Ziegenmilch von Frauenmilch. Auch eine Säuerung der Milch, eine Unterscheidung hoch erhitzter von dauerpasteurisierter Kuhmilch ist möglich. *Yamada* untersuchte in 59 Fällen den Milchsäuregehalt der Frauenmilch und fand 8,5 mg% bis 15,7 mg%, im Mittel 11,5 mg%. Es haben diese Werte keine Beziehungen zum Alter der Mutter oder zum Monatsalter des Kindes, dem Geschlecht des Kindes, der Geburtshäufigkeit und Ernährungsmethode des Säuglings. *Kayser* (5) verwendete zur colorimetrischen  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung die für die Kuhmilchuntersuchung vorgeschriebene Alizarollösung und beobachtete, daß Frauenmilch mit 4—5 Säuregraden nach *Soxhlet-Henkel*  $p_{\text{H}}$ -Werte aufweist, die einer Kuhmilch von 8,5 bis 9,5 Säuregraden nach *Soxhlet-Henkel* entsprechen; Frauenmilch gerinnt bei 4 bis 5 Säuregraden S.H. Kuhmilch mit 8 Säuregraden S.H., gerinnt nicht beim Kochen. Es wird die  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung der Frauenmilch mit Alizarol empfohlen.

### Allgemeine physikalische und chemische Eigenschaften.

*Kreidl* und *Lenk* geben zur Ermittlung des spez. Gewichtes kleiner Milchmengen folgendes Verfahren an: Man stelle sich Mischungen von Benzol + Chloroform; Tetrachlorkohlenstoff + Chloroform und Cumol + Chloroform her von bestimmtem spez. Gewicht. Man bringt in eine dieser Mischungen 1 Tropfen der Milch und stellt das Verhalten des Tropfens in der Mischung fest: schwebt der Milchtropfen, dann hat er das gleiche spez. Gewicht wie die Mischung; der Milchtropfen steigt in der Mischung an die Oberfläche oder sinkt darin zu Boden, wenn sein spez. Gewicht kleiner oder größer ist als das der Mischung. *Wahlmann* kommt auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Ergebnisse, daß Unterschiede im Dunkelfeld zwischen Frauen- und Kuhmilch nicht existieren, lediglich die Zahl der Teilchen ist verschieden, in Frauenmilch überwiegen die kleineren, in der Kuhmilch die größeren Teilchen. *Münchberg* und *Warkany* kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu folgenden Schlüssen: Frauenmilch zeigt auch bei Aufbewahrung im Kühlschrank und beim Auffangen in sterile Gefäße Bakterienwachstum. Bei höheren Temperaturen und in nicht sterilen Gefäßen ist die Zunahme der Keimzahl eine entsprechend größere. Der Rest-N der Frauenmilch nimmt beim Stehen zu, was auf eine Zersetzung des Eiweißes hinweist. Die Citronensäurewerte der Frauenmilch sinken schon 12 Stunden nach der Entleerung aus der Brust ab. Das  $p_{\text{H}}$  der Frauenmilch nimmt beim

Stehen ab. Aufbewahren im Kühlschrank kann diese Säuerung nicht vollkommen verhindern. Auch nach Ausschaltung des Bakterienwachstumes können fermentative Zersetzungsprodukte in der Frauenmilch durch Zunahme des Rest-N und Sinken der  $p_H$ -Werte nachgewiesen werden. *Fasella* untersuchte die elektrische Leitfähigkeit der Frauenmilch an 110 Proben und bestimmte den Höchstwert zu 42,14, den Mindestwert zu 18,90 und den Mittelwert zu 27,12. Zusammenhänge zwischen Alter, Lebensweise und Zahl der vorausgegangenen Geburten bei der Mutter ließen sich nicht ermitteln. *Nakayama* bestimmte spez. Gewicht, Oberflächenspannung und relative Viscosität gleichzeitig, ohne einen bestimmten Zusammenhang aufzudecken. Das Pufferungsvermögen der Frauenmilch ist gegen Alkalien stärker als gegen Säuren und mit Erhöhung der Temperatur steigt die  $p_H$ . *Polenaar* und *Filippo* fanden durch ihre Untersuchungen in der Viscosität keine deutlichen Unterschiede; die elektrische Leitfähigkeit zeigt in der 1. Woche p. p. eine regelmäßige Abnahme, abnorme Fälle zeigten erhöhte Leitfähigkeit, der Gefrierpunkt nach *Beckmann* betrug  $-0,54^\circ$  bis  $-0,57^\circ$ . *Kayser* (7) teilt die Beobachtung mit, daß seit 2 Jahren ein Ansteigen des spez. Gewichts der Frauenmilch erfolge. Die vermutete Ursache einer Verringerung des Fettgehaltes traf nicht zu, da ein mittlerer Fettgehalt von 3,5% bestimmt wurde. Die hohen spez. Gewichte nehmen die Möglichkeit, Wasserzusatz nachzuweisen, weshalb neben der Bestimmung des spez. Gewichts und der fettfreien Trockensubstanz, des Fettgehaltes, die Untersuchung mit dem Refraktometer empfohlen wird. Auf Grund neuer Analysen gibt *Schloss* folgende mittlere Zusammensetzung der Frauenmilch an: Durchschnitt aus acht Analysen, Zahlen für je 1000 ccm Milch: Tagesmenge 1320 g; Fett 37,88; Stickstoff 1,847; Gesamtasche 1,839; Calciumoxyd (CaO) 0,3758; Magnesiumoxyd (MgO) 0,0857; Natriumoxyd (Na<sub>2</sub>O) 0,1886; Kaliumoxyd (K<sub>2</sub>O) 0,5291; Phosphorsäure (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 0,4046; Chlor (Cl) 0,5222). *v. Spindler* stellte zu verschiedenen Zeiten der Lactation Untersuchungen an und fand ein spez. Gewicht von 1,0224 bis 1,0320; Fett 1,79—6,80%. *Bosworth* teilt folgende Analysenergebnisse mit: Fett 3,3%; Milchzucker 6,5%; Protein an Kalk gebunden: 1,5%; Calciumchlorid (CaCl<sub>2</sub>) 0,06%, Kaliumphosphat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) 0,07%; Natriumcitrat 0,055%; Kaliumcitrat 0,1%; Magnesiumphosphat (Mg(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) 0,03%. *Elsdon* gibt folgende Werte an:

	Fett	Trockensubstanz	Eiweiß	Milchzucker	Asche
Mittelwert . . . . .	3,11%	11,7%	1,19%	7,18%	0,21%
Höchstwert . . . . .	5,9%	14,6%	1,8%	7,6%	0,30%
Mindestwert . . . . .	1,1%	9,6%	0,7%	6,6%	0,20%

*Pestalozza* bestimmte durch 24 Wochen täglich Trockensubstanz den Caloriengehalt mit der *Berthelots* Bombe, 2mal wöchentlich wurden Eiweiß, Fett und Milchzucker bestimmt und daraus die Calorien errechnet. Die Ergebnisse sind: Zusammensetzung und Brennwert der Frauenmilch weisen große, tägliche Schwankungen auf, an denen der Reihe nach Fett, Milchzucker, am geringsten das Eiweiß beteiligt ist. Die Bestimmung der Calorien mittels Bombe ergab rund 80—100 Cal. mehr als die aus den Analysen berechneten Werte. Fieber der Stillenden vermindert den Brennwert am stärksten durch Sinken des Wertes

von Fett, am geringsten des Eiweißes. Die mütterliche Nahrung beeinflußt die einzelnen Milchbestandteile verschieden am geringsten den Gehalt an Eiweiß, am stärksten den Fettgehalt; Zufuhr von Eiweiß steigert den Gehalt an Milchsucker. Weiss veröffentlicht Methoden, die auch von Nichtfachleuten, z. B. einer Krankenschwester, ausgeführt werden können. Zur Reaktion wird die Milchprobe mit gleichen Raumteilen Alkohol von 68—70% gemischt und geschüttelt; fortgeschrittene Säuerung zeigt sich durch Gerinnung der Milch oder Titration mit n/10-Natronlauge. Zur Bestimmung der Dichte genügt eine kleine Milchspindel. Das Fett wird nach Gerber bestimmt. Caseinbestimmung erfolgt so, daß die Milchprobe mit Wasser, Salzsäure und Kieselschwefelsäure gemischt und geschüttelt wird; nach 12stündigem Stehen oder Zentrifugieren gibt die Höhe des Sedimentes den Wert von Casein an. Zur Bestimmung der Lactose dient ein eigener Apparat. Als mittlere Zusammensetzung der Frauenmilch werden angeführt: spez. Gewicht 1,0298; Wasser 87,587%; Casein 0,8%; Albumin 1,21%; Stickstoffsubstanz 2,01%; Milchsucker 6,37%; Fett 3,74%; Asche 0,30%; Brechungsindex (Eintauchrefraktometer nach Zeiss)  $17,5^\circ : 1,34761$  entspr. 53 Sk.T. Rochlina und Lukjanowitsch teilen die Ergebnisse von 80 Milchanalysen von 30 Stillenden mit und fanden: qualitativ und quantitativ ausreichende Ernährung der Mütter ergab Milch, die in ihrer Zusammensetzung nicht stark differiert; Fettmangel in der Nahrung drückt Fettgehalt der Milch. Psychische Erregungen der Mütter stehen mit Wachstum und Gedeihen der Kinder in keinen Zusammenhang. Myers untersuchte die Milch von 86 Frauen und ermittelte folgende Werte: Eiweiß 1,58%; Fett 3,85%; Milchsucker 6,0%. Hierbei zeigte der Fettgehalt Schwankungen von Tag zu Tag, geringer schwankte der Gehalt an Milchsucker, gar nicht schwankte der Aschengehalt. Über die Veränderungen in der Zusammensetzung normaler Frauenmilch führen Gardner, Addyman und Fox, zunächst Verfahren der Probenahme der Milch an: 1. Gesamtmilch von 24 Stunden; 2. die Hauptmenge an Milch aus einer Brust auspressen; 3. Entnahme von 25—30 ccm vor und nach dem Stillen und Mischen beider Proben. Zeit 9—10 Uhr vorm. Die Zusammensetzung der Milch ist individuell verschieden, verschieden auch im frühen und späten Stadium der Lactation; sie wird zwar durch Kost qualitativ und quantitativ nicht beeinflußt, Alter, Ernährungszustand der Stillenden und Rasse lassen keine deutlichen Schlüsse zu. Milchsucker zeigte große Schwankungen, stete Zunahme zeigten Eiweiß, Fett und Asche. Nach Beendigung der Frühperiode gibt die Analyse ein genaues Bild der Zusammensetzung. Die einzelnen Werte sind: fettfreie Trockensubstanz 6,97—9,89%; Mittel: 8,35%. Das Fett enthält 0,476% Cholesterin, letzteres teils frei, teils als Ester; Gesamtlecithin 0,078%. Das Frauenmilchcasein ist mit Kuhmilchcasein identisch (?). Der nichteiweißartige Stickstoff besteht aus Harnstoff, Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren und Harnsäure. Innerhalb der Lactation zeigen von den anorganischen Bestandteilen das Natriumoxyd ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) eine Zunahme, Kalium und Chlor eine geringere Zunahme; Eisen als  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  findet sich 2 mg im Liter. Bell fand durch Analysen der Milch von 88 gesunden Frauen folgendes: mit zunehmender Lactation sinkt der Eiweißgehalt, Milchsucker und Fett steigen an. Hohe Fett- und Zuckerezufuhr in der Nahrung rufen geringe Steigerung des Milchsuckergehaltes hervor; der Fettgehalt ist am höchsten bei fettreicher Nahrung, der auch die Milchmenge steigern

soll. Über die Zusammensetzung von Milch und Blut bei Frauen in verschiedenen Stadien der Lactation berichten *Macy, Oothouse, Long, Brown, Hunscher* und *Hoobler*. Sie fanden gleichfalls starke, individuelle Schwankungen in qualitativer und quantitativer Hinsicht mit fortschreitender Lactation. Hohen oder niedrigen Blutwerten für Zucker, Aminosäuren, Calcium und Phosphor entsprechen die gleichnamigen Werte in der Milch. Ferner wurde ein Steigen der Werte von Wasser und Milchzucker, eine Abnahme des spez. Gewichtes, der Trockensubstanz, Asche und des Proteins festgestellt. Fett- und Chlorgehalt schwanken unregelmäßig und der Reststickstoff der Milch beträgt 15—20% des Gesamtstickstoffgehaltes. Über die Milch australischer Frauen berichten *Wardlaw, Halcro* und *Ellice Dart* folgendes: Frauen australischer Geburt und europäischer Abstammung lieferten Milch, die nach genauer und häufiger Untersuchung folgende Werte ergaben: spez. Gewicht 1,0296; Fett 5,3%; Eiweiß 1,40%; Lactose 6,45%; Asche 0,19%; Gefrierpunkt  $-0,0583$ . Mit fortschreitender Lactation zeigten sich Sinken der Werte des Gefrierpunktes, weniger von Eiweiß und Asche, stärker der Wert des Fettes, geringer der Lactose und Zunahme der Gesamtmilchmenge. *Ylppö* fand durch Untersuchung der Milch finnischer Frauen folgendes: Die Milchproduktion ist etwas geringer (1440 g) gegenüber den deutschen Frauen (2000 g). Der Nährwert der finnischen Milch erscheint höher als der deutschen Frauen aus gleicher Lactationsperiode, wofür folgende Übersicht spricht:

	Finnische Frauenmilch 90—210 Laktat. Tage	Deutsche Frauenmilch 60—140 Laktat. Tage
Fett . . . . .	4,52%	3,31%
Protein . . . . .	1,20%	0,95%
Milchzucker . . . . .	6,48%	6,81%
Asche . . . . .	0,20%	0,19%
100 g Asche enthalten:		
Calciumoxyd (CaO) .	21,00%	19,20%
Kaliumoxyd (K <sub>2</sub> O) .	21,0%	31,90%
Eisenoxyd (Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) .	0,15%	0,06%
Phosphorsäure (P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	18,0%	14,50%
Chlor (Cl) . . . . .	13,0%	17,30%

Beobachtungen über die Zusammensetzung der Milch neuseeländischer Frauen teilt *Deem H. Easterfield* mit. Die täglichen Schwankungen des Fettgehaltes der Milch von 30 Frauen 3,2—5,4%; 16 Frauen zeigten 3—4%; acht Frauen zwischen 4—5% und 6 Frauen über 5%. Der Fettgehalt war morgens am geringsten um 1 Uhr, mittags am größten, um abends abzusinken. Die übrigen Bestandteile waren tagsüber konstant. Fettreiche Nahrung steigert den Fettgehalt der Milch, reichliche Zufuhr von Eiweiß und Vitamin B erhöht die Milchmenge, ohne die quantitative Zusammensetzung zu ändern. Um über die Bedeutung der Brustmilch für die Entwicklung des Kindes Klarheit zu erhalten, prüfte *Gil* verdünnte Ultrafiltrate von Frauenmilch, deren Spenderinnen mit Adrenalin oder Pilocarpin vorbehandelt waren, in ihrer Wirkung auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck von Kaninchen. Verff. glauben auf Grund widersprechender oder negativer Versuchsergebnisse, daß eine Veränderung in der Zusammensetzung der Salze der Ultrafiltrate vorliege. Von den-

selben Autoren (2) wurde einer Anzahl von Frauen 3 Stunden nach der Injektion von 0,001 g Adrenalin oder 0,01 g Pilocarpin die ganze Milchmenge abgespritzt und diese in Portionen zu 50 g an 22 gesunde Säuglinge im Alter von 1—12 Monaten verabreicht.  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dieser Mahlzeit wurde der Mageninhalt ausgehebert, das Filtrat davon auf  $p_{\text{H}}$ , Chlorgehalt und Labferment untersucht. Verff. glauben gewisse Veränderungen der Magensaftsekretion feststellen zu können, die als Wirkung von Adrenalin- oder Pilocarpinmilch anzusehen seien. Über weitere Zusammensetzung berichtet *Remy*, der folgende Ergebnisse mitteilt: Frauenmilch (einzeln): spez. Gewicht 1,0277—1,0294; Säuregrade: S.H. 2,2 und 0,8. Fett 2,45 und 5,00%; Trockensubstanz (berechn.): 10,11 und 13,59%, fettfreie Trockensubstanz: 7,66 und 8,58%. Stickstoff: 0,181 und 0,129%. Eiweiß (Stickstoff mal 6,25): 1,13 und 0,81%. Milchzucker: 5,36 und 6,65%. Asche: 0,188% und 0,158%. Alkalinität der Asche 2,17 ccm n und 1,67; Phosphate: 0,037 PO und 0,035 PO; Kupfer (Cu): 0,09 und 0,19 mg%; Eisen (Fe): 0,12 und 0,16 mg%; Calcium (Ca): 0,029 und 0,034%; Kalium (K): 0,037 und 0,043%; Verhältnis von Calcium: Kalium: 1,27 und 1,26. *Birk* berichtet über eine 34jährige Frau, die 3 Jahre lang, genau 1064 Tage, als Amme tätig war und nach dieser Zeit eine Milch folgender Zusammensetzung lieferte:

in 100 Teilen Milch	durchschnittlich
Stickstoff . . . . . 0,16 g	0,15—0,25 g
Eiweiß . . . . . 1,02 g	1,00 g
Fett . . . . . 5,4 g	4,5 g
Milchzucker . . . . . 7,4 g	7,0 g
Kaliumoxyd . . . . . 720 mg	884 mg
Natriumoxyd . . . . . 360 mg	357 mg
Calciumoxyd . . . . . 400 mg	378 mg
Magnesiumoxyd . . . . . 65 mg	53 mg
Eisenoxyd (Fe <sub>2</sub> O) . . . . . 2 mg	2 mg
Phosphorsäure (P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ) . . . . . 400 mg	310 mg
Chlor . . . . . 574 mg	591 mg

Aus vorstehenden Zahlen ist zu ersehen, daß die Milch dieser Frau auch nach 3jährigem Stillen einen hinreichenden Gehalt an Nährstoffen und Salzen aufwies.

Die Untersuchungen über Einflüsse verschiedener Krankheiten der Kinder, soweit sie durch die Milch bedingt sein könnten, stammen von *Garzia*, der ein Verhältnis von Stickstoff % : Salzen fand normal 2,0; Mütter, deren Milch exsudative Diathese auslöst, zeigen diesen Wert unter 2,0. Das Verhältnis von Fett% : Eiweiß% fand er normal über 1,80; Mütter, deren Milch exsudative Diathese auslöst, zeigen diesen Wert unter 1,80. Das Verhältnis von Fett% : Salze% beträgt normal 25, bei sog. Ekzemmüttern unter 25. *Pachioli* und *Gramatiero* untersuchten die Milch von 11 Müttern, die wegen Erythrodermia desquamativa ihrer Kinder kochsalzarm ernährt wurden; sie fanden folgende Werte: Gefrierpunkt der Milch:  $-0,569^{\circ}$  ( $\pm 0,065^{\circ}$ ). Chlorgehalt 0,47 g, Milchzucker 65 g je 1000 ccm. Unter kochsalzärmer Kost sank der Gehalt von Natriumchlorid (NaCl): 0,91 g auf 0,53 g je 1000 ccm, während der Milchzucker von 64,1 g auf 68,2 g je 1000 ccm stieg; der Gefrierpunkt war mit  $-0,564^{\circ}$  normal. Dadurch erscheint die völlig osmotische Äquivalenz zwischen verminderten Na-

triumchloridgehalt und vermehrten Milchzuckermolekülen nachgewiesen. *Macy Icie* fand in Frauenmilch beträchtliche Schwankungen des Gehaltes an Eiweiß, Fett, Asche, Calcium, Phosphor und Chlor. Diese Werte sind unabhängig von der Nahrungsaufnahme, Ruhe oder Tätigkeit der Stillenden und der Lactationsperiode, sie sind aber für jede Frau charakteristisch. Diese Individualität wird nicht nur während einer Lactationsperiode aufrechterhalten, sondern kann durch mehrere aufeinanderfolgende bestehen bleiben. Über seine Untersuchungen betreffs des Einflusses der Nahrung und Zusammensetzung und Menge der Muttermilch berichtet *Ružičić* folgendes: Jede einseitige Diät vermindert das tägliche Milchquantum; Hunger verringert die Milchsekretion hochgradig. Durch eine sog. Experimentaldiät ist der Milchzuckergehalt nicht, der Stickstoffgehalt kaum, der Fettgehalt hochgradig beeinflussbar. Reine Brotnahrung ergibt fettärmste Milch, fettreiche Nahrung und Hungertage bringen dagegen sehr fettreiche Milch. *Talenti* fordert für die Untersuchung und Beurteilung der Frauenmilch Prüfung von Farbe, Geruch, Reaktion gegen Lackmus, chemisch sind zu bestimmen: Spez. Gewicht, Asche, Trockensubstanz, Eiweißkörper, Milchzucker, Fett; mikroskopisch ist zu prüfen auf: Colostrumkörperchen, Epithelzellen, Eiter, Anzahl und Verhältnis der großen Fettkügelchen zu den mittleren und kleinen. Weniger Wert wird den absoluten Zahlen einzelner Bestandteile zuerkannt als vielmehr den Verhältniszahlen einzelner Bestandteile zueinander, z. B. Fett : Milchzucker = 0,6; Fett : Protein = 1,65; Fett : Asche = 12,20. Einige Hauptbestandteile gesunder Frauenmilch führen *Watanabe*, *Kobayashi* und *Kato* an:

	Minimum	Maximum	Mittelwert'
Spez. Gewicht ..	1,0287	1,0343	1,0319
Gesamtstickstoff	0,243	0,289	0,264
Zink . . . . .	0,46 mg/1 Liter	6,33 mg/1 Liter	1,55 mg/1 Liter
Vitamin C . . .	0,89 mg/dl	4,05 mg/dl	2,20 mg/dl

Andere Bestandteile in Frauenmilch: Zu diesen gehört zunächst die Citronensäure, worüber *Jerlov* angibt, daß 0,33—1,25 g im Liter nachweisbar sind. Die Citronensäure fehlt im Colostrum und erscheint erst am 3. bis 4. Tage p. p. Perorale Verabreichung von täglich 3 g Acidum citricum bewirkte bereits einmal am 2. Tage das Auftreten von Citronensäure in der Milch. Über Oxalsäure als physiologischen Bestandteil der Milch berichtet *Frola*, der im Verlaufe vom 1. bis 6. Lactationstage folgende Mengen Oxalsäure, unabhängig von der Ernährung der Mütter, fand und auch einen Zusammenhang zwischen dem Oxalsäuregehalt der Milch und des Blutes nicht feststellen konnte: 1. Tag: 7,6 mg%; 2. Tag: 9,7 mg%; 3. Tag: 11,2 mg%; 4. Tag: 12,6 mg%; 5. Tag: 13,1 mg% und 6. Tag: 15,3 mg%. Über Aceton als physiologischen Bestandteil der Milch teilt *Engfeldt* folgendes mit: es wurde zunächst aus den untersuchten Milcharten, die entsprechend verdünnt waren, mittels Gerbsäure ein Serum hergestellt und dieses der Destillation unterworfen. Die jeweils erhaltenen Destillate wurden der Reihe nach geprüft mit: Alkali-Ammoniak-Silbernitrat-Lösung auf reduzierende Stoffe; mit *Millons* Reagens auf Phenole; mit Diphenylaminschwefelsäure auf Nitrate bzw. Nitrite. Endlich wurden die Proben mit  $n/_{10}$ -Natriumcarbonatlösung, von der 1 ccm 0,000976 g Aceton entspricht, titriert. Zur Sicherheit

wurde das zuerst erhaltene Destillat mit 25 ccm Kaliumhydroxydlösung (25%) und 10 ccm Wasserstoffsperoxyd (3%) versetzt, mit dest. Wasser ad 200 ccm aufgefüllt und nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur destilliert. Die folgenden Acetonwerte beziehen sich auf je 1 Liter Milch: Frauenmilch: 0,48 bis 1,16 mg, im Mittel: 0,50 mg. Kuhmilch: 1,45—2,42 mg, im Mittel: 1,85 mg. Ziegenmilch: 0,97—1,45 mg, im Mittel: 1,07 mg. Schafmilch: 0,48—0,68 mg, im Mittel: 0,56 mg. Stutenmilch: 0,48—0,97 mg, im Mittel: 0,71 mg. Das spezifische Pufferungsvermögen der Frauenmilch untersuchte *Palasciano* mit der polargraphischen Methode mit nachstehenden Ergebnissen:

Nr.		Pufferungs- vermögen	Fett %	fettfreie Trockensubstanz %
Nr. 1	3. Tag p. p. . . .	4,0	1,9	13,4
Nr. 2	4. Tag p. p. . . .	4,9	2,8	9,4
Nr. 3	5. Tag p. p. . . .	3,2	1,9	9,2
Nr. 4	42. Tag p. p. . . .	1,9	1,6	8,9
Nr. 5	4 Monate p. p. . .	2,2	2,9	8,5
Nr. 6	4 Monate p. p. . .	3,2	3,7	8,0

Die höheren Werte des Pufferungsvermögens im Colostrum (Nr. 1—3) werden auf den erhöhten Albumingehalt zurückgeführt. Eine Zunahme des Pufferungsvermögens durch den Fettgehalt bedingt, wurde auch bei Kuhmilch festgestellt.

Über die Unterschiede zwischen Frauen- und Tiermilch hat *Zaribnicky* kürzlich zusammenfassend berichtet und die refraktometrische Untersuchung des aus 5 ccm Frauenmilch erhaltenen Quecksilberoxydnitratserums unter Verwendung des Hilfsprismas vorgeschlagen.

### Luminiszenzerscheinungen der Frauenmilch und Photoaktivität.

Über das unterschiedliche Verhalten einzelner Milcharten im gefilterten Ultraviolettlicht (Woodlicht) berichten *Gerngroz* und *Schulz*, daß die sog. Caseinmilcharten (Kuh-, Ziegen-, Schafmilch) gelbe Lumineszenz aufweisen, die sog. Albuminmilcharten dagegen (Frauen-, Stuten-, Eselin-, Hündinnen- und Löwinnenmilch) schwach gelbe bis deutliche blaue Lumineszenz zeigen. Die gelbe Lumineszenz der Wiederkäuermilcharten erwies sich als stark abhängig von der H-Ionenkonzentration der Probe, die durch Zugabe von Natriumhydroxydlösung auf  $p_H = 9$  gebracht, die Lumineszenz zum Verschwinden brachte. Zugabe von Chlorwasserstoffsäure bewirkt Zunahme der Lumineszenz, die ihr Maximum bei  $p_H = 6$  zeigt und bei  $p_H = 3$  völlig verschwindet. *Kayser* [8] machte den Vorschlag, das Verhalten von Frauenmilch im Woodlichte zur Unterscheidung von Kuhmilch heranzuziehen, was aber nur bedingt möglich ist, da nach Beobachtungen von *Kayser* selbst, *R. Müller* und *Doxiades* nach Genuß von Tierleber in Frauenmilch gelbe Lumineszenz statt blauer auftritt, ebenso ändert nach der Mitteilung von *Griebel* ausschließlich vegetarische Ernährung der Frau die Blaulumineszenz in eine Gelblumineszenz, desgleichen die Einnahme von Istizintabletten (1,8-Dioxyanthrachinon) und der Genuß von Buttermilch. *Koschara* hat durch seine Untersuchungen dargetan, daß das Lactoflavin in Frauenmilch an Eiweiß gebunden vorliegt, während die Kuh-

milch freies Lactoflavin enthält. Erst durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure wird der Farbstoff vom Frauenmilcheiweiß gelöst und läßt seine Lumineszenz hervortreten. Eine zusammenfassende Darstellung über die Fluoreszenz der Milch veröffentlichte *Dérivé*. Anschließend seien hier Versuche über die Photoaktivität der Frauenmilch angeführt, wie sie von *Takahashi* und *Hamano* angegeben wurden, die bekanntlich verschiedenen Substanzen vor und nach verschieden langer Bestrahlung mit ultraviolettem Lichte hinsichtlich ihrer Einwirkung im Dunkeln auf stark lichtempfindliche, photographische Platten untersuchten. *Vollmer* berichtet darüber, daß unbestrahlte und bestrahlte Kuh- und Frauenmilch, sowie daraus hergestellte Molke, ferner Sahne aus Kuhmilch inaktiv waren. Frauenmilchfett erwies sich erst nach zweistündiger Bestrahlung mit Höhensonne als photoaktiv.

### Über den Einfluß der Menstruation

auf Eigenschaften und Zusammensetzung der Frauenmilch berichten *Plantenga* und *Filippo*, die Störungen bei Säuglingen beobachteten, die sie auf den Gehalt der Muttermilch an Chlor 50 mg je 100 ccm (meist geringer) und erniedrigtem Gehalt an Milchzucker 7% zurückführen; zuweilen ließen sich in Frauenmilch während der Menstruation Colostrumkörperchen nachweisen, doch keine Leukocyten. *Frank* stellte fest, daß in Frauenmilch während der Menses eingebrachte Blumen welken, während sie sich außerhalb dieser Zeit in Frauenmilch frisch halten. Auch er beobachtete Störungen während der mütterlichen Menses bei Brustkindern. Eine Übereinstimmung zwischen dem Befinden der Kinder und der sog. „Blumenprobe“ bestand nicht. *Silber* ermittelte den Cholingehalt der Frauenmilch und fand 0,7—4,0 mg% mit individuellen Verschiedenheiten. Während der Menses findet sich ein Anstieg des Cholingehaltes in der Milch auf das 3—10fache und sinkt nach 3—5 Tagen auf den Ausgangswert zurück. Der Verf. führt die dyspeptischen Darmstörungen bei einigen Frühgeburten nach Ernährung mit Menstruationsmilch auf deren Cholingehalt zurück, daß dieses ein Faktor ist mit Darmperistaltik beschleunigenden Eigenschaften besonders bei darmempfindlichen Kindern. Nach *Freund* übt nur die ihrer vollen Fähigkeit entsprechend lactierende Milchdrüse einen vollen, hemmenden Einfluß auf die Menstruation aus, deren Eintritt zu einer Minderfunktion der Milchdrüse führt, wodurch alle, wenn auch leichtere Störungen im Wohlbefinden und der Nahrungsaufnahme der Kinder, gegebenenfalles auch durch Störungen im Allgemeinbefinden der Mutter erklärt werden können. Der Rückgang der Milchsekretion geht in der Regel dem Eintreten der Menses voran. *Mommsen* und *Eltz* fanden in einschlägigen Untersuchungen, daß die Milch Menstruierender auf das Wachstum von Lupinenkeimlingen hemmenden Einfluß hat, wobei die Wirkung am 1. Tage der Menses am stärksten ist. Aber auch nicht manifest Menstruierende scheiden einen Giftstoff „Menotoxin“ in regelmäßigen 3—4 wöchigen Intervallen durch die Brustdrüse aus. Daraus wird geschlossen, daß der ovarielle Zyklus bald nach der Geburt wieder beginnt. Zunächst bleibt die Menses occult und die Brustdrüsensekretion ist einer vicariierenden Blutung vergleichbar. In der Mitte zwischen zwei Menstruationsterminen erfolgt vorübergehende Ausscheidung von Menstruationsgift, das aus verschiedenen Gründen

ein Symptom der Ovulation sein muß. Nach Versuchen an Kaninchen passiert das Menstruationsgift die Darmwand und es konnte nach peroraler Gabe von Menstruationsmilch im Blute der Tiere nachgewiesen werden. Das Stillgeschäft wird also stets von einem menstruierenden Organismus ausgeführt. *Eltz* untersuchte die Milch von 11 Frauen fortlaufend durch 2—3 Monate hinsichtlich des Wachstumseinflusses auf Lupinenkeimlinge. Es zeigte sich ein deutlich hemmender Einfluß während der Menses, der am 1. Tag dieser am stärksten war. Nach Ergebnissen an Kaninchen passiert das Menstruationsgift die Darmwand. *Borsarelli* untersuchte Frauenmilch zur Menstruationszeit auf toxische Wirkung an Lupinenkeimlingen, *Aspergillus niger* und den Larven von *Bufo vulgaris*. Es zeigten sich wenig günstige Einflüsse auf vitale Prozesse, Auskeimung der Lupinen und Metamorphose der Larven, doch liegt darin kein Grund für ein Abstillen der Kinder während der Menses der Mutter vor. *Ragno* vertritt die Ansicht, daß durch Milch Menstruierender ernste Schäden, wie z. B. Erbreechen, Durchfall, Anorexie selbst hohes Fieber und toxische Erscheinungen bei den Kindern ausgelöst werden könnten. *Luciani* hielt Froschlarven unter Zugabe von stark verdünnter Frauenmilch zur Nahrung und fand bei verschiedenen Frauen Unterschiede in Längenentwicklung und Metamorphose der Larven. Die Ursache hierfür erblickt er nicht in einer Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung der Milch oder Vorkommen eines Menstruationsgiftes, sondern in konstitutionellen Verschiedenheiten der Ammen und der in die Milch übergegangenen Hormone, speziell Thyreoideahormon. Hyperthyreoidismus der Amme bewirkte durch deren Milch geringes Wachstum, aber beschleunigte Metamorphose der Froschlarven. *Steinert* und *Papp* fanden mittels der Methode von *Wohlgemuth* ein Absinken des Diastasegehaltes in Frauenmilch während der Menses. Die Verminderung des Diastasegehaltes geht mit den bei Mutter und Kind beobachteten klinischen Symptomen parallel. Der Diastasegehalt der Frauenmilch ist an und für sich gewissen Schwankungen unterworfen, die in den ersten Monaten des Stillens geringer, später höher sind. Die Milch enthält weder Hypophysen- noch Ovarialhormon. *Försterling* fand in normaler Frauenmilch 0,37 mg% Cholinchlorid, während der Menses 1,3 mg Cholinchlorid. Die *Reineckat*-Methode gibt nur 50% Ausbeute, aber auch dies erklärt nicht die klinisch beobachteten Störungen nach Ernährung mit Menstruationsmilch. *Egidi* und *Malfalda* führten an Milch von 27 Stillenden 50 Bestimmungen der Polypeptide nach *Goiffon-Spacy* aus und fanden während der Menses 9,5 bis 83,5 mg pro mille, im Mittel 26,2 mg pro mille; Milch zwischen zwei Menstruationen zeigte 32,0 mg pro mille, mit Schwankungen von 11,5—59,0 mg pro mille. Diese Schwankungen stehen zur Dauer der Lactation und dem Alter der Mutter in keinem Verhältnis. *Sato* und *Isono* kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnisse, daß eine stillende Mutter in der Milch ein periodisches Abnehmen der Arakawareaktion zeige, ungefähr dem einmonatlichem Cyclus entsprechend. Dies wird auf eine eintretende Vermehrung einer methylglyoxalähnlichen Substanz in der Milch zurückgeführt und dies tritt auf zu dem abnormalen Carbohydratmetabolismus zur Zeit augenscheinlicher oder verborgener Menstruation.

Eine einheitliche Auffassung über den Einfluß der Menses auf die Frauenmilch findet sich in den einschlägigen Lehrbüchern von *Langstein* und *Meyer*, *Czerny*

und Keller, v. Jaschke in Pfaundler und Schloßmanns Handbuch, *Finkelstein* usw. wiedergegeben, der zufolge der Menses kein wichtiger Einfluß auf die Zusammensetzung der Muttermilch zukommt bis auf eine Abnahme der Milchmenge. Untersuchungen vor, während und nach der Menses ergaben praktisch das Bild für alle Elemente, obwohl klinisch unbedeutende Störungen im Wohlbefinden des Säuglings, Unregelmäßigkeit in der Verdauung und gelegentliches Erbrechen zur Beobachtung kamen. Diesen Erscheinungen ist kein besonderer Wert beizumessen, sie sind unwichtig und niemals Anlaß zum Abstillen oder zur Entwöhnung.

### Die Eiweißkörper der Frauenmilch, Verteilung stickstoffhaltiger Stoffe, Reststickstoff und Ammoniak.

Den Untersuchungen von *Friedheim* zufolge beträgt der Stickstoffgehalt der Säuremolke aus Frauenmilch 46,7%, bei Labmolke 57,2% des Gesamtstickstoffgehaltes, d. h. es wurden an Casein bzw. Paracasein 53,3% bzw. 42,8% ausgefällt. Der Überschuß an löslichen stickstoffhaltigen Bestandteilen in der Labmolke beträgt 11,4% des Gesamtstickstoffes. *Frehn* fand durch seine Untersuchungen, daß der Caseinstickstoff 30,0—53,6% des Gesamtstickstoffes, im Mittel 42,93% ausmacht. Rechnet man die Stickstoffwerte auf Casein um (N. 6,23), so ergeben sich für 100 g Frauenmilch 0,4—0,7 g, im Mittel 0,5—0,6 g Casein. Dabei zeigt der Gesamtstickstoff vom Beginn der Lactation bis zum Ende sinkende Tendenz, ohne daß sich ein Zusammenhang zwischen Caseingehalt und Lactationsdauer erkennen ließe. Der Reststickstoff entspricht 20% des Gesamtstickstoffes. In 100 ccm Milch findet sich ein Gehalt an Gesamteiweiß von 0,72—1,26 g, der zu 48,7—65,9%, im Mittel 57,7% aus Casein besteht; an löslichen Eiweißkörpern fanden sich 38,0—51,3%, im Mittel 42,3%. *Langstein* und *Edelstein* berichten über die Einheitlichkeit des Frauenmilchcaseins und fanden, daß Frauenmilchcasein ein von der Darstellungsart unabhängiges, einheitliches Produkt ist. Es enthält bedeutend geringeren Phosphorgehalt als das Kuhmilchcasein, nach welcher Methode es auch immer dargestellt sein mag. Dadurch ist mit Sicherheit erwiesen, daß die Caseine aus Frauen- und Kuhmilch verschiedene Körper sind, wenn auch diese nur quantitativer Natur ist. Das reine Frauenmilchcasein besitzt in seinem Komplex keine Kohlehydratgruppe, womit die Betonung eines Unterschiedes gegen Kuhmilchcasein hinfällig ist und das Fehlen der Reaktion nach *Molisch* spricht für die Reinheit der Präparate. Durch abwechselndes Lösen und Fällen behält das Frauenmilchcasein seine Eigenschaften bei, ohne dadurch dem Kuhmilchcasein ähnlicher zu werden. *Bauer* untersuchte mittels biologischer Methoden die Milcheiweißkörper und teilt darüber mit: durch die Komplementbindung läßt sich das Casein von den übrigen Eiweißsubstanzen der Molke differenzieren. Das Casein einer Tierart gibt dem mehr oder minder verwandter Tiere sog. Verwandtschaftsreaktionen, was auch für die Eiweißkörper der Molke zutrifft. Im Gegensatz zu den letzteren läßt sich aber das Casein von den übrigen Eiweißkörpern desselben Individuums, z. B. Serumeiweiß, abtrennen. Die Caseinantigene sind koktostabil. *Bauer* und *Engel* untersuchten chemische und biologische Verfahren zur Differenzierung der drei Eiweißkörper in Frauen- und Kuhmilch mit

nachstehenden Ergebnissen: die drei Milcheiweißkörper Casein, Lactalbumin und Lactoglobulin lassen sich biologisch differenzieren. Globulin steht dem Casein näher als das Albumin. Trotz dieser Schwierigkeit in ihrer Differenzierbarkeit sind Albumin und Globulin näher verwandt als mit dem Casein. Durch die, wenn auch entferntere Verwandtschaft, des Caseins mit den beiden anderen Molkenproteinen ist die biologische Methode nicht ohne weiteres erfindbar, die chemische Methode der Caseinfällung zu kontrollieren. Die Eiweißkörper des Colostrums verhalten sich untereinander wie die der Milch und lassen sich diese nicht biologisch von denen der Milch trennen. Das gleiche gilt von den Proteinen des Blutserums gegenüber denen der Molke aus Milch oder Colostrum. Globulin und Albumin aus Blutserum, Milch und Colostrum scheinen also ident zu sein. Soweit die Eiweißkörper der Frauenmilch geprüft wurden, Casein und Globulin, ist ihr Verhalten untereinander gleich wie in Kuhmilch. *Weyl* prüfte das Verhalten von Eiweißkörpern zu Aceton und gibt folgendes Verfahren zur Bestimmung an: 20 ccm Frauenmilch und 20 ccm dest. Wasser werden in 80 ccm techn. Aceton (Kahlbaum) eingetragen und unter mehrfachem Umrühren eine Stunde stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wird verlustlos auf einem gewogenen Filter gesammelt, zwecks Entfettung je 2mal mit Alkohol und Äther gewaschen und dann Filter samt Inhalt 2 Stunden im Apparat nach Soxhlet extrahiert, bei 105° getrocknet und verascht. Die Asche wird von dem ermittelten Gewichte in Abzug gebracht. Rascher kann auch so verfahren werden, daß der trockene Rückstand samt Filter der Stickstoffbestimmung nach *Kjeldahl* unterworfen wird. *Ylppö* fand, daß das Frauenmilchcasein stärkeren Säurecharakter besitzt als die übrigen Caseine und sein isoelektrischer Punkt bei  $6,9 \cdot 10^{-5}$  liegt. Als isoelektrischen Punkt bezeichnet man bekanntlich jenen, wo sich in Lösungen von amphoteren Elektrolyten (Ampholyten) die Wasserstoff- und Hydroxylionen gegenseitig die Waage halten. Eiweißkörper sind infolge ihres Gehaltes an Aminosäuren, welche die saure Karboxylgruppe ( $-\text{COOH}$ ) und die basische Aminogruppe ( $-\text{NH}_2$ ) enthalten amphotere Elektrolyten. *Gabathuler* untersuchte den Abbau der Eiweißkörper einiger Milcharten durch Pepsinsalzsäure und Pankreatin unter Zusatz von Elektrolyten und Nichteurolyten mit folgenden, die Eiweißkörper der Frauenmilch betreffenden Ergebnissen: bei einer Einwirkungsdauer der Pepsinsalzsäure von 24 Stunden wird die Frauenmilch am tiefgehendsten aufgeschlossen. Zweistündige Einwirkung von Pankreatin auf das durch 2stündige Pepsinsalzsäurewirkung entstandene Peptonmisch ergab höchste prozentuale Bildung von Aminostickstoff zu Gesamtstickstoff bei Berner Alpenmilch, Frauenmilch und den übrigen untersuchten Milcharten. *Shannon* teilte Beobachtungen an 3 Säuglingen mit, die nach Eignuß ihrer Mütter in ihrem Wohlbefinden gestört wurden. Wurde solche Milch mit Eiklar und Eidottern sensibilisierten Meerschweinchen parenteral einverleibt, so trat Schockwirkung bei den Tieren auf, woraus Verf. den Schluß zieht, daß die Säuglinge auch gegen andere, unverändert in die Muttermilch übergegangenen Proteine empfindlich sind. *Mader* stellte mit Hilfe einer für quantitative Bestimmungen ausgearbeiteten Ninhydrinreaktion in Ultrafiltraten von Frauen- und Kuhmilch essentielle, intraglandulär präformierte, abiurete Eiweißstoffe fest. Nach durchgeführten stalagmometrischen Befunden besitzen diese Substanzen keinen wesentlichen Einfluß auf die Oberflächenspannung und ist

ihre biologische Bedeutung nicht geklärt. *Demuth* berichtet über die fällende Wirkung verschiedener Puffergemische auf das Casein der Frauenmilch bei verschiedenen Temperaturen. *Meyer* fand verschiedene individuelle Unterschiede in der Flockbarkeit des Frauenmilchcaseins mit n/20-Salzsäure, die auch nach Isolierung und wiederholter Reinigung des Caseins erhalten bleibt. *Trendtel* berichtet gleichfalls über individuelle Verschiedenheiten des isoelektrischen Punktes des Frauenmilchcaseins, der bei verschiedenen Frauen verschieden, bei derselben Frau immer konstant ist. So fand er folgende Werte:

$$\begin{aligned} p_{\text{H}} &= 4,66 & (\text{H}^+) &= 2,19 \cdot 10^{-5} \\ p_{\text{H}} &= 4,255 & (\text{H}^+) &= 5,56 \cdot 10^{-5} \\ p_{\text{H}} &= 4,10 & (\text{H}^+) &= 7,95 \cdot 10^{-5} \\ p_{\text{H}} &= 4,47 & (\text{H}^+) &= 3,39 \cdot 10^{-5} \\ p_{\text{H}} &= 4,24 & (\text{H}^+) &= 5,76 \cdot 10^{-5} \end{aligned}$$

Zusatz von 5proz. Natriumchloridlösung bewirkte Verschiebung nach der alkalischen Seite. Die Verschiebung ist im absoluten Betrage gleich und es bestehen dieselben Unterschiede des isoelektrischen Punktes der einzelnen Caseine in elektrolythaltigen Lösungen.

Beobachtungen über Zusammensetzung von Milch und Blut bei Frauen in verschiedenen Stadien der Lactation stammen von *Macy*, *Icie*, *Outhouse*, *Long*, *Brown*, *Hunscher* und *Hoobler*, die Nüchternblut, 24stündige Milchproben von Colostral-, Übergangs-, Früh- und entwickelten Stadien der Lactation untersuchten. Es zeigten sich starke, individuelle, qualitative und quantitative Schwankungen, Steigen des Wasser- und Milchzuckergehaltes, Abnahme von Dichte, Trockensubstanz, Asche und Proteinen; Fett- und Chlorgehalt schwanken unregelmäßig. Der Wert für Albuminstickstoff als die Differenz zwischen Gesamtstickstoff und Caseinstickstoff, der Reststickstoff beträgt 15—20% des Gesamtstickstoffes. Im Blutserum waren die korrespondierenden Werte hoch oder niedrig. *Ciaume* untersuchte die Aminosäuren der Frauenmilch und fand im Colostrum einen Mittelwert von 9,86 mg%; am 12. Tage p. p. fanden sich 6,12 mg% und in späterer Milch 5,5 mg%. Es soll das Milcheiweiß aus den Aminosäuren des Blutes in der Milchdrüse gebildet werden und ein höherer Gehalt an diesen Substanzen im Colostrum wird damit erklärt, daß zu dieser Zeit die Drüse noch nicht zur vollen Leistungsfähigkeit gelangt ist. *Denis* und *Minot* geben folgende Übersicht über stickstoffhaltige Stoffe, die nichteiweißartig sind, an, ausgedrückt in Milligramm für je 100 cem Frauenmilch:

	Gesamt N-nichteiweiß	Harnstoff N	Amido-N	Kreatinin- präform	Kreatin	Harnsäure
I.	26,0	12,0	4,58	1,1	3,9	2,2
II.	37,0	12,1	8,46	1,6	3,2	2,7
III.	36,0	13,8	8,58	1,8	3,4	2,7

Über den Wert von Eiweiß- und Reststickstoffreaktionen einiger Frauenmilchproben berichten *Courtney* und *Brown*. In 36 Milchproben von 14 Ammen wurde der Eiweißgehalt und der Reststickstoff nach Enteiweißung mit Gerbsäure und Phosphorwolframsäure ermittelt; in weiteren 13 Milchproben, die von den Kindern schlecht vertragen wurden, wurden dieselben Untersuchungen ausgeführt, doch war ein Einfluß auf die Verträglichkeit nicht feststellbar. Es ergaben sich:

Caseinstickstoff . . . . .	31,8%	des Gesamtstickstoffes
Lactalbumin + Globulin . . . . .	31,6%	„ „
Reststickstoff nach Gerbsäure . . . . .	21,9%	„ „
Reststickstoff nach Phosphorwolframsäure . . . . .	18,9%	„ „

Die Differenz zwischen den beiden letzten Werten wird auf Aminosäuren zurückgeführt, die durch Phosphorwolframsäure mitgefällt werden. Über optimale Bedingungen für die Caseinfällung aus Frauenmilch berichten *Wang* und *Wood*, die sie so durchführen, daß zu 100 ccm fettfreier Milch tropfenweise 1 ccm n/10-Salzsäure, die 33 mg Lab enthält, zugesetzt und 15—40 Minuten bei 38° gehalten werden. Optimaler Wert für Frauenmilch:  $p_H = 4,97$ , für Kuhmilch:  $p_H = 4,61$ . *Venuti* fand in Frauenmilch 0,179% Gesamtstickstoff, davon 0,028% Reststickstoff und 0,151% Eiweißstickstoff. Diese beiden letzten Werte sind völlig unabhängig voneinander und zeigen starke individuelle Schwankungen. Die biologischen Beziehungen zwischen dem Casein aus Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch machten *Anderon*, *Schloss* und *Stuart* zum Gegenstande ihrer Untersuchungen und fanden nach Sensibilisieren von Meerschweinchen durch subcutane Injektion der drei genannten Caseine, daß die Tiere nach intravenöser Injektion mit jeweils heterologem Casein mehr oder minder starke, anaphylaktische Schockerscheinungen zeigten. Hieraus werden gemeinsame, biologische Beziehungen der 3 Caseine untereinander abgeleitet und auf die Wichtigkeit der Behandlung allergischer Zustände mit Milchersatz hingewiesen. *Fasold* konnte mittels der Reaktion von *Zimmermann* auf Glykokoll, Violettfärbung mittels Dialdehyd der o-Phthalsäure, Glykokoll zu etwa 1% in Frauenmilch-casein nachweisen. *Cocchi* gibt für Casein und Lactalbumin in Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch folgende Zahlen an:

	Frauenmilch	Kuhmilch	Ziegenmilch
Casein . . .	2,1%	1,72%	2,50%
Lactalbumin.	4,25%	3,80%	4,25%

*Erickson*, *Stoner* und *Icie* gelang mittels eigener Methodik der Nachweis von Polypeptiden, einfachen Peptiden und Aminosäuren in frischer Brustmilch. Ferner wurde ein proteolytisches Ferment und ein weiteres Ferment nachgewiesen, das imstande ist, Harnstoff zu Ammoniak abzubauen. Über eine quantitative Schnellmethode zur Bestimmung von Gesamtstickstoff und Nichteiweißstickstoff berichtet *Scott* in der Ausführung, daß die Milchprobe mit 0,15proz. Zinksulfatlösung und n/10-Natronlauge gefällt, die Flüssigkeit abgossen, neuerlich mit den genannten Lösungen versetzt und zentrifugiert wird. Die überstehende Flüssigkeit wird abgossen, der Rückstand mit dest. Wasser gewaschen, dann wird die Proteinlösung mit Kupfersulfatlösung (10%), 300 ccm Phosphorsäure (85%) und konz. Schwefelsäure völlig hydrolysiert in der Hitze und in der erkalteten klaren und verdünnten Lösung colorimetrisch das Ammoniak bestimmt. Das Nichtprotein wird in der abgossenen Flüssigkeit obigerweise nach *Kjeldahl* ermittelt. Eine andere Methode hat *Galeotti* veröffentlicht, eine einfache Methode zur Bestimmung der Proteine in Frauenmilch darin bestehend, daß man 1 ccm entrahmter Milch mit 1 ccm Reagens nach *Folin-Denis* versetzt, wozu zweckmäßig ein graduirter Zylinder verwendet wird. Nach gutem Durchschütteln läßt man das Gefäß 48 Stunden ruhig stehen und liest aus dem Volumen

des Niederschlages den Gehalt an Protein ab. Unter 300 so untersuchten Proben ergaben sich folgende Werte: 4,25 pro mille bis 17,75 pro mille, im Mittel 9,16 pro mille. Die Herstellung des erforderlichen Reagens nach *Folin-Denis* erfolgt derart, daß man 100 g Natriumwolframat mit einer Mischung von 80 g Orthophosphorsäure (85%) und 750 g dest. Wasser in einem Kolben mit Rückflußkühler 3 Stunden kochen läßt und nach dem Erkalten mit dest. Wasser auf 1000 ccm auffüllt. Den Untersuchungen von *Bieber* zufolge steigt im Verlaufe einer Stillperiode der Wert des Caseins zahlenmäßig an, die löslichen Proteine dagegen sinken ab. Dies ist aber nur scheinbar, bedingt durch den Fettgehalt, Casein und lösliche Proteine bleiben der Menge nach unverändert. *Martin* ermittelte den isoelektrischen Punkt des Caseins der Frauenmilch bei einer  $p_H = 4,2$ . Wird Frauenmilch mit einem Gemisch von Essigsäure und Natriumacetat auf diese  $p_H$  gepuffert und auf 37—40° erwärmt, so scheidet sich das Casein ab und im Filtrate davon kann mit der Tanninlösung nach *Almén* der übrige Eiweißstickstoff nachgewiesen werden. Eine eingehende Mitteilung über das Verhalten von Casein, Lactalbumin und Aminosäuren in Frauenmilch veröffentlichten *Plimer, Anders* und *Lowndes*. Sie fanden folgende Mittelwerte: Casein 0,32 g in 100 ccm, Lactalbumin: 0,68 g in 100 ccm. In 100 ccm Frauenmilch bzw. Kuhmilch fanden sie:

	Frauenmilch	Kuhmilch
Calcium . . . . .	0,040	0,140
Phosphor . . . . .	0,016	0,101
Stickstoff . . . . .	0,192	0,491
Nichtproteinstickstoff . . . . .	0,047	0,042

Über die einzelnen Bausteine von Casein und Lactalbumin machen sie folgende Angaben:

	Frauenmilch		Kuhmilch	
	Casein	Laktalbumin	Casein	Laktalbumin
Proteinstickstoff . . . . .	0,046	0,099	0,347	0,102
Protein . . . . .	0,32	0,68	0,280	0,710
Proteinschwefel . . . . .	0,002	0,011	0,015	0,011
Arginin . . . . .	0,012	0,034	0,085	0,028
Histidin . . . . .	0,005	0,011	0,038	0,013
Lysin . . . . .	0,017	0,045	0,140	0,044
Tryptophan . . . . .	0,003	0,017	0,031	0,013
Tyrosin . . . . .	0,017	0,030	0,132	0,026
Cystin . . . . .	0,002	0,030	0,008	0,024
Methionin . . . . .	0,009	0,009	0,066	0,016

*Talenti* und *Esposito* bestimmen zuerst die Aldehydzahl, aus der sich der Proteingehalt errechnen läßt. Es werden hierzu 10 ccm Milch mit n/10-Sodalösung gegen Phenolphthalein titriert, nach Farbumschlag 2 ccm Formalin zugesetzt und mit n/10-Natronlauge neuerdings bis zum Farbumschlag titriert. Die Anzahl der verbrauchten ccm n/10-Natronlauge · 10 ergibt die Aldehydzahl, und die Proteinmenge erhält man durch: Aldehydzahl · 0,241. *Beach, Bernstein, Hoffmann, Teague* und *Icie* erhielten für 100 ccm Frauenmilch folgende Werte:

Gesamtstickstoff . . . . .	517,6 mg
Davon Caseinstickstoff . . . . .	404,6 „
Molkeneiweißstickstoff . . . . .	88,8 „
Milchproteinstickstoff . . . . .	24,2 „

Es fanden sich ferner in der Caseinfraktion der Frauenmilch: 1,69% Tryptophan; 0,73% Cystin; 2,19% Methionin. Im Molkeneiweiß wurden ermittelt: 5,18% Arginin; 5,80% Lysin, 1,91% Methionin. Über den Histamingehalt der Frauenmilch berichten *Rex-Kiss* und *Went*, d. h. sie fanden in 1 ccm 0,05—1,0 Histamin bzw. histaminartig wirkender Substanzen, die mit großer Wahrscheinlichkeit aus zerfallenden Leukocyten herrühren. Den Tryptophangehalt der Frauenmilch gibt *Boccardo* zu Beginn der Lactation mit 11% des Gesamteiweißes an, indes später die Werte zwischen 4,8 und 7,4% zu liegen kommen. *Mader* gewann aus Frauen- und Kuhmilch durch eine von *Riffart* angegebene Methode ein eiweißfreies Filtrat mittels Ultrafiltration über 4% Eisessigkollodium bei 4 atü Sauerstoff. Das so erhaltene Filtrat gab keine Biuret- oder Ninhydrinreaktion. Es enthält Frauenmilch 51—60 mg abiuretetes Eiweiß, Kuhmilch 18—21 mg je 1 Liter. *Langer* und *Lieb* konnten mit einer selbst ausgearbeiteten Methode in der Milch einer 26jährigen Alkaptonurikerin 3,9 mg Homogentisinsäure in 100 ccm Milch bestimmen. Über den Einfluß des Harnstoffes auf Blut und Milch stillender Frauen berichten *Engel* und *Murschhauser* [1], die 15 g Harnstoff in wässriger Lösung zu 5 g an Stillende verabreichten. Reststickstoff im Blutserum und in Milch zeigt absolutes und relatives Ansteigen sowohl absolut wie im Verhältnis zum Gesamtstickstoff. Ein Mehrangebot an Harnstoff führt bei pathologischen Zuständen (Nephritis) wie physiologisch, nach peroraler Verabreichung zu einer Mehrausscheidung in der Milch. Im Zusammenhange damit untersuchten dieselben Autoren [2] die Milch einer Stillenden mit Nephritis und fanden, daß im Blut und in der Milch der Reststickstoff stark erhöht waren. Es verlief die Milchsekretion ungestört und die grobchemische Zusammensetzung der Milch war nicht geändert. Es fehlt somit eine Grundlage für ein Stillverbot bei Nephritis der Mutter, da das gestillte Kind ungestörtes Gedeihen aufwies. Mit dem Gehalte der Frauenmilch und Kuhmilch an Ammoniak beschäftigten sich *Polonovski* und *Boulanger*. In Frauenmilch wurden 0,4—2,0 mg Ammoniakstickstoff in 1 Liter, meist über 1 mg gefunden; das Frauencolostrum dagegen ergab 1,9—5,5 mg Ammoniakstickstoff je 1 Liter, was von den Autoren auf bakterielle Tätigkeit zurückgeführt wird.

### Fett, Cholesterin, Phosphatide usw.

Die Arbeiten über den calorisch wertvollsten Bestandteil der Frauenmilch, das Fett, umfassen entweder die Methoden der Fettbestimmung in verschiedener Ausführung oder die Kennziffern des Milchfettes, auch Milchbutter genannt. Die in der Untersuchung der Tiermilch allgemein verbreitete Schwefelsäuremethode nach *Gerber* hat auch für Frauenmilch Anwendung gefunden, doch scheinen, soweit aus den Arbeiten zu ersehen ist, nicht immer alle Bedingungen dieses Verfahrens entsprechend berücksichtigt zu werden. Dies hat zur Folge, daß auch hier die Ergebnisse zahlenmäßig untereinander nicht vergleichbar sind, weshalb es doch dringend zu empfehlen ist, einheitlich die Bestimmung vorzu-

nehmen. Ohne irgendwie bindende Vorschriften geben zu können, ist es wohl nötig, zur Fettbestimmung nach dem *Gerber*-Verfahren ausschließlich amtlich geeichte 11 ccm-Pipetten, amtlich geeichte Flachbutyrometer und auf der Elektrozentrifuge einen amtlich geeichten Tourenzähler zu verwenden. Dies schon deshalb, weil damit alle möglicherweise in diesen Behelfen liegende Fehlerquellen ausgeschaltet werden. Ebenso ist es unerlässlich, mit den zur Verwendung kommenden Reagentien, Schwefelsäure und Amylalkohol Leerversuche unter Verwendung von 11 ccm dest. Wasser an Stelle von Milch auszuführen, um über die Brauchbarkeit dieser Reagenzien orientiert zu sein. Nach den Angaben des Methodenbuches Band VI, Milch, wird die Fettbestimmung nach der Säuremethode derart ausgeführt, daß man in das geeichte Butyrometer der Reihe nach 10 ccm Schwefelsäure ( $s = 1,820-1,825$ ), 11 ccm Milch und 1 ccm Amylalkohol bringt, wobei man darauf achtet, daß sich die Flüssigkeiten nicht miteinander mischen. Dann wird das Butyrometer mit Gummistopfen oder Patentverschluß verschlossen und kräftig geschüttelt, bis der Inhalt des Butyrometers gelöst ist, was unter starker Erwärmung vor sich geht. Das gefüllte Butyrometer wird mehrfach gestürzt und noch heiß 5 Minuten bei 1000—1200 Umdrehungen je Minute geschleudert. Die Fettprüfer sind anschließend ohne Schütteln im Wasser oder Luftbad auf 65° zu erwärmen. Zum Ablesen wird die Fettsäule im Skalenteil des Fettprüfers auf einen ganzen Teilstrich eingestellt und entweder von der eine Gerade bildenden Trennungslinie Schwefelsäure-Fett nach oben oder vom tiefsten Punkt des Meniscus nach unten abgelesen. Bestimmungen mit Propfenbildung im Skalenrohr sind nicht auszuwerten, sondern müssen wiederholt werden. Die Ergebnisse der Fettbestimmungen nach der Säuremethode können bis auf zwei Stellen nach dem Komma angegeben werden, wobei jedoch die zweite Dezimale grundsätzlich nur auf 5 Hundertstel anzugeben ist. Bei der Leerprobe zur Prüfung des Amylalkohols auf seine Geeignetheit zur Fettbestimmung darf nach 10 Minuten Zentrifugieren keine ölige Abscheidung erfolgen; das spez. Gewicht des Amylalkohols betrage bei 15° 0,815, sein Siedepunkt liege zwischen 128 bis 132°. Einschlägige Lieferfirmen halten brauchbare, geprüfte, den Anforderungen entsprechende Schwefelsäure und Amylalkohol bereit. *Tavs* hat dieses Verfahren zur Ersparung von Milch abgeändert, falls nicht 11 ccm zur Verfügung sind. In eigene, empirisch geeichte Fettprüfer kommen nacheinander 1 ccm Schwefelsäure, 1 ccm Milch und 0,1 ccm Amylalkohol, dann wird wie beim Makroverfahren gearbeitet. Zuerst müssen entsprechende Milchverdünnungen, deren Fettgehalt bekannt ist, zur Verarbeitung kommen, die jeweils erhaltenen Fettsäulen werden in Millimetern gemessen und auf Millimeterpapier in einem rechtwinkligen Koordinatensystem aufgetragen; so ergeben sich mittels der Verdünnungen die Fettprocente. Einen anderen Weg hat *Kurz* eingeschlagen. Er verwendet eine modifizierte *Gottlieb-Röse*-Ausschüttelungsmethode, kombiniert mit dem Verfahren der Blutfettbestimmung nach *Bang*. Er erhielt mit dem Säureverfahren nach *Gerber* gute Übereinstimmung.

Die Frage, ob sich das MilCHFett alimentär beeinflussen lasse, verneint *Engel*. *Merkel* hat die Milch einer Amme an 4 aufeinanderfolgenden Tagen auf Dichte und Fettgehalt mit folgenden Ergebnissen untersucht:

Dichte . . . .	10335	1,0340	1,0340	1,0335
Fett% . . . .	4,15	3,1	3,25	3,10

Das aus der Milch gewonnene Fett lieferte folgende Kennziffern, deren Begriffsbestimmung zum besseren Verständnis in Klammer beigelegt ist:

Verseifungszahl: 209,3 (die zur Verseifung von 1 g Fett erforderliche Anzahl der Milligramme Kaliumhydroxyd wird als Verseifungs- oder *Koettstorfer-Zahl* bezeichnet);

*Reichert-Meissl-Zahl* (RMZ.): 1,5 (die Anzahl von Kubikzentimetern einer 0,1/n-Alkalilauge, die nötig sind, um die in 5 g Fett vorhandenen, flüchtigen, wasserlöslichen Fettsäuren zu neutralisieren, wird als RMZ. bezeichnet);

Jodzahl: 46,8 (die von 100 g Fett aufgenommene Halogenmenge, als Gramme Jod bezeichnet, heißt die Jodzahl);

*Polenske-Zahl*: 2,2 (die Anzahl von Kubikzentimetern einer 0,1/n-Alkalilauge, die nötig sind, um die in 5 g Fett vorhandenen, flüchtigen, wasserunlöslichen Fettsäuren zu neutralisieren, wird als *Polenske-Zahl* bezeichnet). Die Refraktion oder das Lichtbrechungsvermögen, eine für die Untersuchung der Fette und Unterscheidung der Fette verwendbare Größe, wird mittels Butterrefraktometer von Zeiss bei Ölen bei 25°, bei halbweichen und festen Fetten bei 40° ermittelt. So untersuchte *Merkel* die Milch einer Amme an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit folgenden Ergebnissen: Dichte 10,335, Fett 4,15%; D = 1,0340, Fett: 3,1%; D = 1,0340, Fett: 3,25%; D = 1,0335, Fett: 3,1%. Die Kennziffern des Milchfettes waren: Verseifungszahl: 209,3; RMZ.: 1,5; Jodzahl: 46,8; *Polenske-Zahl*: 2,2; Refraktion (40°): 46,5 Sk.T. *Bardisian* zentrifugierte Frauenmilch und extrahierte den Rahm im Soxhletapparate; im hell gefärbten Ätherextrakte wurden nachstehende Kennziffern gefunden: Schmelzpunkt: 28,0—31,4°, Mittel: 29,62°. Jodzahl: 40,5—50,5; RMZ.: 1,57 bis 2,0; Verseifungszahl: 199; Brennwert: 9,334 cal. *Peola* untersuchte 56 Milchproben auf Fettgehalt und Milchzucker, wobei folgende Werte erhalten wurden: Fett: 1,9—4,2%. Milchzucker: 6,4—6,7%. Es muß nach diesen Untersuchungen das Verhältnis von Milchzucker zu Fett 1,7—1,9 betragen, wenn von einem günstigen Ernährungsverhältnisse gesprochen werden soll. Dauer der Lactation und Alter der Frauen haben auf obiges Verhältnis keinen Einfluß; erhebliche Änderungen des angegebenen Verhältnisses, am meisten durch Fettmangel bedingt, können bei den Säuglingen zu Störungen führen. Auf Grund ihrer Untersuchungen teilen *Widdocos*, *Taite* und *Löwenfeld* mit, daß der Fettgehalt vom 1. bis zum 11. Tage der Lactation ansteigt, doch in seinen Werten individuell verschieden ist. Zwischen Höhe der Milchergiebigkeit und Größe des Fettgehaltes bestehen keine eindeutigen Beziehungen. Im ganzen wurden 276 Milchproben von 51 Müttern untersucht, und zwar im Frühstadium der Lactation um 10 Uhr 30, später um 14 Uhr. Vor dem Stillen wurden 2—30 ccm Milch entnommen, die restliche Probe nach dem Stillen durch Auspressen einer Brust, die andere Brust nach dem Stillen mit der Handpumpe entleert. In 16 Fällen wurde spontan abgetropfte Milch untersucht. Alle Proben wurden durch Ausschüttelungsverfahren nach *Gottlieb-Röse* untersucht und die bisher beobachteten Schwankungen des Fettgehaltes seitens anderer Autoren als durch die Art der Entnahme bedingt erklärt. *Borsarelli* berichtet über ziemlich große, individuelle Schwankungen des Fettgehaltes, die insbesondere während der Menses zu Abweichungen der Werte nach oben und unten aufweist, doch innerhalb der Grenzen der individuellen Schwankungen bleibt. Als Kennziffer gibt er an: RMZ.: 2,557;

*Polenske*-Zahl: 0,589; diese Kennziffern zeigen keine Abhängigkeit von der Dauer der Lactation. *Grigorova* fand durch Untersuchungen an 108 Fabrikarbeiterinnen, daß Arbeit mit Benzin den Fettgehalt der Muttermilch erniedrigte, der nach Einstellen dieser Arbeit rasch wieder ansteigt. So wiesen Weberinnen einen Fettgehalt von 4,31% auf; Tabakarbeiterinnen: 3,68%; Galoschenarbeiterinnen (Benzinarbeit): 1,75%. *Bosworth* untersuchte 1 kg Frauenmilchfett, das durch Schmelzen und Filtrieren gereinigt war, und fand: Schmelzpunkt: 32°; RMZ.: 2,5; Verseifungszahl: 205; Jodzahl: 56,2; *Polenske*-Zahl: 0,1; Unverseifbares: 1,1%. *Cocchi* teilt seine Beobachtungen an 5 Brustkindern im 1. Lebensjahre mit, die dyspeptische und exsudative Erscheinungen aufwiesen, die durch zu hohen Fettgehalt der jeweiligen Muttermilch bedingt schien. Den Stillenden wurden Thyreoideaextrakt bzw. Tabletten verabreicht, was Absinken des Milchfettgehaltes und damit Genesung der Säuglinge bewirkte. Zur Ermittlung der einzelnen Vertreter der Fettsäuren im Fett der Frauenmilch wurde das Milchfett mit alkoholischer Kalilauge von *Roller* verseift und mittels Bleimethode die Fettsäuren in feste und flüssige getrennt. Die flüssige Fraktion wurde bromiert, die erhaltenen Di- und Tetrabromide durch ihre verschiedene Löslichkeit in Petroläther getrennt. Nachstehende Übersicht zeigt das Ergebnis:

	Frauenmilch fett	Kuhmilch fett
Ölsäure . . . . .	52,0%	27,0%
Linolsäure . . . . .	1,5%	—
Stearinsäure . . . . .	11,5%	11,0%
Palmitinsäure . . . . .	30,0%	19,0%
Niedrige gesättigte Fettsäuren . .	5,0%	43,0%

*Restivo* tritt auf Grund eigener Untersuchungen an Frauen- und Kuhmilch der Behauptung entgegen, daß in fettreicher Milch zahlreiche, aber kleine Fettkügelchen vorhanden seien; im Gegenteil hierzu hält er eine Milch mit vorwiegend kleinen Fettkügelchen für fettarm. *Ružičić* [1] hat in verschiedenen Arbeiten den Fettgehalt der Frauenmilch und seine Schwankungen, Beziehungen zwischen Menge und Fettgehalt der Milch untersucht und teilt mit: von 5 verschiedenen Frauen gewonnene Milch wurde nach dem Schwefelsäureverfahren von *Gerber* und nach dem Verfahren von *Gottlieb-Röse* auf Fett untersucht, wobei sich zeigte, daß die Schwankungen des täglichen Fettgehaltes keine charakteristische Kurve haben. Sie sind lediglich von der Verteilung der Fettzufuhr auf die einzelnen Mahlzeiten abhängig. Drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme steigt der Fettgehalt der Frauenmilch an, erreicht nach 12 Stunden sein Maximum, um im Verlauf der nächsten 12 Stunden langsam wieder abzufallen. Es beweist diese Tatsache, daß die Schwankungen des Milchfettgehaltes in direktem Zusammenhange mit den Ernährungsgewohnheiten stehen und erklärt auch, weshalb die verschiedenen Autoren zu so verschiedenen Ergebnissen gekommen sind. Ferner fand *Ružičić* [2], daß keine deutlichen Beziehungen zwischen Milchmenge und Fettgehalt bestehen. Ammen mit fettreicher Milch nehmen mit Vorliebe „fette Nahrung“ zu sich. *Ružičić* und *Popović* untersuchten an 10 Ammen den Zusammenhang zwischen Fettgehalt der Milch und der Dauer der Stillpausen und fanden, daß die Dauer der Stillpausen (1—6 Stunden) den Fettgehalt der Milch nicht beeinflußt. *Marjan* und *Turquety* teilen folgende

Beobachtung mit: eine 23jährige gesunde Frau, die als Spitalsamme das eigene und fremde Kinder stillte, wies einen Fettgehalt der Milch von 4,1—7,8% auf. Nach anfänglich gutem Gedeihen (10—17 Monate p. p.) bekamen drei von dieser Frau gestillte Kinder schwere Ekzeme. Nachdem der Fettgehalt normale Höhe erreicht hatte, trat kein Ekzem mehr auf. Die Annahme, daß der hohe Fettgehalt dieser Milch auslösend für das Ekzem anzusprechen sei, fand keine Stütze durch Vornahme der Cutanreaktion oder subcutane Injektion von Ammenmilch, da lokale oder allgemeine Reaktionen ausblieben. Götz fand den Fettgehalt der Frauenmilch von 0,5—10%, im Mittel 3,5%. 335 Fälle zeigten zu Beginn der Lactation 2,8% Fett, anfangs des 2. Monats der Lactation 4,2% Fett, das dann konstant blieb. Zwischen den beiden Brüsten besteht kein Unterschied im Fettgehalt, Drüsen mit vorausgegangener Mastitis zeigen geringen Fettgehalt; Ernährungsmenge und Qualität der Nahrung haben den geringsten Einfluß. Hinsichtlich des Einflusses der Menarche wurde ermittelt, daß eine solche zwischen dem 15. und 16. Jahre eine fettreichere Milch mit rund 3,66% Fett liefere, dagegen eine Menarche zwischen dem 12. bis 13. Jahre und zwischen dem 17. und 18. Jahre 3,01—3,07% Fett zeige. Bei pathologischen Geburten, Retentio secundinarum, endometritis usw., sei ein Anstieg des Fettgehaltes der Milch parallel mit dem Krankheitsverlaufe zu beobachten; bei Mastitis trifft erhöhter Fettgehalt mit erhöhter Temperatur zusammen. Pasch berichtet über den Einfluß der Unterernährung auf den Fettgehalt der Frauenmilch folgendes: Ohne Rücksicht auf den Allgemeinzustand und die jeweilige Ernährung der Mutter wurde der Fettgehalt der Milch ermittelt. Bei reichlich ernährten Ammen, die eine tägliche Zulage von  $1\frac{1}{4}$  Liter Kuhmilch zur Nahrung bekamen, betrug der Fettgehalt der Frauenmilch 3,54%. Knapp und fettarm ernährte Mütter der Poliklinik und Mutterberatungsstelle wiesen 4,5% Fett in ihrer Milch auf. Eine auffallend magere Frau wies in ihrer Milch nur 2,2—2,7% Fett auf, woraus der Autor folgert, daß der Fettgehalt der Frauenmilch durch Ernährung der letzten Jahre nicht beeinflußt werde. Mit der Untersuchung des Cholesteringehaltes befassen sich folgende Autoren: Wacker und Beck untersuchten 28 Proben von Frauenmilch, die 3,29% Fett, 0,1358% Cholesterin und 0,424% Cholesterin des Fettes ermittelten. Sie finden den Cholesteringehalt der Frauenmilch abhängig von der Dauer der Lactation und die höchsten Werte im Colostrum; sie halten ferner die Ernährung der Stillenden von Einfluß auf den Cholesteringehalt, ein Nachweis von freiem Cholesterin gelang nicht. Die Untersuchungen von Dorlencourt und Palffy [1] über den Cholesteringehalt im Colostrum von 77 Frauen ergaben: 0,0908—0,0161%, im Mittel 0,044%; es sind ferner große tägliche und individuelle Schwankungen zu beobachten. Ebenso fanden diese Autoren [2] in Versuchen an 26 Ammen, daß vom 6. bis 9. Lactationsmonate die Cholesterinwerte von 0,024—0,0172% schwanken, im Mittel: 0,0218%. Auch unter gleichen Ernährungsbedingungen wurden starke physiologische Schwankungen beobachtet. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Mühlbock, der in Proben vom 4. bis 10. Tag p. p. 26 mg Cholesterin in 100 ccm Milch fand, das in freier, unveresterter Form im Milchlipp zu rund 1%. Auf den Cholesteringehalt der Milch ist die Ernährung ohne Einfluß, auch ein solcher der Lactationsdauer ist nicht nachweisbar. Auch Bubani fand für das Cholesterin große, individuelle Schwankungen und gibt bei fraktionierter Milchentnahme folgende Mittelwerte an:

Anfangsportion: 0,1396%; nach 5 Minuten Stillen: 0,1887%; Endportion: 0,2248%; Mischmilch: 0,1896%.

Für das Fett wurden folgende Werte gefunden: Anfangsportion: 3,45%; nach 5 Minuten Stillen: 4,425%; Endportion: 4,51%; Mischmilch: 4,23%. Über den Lecithin- und Eisengehalt der Frauenmilch berichtet *Glikin* mit folgenden Ergebnissen:

Lecithin	Gesamteisen Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lipoideisen Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lipoidphosphor, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Lipoideisen berechn. Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
0,13294%	0,0711%	0,0035%	0,011696%	0,00439%

### Milchzucker.

Als Vertreter der Kohlehydrate findet sich in der Frauenmilch nicht bloß das Disaccharid Lactose, bestehend aus d-Glucose und d-Galaktose, sondern durch verschiedene Arbeiten ist das Vorhandensein zweier anderer Kohlehydrate, der Gynolactose und der Allolactose, dargetan worden. Diese Tatsache erklärt es, weshalb Milchzuckerbestimmungen in der Frauenmilch, ausgeführt mit den sonst üblichen Verfahren, wie der Polarisierung oder der Reduktion alkalischer Metallsalzlösungen (*Fehlings* Methode) keine übereinstimmenden Werte ergaben. Wichtig ist die Herstellung eines fett- und eiweißfreien Serums aus der Milchprobe, für die verschiedene Verfahren angegeben wurden. So wird nach *Carrez* ein brauchbares Serum so erhalten, daß man in ein 50 ccm-Meßkölbchen mit eingeriebenem Glasstöpsel der Reihe nach 5 ccm Milch, je 2,5 ccm Zinkacetatlösung (30proz.) und Kaliumferrocyanidlösung (15proz.) und 0,5 ccm Eisessig gibt, bis zur Marke mit dest. Wasser auffüllt, verschließt und kräftig schüttelt. Der entstandene Niederschlag von Kaliumferrocyanzink hat Fett und Eiweiß mitgenommen, so daß nach Filtration durch ein geeignetes Filter (S. S. Nr. 588) sofort ein wasserklares Serum erhalten wird. *Autenrieth* und *Funke* veröffentlichen folgendes colorimetrisches Verfahren zur Bestimmung des Milchzuckers: In ein 500 ccm-Meßkölbchen gibt man 25 ccm Milch, 400 ccm dest. Wasser und 6—8—10 Tropfen Essigsäure (30%, Acid. acetic., dil. D.A.B.), läßt aufkochen, kühlt ab, füllt bis zur Marke auf und filtriert durch ein trockenes, doppeltes Faltenfilter. 10 ccm des klaren Filtrates, entsprechend 0,2 ccm Milch, werden mit 50 ccm blauer *Bang*-Lösung gekocht, 3 Minuten abgekühlt, in das Meßkölbchen zurückgebracht, zur Marke aufgefüllt, 0,5 g eisenfreie Blutkohle zugefügt und 5 Minuten unter häufigem Schütteln stehengelassen. Dann wird neuerdings durch trockenes Doppelfilter filtriert und in den Trog des Colorimeters gefüllt. Eine Eichung des Colorimeterkeiles mit reiner Milchzuckerlösung ist nötig. *Welker* und *Howard Marsh* verwenden zur Enteiweißung der Milch Ammonalaunlösung (5proz.) und Ammoniak, reinigen den Niederschlag durch mehrmaliges Abzentrifugieren mit dest. Wasser und reiben die erhaltene Gallerte in der Menge von 200 ccm zu 15 ccm Milch und füllen zu 500 ccm auf. Durch ein trockenes Filter filtriert werden 100 ccm des Filtrates mit 50 ccm *Fehlingscher* Lösung gekocht. *Deniges* enteiweißt die Milch durch Zugabe von Eiklar, Natriumphosphat, Eisessig und konz. Salzsäure. *Wittenberg* führt die Milchzuckerbestimmung ähnlich durch wie die Blutzuckerbestimmung nach *Bang*, doch mit geänderter Jodatlösung. Hinsichtlich der Menge bemerkt er,

daß der Milchzucker bei hypogalaktischen Frauen bedeutend niedriger sei als bei gutlactierenden, daß ferner die Milchproben verschiedene Werte insofern lieferten, als sich bei ein und derselben Frau Anfangswerte von 2,5—4% und Endwerte von 5—8% ermitteln ließen. *Bruhns* fand, daß zwischen Polarisation und Reduktion erhebliche Unterschiede, oft bis zu 1%, vorhanden seien. Er meint, daß in der Frauenmilch außer Milchzucker noch andere kohlehydrat-ähnliche Stoffe vorhanden sein müßten, die die Polarisation beeinflussen und durch chemische Verfahren nicht erfaßbar sind. Die jodometrische Zuckerbestimmung liefere mit der Reduktionsprobe übereinstimmende Werte. *Polonovski* und *Lespagnol* [1] fanden, daß nach Beseitigung der Hauptmenge von Lactose durch Milchsäuregärung eine linksdrehende Substanz übrig bleibe, die angereichert werden kann; sie ist stickstofffrei, wirkt gleich der Lactose reduzierend und zeigt eine spez. Drehung von  $-14^\circ$ . Es gelang ihnen [2] ferner die Isolierung zweier anderer Zuckerarten, der Gynolactose, die isoliert einen Schmelzpunkt von  $20,5^\circ$  zeigte, leicht löslich in Wasser, wenig in Äthylalkohol und Aceton ist, etwas löslich in Methanol und leicht hydrolysiert werden kann. Die Allolactose erwies sich als leicht löslich in Wasser und kaltem Methanol, aus dem sie durch Zugabe von absolutem Äthanol gewonnen werden kann. Der Schmelzpunkt liegt bei  $165^\circ$ , spez. Drehung bei  $+20^\circ$  nach schnell verlaufender Mutarotation. Reduktionskraft nach *Bertrand* 66% der Glykose, gegenüber Hypojodid normales Verhalten des Aldobiosid. In heißem Wasser liefert die Allolactose ein Phenylosazon vom Schmelzpunkt  $172^\circ$ . Die Anwesenheit dieser beiden Zucker erklärt die schlechte Übereinstimmung zwischen Polarisation und Reduktion. *Keller* und *Mai* untersuchten das Verhalten von Chlor zu Milchzucker, berechneten daraus die sog. Chlorzuckerzahl nach der Formel

$$\frac{\text{Chlor \%}}{\text{Milchzucker \%}} \cdot 100$$

und fanden, daß Frauenmilch folgende Mittelwerte zeige:

Chlor: 34,5 mg%, Milchzucker 7,480 mg%, daraus eine Chlorzuckerzahl (Cl.ZZ.) von  $0,44 \pm 0,015$ . Frauenmilchcolostrum hat bei hohem Chlorgehalt niedrigen Milchzuckergehalt. Die folgende Tab. I zeigt die entsprechenden Werte, erhalten in Mischmilch von zwei Frauen und einer Frau verschiedener Tage p. p. *Polonovski* ermittelte die direkt bestimmbaren Bestandteile der Frauenmilch

Tabelle 1.

Mischmilch von 2 Frauen				Milch von 1 Frau			
Tag p. p.	Cl mg%	Lactose mg%	Cl.ZZ.	Tag p. p.	Cl mg%	Lactose mg%	Cl.ZZ.
1	181	2760	6,5	1	110	4750	2,3
2	169	3710	4,5	2	141	4500	3,15
3	127	6150	2,1	3	160	4350	3,55
4	67	6900	0,97	4	135	6100	2,2
5	55	6950	0,79	5	89	6250	1,4
6	—	—	—	6	71	6500	1,1
7	43	7400	0,58	7	55	6400	0,86
8	42	7000	0,60	8	46	6750	0,68
9	41	6950	0,59	9	—	—	—

und fand, daß Fett, Casein, Milchzucker, Asche und auslaugbare Substanzen niemals 100% der Trockensubstanz entsprechen; immer bleibe ein Rest von

3—5% der Trockensubstanz übrig. Es findet sich die Angabe über Isolierung von Gyno- und Allolactose. *Vincente* und *Vial* verglichen die Änderungen des Zucker- und Caseingehaltes der Frauenmilch im Verlaufe einer Mahlzeit und fanden den Milchzucker bei jeder Mahlzeit ziemlich konstant. Der Caseingehalt zeigt dagegen beträchtliche Schwankungen mit einem Maximum gegen die Mitte der Mahlzeit und damit trifft ein Minimum des Zuckergehaltes zusammen. *Bierry* hat eine jodometrische Methode der Zuckerbestimmung in Milch angegeben und gemeinsam mit *Dumazert* gefunden, daß diese Werte größer sind als die nach der Methode von *Bertrand*. *Kern* veröffentlichte in Anlehnung an die von *Fujita* und *Iwatake* abgeänderte Blutzuckerbestimmung nach *Hagedorn-Jensen* eine Mikromethode zur Milchzuckerbestimmung in nachstehender Ausführung. An Reagentien sind erforderlich: 1. 13 g Cadmiumsulfat (Kahlbaum p. a.) werden in 63,5 ccm n-Schwefelsäure gelöst und mit dest. Wasser zu 1000 ccm aufgefüllt. 2. 1,1n-Natriumhydroxydlösung, 3. 0,164 g Kaliumferricyanid und 10,4 g Kaliumphosphat sek. und 4,3 g Kaliumphosphat tert. werden in 100 ccm dest. Wasser gelöst; 4. 2,5 g Jodkalium und 5,0 g kryst. Zinksulfat sowie 25,0 g Natriumchlorid werden in 100 ccm Wasser gelöst; 5. konz. Salzsäure (Merck); 6. n/200-Natriumthiosulfatlösung; 7. Stärkelösung. Die Lösung 3. ist in brauner Flasche aufzubewahren. Ausführung: 0,1 ccm Milch wird mittels sorgfältig gereinigter Stabpipette in ein *Hagedorn-Jensen*-Kochröhrchen einpipettiert, die Pipette wird 2mal mit dest. Wasser nachgespült. Hierzu kommen 4 ccm der Lösung 1. und nach 3 Minuten Stehen 0,5 ccm der Lösung 2. Nach Durchmischen durch leichtes Schütteln wird 3 Minuten im kochenden Wasserbade erhitzt, durch ein *Schleicher-Schüll*-Filter 597 von 7 cm Durchmesser filtriert, mit 10 ccm Wasser gewaschen, und das Filtrat auf 25 ccm gebracht. Davon gibt man 1 ccm zur Umsetzung mit 2 ccm der Lösung 3. und 6 ccm dest. Wasser in ein *Hagedorn-Jensen*-Röhrchen. Man erhitzt eine ebenso behandelte Leerprobe 15 Minuten im kochenden Wasserbade. Nach dem Abkühlen wird das nicht-verbrauchte Ferricyanid nach Zusatz von 3 ccm der Lösung 4. und 2 ccm der Lösung 5. mit der Lösung 6. unter Anwendung der Lösung 7. als Indicator in üblicher Weise jodometrisch bestimmt. Umrechnungsfaktor von 6,45 zur Berechnung des Lactosegehaltes in Volumprozenten aus den umgesetzten Kubikzentimetern der Ferricyanidlösung. *Tolstoi* untersuchte Blutzucker- und Milchzucker- und Lactosegehalt bei diabetischen Frauen und fand, daß durch Glucosezulage oder Insulininjektion eine Beeinflussung des Blutzuckers erfolgte, der Lactosegehalt der Milch jedoch konstant blieb. *Kyoshiro* fand, daß bei Arakawa-positiver Milch der Lactosegehalt im allgemeinen höher ist als der mehr schwankende der Arakawa-negativen Milch. Bei 85% Arakawa-positiver Milch war die Sekretion reichlich, bei Arakawa-negativer schwächer; am höchsten war der Milchzucker- und Lactosegehalt in der Mitte der Lactationsperiode. *Lust* bestimmte mittels colorimetrischem Verfahren den Milchzucker und fand, daß bei Brustkindern vermehrte oder verminderte Stuhl- und Harnbildung in nicht sehr häufigen Fällen mit einer Anomalie des Zuckergehaltes der Muttermilch verknüpft ist. Säurebildung im Darm hat fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Darmperistaltik abhängig von der Intensität der Säurebildung. Es ist wohl bei einzelnen Frauen möglich, durch Zuckerzulagen, bes. Malzextrakt, den Milchzucker- und Lactosegehalt in der Milch während der Dauer dieser Zulage zu steigern, doch fanden sich auch Frauen, die sich bei

gleicher quali- und quantitativer Zulage refraktär verhielten. Eine an Milchzucker ärmere Frauenmilch ist auf Zuckerzufuhr nicht mehr zu einer Steigerung disponiert als eine an und für sich schon zuckerreiche. *Malyoth* (1) ist der Ansicht, daß die Kohlehydratresorption im Darm auf den rein chemischen Charakter des Substrates eingestellt zu sein scheint und dieses mit den aufnehmenden Darmzellen in physikal.-chem. Wechselwirkung tritt. *Malyoth* und *Kirimilidis* teilen in ihren einschlägigen Versuchen mit, daß die  $\beta$ -Lactose, an Säuglinge verabreicht, ab 4.—5. Tag bereits Stühle vom Charakter der Frauenmilchstühle mit saurem Geruch, goldgelber Farbe und breiig-salbiger Konsistenz auslöst; bei voller Ausbildung der Bifidusflora zeigte sich eine  $p_H$  von 5,0—5,2.  $\alpha$ -Lactose ist nicht imstande, Bifidusflora in vollem Maße im Stuhle zu erzeugen oder die erzeugte Bifidusflora zu halten.  $\beta$ -Lactose ist im Gegensatze zu  $\alpha$ -Lactose (Handelsmilchzucker) in der Lage wesentlich günstigere Verdaunungsverhältnisse zu schaffen. Nach *Malyoth* (2) kommt Milchzucker in gelöstem Zustande in zwei Formen, einer  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form vor; er kristallisiert in der  $\alpha$ -Form als Hydrat oder  $\alpha$ -Anhydrid oder als  $\beta$ -Anhydrid. Handelsüblich ist die  $\alpha$ -Hydratform ( $1H_2O$  im Molekül). Werden Milchzuckerlösungen unter  $93^\circ$  zum Auskristallisieren gebracht, entsteht die  $\alpha$ -Form. Kristallisiert Milchzucker oberhalb  $93^\circ$ , entsteht das  $\beta$ -Anhydrid. In der Milch scheint der Milchzucker ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen der  $\alpha$ -Form und  $\beta$ -Form zu besitzen. Bei der technischen Darstellung des Milchzuckers gehen Begleitstoffe, die sonst die Resorption erleichtern, verloren.

### Einfluß und Übergang von Nahrungsstoffen und Arzneimitteln in die Milch.

*Feer* hat wohl zuerst die Beobachtung mitgeteilt, daß Frauenmilch schon wenige Stunden nach Genuß von gebratener Kalbs- oder Rindsleber grünliche Färbung aufweise, die nach etwa 16 Stunden wieder verschwinde. Es war damals noch nicht möglich, die Ursache dieser Erscheinung zu erklären, weshalb *Feer* schreibt: „Ohne Zweifel handelt es sich um ein Derivat des Gallenfarbstoffes, bei dem aber die gewöhnlichen Untersuchungen auf Gallenfarbstoff versagen.“ *Paffrath* und *Consten* teilen über die Ausscheidung von gelben Pflanzenfarbstoffen in der Milch folgendes mit: Frauen erhielten 6 Tage lang zur üblichen Klinikkost Zugaben von Blumenkohl, Spargel, Kohlrabi und Weißkraut, worauf sich in der Milch regelmäßig Carotin und Xanthophyll nachweisen ließ. Wurde 14 Tage lang mittags und abends carotinhaltiges Gemüse, wie z. B. Möhren, Tomaten, Beten, Rotkohl, gegeben, so stiegen die Carotinwerte in der Milch um 100%, die Xanthophyllwerte blieben unverändert. Bei vorwiegender Zufuhr von xanthophyllhaltiger Nahrung (grünem Gemüse) trat Anstieg des Xanthophyllgehaltes der Milch ein. Die Ausscheidung von Carotin setzt 4 Stunden nach Aufnahme ein, erreicht nach weiteren 4 Stunden den Höhepunkt und ist nach 2 Tagen zur Norm gesunken. Auf die Bedeutung der mütterlichen Ernährung für die Zusammensetzung der sezernierten Milch wird hingewiesen. *Maurer* und *Ducrué* berichten über die Wirkung von Jodgaben auf die Milchsekretion folgendes: Einer seit 3 Monaten an der Klinik beschäftigten Amme wurde nach 3tägigem Vorversuch einmal 0,6 g Kalium jodatum in Wasser gelöst verabreicht und in der Milch ermittelt: das spez. Gewicht, Trockensubstanz gravimetrisch, Fett (berechnet nach der *Fleischmannschen* Formel), Eiweiß (N

nach *Kjeldahl* mal 6,34), Zucker nach *Scheibe*, Jod nach *v. Fellenberg*. Es wurden folgende Zahlen ermittelt: A. Vor der Jodgabe:

$d^{15}/_{15} = 1,029$ ; Wasser: 87,58%; Trockensubstanz 12,42%; Fett: 4,17%; fettfreie Trockensubstanz 8,25%; Gesamt-N 1,25%; Milchzucker: 6,62% und Asche: 0,223%.

B. Mittelwerte nach der Jodgabe:

$d^{15}/_{15} = 1,030$ ; Wasser: 88,25%; Trockensubstanz 11,75%; Fett: 3,22%; fettfreie Trockensubstanz 8,54%; Gesamt-N 1,32%; Milchzucker: 6,83% und Asche: 0,269%.

Tabelle 2.

Jodmittelwert. . . . .	2,6%
Jodwerte in den einzelnen Proben:	
6. Probe 4. Tag früh . . . . .	3940 $\gamma$ %
7. Probe 4. Tag abends . . . . .	3260 $\gamma$ %
8. Probe 5. Tag früh . . . . .	2620 $\gamma$ %
9. Probe 5. Tag abends . . . . .	1270 $\gamma$ %
10. Probe 6. Tag früh . . . . .	298 $\gamma$ %
11. Probe 6. Tag abends . . . . .	92 $\gamma$ %
12. Probe 8. Tag abends . . . . .	21 $\gamma$ %

*Greiner* und *Mosonyi* berichten nach Verabreichung von täglich 40 g Ovomaltine an 18 stillende Mütter durch 6 Wochen, daß in 2wöchentlichen Abständen Milchuntersuchungen vorgenommen wurden, die in 42% der Fälle beträchtlichen Anstieg des Fettgehaltes aufwiesen. *Carrol*, *Icie*, *Nims*, *Donelson* und *Hunscher* stellten Untersuchungen an über die Diät Stillender unter Berücksichtigung der in die Milch übergehenden Nahrungsstoffe mit dem Ergebnisse, daß 30—50% der zugeführten Calorien zu 12—21% als Eiweiß, 24—47% als Kohlehydrate, 43—74% als Fett, 15—41% des Kalkes und 6—11% des Phosphors mit der Milch ausgeschieden werden. Die Zusammensetzung der Milch erwies sich als ziemlich konstant, das Fett steht in umgekehrtem Verhältnisse zur Milchmenge und wird durch die Höhe der Fettzufuhr beeinflusst. *Schwartz* und *Goedeckemeyer* nahmen die Beobachtung, daß Ziegen nach Vorbehandlung mit Leberpräparaten eine Milch ausscheiden, die keine Anämie erzeuge, zum Anlaß, Stillenden Hepatrat zu verabreichen und diese Milch an Ratten zu verfüttern. Ein Einfluß auf das Wachstum anämischer gemachter Ratten war nicht nachweisbar, doch stieg der Gehalt an Erythrocyten und das Hämoglobin. Dies tritt nach unbehandelter Frauenmilch zwar auch ein, aber eine sog. „Lebermilch“ bewirke einen starken Anstieg der Reticulocytenmenge. *Kayser* fand, daß Frauenmilch im gefilterten Ultraviolettlicht der Analysenquarzlampe (Woodlicht) gelb statt blau fluoresciere, wenn die Mütter mit der Nahrung rohe oder zubereitete Tierleber erhalten; ebenso wirken Niere, Leberwurst und hochfiebernde Infekte. *Daggs* beobachtete nach oraler Zufuhr von 3mal täglich 5 g Cystin, Glycin und Glutaminsäure eine deutliche Steigerung der Milchmenge, in einem Falle war der Fettgehalt erhöht. Hinsichtlich des Überganges von Äthylalkohol in die Muttermilch berichtet *Fiorentini* folgendes: In Italien, wo der Weingenuß auch bei Stillenden landesüblich sein dürfte, wurden bei Säuglingen wiederholt Vergiftungserscheinungen nach Weingenuß der Mutter beobachtet. Nach den Untersuchungen des Verf. finden sich in Frauenmilch normalerweise Spuren von Äthylalkohol 0,02—0,2 pro mille. Nach

Trinken von 300 ccm Wein oder 175 ccm Marsala entsprechend 30 ccm Alkohol, konnten in der Frauenmilch 0,16—0,66 pro mille Alkohol ermittelt werden. Der Übertritt erfolgt bereits 15—30 Minuten nach Aufnahme, dauert bis zu 3 Stunden, selten bis zu 5 Stunden p. c. Wurde Marsala auf einmal der nüchternen Mutter gereicht, so ließ sich dann in ihrer Milch eine größere Menge Alkohol durch längere Zeit hindurch nachweisen, ferner ergab die Blutalkoholbestimmung beim Säugling 0,13—0,14% Alkohol eine Stunde nach Aufnahme, ohne daß Störungen beobachtet wurden. *Schumacher* fand hinsichtlich der Coffeinausscheidung in Frauenmilch, daß diese nicht gleichmäßig bei allen Müttern erfolge, ebenso auch unterschiedlich zu verschiedenen Zeiten. 0,58—3,26% des mit dem Kaffeegetränk aufgenommenen Coffein werden in der Milch ausgeschieden. *Schilf* und *Wohinz* stellten einschlägige Versuche derart an, daß Wöchnerinnen 15 g gemahlene Kaffee mit einem Gehalt von 99 mg Coffein erhielten, 6 Stunden nach Aufnahme wurde die Milch abgepumpt. Der Nachweis des Coffeins erfolgte nach der Methode von *Nottbohm* und *Lendrich*, der biologische Nachweis des isolierten Coffeins erfolgte am *Musc. sartorius* des Frosches und ermöglichte 1% der Coffeinmenge nachzuweisen. *de Candia* prüfte den Übergang von Chininum sulfuric. in die Milch und fand, daß dieses bereits nach großen Gaben (1,5—2 g) sowie auch kleineren Gaben (0,25 g) in die Milch nachweisbar ist. Die Ausscheidung verläuft derart, daß sie nach einer Stunde beginnt, den Höhepunkt nach 4 Stunden erreicht und nach 12 Stunden beendet ist. Erfolgt die Aufnahme des Chininsalzes auf leeren Magen, so ist der Übertritt in die Milch stärker. Trotz des leicht bitteren Geschmackes der Milch wurde diese von den Säuglingen ohne Widerstreben getrunken, auch wurde ein schädlicher Einfluß nicht beobachtet. In einer Reihe von Arbeiten haben *Tyson*, *Schrader* und *Perlmann* Untersuchungsergebnisse über den Übergang verschiedener Drogen in die Frauenmilch mitgeteilt. Durch chemische Analyse ließen sich Kalomel, Senna, Rhabarber und Phenolphthalein in der Milch nicht nachweisen; Aloe war nachweisbar, doch fehlte eine abführende Wirkung auf das Kind. Cascara war chemisch und klinisch nachweisbar; Rhabarber ohne klinisches Zeichen. 10 Stillende erhielten täglich 5,3 g Bromide verabreicht, in 9 Fällen gelang der Bromnachweis in der Frauenmilch, ebenso war bei Müttern und Kindern die Bromwirkung deutlich. Phenyläthylbarbitursäure und ihr Natriumsalz wurden in sedativen und hypnotischen Dosen verabreicht, und zwar 120 mg in dosi refracta und in 4stündigem Abstände 90 mg auf einmal. Es zeigte sich, daß nach der einmalig größeren Gabe der Hundertsatz des Nachweises von Barbituraten größer war als bei der dosis refracta. *Haanappel* untersuchte Frauenmilch nach Verabreichung verschiedener Arzneimittel mit folgenden Ergebnissen: In der Klammer finden sich die verabreichten Mengen, daneben die in der Milch nachgewiesenen Mengen (Natrium jodat. 1 g): 405  $\gamma$ ; (Natrium bromat. 1,3 g): 170  $\gamma$ ; (Natrium bromat. 6,5 g in 2 Tagen): 0,8 mg; Acid. arsenicos. 10 mg): 3  $\gamma$ ; (Acid. arsenicos. 35 mg): 5  $\gamma$ ; (Chinin. 250 mg): 11  $\gamma$ ; (Natrium salicylic. 0,5 g): 0,4 mg; (Natrium salicylic. 1 g): 0,75 mg; (Acid. acetylsalicylic. 0,5 g): 0,2 mg. Über einen beobachteten Fall von Bromvergiftung durch Milch teilt *van der Bogert* mit, daß eine Stillende dauernd größere Mengen Brom nahm; es ließ sich in der Milch Brom nachweisen und das 6 Monate alte Kind bekam eine Bromdermatose. *Bentivoglio* berichtete über die

Ausscheidung von Wismut, daß bei 14 luetischen Ammen nach tiefer i. m.-Injektion von Wismutverbindungen in der Milch Wismut zeitlich und mengenmäßig von der Ausscheidung im Harn nachweisbar war. Metallisches Wismut in kolloidaler Verteilung und Salze, die leicht Wismut abspalten, gehen leichter in die Milch über als z. B. Tartrate. Die unregelmäßige Ausscheidung in der Milch hat geringe therapeutische Folgerung für das Kind. *Frensdorf* teilt die klinische Beobachtung mit, daß Luminal, der Mutter verabreicht, auf den Säugling mit der Milch übergehe und die Möglichkeit einer Schädigung für das Kind bestehe. *Shermann* berichtet über die Ausscheidung von Sulfanilamid und Acetylsulfonilamid, daß 4 g davon verteilt auf 3 Gaben zu je 0,12 g Sulfanilamid und 0,16 g Acetylsulfanilamid, berechnet auf die Tagesmenge für den Säugling, ohne toxische Wirkung waren. Im Harn ließ sich innerhalb 24 Stunden mehr als die Hälfte der angegebenen Dosen nachweisen. *Hac, Adair* und *Close* befaßten sich mit den gleichen Arzneien und fanden, wenn 25 lactierenden Frauen 3 Tage lang Prontosil in therapeutischen Dosen verabreicht wurde, daß der Prontosilanteil in der Milch höher war als im Blute. Bei Acetylsulfanilamid war der Anteil im Blut, Milch und Harn am 1. Tag relativ niedrig, stieg am 2. und 3. Tag schnell an und nahm auch nach Aussetzen des Prontosil am 4. und 5. Tage zu; noch 48 Stunden nach Absetzen des Prontosil war es in der Milch in meßbaren Mengen nachweisbar. Die Gesamtmenge an Prontosil in Frauenmilch überstieg nicht 1,6% der gesamten peroralen Zufuhr, so daß eine Schädigung der Säuglinge nicht zu befürchten ist. *Manfrini* fand bei täglicher Darreichung von 3 g Sulfapyridin in der Milch höchstens 3 mg je 100 ccm und 51 Stunden nach Verabreichung war es verschwunden. Es trinkt nach seiner Berechnung der Säugling höchstens 30 mg Sulfapyridin in 1 Liter Milch, die ohne schädigende Wirkung ist. Über die Nicotinwirkung berichtet *Emanuel*, daß eine ungünstige Beeinflussung der Lactation durch das Rauchen nicht festgestellt sei. Nach den Beobachtungen treten bei Nicotinmißbrauch (über 15 Zigaretten je Tag) solche Nicotinmengen in die Milch über, daß eine Schädigung des Säuglings zu erwarten sei. *Thompson* versuchte den chemischen Nachweis des Nicotins in Milch, der zeigte, daß Beeinflussung von Milch durch mäßiges Rauchen abzulehnen sei; es ergäbe sich für Mutter und Kind kein Nachteil. *Nagy* bestimmte den Nicotingehalt in Milch nephelometrisch mittels Silicowolframsäure mit einer Genauigkeit von  $\pm 2 \gamma$ . Bei einem Verbrauch von 20 Zigaretten täglich war kein Nicotin nachweisbar; bei 50—60 Zigaretten waren 13—15  $\gamma$  im Liter nachweisbar. *Hqetscher* teilt gegenteiligen Befund mit, indem er bei zigarettenrauchenden Frauen und bei Tieren nach Nicotininjektionen in der Milch Nicotin nicht nachweisen konnte.

### Vitamine in der Frauenmilch.

Eine lesenswerte, zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes hat *Neuweiler* [1] zum Verfasser, der auch sonst auf diesem Gebiete ersprißliche Arbeiten veröffentlicht hat. Der üblichen Einteilung folgend werden zuerst die fettlöslichen, dann die wasserlöslichen Vitamine bzw. Vitamingruppen abgehandelt. So haben *Schlutz, Kennedy* und *Palmer* mitgeteilt, daß Frauenmilch sowohl fettlösliches Vitamin A als auch das wasserlösliche Vitamin B enthalte. Der

Gehalt an diesen beiden Vitaminen ist durch Ernährung der Mutter beeinflussbar, doch ist die Menge an Vitamin A ausreichend, während Vitamin B zu wenig vorhanden ist. Die Beobachtung, daß Ratten bei Kuhmilchernährung besser gedeihen und rascher zunehmen als bei Frauenmilchernährung, wird damit begründet, daß die Ratten Kuhmilch besser nehmen, zum Teil aber auf den höheren Vitamin B-Gehalt der Kuhmilch zurückgeführt. *Macy, Outhouse, Long* und *Hoobler* verfütterten Mischmilch von 10—16 Ammen an wachsende Ratten, die entsprechend Grundfutter bekamen, das alle Nährstoffe mit Ausnahme der zu prüfenden Vitamine enthielt. Es wurde ermittelt, daß Vitamin A als einzige Quelle hierfür in Mengen von 1—1,5 ccm täglich ungenügend ist. Hat das Tier vorher Vitamin A gespeichert, so erreichen die Tiere bei Zulage von 2 ccm Milch normale Körpergröße. Milch als alleinige Quelle für Vitamin B in Mengen von weniger als 12 ccm täglich bewirkte Zurückbleiben des Wachstumestumes, erst bei 20 ccm täglich war das Wachstum normal und 25—30 ccm täglich bewirkten vermehrtes Wachstum. *Menken* fand in 10 ccm Frauenmilch 3,7—5,1  $\gamma$  Carotin. *Neuweiler* [2] fand den Gehalt an Vitamin A im Winter niedriger als im Sommer, Colostral- und Frühmilch waren reicher daran als spätere Milch; durch Verabreichung entsprechender Nahrung ist der Vitamin A-Gehalt der Frauenmilch steigerungsfähig. Vitamin A und Carotin zeigen gewöhnlich Parallelismus, doch schwankt der Carotingehalt von 0,005—0,4 mg%. Zu den gleichen Ergebnissen kamen *Madon* und *Giudetti*, daß Colostrum reicher an Carotin ist als die Milch, und sich der Gehalt in Milch durch orale Verabreichung rasch und deutlich beeinflussen lasse. *Meulemanns* und *Haas* berichten über den Gehalt der Frauenmilch auf Batavia an Vitamin A und Carotin, daß 100 Proben von Eingeborenen, Chinesinnen und Europäerinnen höheren Gehalt an Vitamin A und Carotin aufwiesen als in reifer Milch. Rassenmäßig zeigten die Milchproben der Europäerinnen höheren Gehalt an Vitamin A und Carotin als die der Chinesinnen und Eingeborenen, weshalb auch die Brustkinder der letzteren an Vitaminmangel leiden. Im Colostrum fanden sich 600 I.E. Vitamin A, in reifer Milch 400 I.E., das Verhältnis von A-Vitamin zu Carotin verhält sich wie 2—3 : 1. *Nylund* untersuchte Frauenmilch in Helsinki und bestätigt, daß Colostrum höhere Werte an Vitamin A besitzt als reife Milch. Die geringsten Carotinwerte und A-Vitaminwerte fanden sich im Juli; Höchstwerte für Carotin ergaben sich im Januar und September, für Vitamin A von März bis September. Der Carotingehalt zeigte stärkere Schwankungen als der des Vitamin A, und die letzt ermolkenen Anteile der Milch waren am reichsten an Vitamin A. *Chevallier, Giraud* und *Dinard* [1] untersuchten die Milch von 18 Ammen nach der Methode von *Chevallier* auf Vitamin A und fanden individuell verschieden 6—47  $\gamma$  je 100 ccm. Das Alter der Frauen erscheint insofern Einfluß zu haben, als Frauen unter 20 Jahren 24  $\gamma$  in 100 ccm, Frauen über 30 Jahren 18  $\gamma$  in 100 ccm aufwiesen; es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettgehalt der Milch und an Vitamin A, die Zahl der mitgemachten Schwangerschaften ist ohne Bedeutung. Dieselben Autoren [2] untersuchten Blut und Milch nüchternen Frauen auf Vitamin A. Sie fanden im Blut 25  $\gamma$  in 100 ccm, in Frauenmilch 18  $\gamma$  in 100 ccm. Der Gehalt des Blutes an Vitamin A ist meist höher als in der Milch, dagegen zeigte das Colostrum in den ersten Tagen p. p. 87  $\gamma$  in 100 ccm, wobei es im Blute herabgesetzt war. *Friedrichsen* und *With Torben* [1] berichten über

ihre Untersuchungen, denen zufolge die untersuchte Kost für 5 Frauen 2350 bis 3975 I.E. Vitamin A und 1720 I.E. Carotin enthielt und die Milch dieser Frauen große individuelle Schwankungen  $\pm 25\%$  aufwies unabhängig vom Fettgehalte. Sie erachten eine tägliche Menge von 75 I.E. je Kilogramm Körpergewicht für Stillende als optimal; perorale Zufuhr von Vitamin A bewirkt nur dessen Anstieg im Blute, aber nicht in der Milch. Ferner ermittelten sie [2] in 100 ccm Frauenmilch 10—100  $\gamma$  Carotinoid und 50—300 I.E. Vitamin A. Tägliche und individuelle Schwankungen sind sehr groß bei ein und demselben Individuum, unabhängig vom Fettgehalt, so daß sich je Tag mehr als 25% Minderungen ergaben. Eine Unabhängigkeit vom Fettgehalte ist zu beobachten, auch Zugabe von Tomatenpüree zur täglichen Kost beeinflusste den Gehalt der Milch an Carotin und Vitamin A nicht. *Portes* und *Varangol* beobachteten tägliche beträchtliche Schwankungen an Carotin und Vitamin A und bei niedriger Konzentration im Blute wies die Brustdrüse normale Ausscheidung auf, weshalb die Ansicht geäußert wird, daß die Brustdrüse befähigt sei, Vitamin A zu speichern und der Milch zuzuführen.

Vitamin D: *Kennedy* und *Palmer* berichten, daß Frauenmilch experimentelle Rattenrachitis bei reichlichem Angebote (15—25% der Grundnahrung) zu heilen vermag; es soll weiter ermittelt werden, wie weit diese Wirkung vom Gehalt der mütterlichen Nahrung an Rachitisschutzstoff abhängig ist. Ebenso berichten *Hess* und *Weinstock* über ihre Versuche mit Albinoratten, die auf rachitogene Kost gesetzt, Zugaben von Frauen- und Kuhmilch erhielten. Während die Kuhmilch erhebliche antirachitische Wirkung aufwies, fehlte eine solche bei Frauenmilch vollständig. In anderer Weise befaßten sich *Gerstenberger*, *Hartmann* und *Smith* mit derselben Frage. Zugabe von täglich 1 Kaffeelöffel Lebertran zur gemischten Kost der Stillenden zeigte in 3 Fällen von klinisch, röntgenologisch und blutchemisch kontrollierten Fällen florider Rachitis keine Heilwirkung der Frauenmilch. Direkte Gabe einer Lebertranemulsion bewirkte in 3 Fällen rasche Heilung. Milch von Frauen, die mit einer Quecksilberdampflampe bestrahlt waren, erwies sich in zwei weiteren Fällen von sicherer, leichter antirachitischer Kraft. Weitaus wirksamer war direkte Bestrahlung der Kinder, weshalb Verff. meinen, daß in der Ätiologie und Pathogenese der Rachitis klimatische Faktoren eine weitaus wichtigere Rolle spielen als alimentäre Momente. Auf Grund eingehender Versuche an Ratten berichten *Outhouse*, *Macy* und *Brekke*, daß Kuhmilch bei 30 ccm täglich deutliche rachitisheilende Wirkung ausübe, Frauenmilch in gleicher Menge nicht. Im Gegensatz hierzu fanden *Macchi* und *Scalpati* durch Versuche an Albinoratten, daß in Frauenmilch ein gewisser Gehalt an antirachitischem Vitamin vorhanden sei, der schwankend von der Ernährung der Mutter und Eigenvitaminbedarf abhinge. *Borsarelli* fand, daß Frauenmilch imstande ist, rachitogene Kostformen bei Ratten aufzuheben, und auch heilende und prophylaktische Wirkung bei spontaner Rattenrachitis sei zur Beobachtung gekommen. Bestrahlte Frauenmilch fördere zwar die Kalkablagerung bei der Ratte, doch sei sie von toxischen Schädigungen auf den Rattenorganismus nicht frei. *Harras* und *Bunker* fanden die Frauenmilch der Kuhmilch an antirachitischer Wirksamkeit überlegen, doch beruhe dies nicht auf einen höheren Gehalt der Frauenmilch an Vitamin D. Nach Rattenversuchen hat Frauenmilch 3mal geringeren Gehalt an Vitamin D als Kuh-

milch, doch ist eine Steigerung des D-Vitamingehaltes auf das 5fache möglich, wenn der Stillenden vorher an D-Vitamin angereicherte Kuhmilch verabreicht wird.

Vitamin E: *C. Müller* fand, daß Milch von Frauen, die längere Zeit mit Weizenkeimöl vorbehandelt waren, sterilitätheilend wirkte; das E-Vitamin der Frauenmilch entstammt somit der Nahrung, von deren Gehalt daran auch der Gehalt in der Milch abhängig ist, und die Brustdrüse fungiere als reines Ausscheidungsorgan. An 20 ausgewählten Fällen mit guter Ausbildung des Mammarenchymis fand *Kunz* durch Verabreichung von 2—6 Tabletten E-Vitamin täglich Vermehrung der Milchmenge in einigen Fällen um 140 ccm je Tag, in einigen Fällen bis 460 ccm. Vitamin E tritt im Blute als Antagonist der dort kreisenden oestrogenen Substanzen auf, so daß seine Wirkung sekundär durch Unwirksammachen des Fölliculins, das lactationshemmend wirkt, aufzufassen ist. Ferner berichten noch *Bennholdt-Thomsen* über den Einfluß von  $\alpha$ -Tokoopherol auf die Lactation, daß durch zusätzliche Verabreichung dieses zur Normalkost Milchmenge und Fettgehalt der sezernierten Milch nicht steigern ließen (monatelange Versuche an 4 Ammen). Ebenso untersuchten *Gaedtke* und *Bennholdt-Thomsen* das E-Vitaminpräparat *Skott* in täglicher Verabreichung von 10 Pillen mit 1,75 g Weizenkeimlingsöl an Ammen; es konnte auch in diesem Falle ein Einfluß auf Milchmenge, Fettgehalt der Milch, Gewicht- und Längenwachstum der Kinder nicht beobachtet werden.

Wasserlösliche Vitamine der Gruppe B. Den Untersuchungen von *Cosh*, *Schimmel*, *Macy* und *Hunscher* zufolge erwies sich der B-Vitamtiter der Milch von 3 stillenden Frauen umgekehrt proportional der täglich sezernierten Milchmenge. Eine Zulage von 10 g Hefe täglich ließ den B-Vitamtiter praktisch unverändert. Es wird angenommen, daß Hefezulage Ausnutzung und Resorption der Nahrung begünstigt. *Donnelson* und *Macy* gaben jungen Testratten zu vollwertiger B<sub>2</sub>-freier Grundnahrung, bei der sie Gewichtsstillstand zeigten, eine Zugabe von 3—5 g Frauenmilch. Darauf zeigten die Tiere zwar eine wöchentliche Gewichtszunahme von 3 g, in der Mehrzahl Insuffizienzerscheinungen. Zugabe von 20 g Frauenmilch täglich bewirkte bessere Gewichtszunahme, jedoch nie in gleicher Höhe wie die Kontrolltiere, die eine tägliche Zulage von 0,4 g Hefe erhalten hatten. *R. Müller* berichtet über die von anderer Seite gemachte Beobachtung, daß Frauenmilch blaue, Kuhmilch gelbe Lumineszenzerscheinungen aufweise, die bei Frauenmilch nach Lebergenuß ebenfalls gelb erscheinen, daß dies immer dann der Fall sei, wenn die zugeführte Nahrung 0,75 mg Lactoflavin enthalte. *György* ermittelte im Rattenversuch den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin B<sub>6</sub>, wobei sich täglich 5 ccm als Rattendosis ergaben. Der Lactoflavinegehalt der Kuhmilch sei 3mal höher als in Frauenmilch. *Doxiades* fand gelbe Luminescenz der Frauenmilch nach Verabreichung von  $\frac{3}{4}$  Liter Buttermilch oder 300 g zubereiteter Tierleber bereits kurze Zeit nach Aufnahme. Die mit Buttermilch ernährten Ammen zeigen in der Milch einen Lactoflavinegehalt von 0,6—0,7 mg im Liter (*Griebel*). Ferner wurde durch Ernährung mit lactoflavinhaltiger Milch eine Zunahme der Thrombocyten beobachtet. *Koschara* teilt mit, daß er bereits im Jahre 1933 gemeinsam mit *Ellinger* einen gelb fluoreszierenden Farbstoff in Frauenmilch nachgewiesen habe, der sich wie Lactoflavin verhält. Während Kuhmilch freies Lactoflavin enthalte, ist der Farbstoff in

Frauenmilch an Eiweiß gebunden und fluoresciert in dieser Bindung ebenso wenig wie das gelbe Atmungsferment. Erst Behandlung mit verdünnter Salzsäure löst den Farbstoff vom Eiweiß und läßt Fluorescenz aufscheinen; das Lyochrom der Frauenmilch liegt als fertiges, gelbes Atmungsferment vor. *Neuweiler* [3] fand auf Grund der Absorptionsmethode in Frauenmilch 16—52  $\gamma$  Lactoflavin je 100 ccm, in Kuhmilch 100—150  $\gamma$  je 100 ccm. Der Flavingehalt der Milch ist weitgehend abhängig vom Flavingehalt der Nahrung und bis auf geringe meßbare Spuren kommt Flavin in dialysabler Form vor. Derselbe Autor [4] ermittelte mittels der Thiochrommethode Aneurin, Vitamin B<sub>1</sub> in Frauenmilch zu 0—13  $\gamma$  je 100 ccm, in Kuhmilch zu 24—57  $\gamma$  je 100 ccm; der Gehalt der Frauenmilch an Aneurin läßt sich durch subcutane Injektion von Benerva oder orale Verabreichung von Cenovis steigern. Mittels chemischer Bestimmungsmethoden fanden *Widenbauer* und *Heckler* in Frauenmilch 2—36  $\gamma$  je 100 ccm, Colostrum wies 16  $\gamma$  in 100 ccm auf, doch sind die Schwankungen individuell und unabhängig von der Milchmenge. Über das Verhalten von Frauenmilch nach Zufuhr von Thiaminchlorid berichten *Morgan* und *Hayne* die lactierenden Frauen zur täglichen Kost 5—14,2 mg Thiaminchlorid zugemischt und die Milch im Rattenversuch geprüft haben. Der Gehalt an Aneurin, Vitamin B<sub>1</sub> in der Frauenmilch entspricht der aufgenommenen Nahrung und kann über ein bestimmtes Maß hinaus nicht gesteigert werden, ebenso ist der Gehalt nur höchstens auf 25—32  $\gamma$  je 100 ccm zu bringen. *Haruka* fand, daß Injektion von Aneurin bei Müttern mit negativer Arakawa-Reaktion in der Milch den Chlorgehalt der Milch vermindere infolge vermehrter Ausscheidung im Harn. Bei Müttern mit negativer Arakawa-Reaktion in der Milch erfolge Retention von Chlor im Harn. *Neuweiler* [5] fand mit der Methode von *Ritsert*, daß Aneurin in Frauen- und Kuhmilch in freier und phosphorylierter Form enthalten sei. Die Menge an Gesamtaneurin beträgt 4,5—19,0  $\gamma$  in 100 ccm, an freiem Aneurin 2,4—9,6  $\gamma$  in 100 ccm und es beträgt der freie Anteil etwa 50—80% des Gesamtaneuringehaltes; in Kuhmilch fanden sich Gesamtaneurin: 16,8—50  $\gamma$  in 100 ccm, freies Aneurin; 8,2—42  $\gamma$  in 100 ccm. *Randoin* und *Raffy* geben auf Grund ihrer Untersuchungen den Gehalt der Frauenmilch an Vitamin B<sub>2</sub> im Jahre 1940 mit 311  $\gamma$  je 1/L im Jahre 1942 mit 218  $\gamma$  je 1/L an. Äußerste Werte waren im Jahre 1940 260—360  $\gamma$  je 1/L, im Jahre 1942 153—289  $\gamma$  je 1/L. Der gefundene Rückgang findet seine Erklärung in Minderung der Ernährung und ist durch Untersuchungen bestätigt worden. Statt des sonstigen Gehaltes der täglichen Nahrung an Vitamin B<sub>2</sub> von 1800—2000  $\gamma$  wurden in der zugemittelten Nahrung lediglich 988—1320  $\gamma$  gefunden.

**Nicotinsäure und -amid.** *del Regno, de Rienzo* und *Vescia* geben auf Grund durchgeführter Untersuchungen folgende Werte für Nicotinsäure an: in Frauenmilchcolostrum 0,19 mg in 100 ccm, Milch in der 2. Woche p. p. 0,12 mg in 100 ccm und später 0,10 mg in 100 ccm. *Lwoff, Digonnet* und *Desi* verabreichten Nicotinamid entweder 600 mg innerhalb 48 Stunden oder 1,0 g in 1maliger Gabe. Mittels Proteustest ermittelten sie, daß nach der 1maligen Gabe der Gehalt in der Frauenmilch von 0,7 mg auf 0,2 mg Nicotinamid in 100 ccm anstieg; 48 Stunden nach der letzten Gabe waren noch 0,24 mg in 100 ccm nachweisbar. *Lwoff, Morel* und *Digonnet*, daß mit der Proteustestmethode in Frauenmilch vom 3. bis 8. Tag p. p. 0,061—0,079 mg Nicotinamid, im Mittel 0,07 mg

je 100 ccm nachweisbar waren; vom 95. bis 420. Tag p. p. fanden sie 0,105 bis 0,170 mg, im Mittel 0,126 mg in 100 ccm. Eine Gravide erhielt bis zu einem Monate a. p. 600 mg innerhalb 24 Tagen in Form von Nicobion; die am 3. Tage p. p. untersuchte Milchprobe enthielt 0,078 mg Nicotinamid in 100 ccm. Es wird angenommen, daß sich der Gehalt der Milch an Nicotinamid in den Monaten p. p. erhöht. *Lwoff* und *Morel* [1] untersuchten mit gleicher Methode Colostrum in mehr als 50 Proben und fanden hierfür: 0,16 mg Nicotinsäureamid in 100 ccm, 2. bis 9. Tag p. p. 0,05—0,09 mg in 100 ccm, 9. bis 16. Tag p. p. 0,15—0,34 mg in 100 ccm, 51. bis 425. Tag p. p. 0,08—0,25 mg in 100 ccm, Mittelwert ist 0,15 mg in 100 ccm. Sie geben der Ansicht Ausdruck, daß Mangel an Nicotinsäureamid in den ersten Tagen p. p. auf Mangel bei der Mutter beruhen könne oder daß vorübergehend verminderte Durchlässigkeit des Drüsenparenchyms vorliegen könne. Dieselben Autoren [2] führten Stillenden 1 g Nicotinsäureamid in Tabletten zu 0,005 g zu und beobachteten einen Anstieg in der Frauenmilch um 100—200%, woraus sie schließen, daß die Phase der Frauenmilch, die arm an Nicotinsäureamid ist, zwar nicht völlig, aber doch beträchtlich gekürzt werden könne.

**Vitamin C.** *Frank* [1] prüfte Frauenmilch im Meerschweinchenversuch, Skorbut konnte nicht verhindert werden, die Tiere gingen in derselben Zeit zugrunde, als ob sie kein Vitamin C erhalten hätten. *F. Meyer* und *Nassau* führen das Nichtgedeihen und Sterben der Meerschweinchen bei Ernährung mit Frauenmilch + Hafer in der Hauptsache auf Eiweißmangel zurück, der sich durch rechtzeitige Zufuhr von Eiweiß beseitigen lasse. Bei Ernährung mit Kuhmilch geht die Entwicklung der Tiere ungestört vonstatten. *Frank* [2] hält gegenüber den vorstehenden Ausführungen daran fest, daß Frauenmilch im Meerschweinchenversuch skorbutogen wirkt. *Reyher* gelang es, im Meerschweinchenversuch niemals Frauenmilch mit wirklichen Skorbut hervorzurufen. Die Tiere erlagen einer Inanition; die Skorbutdiagnose ist stets durch röntgenologische und histologische Untersuchung der Knochen zu überprüfen. *Frank* [3] prüfte ferner Einzelmilch von 7 Ammen im Meerschweinchenversuch, wobei regelmäßig Skorbut auftrat, die damit ernährten Säuglinge jedoch gesund blieben. Ein bereits an Skorbut erkranktes Kind mit der Sammelmilch dieser 7 Frauen ernährt, genas. Auf Grund dieser Ergebnisse wird der Meerschweinchenversuch zur Prüfung der Frauenmilch auf Gehalt an C-Vitamin abgelehnt. Über Meerschweinchenskorbut bei Frauenmilch berichtet *Frank* [4], daß die Tiere, bei Ernährung von Hafer + Frauenmilch an Skorbut erkrankten und sterben. Eine Zulage von 1 g Plasmon je Tier und Tag in der Periode des präterminalen oder terminalen Gewichtssturzes verhindert den Tod der Versuchstiere an Skorbut nicht. Vom Anfang des Versuchsbeginnes gegebene Plasmonzulage scheint zwar schweren Skorbut zu verhüten, trotzdem sterben die Tiere in der 4. Woche unter großen Gewichtsstürzen. *Harris* und *Ray* fanden in Frauenmilch 0,06 mg C-Vitamin in 1 ccm, in Kuhmilch 0,02 mg C-Vitamin in 1 ccm. *Neuweiler* [6] bestimmte nach der Methode von *Tillmanns* den Gehalt der Frauenmilch an C-Vitamin mit 4—7 mg Ascorbinsäure in 100 ccm; erhält den Gehalt an C-Vitamin abhängig von der Nahrung, er verschwindet schnell beim Aufbewahren an der Luft durch teilweise reversible Oxydation. *Sapegno* und *Madon* benützten die Titration nach *Tillmanns* mit p-Dichlorphenol-indophenol zur Ermittlung des

Gehaltes der Frauenmilch an C-Vitamin; geringste Mengen davon finden sich ante und post partum, steigt jedoch in den ersten Tagen des Stillens an, um sich mit individuellen Schwankungen gleich hoch zu halten. Perorale Zufuhr von C-Vitamin bei Stillenden bedingt Anstieg in der Milch. *Kasahara* und *Kawashima* benützten ebenfalls die *Tillmanns*-Methode zur Bestimmung von C-Vitamin und fanden im Colostrum einen 2—4mal höheren Wert als später. Einzelbefunde sind folgende: 2. Tag p. p. 4,0 mg%; 3. Tag p. p. 7,00 mg%; 4. Tag p. p. 7,44 mg%; 5. Tag p. p. 7,10 mg%; 6. Tag p. p. 6,90 mg%; 7. Tag p. p. 7,40 mg%; 8. Tag p. p. 8,0 mg%; 9. Tag p. p. 7,90 mg%. Am 3. Tage p. p. ist der C-Vitamingehalt plötzlich erhöht, was etwa 3 Wochen lang anhält, dann zeigt die Milch wieder allmählich konstanten Wert; wahrscheinlich erfolgt eine Mobilisierung der C-Vitamindepots im Körper. Nach den Untersuchungen von *Heinz* enthält Frauenmilch im Durchschnitt 1,7 mg% weniger C-Vitamin als im Winter. *Stoerr* fand mit der colorimetrischen Methode von *Beszanoff* durchschnittlich 30 mg C-Vitamin in 1 Liter. *Iva* und *King* fanden 0,012—0,108 mg C-Vitamin in 1 ccm und beobachteten durch Zugabe von Orangen- oder Zitronensaft zur täglichen Kost leichte Steigerung des C-Vitamins in der Milch. Ferner prüften *Kasahara* und *Kawashima* [2] den Gehalt an C-Vitamin während verschiedener Monate mit folgenden Ergebnissen: Januar und Februar zeigen die niedrigsten, April bis Juni die höchsten Werte für C-Vitamin. Der Gehalt an C-Vitamin schwankt individuell in derselben Frauenmilch um einen ziemlich konstanten Wert, der vom Alter der Mutter und Säugling unabhängig ist. Frauenmilch der Japanerin enthält durchschnittlich 4,5 mg% C-Vitamin. Rassenmäßig prüfte den C-Vitamingehalt *Ch. Rama Kanta*, Bengali-, Hindu-, Anglo-Indian- und Marmarimütter unterschieden sich nicht im C-Vitamingehalt ihrer Milch, Bengali-Mohammedanerinnen zeigten geringeren Gehalt an C-Vitamin, doch dürfte dies nicht rassenmäßig bedingt sein, sondern durch niedrigeren wirtschaftlichen und Ernährungszustand. *Corvens* fand den Gehalt der Frauenmilch im Sommer höher als im Winter; kranke Wöchnerinnen zeigten auch im Sommer geringen Gehalt an C-Vitamin. Mit den jahreszeitlichen Schwankungen des C-Vitamingehaltes der Frauenmilch befaßte sich *Baumann* und macht für Schweizer Verhältnisse folgende Angaben: Juni bis Oktober: 4 bis 7,5 mg%; November-Dezember evtl. Januar 2,5—3,0 mg%; evtl. schon Januar bis Mai 3,5—4,0—5,0 mg%; Jahresdurchschnitt 3,3—4,8 mg%. Der C-Vitamingehalt der Frauenmilch ist durch die Nahrung gedeckt, der C-Vitaminbedarf des Säuglings 8—15 mg ist bei Brustmilch optimal gedeckt. *Widenbauer* und *Kühner* fanden lediglich 0,4—2,2 mg% C-Vitamin, also einen Mangel. Durch erhöhte Zufuhr von Ascorbinsäure stieg die Menge auf 3,8 mg—7,8 mg%, doch erst nach Absättigung des C-Vitaminbedarfes für den Organismus. *Widenbauer* fand in Frauenmilch durchschnittlich 3—7 mg% Vitamin C, als Tagesmenge 50 mg, mit Eigenbedarf zusammen 75 mg. Am Ende des Winters ist der Bedarf größer als im Sommer. *Braestrup* und *Lieck* fanden durch Verfüttern von Frauenmilch an Meerschweinchen im Mai—Juni, daß der C-Vitamingehalt unter 6 mg% liegt. Durch Titration mit p-Dichlorphenol-indophenol wurden 6,08 mg% Ascorbinsäure ermittelt. Die Amme erhielt 3 Apfelsinen täglich. *Baumann* [2] stellte Untersuchungen über den C-Vitaminstoffwechsel bei lactierenden Frauen mit folgenden Ergebnissen an: Auf intravenöse Belastung mit 100 mg morgens

nüchtern werden innerhalb 24 Stunden bei Stillenden, gute C-Vitaminsättigung des Organismus vorausgesetzt, 50% und mehr in der Milch und im Harn zusammen ausgeschieden; bei schlechter Sättigung des Organismus werden unter 50% der zusätzlichen Zufuhr ausgeschieden. Ein lactierender Organismus verhält sich somit auf intravenöse Belastung hin wie ein nichtstillender Organismus. Liegt der C-Vitamingehalt der Milch über 3,5—4,0 mg%, so zeigt dies einen gesättigten Organismus an, eine Unterbietung dieser Werte zeigt eine mehr oder minder starke Verarmung des Organismus an C-Vitamin an. Je höher der C-Vitamingehalt des Blutes, um so höher ist der der Milch, und umgekehrt. Bei abnehmender Lactation, d. h. Sinken der täglichen Milchmengen, erhöht sich der Hundertsatzteil des C-Vitamingehaltes der Milch um so stärker, je gesättigter der Organismus an C-Vitamin ist. Damit zeigt die C-Vitaminsättigung der Brustdrüse ein umgekehrtes Verhalten wie die Ausscheidung der Lactose. Bei zunehmender Lactation, steigenden Tagesmilchmengen und C-Vitamingesättigtem Organismus sinkt der prozentuale Gehalt an C-Vitamin nicht ab, somit steigt die Tagesmenge an C-Vitamin an. Für den mit C-Vitamin gesättigten Organismus ergibt sich somit eine deutliche Abhängigkeit der täglichen C-Vitaminausscheidung von der Größe der Milchmenge. Wenn bei zunehmender Lactation der prozentuale Gehalt an C-Vitamin wesentlich absinkt, so daß die Tagesmenge an C-Vitamin gleich bleibt, so ist dies der Ausdruck einer relativen C-Vitaminverarmung des Organismus. Der niedrige C-Vitamingehalt des Colostrums ist bedingt durch eine Unreife der Brustdrüse für die Sekretion dieses Vitamins und steht damit in keinem direkten Verhältnisse zum Sättigungsgrad des mütterlichen Organismus an diesem Vitamin. Bei maximaler Sättigung der Gewebe und des Blutes an C-Vitamin steigt die Konzentration an diesem Vitamin in der Milch nicht über 7—8 mg% an; demnach existiert für die Brustdrüse eine obere Grenze der Konzentration. Je höher die Sättigung des Organismus an C-Vitamin ist, um so größer sind Ausscheidung und Konzentration dieses Vitamins im Harn. Es konnte gezeigt werden, daß der lactierende Organismus befähigt ist, C-Vitamin auf längere Zeit zu speichern und die Ausscheidung davon in Milch und Harn bei gleicher Zufuhr vom Sättigungsgrade bzw. den C-Vitaminreserven der Gewebe abhängig ist, die wiederum die Höhe des Blutspiegels bestimmen. Bei einer täglichen Zufuhr von 50mg C-Vitamin in den ersten 3 Stillmonaten bleibt der Bestand eines C-Vitamingesättigten Organismus an diesem Vitamin nicht nur gewahrt, sondern es kann ein mehr oder weniger gesättigter Organismus seine Gewebe noch langsam anreichern. *Sinkko* untersuchte mit der *Tillmanns*-Methode den C-Vitamingehalt der Frauenmilch bei möglichstem Abschluß von Licht und Luft und fand für die einzelnen Monate beträchtliche Schwankungen; niederste Werte im Februar 1,76 mg%. Höchstwerte im August, September (Gemüse in Finnland) 4,34—4,63 mg%. Der Vitamingehalt der Frauenmilch ist wahrscheinlich ein Faktor, der an der Mortinatalität und Säuglingssterblichkeit mitwirkt. *Ingalls, Draper* und *Teel* fanden mit der Titrationsmethode in Frauenmilch rund 4—5 mg% Ascorbinsäure in Abhängigkeit von der Art der Ernährung. Orale und parenterale Zufuhr von Ascorbinsäure bewirkt Steigerung in der Milch, doch sind im Plasmaspiegel des Blutes dauernd 0,3 mg% vorhanden. *Utheim-Toverud-Kirsten* benützte ebenfalls die Titration der Ascorbinsäure und fand in Frauenmilch 2,9—9 mg%. Für Stillende werden

täglich 100 mg C-Vitamin gefordert, da dann erst die Brustmilch 5—6 mg% Ascorbinsäure aufweist. Dadurch bekommt der Säugling erst die für ihn erforderlichen täglichen Mengen von 25—30 mg Ascorbinsäure. Werden der Mutter täglich 75 mg Ascorbinsäure verabreicht, dann hat die Milch durchschnittlich 3,9 mg% Ascorbinsäure; Zufuhr von Orangensaft an Brustkinder löst zuweilen Ekzem aus, weshalb der Umweg über die Muttermilch empfohlen wird. *Winkler* und *Heins* befaßten sich gleichfalls mit den jahreszeitlichen Schwankungen der Frauenmilch an C-Vitamingehalt und kamen zu folgenden Ergebnissen: Colostrum enthält weniger C-Vitamin als reife Milch; im Sommer lagen die Werte zwischen 2,8—4,0 mg%, Mittel: 3,4 mg%; im Winter zwischen 2,2 bis 3,0 mg%, im Mittel 2,5 mg%. Milch am 4. Tage p. p. untersucht ergab im Sommer: 4,6—6,6 mg%, Mittel: 5,7 mg%, im Winter: 2,9—5,2 mg%, Mittel: 4,1 mg%. Perorale Zufuhr von C-Vitamin an Stillende bewirkte Steigerung auf 9—10 mg%. Im allgemeinen ist der Gehalt der Frauenmilch an C-Vitamin von Ernährung und regionären Lebensgewohnheiten abhängig. *Gedda* und *Kjellberg* untersuchten 421 Proben Frauenmilch nach der von *Bessay* geänderten *Tillmanns*-Methode und fanden durchschnittlich 3,9 mg% mit einer Schwankung von  $\pm 0,07$  mg; die Sommerwerte lagen mit 4,2 mg% mit einer Schwankung von  $\pm 0,03$  mg um rund 0,6 mg% höher als die durchschnittlichen Frühjahrs- werte von 3,6 mg%. Den Einfluß des Kochens auf den C-Vitamingehalt prüfte *Albrecht* mit dem Ergebnis, daß C-Vitamin nach dem Kochen nicht zunimmt und alles darauf hinweise, daß in der Frauenmilch ein erheblicher Teil des C-Vitamins in reversibel oxydierbarer Form vorliegt. Mit dem gleichen Probleme befaßte sich *Cimmino*, der fand, daß Erhitzen der Frauenmilch bei verschiedenen Zeiten und Temperaturen eine Abnahme des C-Vitamingehaltes um 3—4% zur Folge habe. *Shinroku* und *Tomoi* untersuchten den C-Vitamingehalt von Frauenmilch und deren *Arakawa*-Reaktion mit folgendem Ergebnis: Der C-Vitamingehalt in Frauen- und Kuhmilch ist umgekehrt proportional zum Ausfall der *Arakawa*-Reaktion; noch stärkere Unterschiede als die reduzierte Form von C-Vitamin zeigte der Gesamtgehalt daran. *Arakawa*-negative Milch enthält nur die reduzierte Form der Ascorbinsäure und je stärker positiv diese Reaktion wird, desto mehr ist oxydierte Form der Ascorbinsäure vorhanden. *Rietschel* hält den C-Vitamingehalt niedriger, als *Neuweiler* angibt, besonders wenn die Milchmenge gering sei. Hierzu gibt *Neuweiler* [7] an, daß der Gehalt an C-Vitamin in Frauenmilch höher sei als in Kuhmilch (3—6%), doch kann der Säugling mit weniger C-Vitamin auskommen. *Procopio* gibt für Frauenmilch den Gehalt an C-Vitamin mit 33—90 mg im Liter, Mittel 49 mg im Liter an und erwähnt die bedeutenden täglichen und individuellen Schwankungen. *Chemi* benützte die *Tillmanns*-Methode mit p-Dichlorphenol-indophenol und die Methylenblau- methode nach *Martini-Bonsignore* zur Bestimmung des C-Vitamingehaltes und findet folgende Werte:

	Erste Stilltage	Ende des 1. Monats	2. Monat	3. Monat	4.—6. Monat	7.—9. Monat
<i>Tillmanns</i> . . . . .	38,38 mg	45,0 mg	42,0 mg	31,6 mg	28,8 mg	24,0 mg
<i>Martini-Bonsignore</i> . . . . .	7,8 mg	9,0 mg	11,88 mg	6,5 mg	5,6 mg	6,5 mg

*Neuweiler* [8] untersuchte die Frauenmilch auf Vorkommen von Citrin (Vitamin P) und berichtet, daß Citrin als Eriodithyol in Frauenmilch nicht nach-

weisbar ist. Auch intravenöse Zufuhr von 50 mg Citrin ließ die Milch frei davon, doch gelang der Nachweis im Harn. Die nachstehende Tab. 3 von *Abderhalden* [2] gibt eine Übersicht über den Vitamingehalt von Frauen- und Kuhmilch.

Tabelle 3.

	Vitamingehalt in 100 ccm	
	Frauenmilch	Kuhmilch
Axerophthol . . . . .	0,2 mg	0,060 mg
$\beta$ -Carotin . . . . .	0,038 mg	0,033 mg
Calciferol . . . . .	—	0,21 $\gamma$
Aneurin . . . . .	0,005—0,025 mg	0,045 mg
Lactoflavin . . . . .	0,015—0,050 mg	0,170 mg
Ascorbinsäure . . . . .	4,5 mg	1,65 mg
Nicotinsäureamid . . . . .	0,13 mg	0,3 mg

**Die Fermente der Frauenmilch.** Über ihre Bedeutung und den Zweck ihres Vorkommens sind unsere Kenntnisse bis zum heutigen Tage gleich Null. Da die Möglichkeit gegeben ist, durch Ernährungsformen, die frei von Frauenmilch sind, Säuglinge in ungestörtem Gedeihen und Wohlbefinden zu erhalten, so könnte die Meinung aufkommen, daß die Fermente für den Säugling unwichtig sind, was noch durch die Beobachtung gestützt wird, daß erhitzte Frauenmilch, deren Fermente durch diese Maßnahme inaktiviert wurden, ohne weitere Störungen zur Säuglingsernährung brauchbar ist. Es würde dies in weiterer Folge zu dem Gedanken führen, daß im vorliegenden Falle die Natur völlig zwecklos Fermente in Frauenmilch und, soweit vergleichende quantitative Bestimmungen vorliegen, auch in anderer Menge als in Tiermilch auftreten läßt. Dieser Gedanke ist aber biologisch untragbar; es liegt vielmehr ein ähnlicher Fall vor wie seinerzeit bei den Vitaminen, deren Bedeutung für die Ernährung lange Zeit unserer Erkenntnis verschlossen war und erst durch intensive Forscherarbeit entsprechende Klärung erfahren hat. So dürfte auch für die Bedeutung der Fermente erst eine Zusammenarbeit zwischen Klinik und Laboratorium notwendig sein, um erforderliche Klarheit zu schaffen.

**Peroxydase und ihr Nachweis.** *Marfan* und *Lagane* geben folgende Ausführung an: Zu 1 ccm Frauenmilch gibt man 1 ccm wässrige Guajacollösung (1proz.) und 4—5 Tropfen Wasserstoffsperoxyd, in weniger als 5 Minuten eintretende ziegelrote bis orangerote Färbung ist positiv. Frauenmilch am 3. bis 4. Tage p. p. zeigt die positive Reaktion sofort, reife Frauenmilch dagegen zeigt die Reaktion in folgenden 3 verschiedenen Formen: 1. ringförmige Verfärbung (discoïd oder annulär); 2. diffuse Farbe (colostroïde Reaktion); 3. negative Reaktion. Die Reaktion 1 discoïd oder annulär ist konstant in der Milch einer gesunden Amme mit gesundem Säugling, weniger als 12 Monate stillend. Die Reaktionen 2 und 3 sind als Anomalien aufzufassen, wenn sie dauernd vorhanden sind und an der Milch beider Brüste beobachtet werden. *Marfan* berichtet ferner, daß die durch Guajacol und Superoxyd nachweisbare Peroxydase bei 78 und 79° zerstört wird, bis zu Temperaturen von —45° wird sie nicht geschädigt, optimal tritt sie zwischen 40 und 50° ein. Die Peroxydase ist an polynucleäre Leukocyten gebunden, fehlt bei älteren Ammen, während der Menses, langer Dauer der Lactation, Gravidität, Tuberkulose und Pleuritis der

Stillenden. Als Ergebnis seiner Untersuchungen teilt *Veronese* mit, daß Kuh- und Ziegenmilch mit Guajacol stets positive Peroxydasereaktion geben, die in Frauenmilch selten ist und nur dann nachweisbar wird, wenn das Gesamtbefinden der Frau Störungen aufweist, z. B. Menses, fieberhafte Erkrankungen, Milchstauung oder Verdauungsstörungen. Die Ernährungsweise der Frau führt nicht zum Auftreten oxydierender Stoffe; eine enge Beziehung zwischen der Anwesenheit der oxydierenden Stoffe in Frauenmilch und Nichtgedeihen bzw. Dyspepsie der Kinder wird vermutet. Das Erscheinen der Peroxydase in Frauenmilch ist von anderen Erscheinungen in der Milch begleitet, z. B. Veränderungen des kolloidchemischen Charakters, Rückkehr zu colostralen Eigenschaften, Neigung zu Aufrahmen. Zeigt ein Brustkind dyspeptische Erscheinungen, so ist die Mutter zu untersuchen, unter Umständen zeitweise ihre Ernährung zu ändern (!), bis die oxydierenden Substanzen aus der Milch verschwunden sind. Zu vergleichenden Zwecken untersuchte *Masslow* Frauen-, Kuh-, Ziegen- und Hundemilch auf verschiedene Fermente, wie Katalase, Lipase, Amylase, Diastase und fand in Frauenmilch wenig Katalase (0,012 Wasserstoffsperoxyd in 15 Minuten bei 37°), Lipase (15,7 ccm n/110-Kaliumhydroxydlösung in 4 Stunden bei 37°). Die Menge der Amylase ist sehr groß, 770 ccm 1proz. Stärkelösung in 20 Stunden bei 37°, in der 2. Hälfte der Lactation tritt starke Vermehrung der Amylase ein, 2666 ccm 1proz. Stärkelösung. *Acqua* [1] fand bei seinen Untersuchungen, daß die Peroxydase an die Fettkügelchen gebunden sei und nach dem Zentrifugieren weniger Peroxydase vorhanden wäre. Durch Bestrahlung der Frauenmilch mit künstlicher Höhensonne 15 Minuten lang in 40 cm Abstand soll sich ein die Fermenttätigkeit hemmendes Agens bilden. Derselbe Autor [2] untersuchte Colostrum in folgender Weise: Zu 1 ccm Colostrum gibt er 1 ccm wässrige Guajacollösung und 5 Tropfen Wasserstoffsperoxyd, eine auftretende ringförmige dunkle Rotfärbung ist beweisend für die Gegenwart der Peroxydase. Nach dem Zentrifugieren gibt der Rahm keine Peroxydase-reaktion, das entfettete Colostrum gibt ringförmige Färbung, das Sediment stark diffuse Rotfärbung. Träger der Reaktion sind die Leukocyten, die Colostrumkörperchen, während die Fettkügelchen ungefärbt bleiben. Eine andere Art der Ausführung zum Nachweise der Peroxydase in Frauenmilch veröffentlichte der japanische Forscher *Arakawa* durch die nach ihm seither benannte *Arakawa*-Reaktion (A.R.), die auch in anderer Form als *Arakawa*-Tinkturen-Reaktion (A.T.R.) ausgeführt werden kann. Zur Ausführung kann entweder die Milch selbst oder ein daraus hergestelltes Serum verwendet werden. Es werden nach der Originalvorschrift für die A.R. folgende Lösungen benötigt:

Rp.		Rp.	
Resinae Guajaci	0,3—1,0	Tct. pharmacopoeiae	0,1
Acidi arsenicosi	0,02	Guajacoli krist.	2,0
Acidi acetici glacialis	0,6	Acetoni puriss.	ad 100,0
Natrii acetic. krist.	1,36		
Alcoholi conc.	ad 100,0	M. f. solut. C.	
M. f. solut. A.			

Durch Mischen gleicher Volumteile der Lösungen A und C wird das brauchbare Reagens erhalten. Als Tct. pharmacopoeica kann z. B. Tct. digitalis verwendet werden. Eine andere Ausführung der A.R. erfordert folgende Lösungen:

Rp.		Rp.	
Benzidini	1,0	Hydrogenii haperoxydat. soluti	0,1
Natrii acetici krist.	1,36	Guajacoli krist.	2,0
Alcoholi conc.	ad 100,0	Alcoholi conc.	ad 100,0
M. f. solut. B.		M. F. solut. D.	

Das zur Verwendung kommende Benzidin (Merck oder Kahlbaum) wird zweckmäßig in folgender Weise behandelt: Zu 20—30 ccm Toluol gebe man 10 g Benzidin, schüttele um und gieße vorsichtig das jetzt gefärbte Toluol ab und füge dem Benzidin wieder Toluol zu. Man wiederhole den Vorgang, bis das neu hinzugefügte Toluol keine Farbe mehr annimmt und trotz kräftigen Umrührens farblos bleibt. Man sammle das derart behandelte Benzidin auf Filterpapier, hülle es in schwarzes Papier und bewahre es im Trockenapparat (Exsiccator) auf. Solcherart behandeltes Benzidin kann in Alkohol aufgelöst werden, zeigt gar keine oder nur schwach gelbe Farbe, sogar in hoher Konzentration, doch nimmt es, wenn in einem farblosen Glase aufbewahrt, beim Stehen nach und nach Farbe an. Die Reagenzien sind kühl und vor Lichteinwirkung geschützt längere Zeit haltbar. Zur Ausführung der Reaktion gibt man zu 5 ccm Milch 0,5 ccm einer der Reagenslösungen und beobachtet mit dem Guajacreagens das Auftreten einer blauen, mit dem Benzidinreagens den Eintritt einer orangegelben Farbe. In einer weiteren Arbeit verwendet *Arakawa* [2] zur Ausführung der A.R. die sog. Verdünnungsmethode, wie sie seinerzeit von *Wohlgemuth* für den Diastasenachweis im Harn angegeben wurde. In mehrere, sorgfältig gereinigte Reagensröhren von gleichem Durchmesser gibt man je 1 ccm Milch und 1 ccm *Sörensens* Phosphatpufferlösung  $p_{\text{H}} = 7,8$ . Nach gutem Durchmischen entnimmt man von dieser Verdünnung 1 ccm und gibt ihn in das folgende Röhrchen, in dem sich bereits 1 ccm der Phosphatpufferlösung befindet; in gleicher Weise fährt man mit der Verdünnung der anderen Röhrchen fort bis zu Röhrchen Nr. 10. Man fügt nun zu jedem Inhalt 0,25 ccm des Peroxydasereagens dazu und notiert die Zeit. Zweckmäßig wird der Eprovettenhalter samt den Röhrchen etwa 5 Minuten zwecks Ausgleich der Temperatur aller Röhrchen im Brutschrank gehalten und dann erst die Reaktion angestellt. Auf Grund des Ergebnisses der A.R. wird Frauenmilch eingeteilt in eine „aperoxydatische“, „normoperoxydatische“, „hypoperoxydatische“ und „hyperperoxydatische“, zu deren Erklärung folgende Angaben gemacht werden: „aperoxydatisch“ ist eine Probe dann, wenn auch nach 5 Minuten negative Reaktion vorhanden ist; „normoperoxydatische“ Proben zeigen augenblicklich oder innerhalb einer Minute eine intensive Farbreaktion; eine „hypoperoxydatische“ Milch zeigt innerhalb einer Minute oder in einer Minute eine andere Farbintensität; eine „hyperperoxydatische“ Probe zeigt beinahe augenblicklich intensive Farbreaktion. Zu einer quantitativen Bestimmung der Peroxydase wird noch eine colorimetrische Methode der A.R. angeführt, zu deren Ausführung die Herstellung einer Standardlösung erforderlich ist. Colorimeter nach *Duboscq* oder *Kleinmann* sind verwendbar. Außerdem werden noch angeführt: eine Mikromethode zur Bestimmung der Milchperoxydase und eine sog. „klinische“ Methode sind ausgearbeitet und wird für die letztere folgende Arbeitsweise angegeben: in saubere und sterile Eprovetten gibt man 1 ccm der Milchprobe, 4 ccm Phosphatlösung nach *Sörensen*, 5 ccm der Reagenslösung A und 6 ccm der Reagenslösung C;

ein Röhrchen dient für einen Leerversuch mit dest. Wasser. Nach Umschütteln der Röhrchen samt Inhalt entwickelt sich die dem Peroxydasegehalt der Milch zukommende Farbe, und zwar aperydyatische Milch: negative Reaktion; hypoperoxydatische Milch: nach einer Minute zweifelhaft; normoperoxydatische Milch: nach einer Minute deutlich positiv; hyperperoxydatische Milch: sofortige Färbung, die nach einer Minute sehr stark ist. Zur Deutung dieses verschiedenen Ausfalles oder der Möglichkeiten, daß Frauenmilch wechselnden Gehalt an Peroxydase zeigen kann, wird darauf verwiesen, daß bestimmte Beziehungen zwischen Vitamin B<sub>1</sub> und der Peroxydase bestehen. Es wurde klinisch festgestellt, daß „aperydyatische“ Milch vorhanden ist: in Fällen von Ernährungsstörungen beim Säugling; in Fällen von Gravidität der Mutter und endlich in Fällen von Säuglings-Beri-Beri. Nach den Untersuchungen von *Suzuki* und *Arakawa* ist eine „aperydyatische“ Milch ein Frühsymptom von B<sub>1</sub>-Vitaminmangel. Weitere Untersuchungen von *Kyumatsu* ergaben die Tatsache, daß „aperydyatische“ Frauenmilch nach subcutaner Injektion für weiße Mäuse giftig ist. Gelegentlich wurde beobachtet, daß die eine Brust eine peroxydasepositive, die andere eine peroxydasenegative Milch liefert. Reichliche Zufuhr von Vitamin B bewirkte, daß die peroxydasenegative Frauenmilch für weiße Mäuse ihre Giftigkeit verlor, ehe sie peroxydasepositiv wird. *Morié* und *Abe* fanden, daß Frauenmilch mit positiver A.R. bei den Leukocyten der Frauen, von denen sie stammt und der von diesen gestillten Kindern in 3. Sekunde positive Peroxydasereaktion auslöst. Ist die Frauenmilch A.R.-negativ, so ist die Peroxydasereaktion bei Mutter und Kind verzögert, als Ursache hierfür ist Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> der Mutter anzusehen, der beim Kind schwerer eintreten kann. *Kyumatsu* und *Ohsako* injizierten Albinomäusen täglich 0,5 ccm A.R.-negative Frauenmilch, wodurch die Tiere am 2. oder 3., höchstens am 5. Tage zugrunde gehen. Interessant ist die Beobachtung, daß eine A.R.-positive Milch, die eine Stunde auf 120° erhitzt wurde (B<sub>1</sub>-Vitamin sicher zerstört), nicht toxisch wirkt, ebenso fehlt eine toxische Wirkung, wenn man durch 2 Stunden bei 80° Sauerstoff durchperlen läßt. Es wird daher vermutet, daß eine A.R.-negative Milch nicht nur als Vitamin B<sub>1</sub> frei zu bezeichnen ist, sondern wahrscheinlich eine oder mehrere toxische Substanzen enthält, die deletär wirken. *Akira* untersuchte eine A.R.-negative Frauenmilch vom toxikologischen Standpunkt aus und bemerkt: Frauenmilch mit positiver A.R. ist als gute wertvolle Milch zu betrachten. A.R.-negative Milch ist nicht bloß frei von Vitamin B<sub>1</sub>, sondern enthält im Ätherextrakt eine methylglyoxalähnliche Substanz. A.R.-positive Milch enthält diese Substanz nicht. Die Menge dieser methylglyoxalähnlichen Substanz ist umgekehrt proportional der Intensität der A.R. und dürfte diese giftige Substanz die Wirkung der Peroxydase bei Ausführung der A.R. hemmen. Durch

die Formel: 
$$\frac{\text{Gehalt der Milch an Peroxydase}}{\text{Gehalt an methylglyoxalähnlicher Substanz}}$$
 kann die Intensität der

A.R. ausgedrückt werden. *Yoshitaka* [1] berichtet, daß die A.R. in Frauenmilch noch 8 Stunden nach Entnahme angestellt werden darf, wenn die Probe im Eisschrank aufbewahrt war. Derselbe Autor [2] untersuchte den Gehalt an Calcium und Ausfall der A.R. mit folgenden Resultaten: Milch mit positiver A.R. zeigte in rechter Brust: 27,8 mg% Ca, links: 27,9 mg% Ca, im Mittel: 27,7 mg% Ca. Milch mit schlechter A.R. wies nur 8,6 mg% bis 17,8 mg% Ca, im Mittel:

12,9 mg% Ca auf; daraus scheint der Schluß zulässig, daß die Stärke der A.R. mit dem Calciumgehalt parallel geht. *Mitsuru* [1] fand die Stärke der A.R. bei ein und derselben Mutter ziemlich konstant. Er untersuchte [2] auch den Magnesiumgehalt in Frauenmilch und fand durchschnittlich 1,24—5,94 mg%; Milch mit positiver A.R. hatte 4,24 mg% Mg, Milch mit negativer A.R. hatte 3,49 mg% Mg. Der Gehalt des Colostrums an Mg ist am geringsten, dann bleibt er 5 Lactationsmonate gleich, um vom 6. bis 8. Monate anzusteigen und nach 1jähriger Lactation abzunehmen. A.R.-negative Milch enthält 18% Mg weniger als A.R.-positive Milch. *Misawo* fand bei seinen Untersuchungen über A.R. und Chlorgehalt der Frauenmilch folgendes: eine A.R.-negative Milch hat höheren Cl-Gehalt, durchschnittlich 0,186—0,333 g je 1 Liter. In heißen Sommermonaten ist die Frauenmilch reicher an Chloriden als im Winter; im Colostrum ist der Cl-Gehalt am höchsten und fällt vom 2. Lactationsmonat ab. Eine Brust kann A.R.-positive, die andere A.R.-negative Milch sezernieren. *Goro* [1] fand den Harnstoffgehalt der Milch bei einzelnen Individuen beträchtlich schwankend; Beziehungen zwischen den Harnstoffwerten und der A.R. in der Milch sind nicht feststellbar. In einer weiteren Untersuchung [2] fand er den Gehalt an Harnstoff im mütterlichen Blut und in der Milch gleich groß, doch stark individuell schwankend. Derselbe Autor versuchte bei Frauen eine perorale Zufuhr von Harnstoff mit folgenden Ergebnissen: eine Aufnahme von 6 g Harnstoff bewirkte Zunahme des Harnstoffgehaltes im Blute und in der Frauenmilch, dann eine Abnahme in gleicher Reihenfolge, ohne daß ein Einfluß auf den Ausfall der A.R. in der Milch festzustellen war. Den Einfluß von Vitamin B<sub>1</sub> auf die A.R. in Frauenmilch und den Gehalt an anorganischem Sulfat untersuchte *Kyohachi* [1] und fand, daß durch Verabreichung von Vitamin B<sub>1</sub> der Gehalt an anorganischem Sulfat herabgesetzt wird und die negative A.R. in eine positive umgewandelt wird. In einer weiteren Arbeit [2] teilt derselbe Autor mit, daß nach antiluetischer Behandlung die negative A.R. der Frauenmilch in eine positive umgewandelt wird. Mit dem Ausfall der A.R. und dem Zellgehalt der Frauenmilch befaßt sich *Suzuki*, der feststellte, daß die Zahl der peroxydasepositiven Zellen und der Gesamtzellgehalt der Frauenmilch parallel laufen; um die A.R. zahlenmäßig auszudrücken, wird ein Index angegeben. Mit dem Ausfall der A.R. und dem Kalkgehalt des mütterlichen Harnes befaßte sich *Soji*, der mitteilt, daß bei negativer A.R. in der Milch der Gehalt des Harnes an Ca (durchschnittlich 0,105 g je Tag) niedriger ist als bei positiver A.R. Über das Verhalten der A.R. und Veränderung der Reticulocytenzahl nach Verabreichung von Vitamin B<sub>1</sub> teilt *Shingo* folgendes Ergebnis mit: durch Verabreichung von Vitamin B<sub>1</sub> an lactierende Ammen sinkt die Zahl der Reticulocyten und die A.R. der Milch wird positiv. Es dürften sich also Mütter mit erhöhter Reticulocytenzahl und negativer A.R. schon im latenten Stadium einer B<sub>1</sub>-Vitaminavitaminose befinden. Durch seine Untersuchungen fand *Orimo*, daß Milch mit negativer A.R. häufig vergesellschaftet ist mit einem erhöhtem Vorkommen einer größeren Menge einer methylglyoxalähnlichen Substanz im mütterlichen Harn. Derselbe Autor (2) untersuchte auch den Gehalt der Frauenmilch an Glyoxalase und fand ihn positiv mit dem Ausfall der *Arakawa*-Reaktion. Den Chlorgehalt des Säuglingsharnes, von solchen, die mit A.R.-positiver Frauenmilch ernährt wurden, untersuchte *Misao*, worüber er berichtet, daß Kin-

der, ernährt mit A.R.-negativer Muttermilch, im Körper abnorme Chlorretention aufweisen. Er bestimmte den Chlorgehalt des Harnes bei Säuglingen, die A.R.-positive Muttermilch bekommen hatten, mit 38,0 mg %; Säuglinge, ernährt mit schwach oder negativer A.R.-Muttermilch, wiesen im Harn 41,5 mg % und 37,3 mg % Chlor auf. Das Verhalten der Blutkörperchengeschwindigkeit bei Frauen mit negativer A.R. ihrer Milch untersuchte *Yutaka*, der darüber berichtet, daß solche Frauen stärkere Beschleunigung aufweisen, die auf Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> zurückzuführen sind, als Frauen, die A.R.-positive Milch sezernieren. *Shiroku* [1] fand durch seine Untersuchungen, daß orale oder parenterale Zufuhr von Vitamin C, selbst in hohen Dosen, keinen Einfluß auf den Ausfall der A.R. ausübe. Er fand, daß A.R.-negative Milch meist reicher an Vitamin C ist als eine A.R.-positive Milch. In einer weiteren Arbeit teilt er [1] mit, daß eine Milch mit negativer A.R. die reversible Form des Vitamin C in geringerer Menge aufweise als eine A.R.-positive Milch. *Haruka* prüfte den Zusammenhang zwischen A.R. in der Milch und den Einfluß auf den mütterlichen Harn mit folgenden Resultaten: durch Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> erfährt die ganze Harnmenge und dessen Chlorgehalt eine Steigerung, und die vorher negative A.R. in der Milch wird positiv. Wird eine Milch mit negativer A.R. sezerniert, so zeigen diese Mütter Wasser- und Chlorretention. *Shizuo* untersuchte die Beziehungen zwischen der Thrombocytenzahl und der A.R. der Milch und berichtet darüber, daß die Thrombocytenzahl um so höher ist, je schwächer die A.R. in der Milch ausfällt. Eine hohe Thrombocytenzahl ist ein Frühsymptom einer B<sub>1</sub>-Vitaminavitaminose, da Zufuhr von diesem Vitamin Sinken der Thrombocytenzahl auslöse und die A.R. deutlich positiv macht. Über die A.R. in Frauenmilch und deren Milchsäuregehalt teilt *Fumio* [1] folgendes mit: eine Frauenmilch mit stark positiver A.R. enthält 4,5—8,6 mg %, im Mittel 6,1 mg % Milchsäure; Milch mit schwach positiver A.R. zeigte 5,7—15 mg % Milchsäure; A.R.-negative Milch enthält 12,3 mg % (6,6—22,5 mg %) Milchsäure. Somit geht Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> mit einem Anstieg der Milchsäure einher. In einer weiteren Arbeit [2] berichtet derselbe Autor, daß er bei Milch von 200 Müttern, die A.R.-negativ war, durchschnittlich einen höheren Gehalt an Milchsäure fand als bei A.R.-positiver Milch. Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub> bewirkt, daß die A.R. der Milch positiv wird und der Gehalt an Milchsäure abnimmt, somit befinden sich Mütter mit negativer A.R. im Zustand einer Vitamin B<sub>1</sub>-Hypovitaminose. Mit der Frage, ob Frauenmilch ein Sekret, Exkret oder Filtrat sei, beschäftigten sich *Akira*, *Shoda* und *Miyazaki* und berichten darüber, daß der Chlorgehalt der Milch japanischer Mütter sehr stark schwanke von 0,071 bis 1,95 pro mille; der Chlorgehalt und der Ausfall der A.R. hängen derart zusammen, daß Milch mit positiver A.R. chlorarm, solche mit negativer A.R. als chlorreich zu bezeichnen sei. Chlorreiche Milch ist schlecht, chlorarme dagegen gut. Milch mit negativer A.R. enthält giftig wirkende Stoffe nach Art des Methylglyoxals; solche Milch enthält 1—2 pro mille, worauf das ungenügende Wachstum der damit ernährten Kinder zurückzuführen ist. Nach Ansicht der Verff. ist Frauenmilch mit negativer oder schwacher A.R. kein Sekret, sondern ein Exkret und gleichzeitig als Filtrat zu bezeichnen. Für die verschiedenen Mastopathien schlagen sie nachstehende Bezeichnungen vor: M. avitaminotica, -luetica, -menstrualis, -gravidarum. *Ružičić* und *Dimitrescu* befaßten sich eben-

falls mit der Oxydasereaktion der Frauenmilch, die sie mit 1proz. Guajacol-lösung und Wasserstoffsuperoxyd ausführen. Nach 5 Minuten Stehen finden sie folgende Ergebnisse: unvollständig, vollständig, mittelstark, stark und sehr stark. Die Probeentnahme erfolgte früh, mittags und abends vor dem Saugen und nach dem Saugen durch manuelles Abpumpen.

**Andere Fermente.** *Ramo* fand durch Untersuchungen, daß die Peroxydase in der Frauenmilch vorhanden ist, schwankende Werte aufzeigt und in weiten Grenzen unabhängig von der Lactationszeit ist; verschiedene Störungen bei der Stillenden verringern oder vernichten die Peroxydase. Reduktase ist in geringer Menge vorhanden, eine Oxydase fehlt gänzlich. Die Katalase ist stark schwankend und bei Hypogalaktie vermehrt. Im Colostrum seien keine erhöhten Werte der Fermente anzutreffen, auch sei der Fermentgehalt unabhängig von Erkrankungen der Mutter oder des Kindes. Nach den Untersuchungen von *Hoyberg* enthält die Frauenmilch Reduktasen, und zwar oft in sehr großem Maße, doch ist das Reduktionsvermögen nicht vom Bakteriengehalt der Milch abhängig. Die Ausführung erfolgte derart, daß in geeigneten Röhrchen zu 20 ccm Milch mit 0,5 ccm Methylenblaulösung nach *Orla-Jensen* versetzt und bei 38° gehalten wurden. *Minciotti* und *Rigazzi* untersuchten mittels gasvolumetrischer Methoden den Katalasewert des Blutes der Neugeborenen und Wöchnerinnen vom 1.—6. Tage p. p. und fanden eine Abnahme. Die mit Milch und Colostrum vorgenommenen Untersuchungen zeigten, daß die Katalasezahl in den allerersten Tagen p. p., und zwar während der Colostralperiode größer ist als später, wenn die Milchsekretion beginnt. Die Katalasezahl steht in enger Beziehung zur Zahl der neutrophilen Blutzellen; Fieber bewirkt Zunahme der Katalasezahl auch in der Milch, ohne entsprechende Zunahme der Neutrophilen in der Milch, weshalb Neutrophile als hauptsächlichste, aber nicht einzige Katalaseträger angesehen werden.

**Lipasen.** *Lucca* untersuchte mit der Methode von *Rona* und *Michaelis* den Lipasegehalt der Frauenmilch, die spaltend auf Tributyrin wirkte, was sich stalagmometrisch nachweisen ließ und in ihrem Verhalten gegen Chinin und Atoxyl studiert werden konnte. Colostrum enthält größere Mengen an Lipase und wird diese sowie die der reifen Milch von Chinin und Atoxyl nicht beeinflusst. *Freudenberg* fand durch seine Untersuchungen, daß eine Aktivierung der Prolipase in Frauenmilch bewirkt wird durch: Cholsäure, Taurocholsäure, Glykochol-, Desoxychol- und Anthropodesoxycholsäure. *Cordes* fand, daß die Lipase der Frauenmilch die Ester der niedrig molekularen Fettsäuren gut spaltet und durch Zusatz von taurocholsaurem Natrium eine Steigerung erfährt; beim Tributyrin wirkt Gallensäure hemmend. Das ursprüngliche Ferment der Frauenmilch bewirkt keine Spaltung des Milchfettes oder Olivenöles; nach Zugabe von 20 mg taurocholsaurem Natrium tritt lebhaftere Fettspaltung ein.

**Amylase.** *Kasanskaja* fand nach der Methode von *Wohlgemuth* in Milchproben von 72 Frauen Amylasewerte zwischen 330—5000. Individuelle Schwankungen sind sehr groß, doch liefern gesunde Frauen mit guter Sekretion in der Regel Amylasewerte zwischen 2500—5000, Erkrankungen und körperliche Anstrengungen unterdrücken die Amylasewerte, Ernährung hat keinen Einfluß. Im allgemeinen ist in den ersten 6 Lactationsmonaten ein Anstieg des Amylasegehaltes zu beobachten und es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Amylase-

gehalt der Muttermilch und der Entwicklung des Kindes. *Lagane* fand bei seinen Untersuchungen, daß Zusatz von kleinen Mengen von Wasserstoffsperoxyd zu Frauenmilch die Verflüssigung des Stärkekleisters beschleunigt, weniger auffallend die Verzuckerung, doch ist dies wahrscheinlich auf Peroxydase-wirkung zurückzuführen. Mit einer quantitativen Bestimmung der Amylase befaßten sich *Manicatide*, *Bratescu* und *Popa*. Sie benützten gleichfalls die Methode von *Wohlgemuth* und fanden im Colostrum bis zu 2048 Einheiten, in reifer Frauenmilch wurden 22mal 128 Einheiten, 38mal 256 Einheiten und 20mal 512 Einheiten nachgewiesen. Gesunde Frauen mit großen, gut entwickelten Kindern scheinen mehr Amylase zu haben als magere, schlecht genährte Frauen mit elenden Kindern. In gekochter Frauenmilch ist keine Amylase mehr nachweisbar. Nach derselben Methode untersucht, zeigte Kuhmilch 2 bis 4 Einheiten. *Vercesi* fand mit gleicher Methodik im Colostrum innerhalb 30 Minuten bei 38° 180—200 Einheiten. Durch ihre Untersuchungen fanden *Schack* und *Scharfnagel*, daß 2 ccm rohe Frauenmilch imstande sind, 100 g 6proz. Mondaminkleister in einer viertel bis einer halben Stunde zu verflüssigen; gekochte Frauenmilch, Kuh- und Schlafmilch haben diese Fähigkeit nicht. Die Kleisterverflüssigung wird als einfaches Unterscheidungsmerkmal zwischen Frauen- und Kuhmilch angesehen. *Sato* beobachtete, daß Mütter mit negativer A.R. in der Milch sehr niedrige Diastasewerte aufweisen im Harn. Nach Zufuhr von Vitamin B<sub>1</sub>, Yakriton (entgiftetes Hormon der Leber) sowie Vitamin B<sub>1</sub> + Yakriton nähern sich die Diastasewerte im Harn denjenigen Werten von Müttern mit positiver A.R. Negative A.R. spricht also für Vitamin B<sub>1</sub>-Avitaminose.

**Peptidasen.** *Koch* fand, daß die Glycyltryptophanprobe in Frauenmilch stets positiv, in Kuhmilch wechselnde Ergebnisse liefere, und zwar frisch gewonnene Milch von 10 Kühen aus demselben Stall hatten wechselnde Ergebnisse, wobei äußere Einflüsse nicht in Betracht kommen. Mit der gleichen Frage befaßten sich *Heiduschka* und *Komm* und geben folgendes Resultat bekannt: Versuche mit Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch mit 0,1proz. Glycyltryptophanlösung lieferten wechselnde Ergebnisse; der Nachweis des freien Tryptophan erfolgte mittels Bromwasser innerhalb 18 Stunden bei 37° und gab Rotfärbung. Auch *Katsu* untersuchte verschiedene Proben von Colostrum auf Gehalt an Peptidasen und fand einen Höchstgehalt am 1. Tage p. p., während am 4. bis 5. Tage nur wenige Fermente vorhanden waren; aus Adsorptionsversuchen zieht Verf. den Schluß, daß die Fermente mit Erepsin identisch oder nahe verwandt sind. *Abderhalden* [1] teilt folgendes Ergebnis seiner einschlägigen Untersuchungen mit: frische, rohe oder entrahmte Frauenmilch hydrolysiert d-l-Leucylglycin, d-l-Leucylglycyl-glycin enthält somit Di- und Polypeptidasen. Aus Milchtrockenpulver lassen sich diese Fermente auch nach monatelangem Aufbewahren mit Glycerin extrahieren und zur Wirkung bringen. Frische, rohe oder entrahmte Frauenmilch spaltet Glycyl-l-tryptophan bei Zimmertemperatur innerhalb einer Viertelstunde. Kuhmilch vermag in der Mehrzahl der Fälle Di- bzw. Polypeptide nicht zu spalten; Glycyl-l-tryptophan wird durch sie, wenn überhaupt, erst nach mehreren Stunden hydrolysiert. *Bact. coli staphylococcus aureus* und hämolytische Streptokokken vermögen Polypeptide extracellulär nicht zu spalten, wohl aber Proteine.

**Salolase.** Die Fähigkeit der Frauenmilch, Salol (Phenylum salicylicum) zu spalten und die Salicylsäure durch Eisenchloridzusatz nachweisbar zu machen,

ist durch ein eigenes Ferment Salolase bedingt. Darüber liegen folgende Arbeiten vor: *Usener* fand in Frauenmilch schnelle und rasche Spaltung von Salol, in Kuhmilch *ceteris paribus* nicht, wohl aber in stärker alkalisch gemachtem Wasser (Verseifung). Durch Zusatz von Toluol und Chloroform zur Milchprobe war ein bakterieller Einfluß ausgeschaltet. Im allgemeinen ist eine Salolspaltung in Frauenmilch nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde sichtbar, nach 1—1 $\frac{1}{2}$  Stunden deutlich und nach 3—6 Stunden vollendet. Der Nachweis der freien Salicylsäure erfolgt zweckmäßig mit einer im Verhältnis 1 : 10 bis 1 : 19 verdünnten wässrigen Eisenchloridlösung durch Auftreten einer Violettfärbung. Bei verschiedenen Frauen konnte verschiedener Salolasegehalt ermittelt werden; eine quantitative Bestimmung bzw. Schätzung erfolgte durch Vergleich mit entsprechend abgestuften Lösungen von reiner Salicylsäure in Kuhmilch und deren gleichzeitigen Nachweis mittels verdünnter Eisenchloridlösung. Zur Anstellung der Reaktion genügt es, zu 10 ccm Frauenmilch 0,1 g Salol zuzugeben und die Abhängigkeit von der Temperatur zu beachten; bei 15—22° ist die Salolasewirkung minimal, bei 37° optimal, bei 50, 60 und 80° wird die Wirkung deutlich schwächer und bei 100° in 5 Minuten völlig zerstört. *Soji* [1] veröffentlichte seine Untersuchungen über die Salolase mit folgender Methodik: er verwendete hierzu nachstehende Lösungen: *Sörensens* Phosphatpuffer  $p_H = 6,98$ , Kupfersulfatlösung (10%), Natriumsulfatlösung ( $Na_2SO_3$ , 10%) und eine Standardlösung, in der 1,5 g gereinigte Salicylsäure (Merck) in dest. Wasser gelöst und auf 1000 ccm aufgefüllt werden. Ferner wird 1 ccm rohe Kuhmilch mit 9 ccm *Sörensens* Phosphatpuffer verdünnt, der mit dest. Wasser auf 50 ccm aufgefüllt war. Die fertige Standardlösung wird bereitet durch Mischen von 2 ccm der angegebenen Salicylsäurelösung und 8 ccm der verd. Kuhmilch. Die Ausführung der Prüfung erfolgt im Prinzip nach der von *Bochichio* angeführten Methode. Zu diesem Zwecke gibt man in einen Erlenmeyerkolben 1 ccm der Frauenmilchprobe und 0,5 g fein gepulvertes Salol, die durch Mischen fein verteilt werden. Die Flasche wird 24 Stunden bei 37° gehalten, dann mit dest. Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. 10 ccm der ganzen Lösung kommen in ein Proberöhrchen, in ein 2. Proberöhrchen gibt man die nach obiger Vorschrift hergestellte Standardlösung (Kuhmilch + Salicylsäure). In jedes der beiden Proberöhrchen gibt man je 0,5 ccm der Kupfersulfatlösung und der Natriumsulfatlösung und erwärmt in einem Wasserbad von 100° durch 20 Minuten. Die Lösungen werden nach dieser Zeit abzentrifugiert und die nunmehr obenauf schwimmende Schicht colorimetrisch untersucht. Als Ergebnis seiner Versuche gibt *Soji* folgende an: die Salolasereaktion scheint mit der H.-Ionenkonzentration parallel zu gehen, das Optimum liegt bei  $p_H = 7,16$ . Rohe Kuhmilch zeigte gegen Salol keine Wirkung, doch zeigte sich eine solche, wenn die Kuhmilch ein  $p_H = 6,98$  aufwies, jedoch war sie deutlich schwächer als die der Frauenmilch. Von 679 Milchproben wurde ein Salolasegehalt von 0,07—3,22 ermittelt, im Mittel 0,86. In den ersten 3 Monaten der Lactation scheint die Salolase einen niederen Wert zu haben; im Verlauf eines Tages zeigten sich keine großen Schwankungen. Im Colostrum war der Gehalt an Salolase nicht reichlich, der niederst gefundene Wert betrug 0,66. Am Ende des Stillens war der Gehalt an Salolase geringer als zu dessen Beginn. Ebenso weist entrahmte Frauenmilch einen niedrigeren Gehalt an Salolase auf als nichtentrahmte; Bestrahlung von Frauenmilch mit

künstlicher Höhensonne 10 cm Abstand innerhalb 30—40 Minuten bewirkte Rückgang des Salolasegehaltes. In einer weiteren Arbeit fand *Soji* [2] einen Zusammenhang zwischen der Salolasereaktion und der A.R. in dem Sinne, daß A.R.-positive Milch mehr Salolase aufweist als A.R.-negative Milch; Verabreichung von Vitamin B<sub>1</sub> steigert den Gehalt an Salolase; Sinken der Milchsekretion bewirkt Rückgang des Gehaltes an Salolase.

Mit dem Vorkommen von Phosphatase in Frauenmilch befaßte sich *Giri* und berichtet, daß Frauenmilch eine alkalische Phosphatase mit einem Optimum an  $p_H = 9,2$  und eine saure Phosphatase mit einem Optimum  $p_H = 5,1$  besitze. Die alkalische Phosphatase wird durch Magnesium aktiviert, die saure nicht. Beide Fermente spalten am leichtesten Hexosediphosphat, weniger gut Glycerophosphat, am schlechtesten Pyrophosphat. Den höchsten Gehalt an Phosphatase zeigt das Colostrum, der zunächst konstant bleibt, um langsam anzusteigen; die Phosphatase des Colostrums wird durch Magnesium stärker aktiviert als die der reifen Milch.

**Hormone und hormonale Wirkung der Frauenmilch.** Durch Versuche an infantilen weiblichen Mäusen versuchte *Heim* eine hormonale Wirkung der Frauenmilch nachzuweisen. Vom 2. Tage p. p. stammende entrahmte Frauenmilch wurde in Mengen von 0,2—0,3 g den Tieren parenteral einverleibt; 2 von 5 Tieren zeigten positive Reaktion im Sinne einer HVL.-Reaktion. *Takahasi* untersuchte Milch von Frauen mit Erscheinungen von Morbus Basedow, Struma oder deutlicher Hyperthyreose und beobachtete schon in 0,8—2proz. Verdünnung deutliche Uteruskontraktionen, was gewöhnliche Frauenmilch erst in 6—8proz. Verdünnung zeigt. Der Angriffspunkt der Frauenmilch liegt nicht im Nerven, sondern im Muskel. Die Menge der erregenden Substanz geht meist mit der Stärke der klinischen Symptome parallel. *Lehmann* fand durch perorale Gaben von  $\frac{1}{2}$ —4 mg Progynon C in Tabletten hormonale Unterdrückung der Milchsekretion; Stilbestrol und Dragée von Progynon B waren am wirksamsten. *Mavromati* berichtet über Beobachtung von 5 Fällen mit Steigerung der Milchsekretion, wenn Suppletansalbe „Böhringer“, die Prolactin, Follikulin und Lebertran enthält, auf die Brustdrüse aufgetragen wurde. *Powjtkov* prüfte Frauenmilch auf gonadotropes Hormon, indem er Colostrum vom 2. Tage p. p. und Milch vom 2. bis 15. Tage verwendete. Er zentrifugierte die Proben und injizierte an 4 Tagen je 0,4—0,5 ccm infantilen, weiblichen Mäusen subcutan. Die Versuche mit Colostrum ergaben stets positive Reaktion nach *Aschheim-Zondek* I und III, ebenso die Proben vom 2. bis 4. Tage p. p., ab 4. Tage p. p. waren die Ergebnisse zweifelhaft, am 5. Tage zeigten die Proben 25proz. und ab 6. Tag 70proz. negatives Ergebnis. *Baratz* injizierte Colostralmilch intramuskulär in den Flügelmuskel weiblicher Tauben und erhielt positive Kropfreaktion, am stärksten mit Milch vom 3. bis 5. Tage p. p. als Beweis des Vorkommens von Lactationshormon in der Milch. *Fauvet* fand, daß Follikelhormon keinen direkten Einfluß auf die Funktion der Milchdrüsen ausübt und hält eine vermeintliche, sofortige Hemmung als auf einer Täuschung beruhend. *Tchajkovjky*, *Guil* und *Kovsnetzova* fütterten 5 kastrierte Mäuse mit 400 ccm Frauencolostrum, eine davon zeigte Brunsterscheinungen, weshalb auf Vorkommen von Follikulin in der Milch geschlossen wurde. Wurde die Lipoidfraktion des Colostrums mit Benzol ausgeschüttelt, so erhielten sie 48—50 M.E. Follikulin,

am 12. bis 13. Tage p. p. waren es 21 M.E. Es wurde ferner bei Mäusen, die mit Colostrum gefüttert oder Colostralextrakt gespritzt wurden, das Auftreten meconiumartiger Faeces beobachtet.

**Andere biologische Eigenschaften der Frauenmilch.** Über die Muttermilch als Blutstillungsmittel berichtet *Solé* [1] folgendes: Auf einen fettfreien gereinigten Objektträger bringe man voneinander entfernt je 1 Tropfen Blut; der eine Tropfen wird mit Muttermilch versetzt, der andere zur Kontrolle mit physiologischer Natriumchloridlösung. Der mit Muttermilch versetzte Tropfen gerinnt nach  $\frac{1}{2}$ —2 Minuten mit derbem, festem Gerinnsel, indes der Kontrolltropfen erst nach 5—10 Minuten gerinnt und wenig derbes Gerinnsel zeigt. Colostrum, Hexenmilch und Tiermilch sind unwirksam. Das gerinnungsfördernde Prinzip ist an die Fettkügelchen gebunden und kann durch Zentrifugieren aus der Milch entfernt werden. Erhitzen der Milch auf  $100^{\circ}$  vernichtet die gerinnende Wirkung; orale oder parenterale Verabreichung ist wirkungslos, das Hauptanwendungsgebiet sind parenchymatöse Blutungen und günstige Erfahrungen an Hämophilen. *Kraszewski* und *Lindenfeld* teilen folgende Versuchsergebnisse mit: Venöses Blut in einem gerinnungshemmenden Gefäße aufgefangen gerinnt nach 900 Sekunden. Zusatz von Frauenmilch bewirkt bereits nach 45 Sekunden Gerinnung, doch ist die Schnelligkeit der Gerinnung von der Menge der zugefügten Frauenmilch abhängig, doch wirkt noch 64fach verdünnte Frauenmilch gegen 1 ccm Blut deutlich gerinnungsfördernd. Ein gleiches Verhalten zeigte Frauenmilch gegenüber Kaninchen-, Hunde-, Meerschweinchen- und Gänseblut. Schafmilch ist weniger wirksam, noch weniger Frauenmilchcolostrum. Den bisherigen Blutstillungsmitteln ist Frauenmilch überlegen, doch wird die Wirkung durch Erhitzen auf  $100^{\circ}$  vernichtet. Die blutgerinnungsfördernde Wirkung der Frauenmilch ist cytozymal und greift das Cytocym in den Gerinnungsvorgang streng physiologisch ein. Die Wirkung der Cytocyme der Muttermilch erstreckt sich ohne artspezifische Einstellung auf verschiedene Blutarten. Andere Milcharten als Muttermilch zeigen blutgerinnungsfördernde Eigenschaften nur in sehr beschränktem Maße. Die Wirkung der Muttermilch im Experiment überragt um ein Vielfaches die Wirkung anderer, angeblich physiologisch wirkender Haemostyptica. *Buruina* verwendete die Fähigkeit der Frauenmilch, die Blutgerinnung zu fördern, zu folgenden Versuchen: Nach *Bertrands* Methode hergestellte 0,6proz. Fibrinogenlösungen, die bei  $48^{\circ}$  koagulierte, wurden mit verschiedenen Milcharten geprüft. Die Versuche verlangten eine Temperatur von  $18$ — $20^{\circ}$  und ein  $p_{\text{H}}$ -Optimum von 7. Der mit 1000 multiplizierte reziproke Wert der Koagulationszeit beträgt bei Frauenmilch 30. Die sog. Fibrinogenase konnte als thermolabiles, in Wasser leicht lösliches Pulver rein dargestellt werden und war gegen  $p_{\text{H}}$ -Änderungen empfindlich; es wird vermutet, daß es sich um Vitamin K (Koagulationsvitamin) handeln könnte, doch ist dieses fettlöslich. *Jacoby* und *Adler* teilen über ihre Versuche an Kaninchen folgendes mit: Es wurden diesen Tieren je 5 ccm und 2mal je 10 ccm gerinnungsaktive Milch subcutan einverleibt und festgestellt, daß das Immunplasma die gerinnungsfördernde Wirkung der Frauenmilch herabsetzte. 0,3—0,4 mg Heparin neutralisieren die gerinnungsfördernde Wirkung von 0,2 ccm Frauenmilch; die gerinnungsfördernde Wirkung selbst besitzt Thrombokinasenatur.

### Serologie und Bakteriologie der Frauenmilch.

Über die biologische Differenzierung von Milch- und Milcheiweißkörpern berichtet *Kollmeyer* folgendes: Die Komplementbindungsreaktion ist der Präcipitation bei der biologischen Milchdifferenzierung überlegen. Auch mit dieser Methode kommen die verwandtschaftlichen Beziehungen der Milch verschiedener Tierarten zum Ausdruck. Die Eiweißkörper einer Milch, Casein, Albumin + Globulin lassen sich mittels Komplementablenkung differenzieren, wobei jeder der beiden Eiweißkörper seinen arteiligen Charakter aufweist. Milch vom Serum desselben Tieres läßt sich durch Komplementablenkung differenzieren und es zeigt sich, daß die Eiweißstoffe der Milch mit solchen derselben Tierart identisch sind. Colostralmilch besitzt Eiweißstoffe hämatogenen Ursprunges in höherem Maße. Mit Lactoserum läßt sich gekochte Milch nachweisen. Die Komplementbindung der Milchantisera und der zugehörigen Antigene scheint vom Kalkgehalt des Mediums im Gegensatz zur Präcipitation unabhängig. Über das Verhalten von Milch- und Milcheiweißkörpern in frischem und gekochtem Zustande stellte *Versell* Untersuchungen mit folgenden Ergebnissen an: Die Komplementbindung ergab, daß Frauenmilchantisera auch imstande sind, mit Kuhmilch, in geringerem Grade mit Ziegenmilch zu reagieren, ebenso Kuhmilchantisera mit Frauenmilch. In ähnlicher Weise reagieren Kuhcaseinantisera und Kuhkoltactosera auch mit Frauenmilchcasein und gekochter Frauenmilch. Menschenserum-antiserum und Rinder- und Ziegenserum zeigen keine Reaktion, ebenso zeigen Rinderserum-antiserum und Menschenserum keine Reaktion. Mit Molke und Casein erhaltene Antisera reagieren mit Vollmilch stärker als mit dem zur Immunisierung verwendeten Antigen. Die Molke zeigt ähnliche spezifische Eigenschaften wie das Blutserum, doch ist die Tierspezifität des Caseins nicht in gleichem Maße vorhanden. Die Dauer des Kochens setzt die Antigenwirkung herab. *B. Meyer* berichtet über die Wirkung von Frauen- und Kuhmilch auf die glatte Muskulatur, daß auf Rinderarterien und Froschmagen beide Milcharten kontrahierend wirken, die Frauenmilch in vitro etwa 3—10mal schwächer als Kuhmilch. Nach ausgeführten Versuchen wirken auch einige Milchsätze kontrahierend, doch lieferten Dialysate von Milch unter Zusatz von 3% Milchzucker die günstigsten Ergebnisse. Über Beziehungen des Agglutiningehaltes der Muttermilch zu dem mütterlichen und kindlichen Serum bei typhösen Erkrankungen macht *Löhr* [1] folgende Mitteilungen: Der Agglutiningehalt der Muttermilch von typhösen Wöchnerinnen ist sofort p. p. höher als der des Blutserums. Der Titer unterliegt Schwankungen, die von der Zusammensetzung der Milch abhängig sind, doch konnte eine Gesetzmäßigkeit zwischen Agglutinintiter der Milch und des Blutserums nicht festgestellt werden. Aus Milch können die Erreger längere Zeit gezüchtet werden als aus dem Blute. Die Typhuserreger werden von der Milchdrüse sezerniert, können nach völligem Versiegen der Milch wochenlang latent bleiben, um nach erneuter Drüsentätigkeit durch unspezifische Reize mobilisiert wieder ausgeschieden zu werden. Durch künstliche Reize kann der Agglutinintiter in der Milch wie im Blutserum erhöht werden. Der Übertritt der Agglutinine durch Säugung ist erwiesen. Derselbe Autor berichtet über die Agglutination der Muttermilch bei Paratyphus B folgendes: Eine Frau im 10. Monate gravid, erkrankt an Paratyphus B. Sofort p. p. zeigt

die Milch einen Agglutinationstiter von 1 : 200, der auf gleicher Höhe bleibt, indes das Blutserum einen Wert von 1 : 100 nicht übersteigt. Eine intracutane Probe mit Paratyphus B-Autovaccine bewirkte keinen Anstieg des Titers, doch gelang die Züchtung von *Bact. paratyphi B* aus Milch noch zu einer Zeit, als eine Blutkultur schon negativ war.

**Hämagglutinine und Isohämagglutinine.** Über das Vorkommen von normalen Hämagglutininen in Frauenmilch berichten *v. Zubrzycki* und *Wolfsgruber*, daß diese vorhanden sind. Die Agglutinationskraft ist gegen verschiedene Blutkörperchen verschieden. Einige Tage p. p. ist die normale Agglutination der Frauenmilch bedeutend größer als später. In den Hämagglutininen der Erst- und Mehrgebärenden ist kein Unterschied und werden die normalen Hämagglutinine weder vom Stillakt noch von der Verdauung beeinflusst. Im Serum der Säuglinge sind Hämagglutinine bis zum 14. Tage p. p. nicht nachzuweisen, weil sie entweder zerstört oder nicht resorbiert wurden. *Hara* und *Wakao* fanden in 32 Fällen von Colostrum (innerhalb 10 Tagen p. p. untersucht) die X-Gruppe häufiger, nämlich 36%. Die Isohämagglutination ist im Colostrum stärker als in der normalen Milch der Stillenden; die X-Gruppenmilch ist dem Colostrum in Farbe und Konzentration ähnlich; es war aber die Reaktion der X-Gruppe auch in üppig sezernierter, anscheinend normaler Frauenmilch nicht selten. Die Verteilung der einzelnen Gruppen betrug: Gruppe A: 41%; Gruppe B: 21%; Gruppe AB: 8%; Gruppe O: 29%. Es ist nicht möglich, von der Milch indirekt auf die Blutart zu schließen. Nach den Untersuchungen von *Richard* (o. V.) entsprechen die in der Frauenmilch nachgewiesenen Isohämagglutinine jedesmal den Agglutininen der untersuchten Person, wofür die Individualität der Frau maßgebend ist; ein Einfluß der Vererbung ist möglich. Über einschlägige Versuchsergebnisse berichten *Epstein* und *Podvinec* folgendes: In 78 von 100 Fällen lassen sich Isohämagglutinine in Frauenmilch nachweisen. In 61 von 100 Fällen wurden Isohämagglutinine in Frauenmilch nachgewiesen, die der Gruppenzugehörigkeit der Frau entsprechen. In 11 Fällen wurde zwischen Milch und Blut Agglutination solcher Gruppen erzielt, die der Gruppenzugehörigkeit der Frau nach nicht erwartet wurden, 6mal mit dem Blut von Müttern der Gruppe O. Außer den bekannten Antigenen A und B scheint noch ein latent gebliebenes Agglutinogen vorhanden zu sein: In 50 Fällen von Colostrum der Säuglinge waren 2mal Isohämagglutinine nichtaufgeklärter Herkunft nachweisbar. *Biro* berichtet, daß in Colostrum bzw. Milch von Wöchnerinnen 61mal Isohämagglutinine aufgefunden wurden, davon waren 7 sog. X-Agglutinine. Solche nichtspezifische Agglutinine der X-Gruppe finden sich hauptsächlich im frühen Colostrum und verschwinden bald. Isohämagglutinine der X-Gruppe finden sich im frühen Colostrum gleich anderen Immunkörpern. Über das Vorkommen von Antikörpern und darüber angestellte Untersuchungen berichtet *Petényi*, daß er 10 künstlich ernährte ältere Säuglinge gegen Maserninfektion durch subcutane Injektion von Frauenmilch zu schützen versuchte. 7 davon blieben trotz reichlicher Infektion gesund, woraus der Schluß gezogen wird, daß in Frauenmilch eine Substanz enthalten sei, die imstande sei, nach parenteraler Einverleibung die Entwicklung von Masern trotz Infektionsgefahr zu hindern. *Del Carpio* verneint die Frage, ob Frauenmilch im Organismus, dem sie entstammt, Antikörperbildung bewirken könne für Agglutinine, Präcipitine und proteolytische

Fermente. *Solano* fand, daß sich der natürliche Agglutinationstiter in Milch für *Bact. coli commune* in der 1. Woche des Puerperiums dem des Blutserums derselben Frau nähert. Sind Frauen gegen Ende der Schwangerschaft gegen *Bact. coli commune* immunisiert worden, so ist der Agglutinationstiter in der Milch gegenüber dem Blutserum stark reduziert. Über antibakterielle Hemmungs- und Wandlungsstoffe in Frauen- und Kuhmilch berichten *Dold*, *Wizemann* und *Kleinen*, daß in steril entnommenen Proben von Frauen- und Kuhmilch antibakterielle Hemmungsstoffe (Inhibine) nachweisbar waren, und zwar gegen folgende Erreger: Diphtherie- und Pseudodiphtheriebakterien, *Bact. coli commune*, typhi und paratyphi, Eigenbakterien der Milch und künstlich zugesetzte Keime, Staphylokokken, *Micrococcus tetragenus*, *Brucella abortus* Bang, *Bact. prodigiosum*, *pyocyaneum*, *Bac. subtilis*, *mesentericus*, *mycoides* und *anthracis*, *Vibrio Metschnikoff*, *cholerae asiaticae*. Es ist eine eigene Methodik erforderlich zum Nachweis der Inhibine, da deren Wirkungsgrad gegen verschiedene Erreger verschieden ist und Inhibine thermolabil und lagerempfindlich sind. So vernichtet eine kurze Erhitzung auf 80° die Inhibine nicht, doch werden sie über 80° in kurzer Zeit vernichtet. Mutine sind in frischer roher Milch vorhanden, sie sind thermoresistenter als Inhibine und haben die Fähigkeit, daß farbstoffbildende Bakterien vorübergehend ihr Farbstoffbildungsvermögen verlieren. *Scapatucci* fand durch seine Untersuchungen, daß in 1 ccm Colostrum 2 Staphylokokken-Antitoxineinheiten vorhanden sind, während sich in Milch Schwankungen von 0,5—1 Antitoxineinheiten je 1 ccm fanden. *H. van Genderen* fand bei 43 Wöchnerinnen mit Diphtherieantitoxin im Blute 33mal die Möglichkeit, mittels der Intracutanmethode von *Römer* dieses Antitoxin in einer Menge von wenigstens  $\frac{1}{500}$  A.E. in je 1 ccm Colostrum nachzuweisen, der Gehalt ist geringer als im mütterlichen Serum. 10 Tage p. p. war der ursprüngliche Antitoxingehalt entweder stark zurückgegangen oder verschwunden. Ein Einfluß des Antitoxingehaltes der Frauenmilch auf die Schnelligkeit der passiv mitbekommenen Immunität des Säuglings ist nicht wahrscheinlich. *Sugg* berichtet über eine 35jährige Negerin, die 18 Monate vor der Geburt 1,5—2,5 A.E. aufwies. Sie bekam 2 Monate ante partum kleine Dosen Diphtherietoxoid, wodurch ihr Titer auf 20 A.E. anstieg. Es fanden sich im mütterlichen Serum 120—225 Tage p. p. 8—10 A.E. je 1 ccm, im Colostrum  $\frac{1}{2}$ —1 Tag p. p. 3,0 A.E.; 2—6 Tage p. p. 0,4—0,04 A.E. und vom 8. bis 225. Tage p. p. konstant in der Milch 0,02—0,03 A.E. Diphtherie-Antitoxin je 1 ccm. Über den Bakterien- und Lysocymgehalt der Milch berichten *Blatt* und *Kessler*, daß der Keimgehalt der Frauenmilch von der Art der Gewinnung abhängig sei, d. h. mit der Hand unter aseptischen Kautelen niedriger als mit der Pumpe gewonnen. Es fanden sich in roher Frauenmilch von gesunden Frauen je 1 ccm rund 10000 Keime und kann diese Milch nach 24—74stündigem Stehen im Eisschrank unbedenklich verfüttert werden. Lysocymhaltige Milch zeigte nach 24—72stündigem Stehen bei 9—12° niedrigeren Bakteriengehalt als vorher, vorwiegend fand sich *Staphylococcus pyogenes albus*. *Dujarrie de la Rivière* und *Kossowitch* teilen Untersuchungen mit, die an Milch von 250 Frauen und dem Blute ihrer 250 Kinder ausgeführt wurden mit Anführung der Einzelergebnisse, die bereits früher gemachte Feststellungen der Verff. bestätigen. Frauenmilch enthält die Agglutinine  $\alpha$  und  $\beta$  für die roten Blutkörperchen, die analog denen des Blutes in

4 Gruppen eingeteilt werden können. Isoagglutinine finden sich in Frauenmilch nicht so regelmäßig wie im Blutserum, auch sind Abweichungen in den Agglutininen des Blutserums und denen des Milchserums bei ein und derselben Frau nicht zur Beobachtung gekommen. Es wird die mögliche Bedeutung der Gruppenzugehörigkeit einer Milch für die Ernährung des Säuglings besprochen.

*Nattan-Larrier*, *Lepine* und *May* fanden durch Versuche mit Serum von Frauenmilch und Colostrum, daß natürliche Hämolyse oder andere Substanzen die Entwicklung von *Trypanosoma brucei* in der infizierten Maus nicht verhindern konnten. *Weiss* fand im Colostrum und in Frauenmilch virulicide Vaccineantikörper dann, wenn sie auch im Blutserum nachweisbar waren. Eine perorale Einverleibung ist im Gegensatze zur placentaren ohne Bedeutung. Diese Bevorzugung der placentaren Übertragung gilt auch für Morbilli-, Scarlatina-, Diphtherie-, Tetanus- und Vaccine-Immunität. Mit der Frage der Bactericidie der Frauenmilch befaßten sich *Schlaepfi*, der den Keimgehalt der Frauenmilch zu verschiedenen Zeiten nach der Entnahme aus gereinigten und ungereinigten Brüsten bestimmte. Die Aufbewahrung der Proben erfolgte bei verschiedenen Temperaturen und es zeigte sich, daß die bactericide Fähigkeit steriler Milch, die mit *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus* sowie *Bact. coli commune* beimpft war, gegenüber *Staphylococcus aureus* am größten war. Ferner berichtet *Goeters* über das Bakterienwachstum in roher und gekochter Frauenmilch folgendes: Rohe und dauerpasteurisierte (30 Minuten bei 63°) Milch enthält in den ersten 4—6 Stunden nach Gewinnung bactericide Eigenschaften, die durch kurzes Aufkochen vernichtet werden. Der bactericiden Wirkung sind besonders unterworfen: Mammakokken, *Bact. coli*, pathogene und apathogene Streptokokken, ausgenommen *Streptoc. mastitidis*, weniger *Bact. prodigiosum*, *Bact. fluorescens* und die pathogenen Darmbakterien und nicht die anaeroben Sporenbildner. Am stärksten zeigte sich bactericide Wirkung gegen die obligaten Milchbewohner, weniger deutlich oder gar nicht bei den fakultativen Milchbewohnern. Im Gegensatz zu Kuhmilch übt frische Frauenmilch keimhemmenden Einfluß auf *Bact. coli* aus. Die bactericide Wirkung von Frauenmilch wird durch tiefe Temperaturen abgekürzt, doch zeigt sich gegen Kälte und plötzlichen Temperaturwechsel eine gewisse Unempfindlichkeit. Durch Temperaturen über 70° und darüber wird die Bactericidie rasch zerstört, keine wesentliche Einbuße zeigte sich durch Dauerpasteurisieren (30 Minuten auf 63°). Colostrum wirkt stärker bactericid als Frauenmilch; in reifer Frauenmilch erlischt die bactericide Kraft nach 4—6 Stunden, im Frühcolostrum nach 12 Stunden, im Spätecolostrum nach 10 Stunden und in Übergangsmilch noch nach 8 Stunden erhalten. Durch Leukocytengehalt läßt sich verstärkte Bactericidie nicht erklären. Frauenmilchserum durch Filtration auf engporigen Berkefeld-Kerzen gewonnen, zeigt gleiche Keimabnahme wie unfiltrierte rohe Frauenmilch. Geringer Säurezusatz (0,045—0,09% Milchsäure) begünstigt die bactericide Kraft roher Frauenmilch, während höhere Konzentration von Säure oder Alkali die bactericide Kraft herabsetzen. Bei den einzelnen Frauen ist die bactericide Kraft schwankend, scheinbar erblich bedingt, doch während einer Stillperiode in der Milch derselben Frau recht konstant. Wahrscheinlich ist die Bactericidie der Frauenmilch der Ausdruck einer natürlichen Immunität des Körpers, dessen physiologische Bedeutung vermatlich in der Abwehr der in

Drüsengänge und Zysten der Mamma eingedrungenen Bakterien, somit in einer Unterdrückung zur Entzündung führender Reize gelegen ist. *Feletti* stellte Untersuchungen über die Bakterienflora gesunder und mastitiskrankter Brust an bei 30 Frauen. Davon waren 10 Gravide nach dem 7. Monat, 12 Puerperale, 4 mit Milchverhaltung und 4 mit akuter Mastitis. Bereits im 7. Graviditätsmonat sind bei gesunden Drüsen in der Tiefe der Milchgänge Nester von Staphylokokken nachweisbar, ehe Milch bzw. Colostrum zur Absonderung kommen. Streptokokken waren weder bei Graviden noch p. p. nachweisbar. *Dudgeon* und *Jewesbury* teilen mit, daß Reinigen der Mamilla mit Äther oder Jod den Keimgehalt der Milch verringert, dagegen bei hohem Keimgehalt mit gleichzeitiger Anwesenheit polymorpher Leukocyten eine solche Reinigung nicht vermindern auf den Keimgehalt wirkt. Als häufigste Mastitiserreger wurden gefunden: *Micrococcus pyogenes aureus et albus*, *Bact. coli*, Streptokokken in 49% der Fälle, darunter 2% hämolytische. Erforderlich erscheint eine cytologische Untersuchung von Rahm und Bodensatz als Ergänzung der bakteriologischen Untersuchung. Der Nachweis zahlreicher polynucleärer Leukocyten nach dem 4. Lactationstag deutet auf einen Infekt hin, ohne daß klinisch eine Mastitis nachweisbar sein muß. Sämtliche isolierten Keime brachten die Milch zur Gerinnung. Es kann die Flora der kindlichen Faeces als Indicator des Keimgehaltes der Muttermilch dienen. *Mironesco* und *Jonesco* fanden, daß Scarlatina der Mutter durch die Milch Unempfänglichkeit der Kinder bewirke. Bei Typhus der Mutter konnten aus der Milch Typhuskeime gezüchtet werden, der Säugling kam ad exitum. Eine Mutter in Rekonvaleszenz nach Scarlatina erkrankte fieberhaft und in der Milch wurde *Bact. coli* nachgewiesen, das Kind blieb gesund. Durch ihre Untersuchungen konnten *Banza* und *Saizar* in Muttermilch bakterienlösendes Ferment in schwankender Menge feststellen, das bis 48 Stunden nach der Milchgewinnung bakterienhemmend wirkte. *Sauer* fand in Frauenmilch, die 5 Minuten bei 100° erhitzt, dann im Eisschrank bei +2° bis +5° aufbewahrt war, keine pathogenen Keime einschließlich *Bact. coli*. In 15 Proben wurden Saprophyten ermittelt. Vergleichsuntersuchungen mit Milch, die eine Minute bei 90° oder 15 Minuten bei 75—80° erhitzt waren, zeigten keine sichere Vernichtung von *Bact. coli*. Von anderen Autoren wurde Frauenmilch 30 Minuten auf 80° erhitzt und sie erwies sich als keimhaltig. Fraktionierte Sterilisierung an drei aufeinanderfolgenden Tagen erscheint angezeigt. Über Untersuchungen mit anderer Methodik berichtet *Hainiss*, der folgende Mischungen verwendete: Dick-Toxin mit fettarmem Dick-negativem Colostrum, Dick-Toxin und Frauenmagermilch und Dick-Toxin und Dick-negatives Blutserum. Mit jeder dieser Mischungen wurden Cutanimpfungen bei Dick-negativen Personen, zur Kontrolle wurden Cutanimpfungen mit inaktivierten Toxinen vorgenommen. Es neutralisiert das Colostrum einer Dick-negativen Mutter das Dick-Toxin wie Dick-negatives Blutserum, reife Milch in geringerem Grade. Der antitoxische Wert des Colostrums wird auf einen höheren Gehalt an labilem Molkeneiweiß, an das das Milchantitoxin gebunden ist, zurückgeführt. Über Muttermilch als Infektionsquelle beim epidemischen Pemphigus neonatorum berichten *Mellon*, *Caldwell* und *Winans*, daß 3 Fälle von Pemphigus neonatorum, einen 4. Fall, der eine kleine Anstaltsepidemie auslöste, ergaben, daß sich in der fraglichen Muttermilch hämolytische Staphylokokken nachweisen ließen. Beim Absetzen

der Brust heilten die Infekte rasch aus. Die aus der Milch und dem Inhalte der Pemphigusblasen gezüchteten Staphylokokken unterschieden sich weder kulturell noch serologisch. Auf Grund von Meerschweinchenversuchen wird angenommen, daß die mit der Muttermilch aufgenommenen Erreger durch die Darmwand in das Blut gelangen und der kindliche Pemphigus hämatogen entsteht. *Todorovic* gelang es, bei 3 Stillenden aus der Milch *Bact. typhi* zu züchten, wodurch mit der Möglichkeit zu rechnen ist, daß schon frühzeitig mit der Milch diese Erreger ausgeschieden werden. Mit dem Vorkommen von *Mycobacterium tuberculosis* beschäftigten sich *Hackenthal* und *Meyer*. Sie brachten Milch tuberkuloseverdächtiger Wöchnerinnen intraperitoneal Meerschweinchen bei, ebenso 2 tuberkuloseverdächtige Drüsen auf weitere 2 Meerschweinchen verimpft, lieferten negatives Resultat. Hierfür kommen als Gründe in Betracht: geringe oder fragliche Tuberkulose der Wöchnerinnen, von denen 18 Pirquet-positiv, 6 angedeutet und 9 negativ waren. Bei offener Tuberkulose sind evtl. andere Ergebnisse möglich. Ferner untersuchte *Kokoško* die Milch von 14 Frauen mit verschiedenartig schwerer Lungentuberkulose und konnte nur in 2 Fällen bei vollkommen gesunden Brüsten Tuberkuloseerreger nachweisen. Die Schwere der Erkrankung hat keinen Einfluß auf den bakteriologischen Befund der Milch und die Zahl der ausgeschiedenen Erreger ist bei ein und derselben Frau schwankend. Die Frage des Vorkommens von Tuberkuloseerregern in Frauenmilch wurde erneut von *Blisnjanska*, *Lasarewitsch* und *Triousse* zu beantworten versucht. Durch Meerschweinchenversuch und Kultur nach *Löwenstein* gelang in 33 bearbeiteten Fällen 1 positives Kulturergebnis. Weitere 75 Milchproben offentuberkulöser Mütter ergaben: 10 Tierversuche positiv, 23 Tierversuche negativ, 35 Tiere lebten noch bei Abschluß der Arbeit und 7 Tiere gingen interkurrent, nicht an Tuberkulose, zugrunde. Die Säuglinge blieben Pirquet-negativ, obwohl der Gehalt mancher Milchproben an Tuberkuloseerregern nicht unbeträchtlich war. Auf die Wichtigkeit des Vermeidens einer aerogenen Infektion wird hingewiesen.

**Syphilis und Frauenmilch** behandeln folgende Arbeiten: *Uhlenhuth* und *Mulzer* erklären die Milchluetischer Mütter als unter Umständen für infektiös. Es gelang in 2 Fällen von Lues der Mutter durch Verimpfung von mikroskopisch (Dunkelfeld) spirochätenfreier Milch einwandfreie Hodensyphilis bei Kaninchen zu erzeugen. *Schieer* befaßte sich mit der *Sachs-Georgi*-Reaktion in der Milchluetischer Mütter, wozu er das Ultrafiltrat über zwei aufeinander gelegte  $1\frac{1}{2}$  proz. Eisessigkollodiumfilter nach *Bechold* verwendete. Es konnte oft, aber nicht regelmäßig in dem Ultrafiltrat positive *Sachs-Georgi*-Reaktion gefunden werden; die Milch gesunder Frauen gibt die Reaktion nicht. *Coclessa* fand in der Milchluetischer Frauen auch bei langer Stilldauer positive *Wassermann*-Reaktion unabhängig von der Schwere der Infektion. Zur Anstellung der *Wassermann*-Reaktion ist Frauenmagermilch zu verwenden, wobei in einigen Fällen bei negativer Blutreaktion die Reaktion in Milch noch positiv war, weshalb die Anstellung der *Wassermann*-Reaktion in der Milch für die Auswahl von Ammen empfohlen wird. *Schwarz* gelang der Nachweis von *Spirochaete* (*Treponema*) *pallida* in Frauenmilch mikroskopisch und im Dunkelfeld nicht, auch eine Übertragung auf Kaninchen verlief negativ. Mit der Anstellung der *Wassermann*-Reaktion in Milch zeigten sich viele Versager, Eigenhemmungen und unspezifi-

sche Reaktionen; eine Besserung im Ausfall der *Wassermann*-Reaktion ließ sich durch scharfes Zentrifugieren und Entnahme der fettarmen Mittelschicht erzielen. *Castorina* verwendete ein Milchserum, hergestellt aus Frauenmilch durch Kaolinzusatz und anschließendes Zentrifugieren. Er erzielte in den verschiedensten Lactationsperioden positive Reaktion nach *Sachs-Georgi*, etwas seltener als die originale *Wassermann*-Reaktion. Die Untersuchung der Milch allein ist jedoch nicht ausreichend, da bei positivem Blutbefund die Milch negativ reagieren kann. *Lipinski* und *Keller* zentrifugieren die Milch und verwenden die Magermilch zur Anstellung der *Wassermann*-Reaktion. Nach Ablesen der mit Blutserum angestellten Kontrollen bleiben die Milchproben 3 Stunden im Thermostaten und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen; es verläuft die *Wassermann*-Reaktion im Blutserum und in der Milch stets parallel. Bei symptomloser Lues der Frauen kann im Blutserum die *Wassermann*-Reaktion negativ, in Milch dagegen +++ sein. Die günstigste Zeit zur Untersuchung der Milch ist zwischen dem 4. und 14. Tag p. p. *Rottmann* und *Franken* fanden in entsprechend hergestellten Milchverdünnungen von Frauenmilch positive *Wassermann*-Reaktion, nur 3,6% waren unspezifisch. Die Ausführung der *Wassermann*-Reaktion ist nur im Verein mit dem klinischen Befund, dem serologischen Befund in Blut und Liquor brauchbar. *Segre* überprüfte die Beobachtung von *Candido*, daß die Milchluetischer Frauen fähig sei, normale Blutkörperchen zu agglutinieren, indesluetische unverändert bleiben. Er fand, daß es sich nicht um eine spezifische Eigenschaftluetischer Milch handle, sondern auch die Milch gesunder Frauen, besonders in den ersten Tagen p. p., die Fähigkeit der Agglutination besitze, dieluetischer fehle. *D. Wong* und *A. T. H. Wong* fanden durch ihre Untersuchungen die *Wassermann*-Reaktion in Blut und Milch zu 99,2%, die *Kahn*-Reaktion in 94,8% von 140 Kontrollfällen übereinstimmend; 1 Fall war nach *Wassermann*-Reaktion und nach *Kahn*-Reaktion unspezifisch. Fünf andere unspezifische *Kahn*-Reaktionen ergaben sich bei 11luetischen Fällen in den ersten 10 Tagen p. p. Im ganzen fanden sich 50% Übereinstimmung mit *Wassermann*-Reaktion, in 70% mit der *Kahn*-Reaktion. *Hackemann* teilt seine Untersuchungsergebnisse mitluetischer Milch mit hinsichtlich der Technik der Ausführung verschiedener Flockungsreaktionen und deren wechselnde Resultate untereinander und im Vergleich mit der WaR.

### Entkeimung von Frauenmilch.

Mit dieser Frage und ihrer Lösung haben sich viele Forscher mit verschiedenen Ergebnissen befaßt, ebenso verschiedene Meinungen und Ansichten liegen vor, und es ist zweifellos interessant festzustellen, daß einen breiten Raum die Sterilisierungsfrage einnimmt, dagegen die Möglichkeit einer aseptischen Milchgewinnung, die doch bei Frauen unter wesentlich günstigeren äußeren Bedingungen zu erzielen sein müßte, spärlich oder fast gar nicht in Betracht gezogen wird. Da Frauenmilch zum Unterschiede von Tier-, insbesondere Kuhmilch, einer molkereimäßigen Behandlung nicht zugeführt wird, sind Fragen der Entkeimung mittels Dauerpasteurisierung (30 Minuten 63—65°) und nachfolgendem Kühlen bei entsprechenden Temperaturen und Abgabe im gekühlten Zustande an die Verbraucher ebenfalls nicht in Betracht gezogen worden. Aber selbst die Sterilisierung der Frauenmilch wird bei verschiedenen Zeiten und Temperaturen

ausgeführt, obwohl es sicher ist, daß dadurch in mehr oder minder großem Ausmaße der Charakter der Milch als Nahrungsmittel in ungünstigem Sinne beeinflußt wird. Es wird die Aufgabe der in Betracht kommenden maßgebenden Kreise sein, hier durch entsprechende Arbeiten die erforderliche Klarheit zu schaffen und einschlägige Richtlinien auszuarbeiten, damit eine von pathogenen Keimen freie, sonst keimarme Milch, die von ihren wertvollen Eigenschaften nichts eingebüßt hat, zur Verfügung steht. So berichtet *Martin*, daß kurzes Aufkochen der Frauenmilch deren wichtige Bestandteile nicht schädigt und an Gedeihen und Ergehen der Säuglinge keinen nachteiligen Vorgang auslöst. *Krieger* konnte ebenfalls einen ungünstigen Einfluß bei Verabreichung sterilisierter Frauenmilch nicht ermitteln. *Banza* verwendete Frauenmilch, die nach dem *Krause-Dispert*-Verfahren getrocknet war, 11,7% Trockensubstanz aufwies und mit Erfolg an Säuglinge verabreicht wurde. *Kayser* [1] berichtet ebenfalls über Erfolge mit erhitzter Frauenmilch. *Scheuer* und *Duncan* schlagen Erhitzen der Milch 3mal auf 80° durch 30 Minuten vor und anschließende Kühllhaltung. So behandelte Milch zeigte noch nach 1—2 Jahren günstige klinische Wirkung und war chemisch und bakteriologisch einwandfrei. *Salles* fordert in seiner Arbeit, daß die Brüste der Stillenden aseptisch zu reinigen wären, die Milch sei direkt in eine sterile Thermosflasche abzudrücken und diese verschlossen 5 km weit transportiert worden. Rein oder nach Bedarf mit Kondens- oder Kuhmilch gemischt, hat die Ernährung mit so behandelter Frauenmilch ein Sinken der Säuglingssterblichkeit von 26,89% (1927) auf 6,12% (1934) bewirkt. *Catel* [1] berichtet über Stoffwechseluntersuchungen an Frühgeburten bei Ernährung mit roher und erhitzter Frauenmilch folgendes: als Schäden der Sterilisierung werden angeführt die Koagulation des Eiweißes und physikalische Änderung der Milch, lösliche Salze (Calcium- und Phosphationen) gehen in unlösliche über, weitgehende Zerstörung von Vitamin C und Zerstörung der Inhibine, Vernichtung des lipolytischen Fermentes in Frauenmilch nach Erhitzen auf 74° und einer Minute, Zerstörung der Phosphatase durch 40 Minuten langes Kochen der Frauenmilch, Rückgang des Citronensäuregehaltes der Milch durch Stehenlassen oder Kochen. *Albrecht* teilt ihre Beobachtungen mit, denen zufolge man zu niedere Werte für den Gehalt an C-Vitamin in Frauen- und Kuhmilch erhält, wenn man die Milch ohne Oxydationsschutz aufarbeitet. Nach Ausschalten dieses Fehlers findet man in Frauenmilch nach dem Kochen ausnahmsweise höhere Werte als in rohem Zustande, was wahrscheinlich durch methodische Unzulänglichkeit bedingt ist. Die Annahme, daß in Frauenmilch gegensätzlich zu Kuhmilch das Vitamin C an Eiweiß gebunden vorliegt und erst nach dem Kochen frei wird, trifft höchstens ausnahmsweise zu. Über andere Veränderungen der Frauenmilch durch Stehenlassen und Erhitzen berichtet *Catel* [2] folgendes: Der Sterilisationsschaden äußert sich durch Beeinträchtigung des Ansatzstoffwechsels, Abnahme der natürlichen Immunität, verschlechterte Ausnützung von Eiweiß und Fett, tiefgreifende Störungen des Mineralstoffwechsels, bedingt durch die in Arbeit [1] angeführten Veränderungen in sterilisierter Milch. *v. Reuss* berichtet über Frauenmilch als Heilnahrung, daß sich diese, in richtiger Weise angewendet, für die Behandlung schwerer Säuglingstoxikosen als beste Heilnahrung erwiesen habe. Zunächst ist die Nahrungszufuhr einzustellen und intravenöse Dauertropfinfusion mit Zucker, Salz und Vitamin C durchzuführen, dann kann

die Ernährung mit geringen Mengen Frauenmilch (5 g) aufgenommen werden, ein Entrahmen der Milch ist nicht nötig. Ob sterilisierte Frauenmilch soviel leistet wie rohe, bleibt unentschieden, sie ist jedenfalls jeder sterilisierten Kuhmilchmischung vorzuziehen. *Uflacker* berichtet über die von ihm vorgenommene phytotoxische Versuche mit roher und erhitzter Frauenmilch folgendes: Frauenmilch, die 15 Minuten lang sterilisiert wurde, hemmt das Wachstum von Lupinenkeimlingen (*Lupinus albus*) stärker als rohe. Zur Anstellung der Versuche läßt man die genannten Keimlinge in zimmerwarmem Wasser 14 Stunden vorkeimen und läßt sie 1—1½ Tage in feuchten Sägespänen auskeimen. Die Milch wird einer sog. *Shive*-Lösung nach *Macht* im Verhältnis 1 : 100 zugesetzt, dann ultrafiltriert und die Vorkeime der Lupinen eingetragen, um nach Ablauf von 4 Tagen die Wurzellänge zu messen. Die *Shive*-Lösung hat in 1000 Teilen dest. Wassers folgende Salze gelöst: 10,4 ccm 0,5 molare Calciumnitratlösung, 30,0 ccm 0,5 molare Magnesiumsulfatlösung, 36 ccm 0,5 molare Monokaliumphosphatlösung ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Über den Einfluß des Gefrierens auf rohe Frauenmilch und ihre Molkenschutzstoffe berichten *Catel* und *Zenker* folgendes: Einfrieren schädigt Inhibine, Lipase und Vitamin C nicht, weshalb Einfrieren ein brauchbares Verfahren zur Haltbarmachung genuiner Frauenmilch ist. Über die in den einzelnen Frauenmilchsammelstellen angewendeten Sterilisierungsverfahren berichtet *Schöbel* folgendes: Rohe Frauenmilch wird am Tage der Gewinnung abgegeben ohne Behandlung in Hannover, bei  $-15^\circ$  wird Frauenmilch gehalten in Freiburg i. Br., auf  $65-90^\circ$  erhitzt wird in Berlin-Charlottenburg; auf  $70^\circ$  einer Minute in Hamburg; auf  $95^\circ$  durch 8 Minuten in Berlin-Lichtenberg; auf  $100^\circ$  7 Minuten lang erhitzt Plauen i. V.; 8 Minuten auf  $100^\circ$  Kassel; auf  $100^\circ$  5 Minuten lang erhitzt Erfurt, Gleiwitz, Graz, Bochum, Magdeburg, Mainz, Bremen, Frankfurt a. Main, Königsberg i. Pr., Reichenberg, Wien, Würzburg; auf  $100^\circ$  durch 10 Minuten erhitzen Aussig, Insterburg und Pforzheim. *Schramm* fordert eine Anlieferung einwandfreier und bakterienarmer Milch, die in einer elektrischen Kühlanlage auf  $-15^\circ$  gefroren wird, dadurch werden die Fermente geschont und die Milch muß in gefrorenem Zustande verschickt werden, was im Sommer eine Transportdauer von 3 Stunden, im Winter von 5—6 Stunden ermöglicht.

### Frauenmilch und Säuglingsstuhl.

Darüber berichtet *Heller*, daß Brustmilchstühle eine  $p_{\text{H}} = 5,0-5,5$  zeigen, Normalstühle eine  $p_{\text{H}} = 6,0-7,4$  zeigen. Niedrige Acidität der Stühle ist der Ausdruck verminderter Gärfähigkeit einer nicht vollwertigen Bifidusflora. Eine Degeneration der Bifidusflora ist durch abnorme Wuchformen und schlechte Färbbarkeit nach *Gram* nachweisbar; einen normalen, idealen klassischen Frauenmilchstuhl gibt es nicht. *Strunz* fand bei Vorkommen von *Bact. bifidum* und *acidophilum* ein  $p_{\text{H}}$ -Optimum von 5,5—6,5, ersteres überwiegt in Brustmilchstühlen. *Streptococcus lacticus* Kruse, in 2 Arten auftretend, fehlt fast nie, *Bact. acidophilum* fand sich in der Hälfte der untersuchten Fälle. *Bact. coli* ist spärlich und *Bac. perfringens* selten. *Schönfeld* untersuchte die Beziehungen der einzelnen Bestandteile der Frauenmilch zur Bifidusflora mit folgenden Ergebnissen: Durch ausgedehnte Austauschversuche aller Frauenmilchbestandteile wurde getrachtet, den für die Bifidusflora maßgebenden herauszufinden. Es

wird für die bifidusfördernde Wirkung ein spezifischer Faktor angenommen, der mit keinem bisher bekannten Bestandteil der Frauenmilch identisch, evtl. ein Vitamin ist. Über Abweichungen von der physiologischen Darmflora bei mit abgedrückter Frauenmilch ernährten Säuglingen berichten *Epstein* und *Jelínek* folgendes: Die physiologische Darmflora des Brustkindes, also die Bifidusflora, macht bei Zufuhr von Muttermilch mit der Flasche recht bald einer Gramnegativen Flora, wie sie bei Kuhmilchernährung anzutreffen ist, Platz. Bei 28 von 57 Kindern zeigte sich bei Übergang zur Ernährung mit abgespritzter Frauenmilch auch ein Übergang zur Coliflora im Stuhl. Über den Nährwert von Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch berichten *v. Haam* und *Beard* folgendes: Ernährungsversuche an Ratten ergaben, daß Frauenmilch keine Anämie erzeugt, Kuhmilch in 37,5% der Fälle und bei Ziegenmilchfütterung gehen 50% der Tiere ein. Die Ziegenmilchanämie ist im Gegensatz zur Kuhmilchanämie hypochrom. Bei unstillbarem Erbrechen der Säuglinge versuchte *Bettinotti* die Herstellung einer Mischung von 10 g Agar auf 1 Liter Frauenmilch, die im Wasserbad eingedickt und dann im Eisschrank gekühlt war; davon wurden 4—6 Portionen verabreicht und in 2 Fällen ohne Pylorospasmus gute Wirkung erzielt. *Hartenstein* berichtet an Hand von 51 Fällen von Durchfallsbehandlung im Säuglingsalter mit roher Frauenmilch und gibt einen Vergleich mit 67 gleichalterigen Säuglingen, die mit künstlicher Heilmilch behandelt wurden. Bezüglich der Mortalität ist rohe Frauenmilch der künstlichen Heilmilch nicht überlegen; bezüglich der Reparation (Behandlungsdauer, Auftreten toxischer Symptome, Ausgleich von Wasserverlust usw.) sind die Ergebnisse mit roher Frauenmilch am schlechtesten. Nach den Untersuchungen von *Raskin-Brande* und *Kern* ist abgepumpte Frauenmilch der Brustmilch nicht gleichwertig, da Brustmilchkinder ausschließlich Bifidusflora zeigen, die bei Ernährung mit abgespritzter Frauenmilch in den Hintergrund tritt.

### Anorganische Milchbestandteile.

Sie haben gleichfalls das Interesse verschiedener Forscher geweckt und damit neuere Verfahren, wie z. B. Mikromethodik, spektralanalytische Verfahren usw., zur Anwendung gebracht, um entweder alle anorganischen Bestandteile als solche zu erfassen oder vorwiegend solche, die im Vordergrund des ernährungsphysiologischen Bedarfes stehen. Die Bestimmung der gesamten anorganischen Bestandteile erfolgt meist auf trockenem Wege, wozu sich die Verwendung eines elektrisch geheizten Muffelofens, der die Einhaltung der Temperatur bis 800° ermöglicht, am besten eignet. Es ist auch der Vorschlag gemacht worden, zur Bestimmung der anorganischen Bestandteile oder einzelner von ihnen das Ultrafiltrat der Milchprobe zu verwenden, da dieses frei von Eiweißkörpern ist und nur die in echter Lösung befindlichen Bestandteile enthält. Für die Bestimmung bestimmter Einzelbestandteile ist auch ein entsprechend hergestelltes Serum in Vorschlag gebracht worden oder die Oxydation der organischen Milchbestandteile mittels Kaliumpermanganat auf nassem Wege angewendet worden. Bisher ist die Angabe der Analysenergebnisse insofern nicht einheitlich erfolgt, als sie entweder unter Anführung der Anionen und Kationen erfolgte bzw. in Salzform berechnet auf 1 Liter Milch oder in Prozenten der Milch oder Milchasche

dargestellt wurde, was für vergleichende Untersuchungen Umrechnungen erforderlich macht. So veröffentlichte *Laza* [1] folgende Angaben über den Gehalt von 1 Liter Frauenmilch an anorganischen Bestandteilen.

Tabelle 4.

	dialysabel		undialysabel
	löslich	unlöslich	
NaCl . . . .	0,3695	0,0361	0,0083
KCl . . . .	0,3449	—	—
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . . . .	0,3622	0,0656	nicht bestimmt
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> . . . .	—	0,0337	—
CaO . . . .	—	0,1950	0,1955
MgO . . . .	—	0,0410	0,0187
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . . . .	—	0,0005	0,0010
SO <sub>3</sub> . . . .	0,0891	0,0205	0,0355
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> . . . .	0,051	0,2126	0,1301
Gesamt:	1,2167	0,6050	0,3891

Derselbe Autor [2] untersuchte auch das Dialysat aus Frauenmilch gegen formolhaltiges Wasser in Pergamentschläuchen mit nachstehenden Ergebnissen:

Tabelle 5.

Dialyse der F. M. gegen formolhaltiges Wasser

NaCl . . . . .	22,2%	Calciumcitrat . . . . .	17,4%
KCl . . . . .	10,1%	Magnesiumcitrat . . . . .	4,6%
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> . . . . .	17,8%	Calciumphosphat . . . . .	5,3%
Calciumcitrat . . . . .	14,0%	Magnesiumphosphat . . . . .	1,5%
Natriumcitrat . . . . .	2,4%	Kalk an Casein gebunden . . . . .	3,5%

Über die Ergebnisse spektrographischer Untersuchungen an der Milch indischer Frauen macht *De N. K.* Mitteilung, daß in allen untersuchten Milcharten: Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Kupfer, Eisen, Aluminium, Mangan, Blei, Titan, Vanadium, Phosphor und Bor nachweisbar waren. In relativ kleiner Menge waren: Barium, Kobalt, Nickel und Zinn nachweisbar. *Steffen* führte vergleichende Bestimmungen von Alkalien und Erdalkalien in Milch, Colostrum und Galle aus, die darauf hinweisen, daß die Sekretionsfunktion in der Milchdrüse allmählich zunimmt und die Milch erst dadurch ihr charakteristisches, endgültiges Gepräge erhält.

Zweifelhaft ist das Vorkommen von Silber in Frauenmilch; Kupfer und Eisen sind mengenmäßig am stärksten in Frauenmilch vertreten, Calcium und Phosphor am schwächsten. *Francis* fand an Spurenelementen in Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch spektralanalytisch nachweisbar: Aluminium, Barium, Bor, Kupfer, Eisen, Blei, Silber, Strontium, Titan, Vanadium und Chrom. Mangan konnte nur in 3 Frauenmilchproben nachgewiesen werden, Kieselsäure (Silicium) ist in Frauenmilch unsicher, Lithium und Zink waren nur in einer Frauenmilchprobe nicht nachweisbar. *Dingle* und *Sheldon* geben für Frauen- und Kuhmilch folgende Spurenelemente auf Grund spektralanalytischer Untersuchungen an: Calcium, Magnesium, Phosphor, Natrium, Kalium, Lithium, Barium, Strontium, Ruidium, Mangan, Aluminium, Zink, Blei und Bor. Molybdän ist möglicherweise ein normaler Bestandteil, dagegen die Abwesenheit von Kobalt deshalb

überraschend, weil dieses biogene Eigenschaften besitzt. Mit der Chlorbestimmung und den -gehalt beschäftigten sich *Sjollema*, der in ein Reagensglas 1 ccm Milch, 1 ccm 0,5/n-Silbernitratlösung und 3 ccm Salpetersäure (50%) gibt und das Glas samt Inhalt 30 Minuten in ein kochendes Wasserbad stellt. Die noch heiße Lösung wird tropfenweise mit Kaliumpermanganatlösung (5%) so lange versetzt, bis die gelbe Farbe verschwunden ist. Dann kühlt man ab, gibt 6 ccm Eisenammoniakalaunlösung (5%) hinzu und titriert mit einer 0,02 n-Rhodankaliumlösung in üblicher Weise das nichtverbrauchte Silber zurück. *Sisson* und *Denis* verwendeten für den gleichen Zweck der Chlorbestimmung die Methode von *McLean* und *van Slyke*, bei der die Milchprobe mittels Pikrinsäurelösung und 0,1 n-Silbernitratlösung gefällt wird, dann in einem aliquoten Teile des Filtrates jodometrisch der Chlorgehalt bestimmt wird. Es ergaben sich große Schwankungen des Chlorgehaltes bei einer Frau während des Tages und bei verschiedenen Frauen der gleichen Lactationsperiode. Als durchschnittlichen Wert geben sie 58,2 mg Cl je 100 ccm Milch an. „Normale“ Mütter mit viel Milch zeigten einen Chlorgehalt von 38,1 mg je 100 ccm; die Nahrung beeinflusst den Chlorgehalt nicht, doch zeigen nervöse Mütter größere Schwankungen. Im allgemeinen ist beobachtet worden, daß bei großer Milchmenge ein kleiner Chlorgehalt, bei kleiner Milchmenge hoher Chlorgehalt vorhanden sei. Die gleichen. Untersucher fanden in 400 Frauenmilchproben durchschnittlich 50 mg Cl je 100 ccm Milch, phlegmatische Frauen seien im Chlorgehalt schwankungsfrei, unruhige oder nervöse Frauen zeigten starke Schwankungen. Über ein anderes Halogen, das Jod in der Frauenmilch, berichten die Arbeiten *Elmer* und *Rychlik* und fanden als tägliche Menge in der Milch von 6 Frauen im Colostrum 1. Tag p. p. 1,7—5  $\gamma$  je 100 ccm, in reifer Milch 20—47  $\gamma$ ; der von der täglich sezernierten Colostrum- bzw. Milchmenge abhängige Jodgehalt betrug 1. Tag p. p. 8—45  $\gamma$ , am 3. Tag p. p. 4—12  $\gamma$ , in reifer Milch 4—9  $\gamma$ . Über den Jodgehalt der Frauenmilch in kropfreicher und kropffreier Gegend berichtet *Turner* an 9 Frauen aus kropfreicher Gegend (Detroit) und 10 Frauen aus kropffreier Gegend (Boston). Der durchschnittliche Jodgehalt schwankt zwischen 6,0—23,0  $\gamma$  je 100 ccm; höherer Jodgehalt zeigte sich in kropfreicher Gegend 14,5  $\gamma$ , in kropffreier Gegend nur 12,4  $\gamma$ . Der prozentuale Unterschied war in den ersten Monaten der Lactation am größten. In gleicher Richtung bewegten sich die Werte für Calcium und anorganischen Phosphor. *Olevsky* fand den Gehalt an Kalium schwankend von 9,0—52 mg je 100 ccm Milch; durch Injektion von Adrenalin zeigte sich relative Verminderung des ionisierten Calciums gegenüber dem ionisierten Kalium. Eine Pilocarpininjektion bewirkte Vermehrung des ionisierten Calciums gegenüber dem Kalium. Die Veränderung des Verhältnisses von Ca : K soll für den Tonuszustand gewisser Abschnitte des vegetativen Nervensystems unter Berücksichtigung der ionisierten Bestandteile charakteristisch sein. Adrenalinzufuhr kann Steigerung, Pilocarpinzufuhr Senkung der Milchsekretion herbeiführen. Mit dem Schwefelgehalt befaßten sich *Revol* und *Paccard* und fanden in Frauenmilch 8—20 mg je 100 ccm. Es bestehen Beziehungen zwischen den Werten für Gesamtschwefel und Gesamtstickstoff, doch sind die Werte für Schwefel variabler als die Werte für Stickstoff. *Kyohachi* enteiweißt zuerst die Milch und fällt den anorganischen Schwefel als Bariumsulfat das restliche Bariumchlorid wird als Chromat gefällt. Letzteres in Salzsäure und Benzidin

gelöst, kann durch seine tiefrote Farbe colorimetriert werden; Fehler  $\pm 3,6\%$ . *Bosio* bestimmte die verschiedenen Fraktionen des Schwefels als gesamt-oxydiertem und neutralem Schwefel. Der Gesamtschwefel ist in Frauenmilch höher als in Kuh- oder Schafmilch, er ist ein unentbehrlicher Bestandteil des Milcheiweißes für den Säugling. Auf das Vorkommen von Blei weisen *Kasahara* und *Shin-Ichi-Nosu* hin mit der Begründung, daß bei Landfrauen nur in 3 von 15 Proben 0,04—0,11 mg je 1 Liter nachweisbar waren, während in 87 Milchproben aus Gegenden mit Wasserleitung (Osaka und Umgebung) das Ergebnis derart war, daß in 35 Proben kein Blei nachweisbar war, die übrigen 52 Spuren bis 0,18 mg Blei im Liter hatten. Über den Gehalt an Kalium und Natrium berichtet *Goldmann* mit den Werten, daß der Gehalt an Kalium von 50—85 mg je 100 ccm, im Mittel 70 mg betrage, für Natrium ergeben sich Werte von 8 bis 17 mg je 100 ccm, im Mittel 12 mg. Im Colostrum ist das Verhältnis von Natrium zu Kalium ähnlicher den Werten der Blutasche; in reifer Frauenmilch ist das Verhältnis Na : K umgekehrt wie im Blutplasma. Der hohe Gehalt des Colostrum an Natrium erkläre dessen abführende Wirkung, der Kaliumgehalt schwankt in engen Grenzen. *Vuk* und *v. Sándor* fanden, daß Frauenmilch in den ersten Wochen p. p. den höchsten Gehalt an Natrium aufweise, der dann weiterhin nicht regelmäßig abfalle, um während der Menstruation zu steigen. Folgende Übersicht ist ein Beweis für das Verhalten des Natriums:

Monate p. p.	Natrium in g je 1 Liter
3	0,081
4	0,0052
5	0,085
6	0,0022
7	0,0028

Über den Gehalt der Frauenmilch an Kupfer, das mit verschiedenen Methoden nachgewiesen wurde, berichtet zunächst *Zbinden*, der 0,58—0,59 mg Kupfer je 1 Liter fand (in Ziegenmilch 0,45 mg Cu in Kuhmilch 0,84—0,85 mg je 1 Liter). *Hess*, *Supplee* und *Bellis* fanden in 2 Frauenmilchproben 0,4—0,61 mg Cu je Liter; die Untersuchung des Säuglingsharnes (6—12 Monate alt) ergab 0,06—0,08 mg je Liter, indes Kinder im Alter von 2—3 Jahren 0,08—0,14 mg Cu im Liter aufwiesen. *Scarzella* berichtet, daß Colostrum ärmer an Kupfer sei als reife Milch der Kupfergehalt dieser während der ganzen Lactationsperiode ziemlich konstante Werte aufweise. *Velich* und *Sevčenko* ermittelten den Kupfergehalt mittels polarographischer Methode nach *Heyrovsky*, der zufolge der Cu-Gehalt im Colostrum 1—2 Tage p. p. 0,25—0,62 mg je 100 ccm beträgt. Trotz gleicher Nahrung sind tägliche Schwankungen zu beobachten, doch war ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen dem Cu-Gehalt, dem Alter der Mütter sowie Dauer der Lactation nicht feststellbar. *Lesné* und *Briskas* fanden das Colostrum reicher an Kupfer 0,95—1,23 mg je Liter als später; im 2. Lactationsmonat fanden sie 0,6—0,95 mg je Liter, im 9. Lactationsmonat 0,3—0,7 mg je Liter. Da sie Kupfer als Regenerator des Hämoglobins ansehen, sollen Säuglinge bei gewissen Anämien alimentärer oder infektiöser Genese täglich 1 mg  $\text{CuSO}_4$  erhalten.

Einen breiteren Raum nehmen Untersuchungen über den Phosphorgehalt ein, der in seinen verschiedenen Bindungsformen anorganisch und organisch, geprüft wurde. *Lenstrup* gibt folgende Durchschnittswerte einer größeren Zahl von Bestimmungen an. Gesamtphosphor: 14,2 mg%; säureunlöslicher Phosphor: 2,6 mg%; säurelöslicher anorganischer Phosphor: 5,1 mg%; säurelöslicher organischer Phosphor: 6,5 mg%. Der säureunlösliche Phosphor besteht bei Frauen- und Kuhmilch zu 98,5% aus Caseinphosphor und einer kleinen Menge Lipoidphosphor. *Bomskov* teilt Ergebnisse über colorimetrische Phosphatbestimmungen mittels *Pulfrich*-Photometer mit, wobei er folgende Zahlen fand: Gesamtphosphor: 11,65 mg%; gesamtsäurelöslicher Phosphor: 11,96 mg%; säureunlöslicher Phosphor: 2,84 mg%; anorganischer Phosphor: 5,54 mg%; Pyrophosphat: 0,61 mg%; Hexosesterphosphat: 0,61 mg%; in schwer spaltbarer Form vorhanden: 5,07 mg%. *Hochheimer* gibt auf Grund seiner Untersuchungen an Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch folgende Werte an Lactacidogehalt in Frauenmilch: 101 mg, Kuhmilch: 333 mg und Ziegenmilch 234 mg je Liter. Hexosediphosphorsäure in Frauenmilch: 10,3%, Kuhmilch: 4,5% und Ziegenmilch: 3,0%. Über den Kalkgehalt liegen gleichfalls mit verschiedener Methodik erzielte Ergebnisse vor. So von *Wassermeyer* Vergleiche verschiedener Analysendaten über den Gehalt verschiedener Milcharten an Calcium, Magnesiumoxyd, Phosphorsäure, Natriumoxyd, Kaliumoxyd und Chlor. Bei Ernährung mit Frauenmilch ist Ionenwechsel zu beobachten, der zum Ansatz von Calcium und Phosphor sowie potentieller Acidose führt. *Widdows, Loewenfeld, Bond* und *Taylor* fanden, daß Calcium und Phosphorsäure in den ersten 4 Lactationsmonaten deutlichen Anstieg zeigen, Calcium falle dann langsam ab, indes Phosphorsäure geringere Minderung aufweise. Ihren Beobachtungen zufolge zeige die Milch von Landfrauen höheren Phosphorgehalt als die von Städterinnen. Das Verhältnis Ca : P sei ziemlich konstant. Der Lactosegehalt steige in den ersten Tagen stark an, 4,7—7,0% und halte sich lange Zeit auf dieser Höhe. Der Eiweißgehalt zeige in den ersten Tagen rapiden Abfall (4% ; Höchstwert: 8,4 auf 1,5%), wobei die Milch der primiparae reicher an Stickstoff sei als die der multiparae. *Adamcsik* und *Beznak* fanden, daß der Ca-Gehalt normaler Frauenmilch tägliche Schwankungen aufweise mit einem morgendlichen Minimum und einem nachmittägigem Maximum. Anstieg und Abfall erfolge immer steil, so daß die Werte zwischen 8,5—30,0 mg je 100 ccm zu liegen kommen. Verabreichung von Hormon der Parathyreoidea äußere seinen Einfluß dahin, daß der Ca-Gehalt der Milch tagsüber konstant bleibe mit der Höhe des Minimalwertes am Morgen. *Hess* und *Rivkia* die verschiedenen Formen von Calcium und anorganischem Phosphor in Frauen- und Kuhmilch mit dem Ergebnisse, daß Calcium in Frauenmilch in 4 verschiedenen Formen getrennt vorliege, ähnlicher dem Blutserum als der Kuhmilch. Die Phosphorfraktionen der Milch sind von der des Serums verschieden. *Rossi* bestimmte den Ca-Gehalt nach *de Waard* mit den Werten 21,36—23,20 mg%, im Mittel 22,828 mg%. Perorale Calciumgaben beeinflussen den Ca-Gehalt nicht, Gaben von bestrahltem Ergosterin erhöhen leicht den Ca-Gehalt; den stärksten Einfluß zeigte die parenterale Verabreichung von Parathyreoideaextrakt, derzufolge in einigen Fällen ein Anstieg bis zu 8,16 mg% zu beobachten war. *de Toni* und *Graf* teilen ihre Ergebnisse über Untersuchungen der Phosphorester folgendermaßen mit: In roher Frauen-

milch beträgt der Gehalt an anorganischem Phosphor 5,33 mg%, der sich nach 24stündiger Autolyse bei 37° fast ausnahmslos mehr oder minder stark erhöht. Spontan hydrolysierbarer Phosphor schwankt von 0,53—9,10 mg%, im Mittel 3,74 mg%. Der Wert des anorganischen Phosphors ändert sich nicht in gekochter statt roher Milch. Die Kurven der Hydrolyse aus gekochter Frauenmilch verlaufen fast horizontal und beweisen, daß die Hydrolyse der Phosphorester fast ausschließlich durch Phosphatase zustande komme. Ein pyrophosphorischer Anteil existiert fast nicht. Der Gehalt an hexosephosphorischen Estern betrage durchschnittlich 0,60 mg%. *Weingärtner* untersuchte den Ca- und den P-Gehalt in roher und erhitzter Frauenmilch mit folgenden Ergebnissen: In erhitzter Frauenmilch zeigt der P-Gehalt eine Abnahme gegenüber der rohen um 28%, der Ca-Gehalt in erhitzter eine Abnahme der rohen um 19,3%. Im Ultrafiltrat erhitzter Frauenmilch tritt Verringerung des P-Gehaltes ein und es ist wahrscheinlich, daß durch die Sterilisation ein Teil des säurelöslichen anorganischen Phosphors in kolloidale, das Ultrafilter nicht mehr passierende Teile übergeführt wird. Nach den Untersuchungen von *Hynaes* ist der Gehalt der Anfangsmilch an CaO höher als in der Endmilch, wobei Frauen mit kalkarmer und kalkreicher Milch anzutreffen seien; die Werte liegen zwischen 0,0333 und 0,0518% CaO, im Mittel 0,044% CaO. Der Gehalt an CaO zeige starke individuelle Verschiedenheiten und im Laufe der Lactation sei mäßige Abnahme des Kalkgehaltes zu finden. Versuche, durch Verabreichung von Calcium phosphoricum oder Calc. lacticum den Gehalt der Frauenmilch an CaO zu steigern oder durch kalkarme Nahrung zu beeinflussen, seien ohne merklichen Einfluß. Der individuell eingestellte Kalkgehalt werde hartnäckig festgehalten. *Bahrtdt* und *Edelstein* geben als Mittelwert für CaO 0,042% an, wobei auf erhebliche individuelle Schwankungen von 0,03—0,08% hingewiesen wird. Für die Rachitisfrage seien monatelange Untersuchungen nötig. Mit Fortschreiten der Lactation sei eine physiologische Abnahme des Kalkgehaltes zu finden. Kalkzufuhr mit der Nahrung erhöht nicht den Kalkgehalt der Milch, ebenso habe sich bei Anämie der Mutter oder des Kindes verminderter Kalkgehalt in der Milch nachweisen lassen. *Schaab* fand als Ergebnis seiner Untersuchungen, daß die Anfangsmilch mehr Kalk enthalte als die Endmilch, ein dem Fettgehalt umgekehrtes Verhalten. Im Verlaufe der Lactation sei in der Mehrzahl der Fälle eine progressive Abnahme des Kalkgehaltes der Milch zu beobachten. Bei einigen Frauen war der Kalkgehalt konstant, bei anderen ließen sich zufällige Schwankungen beobachten. Als mittlerer Kalkgehalt bei gesunden Säuglingen ergibt sich 0,044%, bei Rachitis 0,039%, doch ist Rachitis trotz höchstem Kalkgehalte (0,055—0,088%) möglich. Auf 100 Milchcalorien kommen bei Rachitis 63,1 mg Kalk, bei gesunden Säuglingen 76,5 mg Kalk; auch wird die Beobachtung bestätigt, daß Kalkzufuhr in der Nahrung den Kalkgehalt der Milch nicht beeinflusse. *Coleschi* beobachtete nach Trinken von kalkhaltigem Mineralwasser einen Anstieg des Kalkgehaltes der Frauenmilch, die Wirkung werde durch beträchtliche Mengen freier Kohlensäure im Wasser gefördert. *Zuckmayer* berichtet über Versuche an 26 Frauen, deren Milchproben in der 1. Dekade der Lactationszeit untersucht wurde, das Gehalt an Ca und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> große individuelle Schwankungen aufweist, der sich weder durch Zulagen von Kalk oder Phosphorsäure während der letzten 2 Monate der Schwangerschaft noch p. p. ausgleichen lasse. Verabreichung von „Tricalool“

(kolloidales, wasserlösliches Tricalciumphosphatcasein) zeigt, erst nach der Geburt verabreicht, eine Steigerung des Kalkgehaltes um 10%.

*Courtney* untersuchte die Milch von 4 Müttern, die sich vor Aufnahme in die Anstalt ziemlich unzweckmäßig (milch- und vitaminarm) ernährt hatten. Es wurde auch der Gehalt des kindlichen Serums an Ca und P untersucht. In einigen Fällen erwies sich der Gehalt der Muttermilch an Ca und P unverändert, in anderen Fällen vermindert. 2 der Kinder, darunter 1 Zwilling, zeigten niedrigen Blutphosphor und rachitische Veränderungen. Der Gehalt der Milch an Natrium, Kalium und Chlor war normal oder erhöht. Daraus wird gefolgert, daß unzweckmäßige Ernährung der Mutter in späteren Lactationsstadien für das Kind ernstere Folgen haben kann, da dann die mütterlichen Reserven bereits erschöpft sind. *Burhans* und *Smith* untersuchten die anorganischen Bestandteile der Frauenmilch vom russischen Standpunkte aus, wobei ihnen 54 Proben zur Verfügung standen, die auf Kalium, Chlor, Calcium, anorganischen Phosphor und Gesamtphosphor untersucht wurden. Bei Negermüttern zeigte sich der Ca- und P-Gehalt niedriger als bei weißen, dagegen umgekehrt verhielt sich der Cl-Gehalt. Nicht mit Sicherheit ließen sich jahreszeitliche Schwankungen der anorganischen Salze nachweisen. *Zottermann* fand das Säurebindungsvermögen der Kuhmilch höher als das der Frauenmilch, da das an das Milcheiweiß gebundene Ca in der Kuhmilch bei viel höherem Salzsäurezusatz in Freiheit gesetzt wird als in der Frauenmilch. In letzterer wird das Ca schon bei geringerem Zusatz von Salzsäure frei dialysabel; es erfolgt dies wie in der Kuhmilch beim isoelektrischen Punkt des Caseins  $p_H = 4,6$ . *Stransky* verwendete die Methode der Blutkalkbestimmung nach *Kramer-Tisdall* zur gleichen Bestimmung in Frauenmilch in folgender Ausführung: 2 ccm Milch werden im Meßkölbchen ad 10 ccm mit dest. Wasser verdünnt, davon 2 ccm entsprechend 0,4 ccm Milch mit 2 Tropfen Phenolsulfophathelinlösung (0,01%), 1 Tropfen n-Schwefelsäure, 1 Tropfen Ammonchloridlösung (30%), 1 ccm n-Oxalsäurelösung und 0,5 ccm gesättigt. Ammonacetatlösung versetzt, eine Stunde stehen gelassen und dann zentrifugiert. Der Niederschlag wird 3mal mit Ammoniaklösung (2%) gewaschen, dann in 20 ccm n-Schwefelsäure gelöst und in bekannter Weise mit 0,01/n-Kaliumpermanganatlösung titriert. Die Menge der verbrauchten Kubikzentimeter Permanganatlösung mal 0,7 ergibt Menge CaO in 1 ccm Milch. Mit dieser Methode wurden gefunden: vor dem Stillen: 0,66—0,98 pro mille; während des Stillens: 0,35—0,47 pro mille; nach dem Stillen: 0,28—0,298 pro mille. Eine direkte Fällung des Calciums in der Milch veröffentlichte *Rothwell* derart, daß in ein Zentrifugenglas von 15 ccm der Reihe nach eingefüllt werden: 1 ccm Milch, 2 ccm Natriumchloridlösung (10%), 1 ccm gesättigte Ammonoxalatlösung, der Inhalt wird gemischt und  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde stehengelassen. Dann wird scharf zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit vom Niederschlage abgegossen, dieser mit 0,5 ccm Äther und 2 ccm einer Ammoniaklösung (2 ccm konz. Ammoniak in 100 ccm dest. Wasser) gewaschen und dies noch einmal wiederholt. Der so erhaltene Niederschlag von Calciumoxalat wird mit einer 0,01 n-Kaliumpermanganatlösung titriert. *Dubte* untersuchte nach der für Blutuntersuchung üblichen Methode von *Clark* und *Collip* den Calciumgehalt der Frauenmilch; er fand den Ca-Gehalt schwankend zwischen einzelnen Frauen, bei der gleichen Spenderin von Tag zu Tag, im Laufe eines Tages und im Verlauf

der Lactationsperiode. Fieber bewirkt Absinken des Ca-Gehaltes bei einer Wöchnerin bis zu 26%. Durch verschiedene Arzneimittel war eine Beeinflussung des Ca-Spiegels nicht zu erreichen. Da nach Ansicht der Antike Magnesiumchlorid ein Lactagogum ist, untersuchte *Pavia* den Einfluß dieses Salzes auf Milch von Ammen und ihren Säuglingen. Die Ammen bekamen täglich 15 g einer 12,1 promill. Magnesiumchloridlösung 3—15 Monate lang. Das Magnesium wurde in der Milch nicht ausgeschieden, das Fett zeigte Vermehrung über die Norm. Auffällig war, daß zwei der Säuglinge, von denen einer Akzematiker, der andere Dyspeptiker war, nach Einführung des Magnesiumchlorid völlige Besserung zeigten trotz erhöhten Milchfettgehalt. Es wird deshalb die Einführung von Magnesium in die Nahrung Stillender empfohlen. Über das Vorkommen und die Menge verschiedener Metalle berichten folgende Arbeiten: *Koga* untersuchte den Zinkgehalt und fand in Frauenmilch: 2 mg (1,4—2,1 mg) je 1 kg, in Kuhmilch: 3,4—3,6 mg je 1 kg und in Ziegenmilch: 2,6—4,2 mg je 1 kg. *Broek* und *Wolff* fanden für Mangan, Kupfer und Zink folgende Werte: Frauenmilch 7  $\gamma$ , Kuhmilch 10  $\gamma$ , Mangan je 1 Liter; Kupfer: Frauenmilch: 455  $\gamma$ , Kuhmilch 28  $\gamma$ ; Zink: Frauenmilch: 3,5 mg; Kuhmilch: 3,4 mg je 1 Liter. *Sato* und *Murata* geben den Zinkgehalt der Frauenmilch als schwankend an von 1,23—5,80  $\gamma$ , im Mittel 3,32  $\gamma$  je 1 Liter.

Nach den Untersuchungen von *Bertrand* und *Agulhon* läßt sich in Frauenmilch Bor als Borat nachweisen, und zwar 0,08 mg je Liter, Kuhmilch 0,20 mg je Liter. Begreiflich ist auch das Interesse, das man von verschiedenen Seiten dem Eisengehalte der Milch und seiner alimentären Beeinflussung entgegengebracht hat. So geben *Dorlencourt* und *Calugareanu-Nandris* einen Gehalt von 2,5—3,5 mg im Liter an, doch bestehe zwischen dem Eisengehalte und den übrigen Mineralbestandteilen keine Beziehung, die Tagesschwankungen seien ohne jede Gesetzmäßigkeit und beide Brüste seien in der Ausscheidung von Eisen unabhängig voneinander. Bei täglicher oraler Zufuhr von 200—400 mg Kaliumferritartrat sei eine Steigerung des Eisengehaltes von 2,1 mg auf 4,9 mg und von 2,4 mg auf 5,4 mg je Liter zu beobachten gewesen. *Lesné*, *Clement* und *Zizine* veraschten die Milch, mindestens 500 ccm, die mit sodaalkalischer Alloxantinlösung entstehende Blaufärbung wurde zur colorimetrischen Eisenbestimmung benützt. Sie fanden in 1 Liter: 0,80 mg, 1,10 mg, 0,75 mg, 0,95 mg und 0,82 mg. *Reis* und *Chakmakijan* veraschen 5—15 ccm Milch mit Schwefelsäure und Chlorat auf nassem Wege, versetzen die klare Aschenlösung mit einer Ferrocyanalkalium-Gummilösung und colorimetrieren gegen eine bestimmte Standardlösung. Ihre Werte sind für Frauenmilch: 3,1—4,5 mg je 1 Liter, für Kuhmilch: 1,4—1,5 mg je 1 Liter. *Maurer*, *Groengard*, *Curtis* und *Klüver* finden, daß kleine Gaben von Frauenmilch die Resorption von Eisen im Magen und Darmtrakt erleichtern. Kuhmilch habe nicht so sehr toxische Wirkung als Fehlen einer spezifischen Wirkung. Bei Anämien künstlich ernährter Kinder bewähre sich am besten Eisen + Leber, wobei die Form des Eisens, ob organisch oder anorganisch, nicht in Betracht komme.

### Zusammenfassung.

Bei jedem der abgehandelten Abschnitte wird der fachkundige Leser un schwer erkennen, welche Fragen und Probleme der Beantwortung und Bearbei-

tung noch harren. So wertvoll jede einzelne der Arbeiten für die Erweiterung unserer Erkenntnisse über Eigenschaften und Zusammensetzung der Frauenmilch ist, so ließe sich für eine vergleichende biologische Forschung, ohne Beschränkung von Fortschritten der einschlägigen Forschung, wertvolles Zahlenmaterial gewinnen, das entsprechend ausgewertet und verarbeitet zur Verfügung stünde. Gerade für die Beurteilung von Frauenmilch von irgendeinem wissenschaftlichen Gesichtspunkte aus scheint die Aufstellung einheitlicher Untersuchungsmethoden ein unentbehrliches Erfordernis zu sein. In ihrer ganzen Zusammensetzung und in ihrem Aufbau bietet die Frauenmilch Raum für viele und intensive Forschung, die unter systematischer und gut organisierter Führung Ersprießliches zu leisten imstande wäre. Die bisherigen Lücken über unsere Kenntnisse von der Qualität der Frauenmilch würden damit an Zahl bedeutend abnehmen und neben theoretischen würden auch praktisch wertvolle Resultate erhalten werden, die wieder in irgendeiner Form direkt oder indirekt der jüngsten Generation zugute kommen würden. Daß sich Frauenmilch dem Untersucher so ganz anders präsentiert als irgendeine andere Milchart, muß doch sicherlich eine tiefere Begründung haben, die in ihrer Vollständigkeit derzeit unserer Erkenntnis noch nicht völlig zugänglich ist. Nur durch intensive Bearbeitung des ganzen Wissens um die Frauenmilch kann hier Licht und Erkenntnis gebracht werden, die wiederum Erklärungen dafür abgeben werden, weshalb diese erste Nahrung des Säuglings nur so und nicht anders zusammengesetzt sein kann, um ihren biologischen Zweck restlos zu erfüllen. Für viele wertvolle Ratschläge bei Abfassung der Arbeit darf ich Herrn Universitätsprofessor Dr. A. v. Reuss, Direktor der Wiener städtischen Kinderklinik „Glanzing“, an dieser Stelle aufrichtigen Dank sagen.

## Namenverzeichnis.

Die schräg gesetzten Seitenzahlen verweisen auf die Literatur.

- Aaron, E. 1217, 1238.  
 Abderhalden, E. 172, 505,  
 524, 529, 531, 538, 540,  
 548, 549, 554, 574, 755,  
 826.  
 — E. u. R. Hanslian 505.  
 — E. u. L. Langstein 1217.  
 — E. u. P. Möller 505, 554.  
 — R. 1218, 1278, 1285.  
 Abe 1281.  
 Abegg 406.  
 Abel s. Rosenthal 510.  
 — O. 1216.  
 Abelson u. Leichenberger 406,  
 468.  
 Abernethy 428, 500.  
 — s. Dowling 409.  
 Abricosoff s. J. Huber 317.  
 Abt 1240.  
 Achard, Chr. 802, 861, 882,  
 883, 884.  
 — Chr., Buutaric u. A. Ar-  
 cand 755.  
 — Chr. u. A. Codounis 755.  
 Acqua, M. 1218, 1279.  
 Adaio, F. L. 1269.  
 — F. L. s. L. A. Hac 1223.  
 Adamcsik, F. u. A. Beznak  
 1218, 1302.  
 Adams, Donald 312, 403.  
 Addyman, J. 1246.  
 — J. s. Gardner 1223.  
 Aders, H. 1257.  
 — H. s. R. Plimmer 1229.  
 Adler 552.  
 — R. 996, 1050.  
 — S. 1288.  
 — S. s. M. Jacoby 1225.  
 Adolph, E. F. 755.  
 Agranat 430.  
 Agress 631.  
 Agulhon, H. 1305.  
 — H. s. G. Bertrand 1219.  
 Ahlberg 99.  
 Aitken, R. S. 755.  
 Akazaki u. Hamaguchi 1082,  
 1105, 1130.  
 Akerrén, Y. 1, 8, 24.  
 Akira 1281, 1283.  
 Albers u. Petzold 755.  
 — H. 312, 337, 505.  
 Albertini u. Grumbach 406,  
 450.  
 Albrecht 755, 785.  
 — R. 1218, 1277, 1296.  
 Albrich 755, 756, 931.  
 Albus, L. s. L. Heilmeyer  
 199.  
 Albut 24.  
 Alder 287, 626, 628, 630, 631,  
 632, 641, 668, 669, 670,  
 673, 674, 675, 691, 692,  
 703, 712.  
 — A. 199, 241.  
 Aldrich 872.  
 — u. Boyle 756.  
 d'Alessandro 99, 162.  
 Alexander, H. 1, 8, 9, 10, 33,  
 34, 35.  
 Alexeieff 628, 667, 681.  
 Allan 287, 302.  
 — u. Smith 1160, 1178, 1205.  
 Allard, H. 1, 9, 20.  
 Allbut, Cl. 1.  
 Allemann s. R. Meier 415.  
 Allen 756, 811, 996, 1051.  
 Allison s. Carpenter 408.  
 — s. Karpentier 413.  
 Allot 996.  
 Almén 1257.  
 Alsted 430.  
 Althoff u. Rating 1160, 1172,  
 1202, 1213.  
 Altschule s. Gilligan 732.  
 Altzitogla 338.  
 Altzitoglou 312.  
 Alving, Alf. S. u. A. E. Mir-  
 sky 756, 882.  
 Amar, Jules 756.  
 Amatsu, H. 505, 547.  
 Amberson, Flexner, Stegger-  
 da, Mulder, Tendler, Pan-  
 kratz u. Lang 731, 741.  
 v. Ambrus, M. 1218.  
 Ameuille, P. 1, 43.  
 Amoss u. Sprunt 1160, 1178.  
 Anagnostu 632.  
 Ancel u. Bouin 996, 1051,  
 1052.  
 Anders 1257.  
 — H. E. 1, 24.  
 Andersch s. de Gowin 732.  
 — Marie s. W. M. Dick 761.  
 Andersen s. Sigaard 632.  
 — u. Cruickshank 407.  
 — F. A., O. M. Schloss u.  
 H. C. Stuart 1218, 1256.  
 Anderson 407, 430, 466.  
 Andrae 425, 431.  
 Andrié, Olga s. B. Stanojevie  
 780.  
 Angelini 631, 697.  
 Annamalai, D. R. 803.  
 — D. R. s. T. Menon 773.  
 Annis, Edw. R. 803.  
 — Edw. R. s. F. D. Murphy  
 774.  
 Anschütz 505, 619, 1161.  
 — W. 199, 278.  
 Anselm 505, 536, 541.  
 Anselmino, K. J. u. Fr. Hoff-  
 mann 756.  
 Anthony, A. J. 48, 50, 51,  
 52, 54, 55, 57, 82, 83.  
 — A. J., S. Atmer u. E.  
 Heitz 48.  
 — A. J. u. Kowitz 48.  
 Anton 631.  
 d'Antona 156.  
 Antopol u. Churg 407, 429.  
 Antweiler s. Hahn 765.  
 Antunoff, A. N. 1218, 1240.  
 Anzlinger 1036.  
 — A. s. Joach. Brock 997.  
 Aoki, K. Kondo S. u. Y. Ta-  
 zawa 1161.  
 Apfelbaum, Emil 756.  
 Apitz 99, 176, 287, 300, 304,  
 756, 819, 820, 821, 822,  
 823, 825, 826, 866, 868,  
 879.

- Apitz, K. 1081, 1082, 1083, 1093, 1095, 1096, 1112, 1113, 1118, 1136, 1137, 1140, 1141, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1152, 1153.  
— K. mit Thelen 1082.  
Appelbaum s. Neal 416.  
Applebaum 497.  
— s. Berger 407.  
Arakawa, T. 1218, 1279, 1280, 1281.  
Arar 1161, 1180.  
Arborelius, M. 8, 24.  
— M. u. Y. Akerrén 1.  
Arcand, A. s. Ch. Achard 755.  
Archer, Blackford u. Wissler 1161, 1201.  
Aretz, H. 436.  
Arinkin, J. 506, 614.  
Arloing 1, 26.  
Arlt 407.  
Armangué 164.  
Armauer-Hansen 1.  
Armstrong 1028.  
— R. R. u. C. N. Kavanaugh 1161.  
Arnath-Ostendorf 628.  
Arneth 626, 628, 636, 637, 669, 673.  
Arnett, Shoup u. Henry 407, 460.  
Arnetzenius 312, 339.  
— s. de Lange 318.  
Arnold 1, 24, 635, 756.  
— A. 996, 1013.  
Arolt 434.  
Aron, Hans 996, 1008, 1014, 1015, 1017, 1036.  
— H. 1218, 1242, 1243.  
Arquie s. Peltier 1166.  
Arzt 1161, 1180, 1184, 1193, 1215.  
Asakura, K. 1218.  
— K. u. H. Ohsako 1218.  
Asch 287, 292, 392.  
— s. Mosenthal 319.  
Aschaffenburg, R. 556, 606.  
— R. s. F. Thoenes 512.  
Ascher 628, 681.  
Aschheim 996, 1059.  
Aschner, Bernh. 996, 1051.  
Aschoff 626, 627, 630, 632, 633, 646, 653, 654, 656, 658, 661, 662, 719.  
— u. Kamija 627.  
— u. Kiyono 626, 627.
- Aschoff, A. 1, 13, 15, 22, 756, 787, 799, 813.  
— L. 1083, 1092, 1110, 1111, 1112, 1113, 1117, 1143, 1154, 1155.  
Asdell 996, 1052.  
Ashby 312, 324, 325.  
Asher, Leon 756, 878.  
— L. u. E. Tetscherin 48.  
Asinelli, Carlo s. Fr. Bua 759.  
Askanazy 215, 287.  
Assmann 8, 1161, 1182, 1206.  
Astrup u. Darling 1083, 1127, 1128.  
Atmer, S. s. A. J. Antohny 48.  
Audarii 756.  
— s. Kerpel-Fronius 768.  
Aubertin 287, 309.  
Auerbach 99, 116, 145, 167, 168, 184, 186, 188.  
Auffenberg 312, 374.  
Auger 407, 482.  
Augus 482.  
Autenrieth, W. u. A. Funk 1218, 1263.  
Averbeck, Meitner u. Schneider 756.  
Awerbouch, R. C. 887.  
— R. C. s. E. M. Guinsbourg 765.  
Awrorow u. Timbfejewski 627, 659.  
Axelstine 626, 632.  
Axenfeld u. Brass 756.
- Baader 631, 696, 697, 699.  
Baar u. Szekely 1083, 1131.  
Babes 630, 631, 686.  
Babonneix 1016.  
Babonniez, L. u. L. Tixier 199, 207.  
Babudiere 628.  
Bach 1104, 1131.  
— s. R. Jürgens 1086.  
Backes 1047.  
Backhaus, A. 996, 1072.  
Backi 467.  
— s. Schmidt 418.  
Backman u. Hultgren 1083, 1106.  
Backus 99.  
Bacmeister, A. 1, 13, 39.  
Badia 514.  
Bächer 117.  
Baehr s. Bickel 407.  
Bär 463.
- Baer u. Engelmann 630.  
Bagehi 193.  
— s. Bose 100.  
Baginsky, A. 1, 8.  
Bahr 374.  
Bahrdt, H. u. F. Edelstein 1218, 1303.  
Bain, K. s. F. S. Smyth 1231.  
Bakalos 879.  
— s. Peraklis 776.  
— u. Thaddea 626, 650.  
— s. Thaddea 631, 633.  
Bakaltschuk 705, 709.  
— s. Dubinskaja 632.  
Baker s. Bieter 407.  
— u. Dodds 731, 734, 735, 737, 748, 750, 752.  
— S. L. s. T. Izod. Bernet 757.  
Bakker 496.  
Bakwin 325.  
— Astrowe u. Rivkin 312.  
Baldacci, Ugo 756.  
Baldridge-Fowler 287, 291.  
— Rohner u. Hansemann 631, 698, 699.  
Baló, J. 1083, 1114.  
Baldwin 996, 1008, 1063.  
Bálint 756, 801, 826, 828, 829, 882, 903.  
— u. Balint 99.  
Ball 559.  
Ballmann 996, 1016.  
Ballon u. Guernon 407, 469.  
Balzer u. Vogt 756.  
Bamberger, Arrie 312, 347.  
Bance, J. u. R. Porak 756.  
Bancroft, Stanley-Brown u. Chargaff 1083, 1124.  
Bandelier 33, 41, 459.  
— s. Bickel 407.  
— u. Röpke 2.  
Bang 1259.  
— F. u. B. 407.  
Bann u. Héresco 1218, 1238.  
Bansi 662.  
— s. Schilling 628.  
— H. W. 757, 910, 1216.  
— H. W. u. R. Repkowitz 757.  
Banti 626.  
Bánza, J. A. 1218, 1296.  
— J. A. u. M. C. Saizar 1218, 1293.  
Barabas, Zoltan 312, 347.  
Barach, Joseph H. u. D. Martin Boyd 757, 885, 889.

- Barack 313, 355.  
 Barat s. Rusznyak 107, 778.  
 Barath 177.  
 Baratz, M. E. 1218, 1287.  
 Barbagallo 99.  
 Barbieri u. Bricchetti 632.  
 De Barbieri, Augusto 757.  
 Bardellie u. Revaglia 1161.  
 Bardisian, A. 1218.  
 Bardon u. Berdez 1161.  
 Barer 621.  
 Bargston s. Marchal 633.  
 Bariety 193.  
 — s. Troisier 108.  
 Barkan, G. 506, 526, 527,  
 552, 555, 556, 559.  
 Barker 783, 791, 801.  
 — u. Kirk 757, 823, 824, 842,  
 856.  
 — N. W. 1083, 1151.  
 Barnes, B. O. s. A. S. Dix  
 761.  
 Barnet u. Mitarbeiter 407.  
 Barnett 631.  
 Barone, V. G. 757.  
 Barrat u. Yorke 731, 737, 751.  
 La Barre, Jean u. V. le Clerc  
 757  
 Barrier s. Kourilsky 413.  
 Barris, R. W. s. W. R. In-  
 gramm 768.  
 Barry s. Wood 420.  
 Baserga 632.  
 Barth, E. 997, 1066, 1067,  
 1071.  
 Barthe, L. u. E. Dufilho 1218.  
 Baserin 540.  
 — s. Minkowski 509.  
 Barsini 116, 129, 146, 167, 193.  
 — s. Pellegrini 106.  
 Barta 313.  
 Barth 116, 156, 162, 183, 190,  
 407, 447.  
 — s. Schindel 107.  
 Bartone 99.  
 Bass, E. 48, 54.  
 Bassen 313, 336.  
 Bassoe 287, 296.  
 Batkin 997, 1057.  
 Batram, E. A. 757.  
 Basu s. Chopra 100.  
 Batchelor 436, 437.  
 Battaglia 401.  
 Baudisch 553.  
 Bauer 99, 110, 112, 124, 127,  
 154, 166, 184, 188, 1105,  
 1131, 1140.  
 Bauer, F. 506, 519, 552, 590,  
 599.  
 — G. 1083.  
 — Gunnar 757.  
 — J. 997, 1016, 1020, 1057,  
 1058, 1070, 1072, 1083,  
 1132, 1133, 1218, 1253.  
 — J. u. St. Engel 1218, 1253.  
 Baumann 57, 407, 445, 465.  
 — Th. 1218, 1219, 1275.  
 — Walter 313, 335, 352, 362,  
 369, 385.  
 Baumgarten 1092.  
 — O. 506.  
 Baumgartner, O. 407.  
 Baur, G. 997.  
 Bavudieri 626.  
 Bayer u. v. Herrenschwand  
 1161, 1180, 1194, 1195.  
 — u. Mainka 313.  
 — O. 1083, 1149.  
 Bayliss, Kerridge u. Russell  
 99, 179, 757, 861.  
 Beach, E. F., S. S. Bernstein,  
 O. D. Hoffmann, Teague,  
 D. Maxwell u. J. G. Macy  
 1219, 1257.  
 Beams, A. J. 50.  
 — A. J. s. Ch. D. Christie 48.  
 Beaton s. Bieter 407.  
 Becher, Erwin 757, 795, 815.  
 Bechhold 556.  
 Bechold 1294.  
 Bechterew 95.  
 Beck u. Merkel 1161, 1205,  
 1206.  
 — A. 313.  
 — K. F. 1262.  
 — K. F. s. L. Wacker 1233.  
 — M. u. J. Goldberger 757.  
 Becker s. Wohlfeil 1168.  
 — H., M. Hochrein u. K.  
 Matthes 48.  
 — J. 997, 1029, 1034, 1068,  
 1071.  
 — K. 1083, 1133, 1139.  
 Beckermann 407, 450.  
 Beckmann 1245.  
 Becquerell u. Rodier 99, 177.  
 Bedson, S. Ph. 1083, 1109.  
 Beer, P. 48.  
 Beeson u. Westermann 407,  
 435.  
 v. Behm s. Dyckerhoff 1084.  
 Behn, Kurt 313, 397.  
 Behr 313, 330, 374.  
 Behrendt, H. 1219, 1242.  
 Beiglböck 1161, 1177.  
 Beldugin 630.  
 Beling 407, 452.  
 Belitzer s. Gausner 1163.  
 Bell 407, 460.  
 — s. Whipple 782.  
 — E. T. 757, 803, 810, 845,  
 862.  
 — M. 1219, 1246.  
 — M. s. J. S. Kleiner 1225.  
 — Murell Emma 757.  
 Bellac s. Gukelberger 765.  
 Bellis, B. s. A. F. Hess 1224,  
 1301.  
 Belote, G. H. 1161.  
 Belt, T. H. 1083, 1110.  
 Benat 900.  
 Benczur 731, 740.  
 Benda 626, 627, 639.  
 Bender u. Lauretta 628, 667.  
 Bendien, Neuberger u. Snapper  
 1083, 1118.  
 Beneke, R. 1083, 1092, 1095.  
 Benedetti, Guiseppa 757, 885.  
 di Benedetto Stornello 99.  
 Benedickt 631, 699.  
 Benedict, Hans 313, 374.  
 Beněsowa 757.  
 Benesur 681.  
 — s. Kentzler 629.  
 Benevolinskaja 659.  
 — s. Timofejewsky 628.  
 Benhamou u. Gille 99, 192.  
 — E. u. A. Nouche 199, 208,  
 210, 216, 223.  
 Benjamin 626, 628, 637, 640,  
 645.  
 — K. 997, 1036.  
 Benkö 757, 915.  
 Bennet 287, 292.  
 — T. Izod. 757.  
 — T. Izod., E. C. Dodds u.  
 S. L. Baker 757.  
 — T. Izod., E. C. Dodds u.  
 J. W. Robertson 757.  
 Bennhold 99, 172, 173, 181,  
 757, 758, 800, 805, 861,  
 871, 876, 877, 882, 884,  
 885, 888, 890, 896, 905.  
 — Kylin u. Rusznyak 99.  
 Bennholdt-Thomsen, C. 997,  
 1008, 1071, 1072, 1219,  
 1272.  
 — C. s. G. Gaedke 1223.  
 — C. u. J. Schmidt-Voigt  
 997.  
 Bensley 407.

- Benson, R. L. 1083, 1146.  
 Bentivoglio 287, 298.  
 — G. C. 2, 25, 1219, 1268.  
 Bentz, W. u. H. Marx 758.  
 — W. u. K. Schneider 758.  
 Berblinger 287, 300, 301, 302,  
 997.  
 Bercovitch u. Bogdanova 313.  
 Berde u. Nagy 407.  
 Berdez s. Bardon 1161.  
 Beresin 1161.  
 Berg, van den s. Mulder 416.  
 — Gunnar 2, 8, 17, 19, 43.  
 Bergel 30, 313, 626, 627, 628,  
 637, 662, 663, 682.  
 — Arthur 758, 802.  
 Berger 99, 172, 173.  
 — u. Applebaum 407, 497.  
 — u. B. Fincke 313, 386,  
 387, 388.  
 Berger, W. 15.  
 — W. u. K. Hansen 2.  
 van der Berghe-Liessens 699.  
 Berglund, Hilding u. Björn  
 Sund 758.  
 v. Bergmann, G. 611, 758,  
 835, 875, 926.  
 Bergquist, G. 1083, 1124,  
 1139, 1140.  
 Berhme, Th. 313.  
 Berkman, I. A. Alex. s. K.  
 Bykow 760.  
 Berkovitsch 385.  
 Berliner 1008, 1073.  
 — M. 997.  
 Bernard 192, 700, 802.  
 — s. Giraud 101.  
 — s. Lamy 631.  
 — Etienne u. Guillaume  
 758.  
 — J. s. P. Chevallier 1162.  
 Bernheim, Bertram M. 313,  
 347.  
 — Karrer 313, 337, 339.  
 Berning 758.  
 Bernstein, A. 1161.  
 — S. S. 1257.  
 — S. S. s. Beach 1219.  
 Bersin 753, 832, 947.  
 Berthelot 1245.  
 Berthier s. Giraud 101.  
 Bertin u. Huriez 407, 444.  
 Bertola 632.  
 Bertoliatti s. A. Schwartz  
 780.  
 Bertrand, G. 1264, 1265.  
 Berzelius 954.
- Bessau 313, 385, 386, 388,  
 758, 803, 806, 841, 949.  
 — u. Uhse 313.  
 Bessay 1277.  
 Besse, Pierre M. u. Karl M.  
 Walthard 758.  
 Best 1136, 1139, 1140.  
 — s. Coggeshall 408.  
 — Cowan u. Maclean 1083,  
 — s. L. B. Jacques 1086.  
 — s. Murray 1088.  
 — Fritz 1020.  
 Beszanoff 1275.  
 Betrand G. u. H. Agulhon  
 1219, 1305.  
 Bettinotti 347.  
 — u. Laurguia Escobar 313.  
 — S. I. 1219, 1298.  
 Beumer 791.  
 — u. Bürger 99, 178.  
 — u. Hüchel 758.  
 Beythien, A. u. H. Hempel  
 1219.  
 Beznak, A. s. F. Adamcsik  
 1218, 1302.  
 Bhaskara s. T. Menon 773.  
 Bhattacharya 99, 193.  
 Biancardi, Sergio 758.  
 Bianchi 628, 664, 665.  
 Bican 1169.  
 — Titia u. Kurtaran 1161.  
 Bickel 407, 432, 450, 451, 455,  
 461, 469, 475, 481, 491,  
 492, 551.  
 — u. Bandelier 407, 459.  
 — u. Dottrens 407, 493.  
 — u. Dubois-Ferrière 407,  
 495.  
 — u. Guye 407, 431.  
 — u. Mozer 407, 450, 454.  
 Bie 631, 694.  
 Bieber, A. 1219, 1257.  
 Biedl, L. 997, 1007, 1010,  
 1013, 1014, 1020, 1045.  
 Bieling 1161, 1177, 1179.  
 Bienenfeld 630, 687.  
 Bierman 451, 460.  
 Biermann u. Baehr 407.  
 — s. Liechtman 413.  
 Bierry, M. 1265.  
 Bierstein u. Rabinowitsch  
 628, 681.  
 Bierry, M. u. Chr. Dumazert  
 1219.  
 Bieter, Baker, Beaton, Shaf-  
 fer, Seery u. Orr 407, 495.  
 Bilal 1161, 1175, 1176, 1180.
- Bilal s. Camil 1162.  
 — s. Kamil 1164.  
 Billig, E. 813.  
 Bing 99, 132, 133, 164, 165,  
 170, 171, 175, 176, 184,  
 188, 189, 193.  
 — u. Jessen 99, 165.  
 — u. Plum 99.  
 — Jens u. Ulrik Starup 758.  
 Bingel 632, 703, 704, 716.  
 Binger 430.  
 — Melvin W. s. M. N. Keith  
 768.  
 Bingham 1141.  
 Bingold 408, 450.  
 — K. 952, 955.  
 Biocca 100, 155, 156.  
 Biondo 100.  
 Birch-Hirschfeld 291.  
 Birgham, Meyer u. Pohle  
 1083, 1141.  
 Birk 313, 336, 337, 343.  
 — W. 1219, 1248.  
 Birkhaug 408, 469.  
 Birmele, H. K. 1219.  
 Biro, Ist. 1219, 1290.  
 Bischoff, H. 997.  
 Bittorf 626, 630, 648, 693.  
 — A. u. J. Forschbach 48.  
 — A. s. J. Forschbach 48.  
 Bezzozero, J. 1083, 1092.  
 Bjering, Tage s. Poul Iversen  
 768.  
 Blackfen, D. s. S. B. u. K.  
 Wolbach 782.  
 Blackford 1161, 1201.  
 — Wissler s. Archer 1161.  
 Blackmann 758, 799, 801,  
 810, 840, 842, 857, 883.  
 Blake s. Sadusk 417.  
 Blanke 758.  
 Blatt, M. u. H. Kessler 1219,  
 1291.  
 — Paul 758.  
 Blaud, Pierre 514.  
 Bleichröder 199, 209, 215,  
 216.  
 Blisnjanska, A. J., A. J. La-  
 sarewitsch u. M. W. Trioso  
 1219, 1294.  
 Bliss 451, 455, 466, 491, 495.  
 — s. Long 414.  
 Bloch 1132.  
 — u. Einstein 902.  
 — Michel s. Marchal 633.  
 — s. Weil 1091.  
 Block, W. 1219, 1238.

- Bloom 626, 628, 637, 638, 648, 649, 655, 656, 658, 659, 661, 664, 665, 667, 678, 718.  
 Blühbaum 1118.  
 — s. Schechter 1089.  
 Blumberg, A. u. R. L. Russel 1161.  
 Blumberger, K. 313, 341.  
 Blume-Weszerberg, Gerd. 1219.  
 Blyer s. Ulrich 632.  
 Boak 486.  
 — Charles u. Carpenter 408.  
 Boas 520, 521.  
 Boccadoro, Const. 1219, 1258.  
 Bochichio 1286.  
 Bock 630, 632, 695, 704, 723.  
 — u. Wiede 632, 708, 721.  
 — H. 1083, 1124.  
 Bockmühl, H. 48, 50.  
 Bodart 116, 184, 185, 187, 188, 190.  
 — s. Klima 104.  
 Bode u. Krumm 506, 572.  
 Böhme u. Huismann 632, 707, 708, 719.  
 Boehncke, H. 313, 372.  
 Böning, H. s. Rössle 1003.  
 Börger, A. u. M. Mothmann 758.  
 Boerhave 514.  
 Boerlin 437, 438.  
 Böszörményi u. Szarvas 758, 909.  
 Böttner, A. 313, 395.  
 Bogdanova, A. T. 327, 350, 385.  
 — A. T. s. Bercovitch 313.  
 — A. T. s. R. L. Gambourg 315.  
 Bogendorfer 398, 1179, 1204, 1211.  
 — Saleck u. Kairies 1161.  
 van der Bogert, F. 1219, 1268.  
 Bogomolowa 739.  
 — s. Petroff 732, 733.  
 Bohn 758.  
 — s. Gounelle 411.  
 — u. Hahn 758.  
 — Friedsam u. Hahn 758.  
 Bohnenkamp 759, 820.  
 Bohr, Chr. 48, 50, 51, 83.  
 du Bois-Reymond, R. 48.  
 Boissard 468.  
 Bojükljyky, Wladimir u. Claus Buchholz 759.  
 Bókai 1060.  
 Boldt u. Gohr 101.  
 Boller, R. 313, 341, 343, 369, 373, 380, 392.  
 — R. u. Falta 313, 394.  
 Bollmann, Jesse L. s. H. F. Helmholz 766.  
 Bolmann s. Mann 772.  
 Boltanski 698.  
 — s. Carnot 631.  
 Boltschowsky 631, 697.  
 Bomskov, C. 952.  
 — Christ. 997.  
 — Chr. 1219, 1302.  
 Bond 1302.  
 Bondurant, W. W. s. George Herrmann 766.  
 Bonell, G. 313, 331, 381, 388, 397, 399.  
 Bonnar 408, 461.  
 v. Bonsdorf, Groth u. Packalén 100, 171.  
 Bonsmann, M. R. 759.  
 — M. R. u. G. Brakhage 759.  
 — M. R. u. F. Hausschild 759.  
 — M. R. u. M. Müller-Neff 759.  
 Bookwalter, H. L. 1216.  
 Boquien, Y. B. 771.  
 Borchardt 628.  
 Bordet u. Gengou 1083, 1128.  
 Bornhardt, M. 997.  
 Borra, V. u. M. Goldschmidt 1219, 1243.  
 v. Boros 506.  
 Borbély, F. v. s. G. v. Farkas 763.  
 Borchardt u. Tropp 731, 737, 739.  
 Borelius, R. 2, 9, 43.  
 Borgard, W. u. J. Herrmannsen 48.  
 Bork, K. 199, 236, 240, 278.  
 v. Boros 273.  
 Borsarelli, F. 1219, 1242, 1252, 1260, 1271.  
 Borst 31, 749.  
 — M. 1083, 1097, 1146.  
 Bosch 1057.  
 Bose, Destidar u. Bagehi 100, 193.  
 Bcshammer, K. 1083, 1124.  
 Bosio, P. 1219.  
 Bcsse, Bosse u. Jaeger 408.  
 Bcstetter 287, 292, 302.  
 Bosworth, A. W. 1219, 1245, 1261.  
 Bott 861.  
 Botteri u. Sokolie 408, 463.  
 Botticelli 1014.  
 Bouchut 1092.  
 Bouffard 626.  
 Bouin 1051.  
 — s. Ancel 996.  
 Boulanger, P. 1258.  
 — P. s. W. Polonowski 1229.  
 Bourdillon s. Weissenbach 633.  
 Bouser 1051.  
 Bouyoucos, B. G. 759.  
 Bower u. Clark 287, 296.  
 Bowie 437.  
 Bowman u. Bray 100.  
 Boyd, A. N. 1083, 1146, 1149.  
 — D. Martin 885, 889.  
 — D. Martin s. Joseph H. Barach 757.  
 Boyle s. Aldrich 756.  
 Bozalis s. Shank 418.  
 Bozsini 1141.  
 Brack 444.  
 Brakhage, G. 952, 952.  
 — G. s. M. R. Bonsmann 759.  
 Braestrup, P. W. u. H. Lieck 1220, 1275.  
 Braeuning, H. 21, 24.  
 — H. u. Fr. Redeker 2.  
 Brahmachari 100, 110, 111, 115, 165, 166.  
 Brakemann 288, 292, 306.  
 Brandes, E. s. F. Eichholtz 507.  
 Brandstetter 1161.  
 Brandstrup 288, 298.  
 Brandt 288, 291.  
 Brass 759, 825, 826, 866, 879.  
 — s. Axenfeld 756.  
 — K. 1084, 1100, 1156.  
 Bratasano, Ar. 1220, 1243.  
 Bratescu 1285.  
 — s. Mannicotide 1227.  
 Bratiano u. Lombard 627.  
 — u. Llomhard 630, 656.  
 Bratt, J. F. 9.  
 — J. F. u. G. Ingebrigtsen 2.  
 Bratton s. Marshall 415.  
 Bratusch-Marrain u. Jos. Siegl 313, 403.  
 Brauer, L. 2, 30, 35, 48.  
 Braun, A. s. K. Lang 770.  
 — D. s. M. Tiffenau 781.  
 Braus, H. 997, 1053, 1055, 1065.

- Bray s. Bowman 100.  
 Brehme 391.  
 Broiter, Ch. 313, 403.  
 Breitner 314.  
 Breker, Arno 1020.  
 Brekke, V. 1271.  
 — V. s. J. Outhouse 1229.  
 Brendel 100.  
 Brentano 837.  
 Brett 435.  
 — s. Loehe 414.  
 Breu, Wilhelm 759, 803.  
 Breuil s. Carrose 631.  
 — s. G. R. Doré 761.  
 Brichetti s. Barbieri 632.  
 Briganti 632.  
 Bright, E. M. 1238.  
 — E. M. s. W. B. Cannon 1220.  
 Brinkmann 628, 632, 685.  
 Brings, Ludwig 759.  
 — Ludwig u. Hans Molitor 759.  
 Brinnitzer 345.  
 Briskas 1301.  
 Brissaud 1016, 1019.  
 Britton 451.  
 — u. Howkins 408, 495.  
 Brocard s. Pruvost 417.  
 Brock 759.  
 — Joach. 997, 1029, 1036, 1050, 1054.  
 — Joach., A. Anzlinger u. E. Stamer 997.  
 Brodin, P. u. A. Grigaut 759, 800, 847.  
 Bröder 759, 810.  
 Broek, A. u. L. K. Wolff 1220, 1305.  
 Broglie s. Schulten 1167.  
 Bronn 216.  
 Broom 331.  
 Brosius 1161.  
 Brown 13, 450, 1104, 1105.  
 — Brown u. El. Passo 1161.  
 — s. Detweiler 409.  
 — s. Herrell 412.  
 — u. Herrel 408.  
 — s. Nygaard 1088.  
 — A. 1247, 1255.  
 — A. s. A. Courtney 1221.  
 — M. s. I. G. Macy 1227.  
 Bruce s. Parker 1166.  
 — James 314, 403.  
 Bruck 556.  
 Bruckmann 403.  
 Bruckman, Helen s. Duniewicz 314.  
 Brückner 408, 441, 453, 496, 556.  
 — s. Guthmann 507.  
 Brühl 997, 1046.  
 Brugsch u. Irger 506, 541, 542.  
 — H. 1084, 1105, 1130, 1132.  
 — Th. 997, 1007.  
 Bruhns, G. 1220, 1264.  
 Brule 274.  
 Brulé u. Jean Cottet 759.  
 Brull 759, 862.  
 Brumm, P. 506.  
 Brumpt s. Marquezy 415.  
 Brun s. Marchal 633.  
 Brunner, C. 408, 489.  
 Brunner u. Schläpfer 408, 445.  
 — C. 408, 489.  
 — W. 408.  
 Bruns 436, 437.  
 — H. 1084, 1141.  
 — O. u. W. Ewig 2, 8, 13, 15, 20, 23, 28, 32, 34.  
 — O. u. R. Herbst 48.  
 Brunswig, A. u. F. M. Janiowsky 1162.  
 Bruun 408, 452.  
 Brustolon 705, 708, 716.  
 — s. Sega 633.  
 Bryan, Ray s. A. S. Minot 319.  
 Bryand u. Hirsch 1162, 1206.  
 Bryn 1162.  
 Bsteh 1162, 1180, 1211.  
 Bua, Francesco u. Carlo Asinelli 759.  
 Bubani, L. 1220, 1262.  
 Buccianti, Ercole u. Paolo Levi 760, 771.  
 Buch 631, 698.  
 Buchholz, Claus s. W. Böhjükljky 759.  
 Bucura, C. 997, 1045, 1059.  
 Budde u. Kürten 1084, 1124.  
 Budding u. Omack 1162.  
 Büchmann, Peter 505, 506, 558, 574, 606, 614, 615.  
 — P. u. E. Heyl 506, 606.  
 — P. s. R. Stodtmeister 290, 322, 511.  
 — P. u. R. Stodtmeister 506.  
 Büchner 792, 880, 922, 926.  
 — F. 1084, 1114.  
 Bühler, Ch. 998, 1008, 1031, 1032, 1052, 1073.  
 Buell 171.  
 — s. Wintrobe 109.  
 Bültemann 1084, 1124, 1139.  
 Büngeler 626, 628, 630, 647, 655, 656, 657, 684, 686.  
 Bürger 178, 731, 742, 760, 796, 799, 802, 892, 893, 894, 900.  
 — s. Beumer 99.  
 — u. Grauhan 1084, 1109.  
 — u. Schlomka 997, 1037.  
 — u. Zschausch 408, 425, 430.  
 — M. 314, 325, 326, 327, 328.  
 — M. u. H. Habs 199, 276.  
 — M. u. W. Winterseel 199.  
 Bürkle de la Camp 314.  
 Bukantz 482.  
 Bullowa 408, 459, 474, 479, 482.  
 — s. Perlmann 416.  
 Bumm 288.  
 Bunge 506, 516, 517, 523, 524, 530, 548, 602.  
 Bunker, J. W. M. 1271.  
 — J. W. M. s. R. S. Harris 1224.  
 Bunnel 698.  
 Bunnet 408.  
 Burckhard u. Fuchs 408.  
 Burckhardt 444, 487.  
 — J. L. 408, 449, 452.  
 — W. 408.  
 Burgmann 2, 21, 22.  
 Burhaus, C. W. u. D. N. Smith 1220, 1304.  
 Burke u. Tait 1084, 1109.  
 Burnet 463.  
 Burnett s. Hodes 412.  
 Burrows, J. 998, 1051, 1052, 1055.  
 Burt 802.  
 — s. Wolbach 782.  
 Buruina, L. 1220, 1288.  
 Bury 408, 468.  
 Busch 506, 529, 531.  
 Buschke u. Gumpert 998, 1043.  
 Busemann, Ad. 998, 1008.  
 Butenandt 760, 800, 851, 895, 896, 897.  
 — u. Dannenbaum 760, 895.  
 — u. Suranyi 760, 895.  
 Butler, Allan M. s. Kerpel-Fronius 768.  
 Butt s. Foord 632.  
 — Snell u. Keys 100.  
 Butaric s. Ch. Achard 755.  
 Busila, Vl. s. J. Enesco 762.

- Bykow, K. u. I. A. Alex. Berkmann 760.  
 Bykowa 632, 708, 715.  
 — s. Tschistowitsch 633.
- Cabot 696.  
 Cäsaris-Demel 626.  
 Caffier 628, 630, 659.  
 — P. u. W. Rieckhof 1220.  
 Cainer, J. 314, 347.  
 Calab 705, 711.  
 — s. Cracineau 632.  
 Caldwell 1210.  
 — s. Kimmelstiel 1164.  
 — D. 1293.  
 — D. s. R. R. Mellon 1227.  
 Callender 1162.  
 — s. Francis 1163.  
 Callerio 430.  
 Calugreanu-Nandris s. H. Dorlencourt 1221, 1305.  
 Camil u. Bilal 1162.  
 Canuleson 631.  
 Calvi, D. B., George Dechert u. Georg Herrmann 760.  
 — Josef K. u. H. A. Goldberg 760.  
 Cameron 288, 294, 295, 296, 802, 884.  
 — s. van Rooyen 417.  
 — J. D. S. s. E. Matthew 773.  
 Caminopetros 110, 112, 114.  
 Cammerer 314, 386, 388.  
 Campanacci, D. u. V. de Filippis 760.  
 Campanini 21.  
 Camus 732, 740, 745, 747, 750, 751.  
 de Candia, G. 1220; 1268.  
 Candido 1295.  
 Canis 916, 933, 934, 937, 938, 940, 941.  
 del Canizo, Cornejo u. Iri-goyen 100.  
 de Cannière 408, 466.  
 Cannon, W. B. 1238.  
 — W. B. u. E. M. Bright 1220.  
 Capo, Rocco 760.  
 Capocaccio 628, 657, 686, 687.  
 Cardozo 408, 460, 461.  
 — Lopez 408.  
 Cardy, E. C. 885.  
 — E. C. s. R. B. Hawes 766.  
 Carellas, T. 2, 8, 9, 19, 22, 32, 35, 43.  
 Carey 408, 481.
- Cargo 451.  
 Carlberg 496.  
 Carlsson s. Davis 626.  
 Carlström 732, 737, 739, 747, 748.  
 Carlton, C. Hope 314, 333.  
 Carnot, Weissenbach, Boltanski u. Weil 631, 698.  
 Caroll 500.  
 Carpenter s. Boak 408.  
 — Charles u. Allison 408.  
 — s. Westphal 420.  
 del Carpio, J. 1221, 1290.  
 Carr u. Foote 100.  
 Carrel u. Ebeling 628, 630, 659, 660.  
 Carrez, C. 1220, 1263.  
 Carrière, Martin u. Dufossé 100.  
 Carrieu u. Serié 630, 688.  
 Del Carril u. Largaia 314, 350.  
 Carrol 1267.  
 Carrose u. Breuil 631.  
 Carstensen, B. 2, 21.  
 Carver 710.  
 — s. Krake 631, 633.  
 Casano, E. Cotaldo s. Fr. Galdi 764.  
 Cassirer 998.  
 Castell-Gillotel 350, 402.  
 — s. L. Nové 320.  
 Castle, W. B. 271, 283, 285.  
 — W. B. s. R. W. Heinle 200.  
 — W. B. u. G. R. Minot 199, 242.  
 Castorina, G. 1220, 1295.  
 Cate, Margret E. s. George Herrmann 766.  
 Catel 314, 374.  
 — W. 1220, 1296.  
 — W. u. J. Zenker 1220, 1297.  
 Cathomas 1162.  
 Cattaneo 626, 630, 638, 650, 686.  
 Célice, J. 438, 468, 488.  
 Celice u. Mitarbeiter 408.  
 — Labougle u. Isidor 408.  
 Celsus 513.  
 Ceruti, G. 760.  
 Cesalpinus 513.  
 Chabanier, H., C. Lobo-Onell u. E. Lélou 760.  
 Chakraborty, Rama kanta 1220.  
 Chamakjian s. F. Reis 1230, 1305.
- Chamanlal 288, 292, 304.  
 Chanutin, Hortenstine, Cole u. Ludewig 100, 174, 179.  
 Chapin 1170, 1171, 1174.  
 — s. G. W. McCoy 1165.  
 Chargaff 1124.  
 — s. Bancraft 1083.  
 Charles 1139.  
 — s. Boak 408.  
 — s. Carpenter 408.  
 — s. L. B. Jacques 1086.  
 — s. Karpentier 413.  
 — s. Westphal 420.  
 Charnas, D. 952, 956.  
 Chasis s. Clark 1084.  
 Chasnoff u. Solomon 100, 156.  
 Chatenewer 1162, 1211.  
 Chaudhury 164.  
 — s. Chopra 100.  
 Chauffard 13, 618, 909.  
 Chauvet 2, 8.  
 Chauvin, Esmenard u. Jaur 1084, 1124.  
 Chemi, F. 1220, 1277.  
 Chen s. Powell 417.  
 Cheney, G. 199, 209, 242, 273.  
 Cherry 154, 163, 183, 190, 191.  
 — s. Wayburn 108.  
 — J. H., G. S. Eadie u. W. P. Frazer 760.  
 Chevalier, A. P. Giraud u. C. Dinard 1220, 1270.  
 Chevallier 631, 699.  
 — P. u. J. Bernard 1162.  
 Chiari u. Dautwitz 288, 296.  
 Chiba, M. u. A. Inupei 1220.  
 Chieri 1162.  
 Chiesa, Guiseppe s. L. Gedda 764.  
 Chiray, A. Maschas u. Ronault 408, 432.  
 Chittka 8, 20, 21, 30.  
 Chopra 110, 112, 114, 164, 166, 193.  
 — u. Chaudhury 100.  
 — u. De 100.  
 — Gupta u. Basu 100.  
 — Gupta, u. David 100.  
 Choremis 314, 326.  
 — Konst. s. H. Opitz 320.  
 Chose, M. W. 886.  
 — M. W. s. Landsteiner 770.  
 Christian, W. 981.  
 — W. s. O. Warburg 953.  
 Christiansen 408, 497.  
 Christie 408, 451.  
 — R. V. 48, 50.

- Christie, Ch. D. u. A. J. Beams 48.  
 Christof 883.  
 Chteinberg, L. D. 314, 352, 357, 369.  
 Chu, J. Hsien 771, 885.  
 Chung 100, 192.  
 Churg 429.  
 — s. Antopol 407.  
 Chvarzbourg 314, 385.  
 Ciaccio 626, 628.  
 Ciaudo s. Giraud 101.  
 — s. Trabuc 632.  
 Ciaudu 192.  
 Ciaume 1255.  
 Cimbali, W. 998, 1032.  
 Cimmino, A. 1220, 1277.  
 Cionini 100.  
 Clairmont 30.  
 Clara, Max 998, 1064.  
 Clark 296, 1162, 1195, 1304.  
 — s. Bower 287.  
 — Graef u. Chasis 1084, 1144, 1145, 1146, 1147.  
 Class, J. s. A. Landau 3.  
 Claugus s. Schmidt 418.  
 Clausen, F. 760.  
 — Johs. 314, 403.  
 Clavera, J. M. u. Martin F. Moreno 1220.  
 Clement, R. 1305.  
 — R. s. R. Lesné 1226.  
 Le Clerc s. J. le Barre 757.  
 Cloetta, M. 506, 531, 548, 760.  
 Close 1269.  
 Cobert 33.  
 Cobet, R. 2, 8, 16, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 40, 41.  
 — R. s. R. Stintzing 6.  
 Cobot 631.  
 Coccheri, P. 1220.  
 Coccheri 1241.  
 Cocchi, C. 1220, 1256, 1261.  
 Cocellessa, M. 1220, 1294.  
 Codounis 802, 883, 884.  
 — Antoine 314, 401.  
 — A. s. Chr. Achard 755.  
 Coen, F. Albert s. Lévy-Solai 771.  
 Coerper, C. 998.  
 Coggeshall 51.  
 — Maier u. Best 408.  
 — H. C. s. J. A. Greene 49.  
 Cohn 486, 626.  
 — Steer u. Steijo 408.  
 Cohnheim 660.  
 Coie 626, 637.  
 Colasantj 533.  
 Cole 174, 179.  
 — s. Chanutin 100.  
 — W. C. C. u. J. C. Montgomery 314, 403.  
 Coleschi, L. 1220, 1303.  
 Colle, E. 760.  
 — E. s. G. Ravasini 777.  
 Collip 1304.  
 Coloban, P. 48, 51, 52, 53, 96, 97.  
 Colombi, C. u. M. Confalonieri 760.  
 Comby 631.  
 Condorelli 100.  
 Conery 298.  
 — s. Kaplan 289.  
 Confalonieri, M. s. C. Colombe 760.  
 Conradi 2, 7.  
 Constam 202, 409, 464, 760, 905.  
 Constantinescu s. Jonescu 103.  
 Consten, A. 1266.  
 — A. s. H. Paffrath 1229.  
 Conté 514.  
 Conti, L. 998, 1007.  
 Conway 409, 449, 628, 630.  
 Cooke 632, 709.  
 Cooper 460, 461.  
 — Merlin u. Keller 409.  
 — Zucker u. Wagoner 409.  
 Cooperstock, Moses s. D. M. Cowie 761.  
 Copocaccio 630.  
 Coppo u. Gualandi 100, 162.  
 Cordes, L. 1220, 1284.  
 Cordier 864, 867, 930.  
 — s. Gerard 764.  
 Corelli, F. 314, 343.  
 Coriell, L. L. 1216.  
 Corner 998, 1058.  
 Coronini 760, 807.  
 — u. Risak 632, 714.  
 Cornejo s. del Canizo 100.  
 Corper, H. J. 26.  
 — H. J. u. O. B. Rensch 2.  
 Corrado 803.  
 Corre 467.  
 — s. Guillain 411.  
 Correns, A. E. 1220.  
 Corvacho s. Hinojar 412.  
 Corvens 1275.  
 Ccsh 1272.  
 Ccsio, Alegi s. G. Ravasini 777.  
 Da Costa 570.  
 Costania 887.  
 Coste 455.  
 — Gaucher, Morin u. Gujot 409.  
 Costopanagiots, Basilios, C. 761.  
 Coter 482.  
 Cottalorda, J. 1084, 1159.  
 Cotter, Kirchner u. Romano 409, 482.  
 Cottet, Jean s. Brule 759.  
 Cotti, L. u. E. Zilirole-Reggi 761.  
 Councilman, W. T. u. R. P. Strong 1162, 1175.  
 Courtney, A. 1221, 1255, 1304.  
 — A. u. A. Brown 1221.  
 Coustan 8.  
 Cowan s. Best 1083.  
 Cowie, D. Murray, K. M. Jarvis u. Moses Cooperstock 761.  
 Cracineau u. Calab 632, 705, 711.  
 Krämer 631.  
 Craford, C. 1084, 1124, 1139, 1140, 1141.  
 Crampton, C. W. 998, 1008, 1039, 1040, 1071, 1073.  
 Crane 100, 863.  
 — s. Marshall 772.  
 Crausaz s. Delacheaux 409.  
 Craven u. Mitarb. 409, 460.  
 Crawford 1162, 1178.  
 — G. J. 1084, 1106.  
 Cremer 815.  
 Crenet 704.  
 Crepet 707.  
 — s. Patrassi 633.  
 Cresta, L. A. 1221.  
 Crichton 549.  
 — s. McGowan 507.  
 Croisier 409, 489.  
 Crosby s. Haetscher 1224.  
 Cross, G. Kerr 314, 333, 341, 403.  
 Crossley s. Feinstone 410.  
 Crossonini, E. s. S. Lievierato 4.  
 Crosti 487.  
 Cruchet 998, 1038, 1046.  
 Cruickshank s. Anderson 407.  
 Cruveilhier 1050, 1092.  
 Csappo, I. 314, 366.  
 Csatary 100, 177.  
 Cugnini 467.

- Cugnini s. Dagnini 409.  
 Cunningham, R. S. 677, 678.  
 — R. S., F. R. Sabin u. G. A. Doan 626, 649.  
 — Sabin u. Doan 628.  
 — Sabin, Sugiyama u. Kindwall 626.  
 — s. Sabin 629.  
 — s. Wilson 630.  
 Curschmann, H. 998.  
 Curtis 1162.  
 — W. L. 1305.  
 — W. L. s. E. Maurer 1227.  
 Cushny 863.  
 Cutting 502.  
 — s. Dobson 409.  
 — s. Marshall 415.  
 Czerny, Adalb. 1007, 1011, 1035, 1046, 1221, 1236.  
 — A. u. A. Keller 952, 998, 1221, 1252.
- Dade, J. s. Parker 1166.  
 Daffner, F. 998, 1025, 1029, 1030.  
 Daggs, R. G. 1221, 1267.  
 Dagnini u. Cugnini 409, 467.  
 Dahlenburg 438.  
 Dahm 348.  
 — s. Plum 320.  
 — u. Plum 314.  
 — u. Glavind 1084, 1129.  
 Damashek 506, 571, 573.  
 Damblé, K. 1084, 1103.  
 Dambrin, Louis s. J. Fabre 762.  
 Dankwortt, P. W. 952.  
 Dannenbaum 895.  
 — s. Butenandt 760.  
 Dannheisser, Fritz 761, 883.  
 D'Antona 632, 704, 705, 706, 710.  
 — Leonardo 761.  
 Darling 1127, 1128.  
 — s. Astrup 1083.  
 Dart, Ellee 1247.  
 — E. E. P. s. Wardlaw 1234.  
 Darwin 1011.  
 Dastidar 193.  
 — s. Bose 100.  
 Dastre, A. 506, 541.  
 Dautrebande, Lucien 761.  
 Dautwitz 296.  
 — s. Chiari 288.  
 David 1162, 1176, 1180, 1215.  
 — s. Chopra 100.  
 — u. Eidherr 1162.
- David s. Pillet 1166.  
 — u. Schiessl 1162, 1180.  
 — s. Weissenbach 633.  
 Davidsohn 631.  
 — H. 1221, 1242, 1243.  
 Davidson 574, 577.  
 Davis u. Carlsson 626.  
 — u. Kohns 1162.  
 — Philip u. Perker 1162.  
 Dawbarn, Earlam u. Evans 1084, 1108, 1109, 1125.  
 De 164.  
 — s. Chopra 100.  
 — N. K. 1221.  
 Debiasi 288, 304.  
 Debler 314.  
 Debré 369, 385.  
 Debusmann, Max u. Arthur Leinbrock 761.  
 Decastello 671.  
 — u. Krjukoff 628, 637, 670.  
 — s. Riedl 627.  
 Decherd jr., Georg M. s. George Herrmann 766.  
 Dechert, George s. D. B. Calvi 760.  
 Decoux 438.  
 Degkwitz 1130.  
 Degrais 296, 302.  
 — s. Rennon 290.  
 Deicher 698.  
 Delachaux 498.  
 Delacheaux u. Crausaz 409.  
 Delafield 409, 468.  
 Delbreil 100.  
 Delbrereil 192.  
 Deleocardi, Stenio u. Paolo Figini 761.  
 Delier 409.  
 Deloré 296.  
 — s. Pic 290.  
 Delruh 175.  
 Delrue s. Perlzweig 106.  
 Demanche 631.  
 Demm-Easterfield, H. 1221.  
 Demole 476.  
 Demuth, F. 1221, 1255.  
 Denecke s. Morawitz 732.  
 Denigés, G. 1221.  
 Denis, M. 1300.  
 — M. s. R. Warren 1234.  
 — W. u. A. S. Minot 1221, 1255.  
 — W. s. W. R. Sisson 1231.  
 Dennewald s. Marchal 633.  
 Dennig, H. u. E. Krause 761.  
 Derewenko, W. N. 1084, 1136.
- Déribère, M. 1221, 1251.  
 Desi 1273.  
 Desylla 655.  
 — s. Introzzi 628.  
 Detering 761, 850.  
 Detweiler, Kinsey, Brown u. Feasby 409, 430, 459.  
 Detzel 1139.  
 — s. Jores 1086.  
 Deucher 906.  
 — s. Hotz 767.  
 Deussing 631, 696, 697.  
 Dewey, E. T. s. R. G. Green 1164.  
 Dhéré, Ch. 507.  
 Dibold 1116.  
 — s. Lapp 1087.  
 Dick, W. Mark, Edna Warweg u. Marie Andersch 761.  
 Dickson and o. 409, 452.  
 Dieckmann 409, 432.  
 — H. 998, 1047.  
 Dieter 496.  
 — L. V. u. B. Rhodes 1162, 1175.  
 Dietl, M. J. u. C. v. Heidler 507, 530.  
 Dietlen 409, 425.  
 Dietrich 761, 786.  
 — u. Schröder 1084.  
 — A. 1084, 1092, 1093, 1096, 1097, 1099, 1100, 1101, 1103, 1143, 1146, 1150, 1152, 1153, 1154.  
 Digonnet 1273.  
 Digounet, L. 1273.  
 — L. s. A. Lwoff 1226.  
 Dikanski 998, 1008.  
 Dimitrescu 1283.  
 Dimmel, H. 314, 374.  
 Dinard, C. 1270.  
 — C. s. A. Chevalier 1220.  
 Dingl, H. u. Sheldon 1221, 1299.  
 Dioscorides 513.  
 Direk 1162.  
 Dirr 100, 129, 154, 155, 161, 171, 180.  
 — u. Logel 100, 115, 116, 167.  
 — u. Mayer 100, 116.  
 — u. Platiel 100, 162.  
 Dissmann 101, 191.  
 — E. 2, 15.  
 Dix, A. S., J. M. Rogoff u. B. O. Barnes 761.  
 Dixon 626, 636.

- Djemil Bey 288, 296.  
 D'Malley 1165.  
 Doan 649, 677, 678.  
 — G. A. s. R. S. Cunningham 626, 628.  
 — G. A. s. Sabin 629.  
 Dobberstein u. Hock 792.  
 Dobson, Holman u. Cutting 409.  
 v. Dobszay, L. 998.  
 Dodd, Kath. s. A. S. Minot 319.  
 Doddi 482.  
 — s. MacLead 414.  
 Dodds, E. C. 734, 735, 737, 748, 750, 752.  
 — s. Baker 731.  
 — E. C. s. T. I. Bennet 757.  
 Döderlein 1053.  
 Döhnert, H. R. u. W. Tischendorf 199, 209, 215, 216, 233, 234, 276.  
 Doenecke 617, 791, 818, 823, 824, 856, 874.  
 Dörffel 409, 461.  
 Doerfler, H. 2.  
 Dogliotti 101.  
 Dohrn s. Hohlweg 1000.  
 Dold, H., E. Wizemann u. C. Kleinen 1221, 1291.  
 Domagk 409, 420, 421, 441, 445, 461, 462, 470, 471, 489, 630, 693.  
 — u. Hegler 409.  
 Domanig, E. 1084, 1110.  
 Domarus 409, 453, 454.  
 Dombrowski, St. 952, 955.  
 Dominowici s. A. Jancu 317.  
 Domini u. Rein 761.  
 Dominici 626, 646.  
 — G. 507, 542, 587.  
 Domm s. Flippin 410.  
 — s. Reinhold 417.  
 Donath, Ferdinand 761.  
 Dondson, E. s. C. F. Shukers 1231.  
 Doneddu 688.  
 — s. Manai 630.  
 Donelson, E. 1267, 1272.  
 — E. u. Icie G. Macy 1221.  
 Donle 1162.  
 Doré, G. R., Breuil u. Laferre 761, 887.  
 Dorencourt, H. u. Calugreanu-Nandris 1221, 1305.  
 — H. u. E. Palffy 1221, 1262.  
 Dorling u. Eckhoff 409, 464.  
 Dost 314, 386, 387.  
 Dottrens 493.  
 — s. Bickel 407.  
 Douglas, R. C. s. George Herrmann 766.  
 Douthwaite 409, 467.  
 Dowling u. Abernethy 409, 428.  
 Downey 626, 631, 632, 637, 700, 704, 718.  
 — u. Stasney 631, 699, 721.  
 — u. Weidenreich 626.  
 Downs, C. M. 1162.  
 Doxiades, L. 1221, 1250, 1272.  
 Doyon 101, 172.  
 Drabkin, D. L. 952.  
 Dragstedt, Carl u. Seward E. Owen 761.  
 Drake, C. B. 1084, 1105, 1130, 1132.  
 Draper, R. 1276.  
 — R. s. Th. H. Ingalls 1224.  
 Drbohlav 1162, 1180.  
 Dreü, W. F. 1221.  
 Dreyfuss 402.  
 — -Sée 314, 352.  
 — -Sée s. E. Lesné 319.  
 Drinker u. Drinker 1084, 1124.  
 Drossel 1221, 1239.  
 Dubinskaja u. Bakaltschuk 632, 705, 709.  
 Dubois-Ferrière 455, 495.  
 — s. Bickel 407.  
 Duboscq 1280.  
 Dubte, K. 1221, 1304.  
 Ducceschi, V. 1084, 1128.  
 Ducrue, H. 1266.  
 — H. s. E. Maurer 1227.  
 Dudgeon, L. S. u. R. C. Jewesbury 1221, 1293.  
 Dünner 205.  
 — L. s. H. Hirschfeld 200.  
 — L., H. Hirschfeld u. M. Geraldly 199.  
 Dufilho, E. s. L. Barthe 1218.  
 Dufossé s. Carrière 100.  
 Dujarrie de la Riviere, R. u. N. Kossowitch 1221, 1291.  
 Duke, W. 1084, 1106, 1125.  
 Duken, J. 314, 325, 335, 350, 357, 358, 359, 380, 381, 383, 384, 388, 389, 405.  
 Dulz 101.  
 Dumazert, Chr. 1265.  
 — Chr. s. M. Bierry 1219.  
 Dumm 237.  
 Duncan 1124.  
 — s. Leach 413.  
 — s. Robertson 1089.  
 — J. E. 1296.  
 — J. E. s. L. A. Scheuer 1232.  
 Duniewicz, Max u. Heler Bruckman 314, 403.  
 Dunn 761, 845.  
 — u. J. Schav 762.  
 Durando, E. 314, 352, 369 403.  
 Durel 437.  
 Durieux s. Peltier 1166.  
 Durupt 631.  
 Dusi 1273.  
 — H. s. A. Lwoff 1226.  
 van Duyn, J. 199, 209, 242  
 Duzar 409, 434.  
 Dvorak-Theobald, G. 1162.  
 Dwijkoff 1162, 1175.  
 Dworak 621.  
 Dwornitzak 1162.  
 Dye 192.  
 Dyckerhoff 1123, 1142.  
 — v. Behm, Goossens u. Michler 1084, 1142.  
 — u. Goossens 1084.  
 — u. Voskuhl 1084.  
 — u. Wick 1084.  
 — u. Ziegler 1085, 1127.  
 van Dyke, H. B. s. A. R. McIntyre 772.  
 Dyye s. Morrison 105.  
 Dwight, Wilbur 762, 802, 851, 940.  
 Dzialoszywsky 314.  
 Eadie, G. S. s. J. H. Cherry 760.  
 Eagle, Edward 762.  
 Earlam 1108, 1109.  
 — s. Dawborn 1084.  
 Earle 409, 469.  
 Easterfield, Deem H. 1247.  
 Eavaut 30.  
 Ebeling 659, 660.  
 — s. Carrel 628, 630.  
 Ebergény 315.  
 Eberth u. Schimmelbusch 1085, 1092, 1096, 1111, 1112, 1158.  
 Eckart 409.  
 van Eckelen, M. u. J. H. de Haas 1221.  
 Eckerström, Sten 2, 8, 9.  
 Eckhardt, H. 998.

- Eckhoff 464.  
 — s. Dorling 409.  
 Eckstein 409.  
 Eddy, W. H. u. G. M. Ste-ward 1221.  
 Edelstein, F. 1221, 1253, 1303.  
 — F. s. H. Bahrđt 1218.  
 — F. s. L. Langstein 1226.  
 Editorials 409.  
 Edwards s. Long 414.  
 — s. Marshall 415.  
 v. Eggeling, H. 998.  
 Egger v. Blatten, Paul 762, 910.  
 Egglestone u. Weiss 409.  
 Egidi, E. u. M. Malfalda 1221, 1252.  
 Ehrenstein 556.  
 — s. Guthmann 507.  
 Ehrhardt u. Gorgia Frias 626, 629, 682.  
 Ehrich, Wilhelm 762, 801, 821.  
 Ehrlich 13, 15, 30, 288, 291, 613, 614, 629, 635, 639, 640, 662, 669, 680, 720.  
 — u. Lazarus 626.  
 — O. 626.  
 Ehrström, M. Ch. 762.  
 Eichholtz, F. 507, 515, 545, 546, 567.  
 — F. u. E. Brandes 507.  
 — F. u. K. Honecker 507.  
 — F. u. A. Ortega 507.  
 — F. u. K. Ungerecht 507.  
 — F. u. H. Unrath 507.  
 Eichhorst, H. 2, 13, 15, 19.  
 Eidherr s. David 1162.  
 Eigler 409, 446.  
 Eimers s. Mulder 416.  
 Einhorn 507, 570.  
 Einstein 902.  
 Eirich u. Simnreich 101.  
 Eisenmann 117.  
 — s. Peters 106.  
 Ekart 449.  
 Ekhart 101, 192.  
 Elias 1037.  
 — H. s. A. Kreindler 1001.  
 Eliason u. Ferguson 1085, 1109.  
 Elkeles 631.  
 Ellenbeck 762.  
 Ellermann 626.  
 — u. Erlandsen 629.  
 Ellinger 1272.  
 Ellingson, H. V. 1216.  
 Elmann 877.  
 Elmer, A. u. Wl. Rychlik 1221, 1300.  
 El Passo s. Brown 1161.  
 Elschnig u. Nonnenbruch 1085, 1104.  
 Elsdon, G. D. 1222, 1245.  
 Elson 1163, 1215.  
 Eltz s. Mommsen 1228.  
 — F. 1222, 1251, 1252.  
 Elwyl 881.  
 Elwyn 101, 179, 180.  
 Emanuel s. L. U. Lichtenstein 771.  
 — W. 1222, 1269.  
 Emerson 502, 1085, 1105.  
 — u. v. Liere 410, 496.  
 Emmerich s. Mayer 627.  
 Enderlen 1146.  
 Enesco, J. u. Vl. Busila 762.  
 Engel 428, 478.  
 — s. O. Gsell 411.  
 — Karl u. Tibor Epstein 762.  
 — St. 2, 25, 1222, 1240, 1242, 1253, 1259.  
 — St. s. J. Bauer 1218.  
 — St. u. H. Murschhauser 1222, 1258.  
 Engelhard 514.  
 — A. 48.  
 Engelhart, E. 998.  
 Engelmann 998, 1035.  
 — s. Baer 630.  
 Enger 815, 917, 930.  
 — Linder u. Sarre 762, 931.  
 — u. Sachs 762.  
 Engfeldt, N. O. 1222.  
 Ensworth s. Plummer 417.  
 Eppinger 2, 33, 35, 101, 156, 168, 762, 926, 927, 928.  
 — H. 199, 202, 204, 208, 210, 222, 226, 230, 231, 233, 236, 237, 239, 241, 273, 274, 278, 280, 507, 618, 619, 622, 762, 1085, 1117.  
 Epstein 633, 726, 762, 827, 889.  
 — u. Goedel 1085.  
 — u. Kretz 1085, 1105.  
 — B. u. O. Jelinek 1222, 1298.  
 — B. u. E. Podrinec 1222, 1290.  
 — Tibor s. Karl Engel 762.  
 — Z. s. L. U. Lichtenstein 771.  
 Erb, Karl H. u. Karl Thiel 762.  
 Erben 101, 179, 180.  
 Ereklentz, Wilh. u. Kurt Wotzka 762.  
 Erezy 410, 461.  
 Erdmann 1178, 1186.  
 — s. Schuller 1167.  
 Erf u. Fine 288, 298.  
 Erhard 647, 648, 654, 656, 657, 686.  
 — s. Schittenhelm 627, 628, 630.  
 — Peter S. s. George Herrmann 766.  
 Erich 613.  
 Erickson, Nines B., N. Stoner u. Icie G. Macy 1222, 1256.  
 Erlacher 315, 369.  
 Erlandsen s. Ellermann 629.  
 Erlsbacher, Ottos. P. Saxl 779.  
 Hernandez 632, 704, 705.  
 Ernst 2, 21.  
 van de Erve, J. s. W. E. Gower 764.  
 Esmenard 1124.  
 — s. Chauvin 1084.  
 Esposito, M. 1257.  
 — M. s. M. Talenti 1232.  
 Essbach 393.  
 Escobar, Laurguia s. Bettinotti 313.  
 Etsuzo s. Komiya 632.  
 v. Euler 1052.  
 Eurén, Rolf 315, 347.  
 Evans 430, 466, 704, 998, 1020, 1108, 1109.  
 — s. Dawborn 1084.  
 — s. Hart 412.  
 — s. Klump 632.  
 — u. Simpson 998.  
 — W. H. 1085.  
 — W. H. u. Fowler 1085, 1109.  
 Evins 421.  
 Ewald 632, 708.  
 — -Boas 520, 521.  
 — Frehse u. Henning 626, 629, 632, 675, 709, 717.  
 Ewig u. Hinsberg 1085, 1112.  
 — W. 8, 13, 15, 20, 23.  
 — W. s. O. Bruns 2.  
 Exchaquet, L. 762, 888.  
 Faber 507, 570, 573, 574, 998.  
 Fabre, Jacque u. Louis Dambrin 762.

- Fahr 762, 763, 784, 785, 787,  
 789, 790, 791, 792, 795,  
 796, 797, 799, 804, 806,  
 813, 814, 815, 816, 827,  
 833, 836, 837, 838, 842,  
 849, 857, 859, 866, 867,  
 868, 869, 907.  
 — s. F. Volhard 787.  
 — Georg 763.  
 Fahreus 1118.  
 Falls, Frederik 315.  
 Falta 343, 394.  
 — s. Boller 313.  
 — W. 998, 1018, 1071.  
 — W. u. Högler 998.  
 Falzoi 632.  
 Falzoi, M. 199, 210, 241, 275.  
 Famany 25.  
 Fanconi 410, 428, 432, 434,  
 441, 450, 461, 464, 466,  
 479, 803, 949.  
 — G. 315, 338, 339, 372.  
 Fankoni 763, 803, 949.  
 Farkas 1110.  
 — s. Putnoky 1088.  
 v. Farkas, G. 763.  
 — G. u. F. v. Borbély 763.  
 Farley 632.  
 Farr, L. E. s. I. H. Page 776.  
 Fasella, F. 1222, 1245.  
 Fasold, H. 1222, 1256.  
 Fatzer, H. 1085, 1138.  
 Faulkner s. Leach 413.  
 Faust u. Meleny 101, 192.  
 Fauvert, René 763.  
 Fauvet 998, 1052.  
 — E. 1222, 1287.  
 Feasby s. Detweiler 409.  
 Feer, E. 998, 1040, 1222.  
 Fehling 1053.  
 Feinstone, Wolff, Huntington  
 u. Crossley 410.  
 Feldman u. Hinshaw 410,  
 469.  
 Feldmann 380.  
 — M. s. A. M. Ivenskaja 317.  
 Feldt 410, 462, 465.  
 Feldweg, P. u. J. Feldweg  
 1222.  
 Feletti, C. 1222, 1293.  
 Felix, W. 48, 84, 85.  
 Felke 410, 485, 486.  
 Fell 464.  
 — s. Miller 415.  
 v. Fellenberg 1267.  
 Feller u. Risak 626, 632, 708.  
 — A. 1085, 1125.
- Fellinger, K. u. R. Klima  
 199, 204, 208, 209, 210,  
 219, 220, 221, 223, 229,  
 230, 241, 274, 275.  
 Fellner, O. O. 1085, 1103.  
 Ferenczi 410, 461.  
 Ferenic 315.  
 Ferguson 1109.  
 — s. Eliason 1085.  
 Fernandez 708.  
 Fernet 437.  
 Ferraro, F. 315, 333, 352.  
 Ferrata 626, 629, 637, 640,  
 659, 664, 668, 674.  
 — s. Pappenheim 627.  
 Ferroit 156.  
 — s. Rathéry 106.  
 Fertik, Majanz u. Monosson  
 998.  
 Fetterman u. Lerner 1163.  
 Fettermann 1204.  
 Feuillié 626, 638.  
 Le Fèvre de Arric 630.  
 Fiala, Karl 315.  
 Fickling 501.  
 Fiehrer 410, 459.  
 Field jr. s. Melnick 105.  
 Fiessinger 203, 204.  
 — Noel, A. Gajdoset u. E.  
 Panayotopoulos 763.  
 Figini, Paolo s. Stenio Deleo-  
 cardi 761.  
 Fikry, M. M. s. J. A. Sabri  
 1230.  
 Filatow 696.  
 — s. Hesse 732.  
 — s. Petroff 732.  
 Filippis, V. de s. D. Campa-  
 nacci 760.  
 Filippo, H. 1245, 1251.  
 — H. s. J. Polenaar 1229.  
 — J. s. P. Plantenga 1229.  
 Fincke 386, 387, 388.  
 — B. s. Berger 313.  
 Fine 298.  
 — s. Erf 288.  
 Finestone 421.  
 Finkelstein, H. 1222, 1253.  
 Finland 425, 430.  
 — s. Peterson 416.  
 — Spring u. Lowell 410.  
 — s. Stonebrunner 419.  
 — s. Strauss 419.  
 Finley 463.  
 Fiorentini, A. 1222, 1230,  
 1267.  
 Fiorio, Catullo 763.
- Firor 459.  
 — u. Poth 410, 458.  
 Fischer 172, 630, 658.  
 — A. 763, 871, 876, 904.  
 — E. 1085.  
 — H. 952, 955.  
 — H. u. F. Meyer-Betz 952,  
 954.  
 — M. 1028.  
 — M. H. 752.  
 — -Wasels u. Tannenberg  
 1085, 1149.  
 Fisher s. Martin 415.  
 — s. Putschar 1166.  
 Fitz-Hugh 455, 716.  
 Fivoli 410, 485.  
 Fleisch, A. 48, 63, 84, 86, 87,  
 Fleischacker 763, 877.  
 Fleischhacker 101, 176, 178,  
 188.  
 — u. Klima 101, 176.  
 Fleischmann 288, 300, 302,  
 629, 632, 681, 703, 704,  
 709, 711, 712, 716, 717.  
 — s. Lazarus 289.  
 — W. 1235.  
 Flemming s. McLean 414.  
 Fletscher 438.  
 Flexner s. Amberson 731.  
 Flinn, Lewis 315, 352.  
 Flippin 430, 431, 500.  
 — s. Reinhold 417.  
 — Reinhold u. Schwartz 410.  
 — Rose, Schwartz u. Domm  
 410.  
 Fliri 1163, 1195.  
 Flockenhaus 900.  
 Flori u. Parenti 632.  
 Fluch, F. u. B. Müller-Hess  
 315.  
 Föien, Th. 9, 19, 20.  
 — Th. s. O. Scheel 5.  
 Foerster 732, 750.  
 Försterling, W. K. 1222, 1252.  
 Folin-Denis 1256, 1257.  
 Follis u. Rich 410, 469.  
 Fonio, A. 1085, 1115, 1119,  
 1120, 1121, 1122, 1150.  
 — A. u. Schwendener 1085,  
 1120.  
 — A. u. Vanotti 1085.  
 Fontana 626, 629, 630, 632,  
 649, 693, 710, 711, 720.  
 Fontès, G. u. L. Thivolle  
 507, 532, 554.  
 Ford u. Randall 1085, 1118.  
 — Parsons u. Butt 632.

- Foote s. Carr 100.  
 Forestier 175.  
 — s. Loeper 104.  
 Forkner 288, 298.  
 Forschbach, J. s. A. Bittorf 48.  
 — J. u. A. Bittorf 48.  
 Forsell, P. 1222, 1241.  
 Forsseil 410, 429.  
 Forst 763.  
 Forter s. Leach 413.  
 Fortunato, Ludi 763.  
 Foshay 1163, 1215.  
 — u. Mayer 1163, 1207.  
 — L. 1163, 1171.  
 — L., A. M. Glazer s. M. Foulger 1163.  
 Fossbinder 421.  
 Foulger, M., A. M. Glazer u. L. Foshay 1163.  
 Fowell, P. H. 507, 554.  
 Fowelin 288, 291.  
 Fowler 621, 632, 1109.  
 — s. W. H. Evans 1085.  
 Fowweather, F. S. 507, 556.  
 Fox u. Mackie 101, 111, 192.  
 — F. W. 1246.  
 — F. W. s. Gardner 1223.  
 Fraenkel 41.  
 — A. 2, 30.  
 Fränkel, S. 1222, 1240.  
 France s. Thomas 419.  
 Francis 1163, 1168, 1170, 1171, 1172, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1183, 1193, 1196, 1200, 1204, 1205, 1206, 1208, 1210, 1211, 1212, 1215, 1299.  
 — u. Callender 1163.  
 — s. Frese 1163.  
 — s. Liffie 1165.  
 — u. Moore 1163.  
 Franck s. Oettel 775.  
 Frank 288, 300, 302, 630, 693, 998, 1052.  
 — A. 1222, 1274.  
 — M. 1222, 1251.  
 Franke 1129.  
 — s. Kuhlmann 1087.  
 Franken, H. 1295.  
 — H. s. H. G. Rottmann 1230.  
 Franz u. Zondek 288, 291.  
 Franz, H. 998, 1051, 1072.  
 Fraser, A. M. 763.  
 — F. R. s. J. C. G. Ledingham 1165.  
 Frazer, W. P. s. J. H. Cherry 760.  
 Frazier, F. R. 315, 345, 347.  
 Frederiksen, J. A. 2, 8, 21.  
 Freed 1073.  
 Freedmann, M. J. s. H. Löwenberg sr. 771.  
 Frehn, A. 1222, 1253.  
 Frehse 630, 675, 686, 709, 717.  
 — s. Ewald 626, 629, 632.  
 Frei 1163.  
 French 288.  
 Frensdorf 1269.  
 Frentzel 39.  
 Frese, Lake u. Francis 1163, 1212.  
 Fresen 764, 903.  
 Freska 895.  
 Freud 998, 1052.  
 Freudenberg 315, 1110.  
 — s. Hübner 1086.  
 — E. 1222, 1244, 1284.  
 — S. 999, 1008.  
 Freund 288.  
 — Hermann 315, 326, 327, 328.  
 — W. 1223, 1251.  
 — W. A. 999, 1018.  
 Frey 629, 883.  
 — Ernst 923.  
 — H. C. 1085, 1131.  
 — H. C. u. Jochmann 1085, 1113.  
 — W. 47, 410, 464, 504.  
 Friars s. Maranon 772.  
 Frias, Garcia 682.  
 — s. Ehrhardt 626.  
 Friedberg 410, 497.  
 Friedenthal, H. 999, 1008, 1040, 1041.  
 Friedheim, W. 1223, 1253.  
 Friedmann 101.  
 Friedrich-Freska 764.  
 Friedrichsen, C. u. K. With Torben 1223, 1270.  
 — C. s. H. Winkler 1234.  
 Friedsam s. Bohn 758.  
 Friese 514.  
 Frimann-Dahl, J. 1085, 1112.  
 Frimberger 454.  
 Frisk 410.  
 Fritsch, F. 520, 521, 522, 525, 526, 528, 535, 552, 553, 557, 559, 560, 563.  
 — F. s. F. Reimann 510.  
 Froin 13.  
 Frola, G. 1223, 1249.  
 Froment, P. s. F. Randerath 777.  
 Fropiep 999.  
 Frumkin 626, 629, 645, 669, 672.  
 Fry 468.  
 Fu s. Otto 105.  
 Fuchs 168, 444.  
 — s. Burckhardt 408.  
 — u. Popper 764.  
 — E. 999, 1029.  
 Fuente-Hida u. Jubés 101.  
 Fürbringer 31.  
 Fürst, Theob. 999, 1072.  
 Fürth, O. 953.  
 Fuhs 410, 468, 1163, 1180, 1193, 1215.  
 Fujikawa 330.  
 Fujimoto, Yoshiaki 764.  
 Fujita, A. u. D. Iwatake 1223, 1265.  
 Fukushi s. Pappenheim 627.  
 Fullenwider 631.  
 Fulmer u. Kilbury 1163, 1204.  
 Fumio 1283.  
 Funk 1052.  
 — A. 1263.  
 — A. s. W. Autenrieth 1218.  
 Furlan, T. 2, 25.  
 Furukawa, K. 315, 327.  
 Futscher 441.  
 Fux, Felix 764.  
 Fykov, Asen 315, 369.  
 Gaal 410.  
 Gabathuler, A. 1223, 1254.  
 Gad 49, 54.  
 Gaede 764.  
 — u. Kairies 1163, 1172, 1173, 1179, 1188.  
 Gaedke, G. u. C. Bennholdt-Thomsen 1223, 1272.  
 Gänsslen 199, 242.  
 — Lambrecht u. Werner 1085, 1133.  
 Gahlen 497.  
 — s. Schreus 418.  
 Gaisford 431.  
 Gajdoset, A. s. Fiessinger 763.  
 Galabin 288, 296.  
 Galdi, Francesco 802.  
 — Francesco u. E. Cataldo Casano 764.  
 Galenus 513.  
 Galeotti, F. A. 1223, 1256.  
 Gall 631.  
 Gallaro s. Valdes 419.

- Galli-Valerio 1163, 1180.  
 Galloni s. J. Malméjac 772.  
 Galloway, J. F. 1085, 1109.  
 Gambourg, R. L. 362.  
 — R. L. u. A. T. Bogdanova 315, 350.  
 Gamna, C. 199, 212.  
 Gandellini, Aldo 764, 885.  
 Gantenberg 410, 454, 455, 460.  
 Gantes, R. 315, 338.  
 Garcia della Serzana 288, 296.  
 Gardner, J. Addyman u. F. W. Fox 1223, 1246.  
 — G. H. 199, 283.  
 de Garra 482.  
 Garrasi 288, 291.  
 Garrod 237, 621.  
 — A. E. 953, 954, 955.  
 Garzia, O. 1223, 1248.  
 Gasser 288, 296.  
 Gaté u. Papacostas 101, 110, 111, 115, 132.  
 Gaubatz s. Schmidt 49.  
 — E. 49, 63.  
 Gaucher s. Coste 409.  
 Gaule, J. 507, 540.  
 Gaunelle 655.  
 — s. Merkles 628.  
 Gaunt, Robert, Hugh E. Potts u. Eleanor Loomis 764.  
 Gaupp, Vera 315, 397.  
 Gausner u. Belitzer 1163.  
 Gavazzeni 617.  
 Gebauer 460.  
 — u. Rating 410.  
 Gebert 154.  
 Gebhardt 173, 174, 179.  
 — s. Jürgens 103.  
 Gedda, E. u. K. Kjellberg 1223, 1277.  
 — Luigie u. Guiseppe Chiesa 764.  
 Geel 410, 433.  
 Geipel 288, 292, 306, 764, 834.  
 Geissendörfer, R. 1085, 1094, 1110, 1136, 1151.  
 Geissler, O. 999, 1072.  
 Gelinsky, G. 1085, 1101.  
 Gélis 514.  
 Geller 288, 300, 302.  
 Gelmann 632, 710.  
 Gemeinhard s. Ruhbaum 778.  
 Gemeinhardt 101.  
 Gemmel 288, 291, 298.  
 van Genderen, H. 1291.  
 Gengou 1128.  
 — s. Bordet 1083.  
 Geoffroy 514.  
 George 430, 626, 636.  
 — Stefan 1020.  
 Georgi 396.  
 Gerald, M. 205.  
 — M. s. L. Dünner 199.  
 Gerard u. Cordier 764, 864, 867, 930.  
 Gerber 1246, 1258, 1261.  
 Gernez u. Huriez 410, 460.  
 Gerngrosz 1250.  
 Geronimo 410, 469.  
 Gerrasi 298.  
 Gerritzen, F. 764.  
 Gerschenson A. 1223, 1238.  
 Gershenfeld, L. 1223.  
 Gerstenberger, H. J., J. I. Hartmann u. D. N. Smith 1223, 1271.  
 Gertler u. Lachenicht 101, 183.  
 Geschickter 176.  
 — s. Perlzweig 106.  
 Geser, R. F. s. H. Martinez 319.  
 de Geus, I. 341.  
 Geus, Joh. d. s. Munk 320.  
 Ghon 24.  
 Gianetto, N. s. F. Marcolongo 772.  
 Giaume, C. 1223.  
 Giebel, Arthur s. H. Vollmer 782.  
 Giesch 288, 298.  
 Gierke 899.  
 Giesemann 764.  
 Gifford 1163, 1195.  
 Gigon 411, 428.  
 — L. 999, 1042.  
 Gil, S. A. 1223, 1247.  
 Gilbert 33.  
 — -Dreyfus u. Weissenbach 631.  
 Gille 192.  
 — s. Benhamou 99.  
 Gillier 101, 192.  
 Gilligan, Rourke, Altschule u. Katersky 732, 741.  
 Gillotel 357, 402.  
 Gimbel s. Hodes 412.  
 Gingold 626, 631.  
 van Ginkel 101.  
 Giraud 192, 193.  
 Giraud, Berthier, Ciaudo u. Pralraud 101.  
 — Ciaudo u. Bernard 101.  
 — P. 1270.  
 — P. s. A. Chevalier 1220.  
 Giri u. Kramadhathi Venkata 1223, 1287.  
 Gittins u. Hawksley 632.  
 Giudetti, E. 1270.  
 — E. s. V. Madon 1227.  
 Gladstone, Sidney 315, 327.  
 Glaevecque 507, 541.  
 Glanzmann 631, 697, 698, 700.  
 — E. 315, 339, 372, 411, 434, 460, 1085, 1132.  
 Glass 101, 156, 157, 159.  
 Glatzel 792.  
 Glavind 1129.  
 — s. Dani 1084.  
 Glazer, A. M., L. Foshay s. M. Foulger 1163.  
 Glikin, W. 1223, 1263.  
 Gloor 315, 336, 632, 764.  
 Glyn, Hughes u. Spenge 411, 467.  
 Gminder 101.  
 Godin 999, 1029, 1035, 1069.  
 Göbel 350, 362.  
 Goebel, F. 315, 326, 329, 363, 378, 400.  
 Göbell, O. 507.  
 — Rudolf u. Aug. Poggemann 315, 324, 333.  
 Goedeckemeyer, D. 1267.  
 — D. s. K. Schwartzer 1232.  
 Goedel 1105.  
 — s. Epstein 1085.  
 Gözl, H. 1223, 1262.  
 Gönnert 464.  
 Göpfert 431.  
 Göppert 315.  
 Görl, Paul 316, 325.  
 Goeters, W. 1223, 1292.  
 Goettsch, E. u. E. B. Reeves 764, 885, 888.  
 — E. u. J. D. Lyttle 764.  
 Gohr u. Bolt 101.  
 — u. Niedeggen 101, 183.  
 Gohrbrandt u. Habelmann 411, 446.  
 Goidsenhoven 574.  
 Goiffon-Spacy 1252.  
 Goldberg, H. A. s. Josef K. Calvi 760.  
 Goldberger, Jaques 764.  
 — J. s. M. Beck 757.

- Goldhamer, S. M. 199, 209, 221, 242, 268, 282.  
 — S. M., R. Isaacs u. C. C. Sturgis 199.  
 Goldmann 13, 626, 628, 646, 653.  
 — F. 1223, 1301.  
 Goldring, William u. Irving Graef 764, 886.  
 Goldschmidt, M. 1243.  
 — M. s. V. Borra 1219.  
 Goldstein, M. 2.  
 Golem 1163.  
 Gombault 13.  
 Gomez 288, 291.  
 Gontea u. Stroescu 102, 183.  
 Gonzales 164, 240.  
 Goodhart, G. W. 199, 212.  
 Goodpasture u. House 1163, 1193.  
 Goodwin 469, 572.  
 — s. McGee 507.  
 — s. Hill 412.  
 Goossens 1123, 1124.  
 — s. Dyckerhoff 1084.  
 — u. Liebich 1085, 1124.  
 Gorini 1242.  
 Gormsen 102, 175.  
 Goro 1282.  
 Gorter, E. u. Tj. Halbertsma 316, 333.  
 Gotschlich 1163, 1169, 1180.  
 Gottlieb 432.  
 — -Röse 1260, 1261.  
 — s. Steele 419.  
 — R. 507, 531.  
 Goundobina, T. K. 316, 385.  
 Gounelle, Bohn, Koskas u. Marche 411.  
 — u. Marche 411, 460.  
 Govaerts 889.  
 Gower, W. E. u. J. van de Erve 764.  
 de Gowin 739, 751, 752.  
 — Osthagen u. Andersch 732, 735, 738.  
 de Graaf 826.  
 Gradinescu s. P. Thomas 731.  
 Gradenwitz 288, 304.  
 Graef s. Clark 1084.  
 — Irving 887.  
 — Irving s. William Goldring 764.  
 Gräff 629, 654, 684.  
 Gräper 999, 1044, 1046.  
 Grävingshoff, W. 316, 333.  
 Graf, G. s. G. de Toni 1233, 1302.  
 Graham 25, 430.  
 Gram 207, 211, 212, 273, 454, 507, 594, 877.  
 Granatiero, R. 1248.  
 — R. s. R. Pachioli 1229.  
 Grassberger, A. 316, 369.  
 Grassheim, K. 765.  
 Grau, H. 2, 24, 25, 34.  
 Grauham 1109.  
 Grauhan s. Bürger 1084.  
 Grawitz 628, 635, 637.  
 — E. 626, 662.  
 Greeg, Hamburger u. Loosli 411, 488.  
 Green, R. G. u. E. T. Dewey 1164.  
 — R. G. u. W. Kelly 1164.  
 — R. G. u. J. E. Schillinger 1163.  
 — R. G. u. E. M. Wade 1164.  
 Greene 288, 291, 295, 302.  
 — J. A. 51.  
 — J. A. u. H. C. Coggeshall 49.  
 Greengard, J. 1305.  
 — J. s. E. Maurer 1227.  
 Greig 437, 438.  
 Greiner 433, 497.  
 — J. u. J. Mosonyi 1223, 1267.  
 Grek-Reichenstein 630.  
 Gremels 765.  
 Grenet, Levent u. Isaac-Georges 632.  
 Grenfield 466.  
 — s. Thompson 419.  
 Greuel, W. 2, 35.  
 Griebel, C. 1223, 1250, 1272.  
 Griemer 1164, 1172.  
 Griener 411, 433.  
 Grier u. Richter 288, 304.  
 Griesemer 1202, 1213.  
 Grieshaber 765, 905.  
 Griffin 1104.  
 Griffith 619.  
 Grigaut, A. 800, 847, 893.  
 — A. s. P. Brodin 759.  
 Grigorova, O. 999, 1036, 1223, 1261.  
 Grigot 765.  
 Grill, J. 803.  
 — J. s. F. D. Murphy 774.  
 Grimard-Richard 110, 112, 114, 166.  
 Grimm, H. 999.  
 Groäk, Bela 765.  
 Grob 411, 452, 460.  
 Grober, J. A. 2, 8, 15.  
 Grohé 507, 538.  
 Grolmann 818.  
 Grollmann, A. 49, 57.  
 — Arthur u. Will T. R. Rarison 765.  
 Gros 102, 124, 127, 154, 156, 157, 159, 160, 162, 186, 188, 189, 191, 192.  
 — u. Roussoulis 102.  
 — W. 507, 599.  
 Gross 316, 327, 765, 788, 791, 792.  
 — u. Vorpahl 765.  
 — S. 1039.  
 — S. s. J. Tandler 1005.  
 Grosse-Brockhoff, F. s. A. Heymer 49.  
 — u. Schoedel 765.  
 Grosser 316, 354, 358.  
 — P. 999, 1007, 1223.  
 Groth 171, 176.  
 — s. v. Bonsdorf 100.  
 Gruber, G. B. 999, 1046.  
 Grünbaum, F. s. F. F. Martens 953.  
 Grüning, W. 1085, 1139.  
 Grünthal, P. S. 316, 330.  
 Grützner, G. 999, 1008.  
 Grumbach 411, 430, 450, 456, 481, 487, 488.  
 — s. Albertini 406.  
 — s. Hegglin 412.  
 — u. Hegglin 411, 482, 483.  
 — s. Maier 414.  
 Grundler 316, 385, 388, 391.  
 Grunke 431.  
 Grupper 411, 460.  
 — s. Marchal 630, 633.  
 Grzycki, St. s. W. Moraczewski 773.  
 Gsell, Otto 2, 8, 9, 10, 15, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 43, 102, 176, 406, 411, 420, 424, 428, 431, 431, 448, 452, 455, 456, 458, 460, 461, 465, 466, 467, 468, 493, 495, 496, 497, 500, 501.  
 — Otto u. Engel 411, 428, 478.  
 Gualandi 162.  
 — s. Coppo 100.  
 Guardavaccaro 411, 464.  
 Gudernatscher 999, 1020.

- Gudger 1164.  
 Guéniot 411, 489.  
 Günther 732, 749.  
 — H. 199, 237, 273.  
 Guernon 469.  
 — s. Ballon 407.  
 Guggenheimer, H. 2, 34.  
 Guglielmo 336.  
 Di Guglielmo 632.  
 Guil, S. A. s. V. K. Tchaj-  
 kovjky 1232, 1287.  
 Guillain u. Corre 411, 467.  
 — u. Tiefenau 411, 467.  
 Guillaumine 802.  
 — s. Etienne Bernard 758.  
 Guinard 1035.  
 Guinsbourg, E. M., R. C.  
 Awerbouch u. W. A. Ko-  
 stanian 765, 887.  
 Guirdham 411, 452.  
 Gujot s. Coste 409.  
 Gukelberger u. Bellac 765.  
 — M. 47.  
 Gulland 626, 636.  
 Gullstrand 496.  
 Gumpert 1043.  
 — s. Buschke 998.  
 Gundobin, N. P. 999, 1025,  
 1050, 1062, 1065, 1071.  
 Gundry u. Warner 1164, 1200.  
 Gupta s. Chopra 100.  
 Gurewitsch, M. 999.  
 Guthmann, Brückner, Ehren-  
 stein u. Wagner 507, 556.  
 Gutman u. Wise 102, 188,  
 192, 193.  
 Gutschy, L. 1085, 1153.  
 Gutting 826.  
 Gutzeit 765.  
 Guye 492.  
 — s. Bickel 407, 431.  
 György 333, 347, 350, 352,  
 362, 363, 366, 368, 369,  
 385, 395, 397.  
 — P. 1223, 1272.  
 — P. u. E. Witebsky 316, 397.  
 v. György, Ede 316.  
 — Eduard 316.  
 Gyure s. E. Kramár 318.  
**Haagen** 628, 629, 659.  
 v. Haam, E. u. Beard H. Ho-  
 ward 1223, 1298.  
 Haanappel, Th. A. G. 1223,  
 1268.  
 Haarmann 102, 154, 156, 157,  
 • 159.  
 Haartanen 1241.  
 de Haas, J. H. 1270.  
 — J. H. s. M. van Eckelen  
 1221.  
 — J. H. s. O. Meulemanns  
 1227.  
 Haase, W. 999.  
 Haatnen, A. 1241.  
 — A. s. E. Leikola 1226.  
 Habelmann 316, 446.  
 — s. Gohrbrandt 411.  
 v. Haberer 445.  
 Habs, H. 276.  
 — H. s. M. Bürger 199.  
 Hac, Lucille R., F. L. Adaio  
 u. H. Close Hesseltine  
 1223, 1268.  
 Hacker 333, 343, 400.  
 — Ed. u. G. Garcia Olivier  
 316, 347, 374, 400.  
 Hackemann, P. 1223, 1295.  
 Hackenthal u. Meyer 1223,  
 1294.  
 Hadja, N. s. W. Neumann  
 774.  
 Hämel 438, 440.  
 Hässler 316, 377.  
 Haessler 732, 737.  
 Haetscher 1269.  
 — u. R. Crosboy 1224.  
 Häusermann 508.  
 Häutemann, M. 3, 8, 10, 35.  
 Haferland 411, 443, 445.  
 Hafström 102, 156, 188.  
 Hagedorn 889.  
 — Jensen 1265.  
 Hagen 680, 999.  
 Hager 514.  
 Hagermann 485, 486.  
 Hahn 102, 154, 156, 431, 559,  
 765.  
 — u. Antweiler 765.  
 — s. Bohn 758.  
 Haining, Kimball u. Jones  
 632.  
 Hainiss, E. 1224, 1293.  
 Haizlip u. O. Neil 1164.  
 Hala 412, 469.  
 Halban 999, 1039, 1046.  
 — J. u. L. Seitz 999, 1059.  
 Halbe, Max 1018.  
 Halbertsma, Tj. 316, 400,  
 401, 765, 887.  
 — Tj. s. E. Gorter 316, 333.  
 Halcro 1247.  
 — s. H. S. Wardlaw 1234.  
 Haldane 62.  
 Hall 629.  
 — S. 507, 536.  
 Hallauer 316.  
 — Odelia B. s. George Herr-  
 mann 766.  
 Hamaguchi 1105, 1130.  
 — s. Akazaki 1082.  
 Hamann, H. 438.  
 Hamano 1251.  
 Hamazaki u. Watanabe 628,  
 655.  
 Hamberger 412, 452.  
 Hamburger 447, 482, 488,  
 681, 1164, 1180.  
 — s. Greeg 411.  
 — Schmidt, Rügeseegger  
 and o. 412.  
 — Fr. 3, 18, 21, 25.  
 — F. W. 507, 530.  
 Hamerski, E. s. W. Mora-  
 czewski 773.  
 Hammarsten, O. 953.  
 Hammerschlag 626, 629, 637,  
 670.  
 Hammond 999, 1052.  
 Hamori 861.  
 Hampeln, P. 3, 30.  
 Handovsky 117.  
 — H. u. Adli Saaman 765.  
 Hanganatzju 698.  
 Hangarter, W. u. H. Wol-  
 bergs 507, 594.  
 Hannema 632.  
 Hanot 618.  
 Hansemann 698, 699.  
 — s. Baldridge 631.  
 Hansen 316, 331, 363.  
 — K. 15.  
 — K. s. W. Berger 2.  
 — R. 1224.  
 Hanslian, R. 524.  
 — R. s. E. Abderhalden 505.  
 Hansmann s. Palmer 1166.  
 Happ, W. M. 316, 396.  
 Hara, M. u. R. Wakao 1224,  
 1290.  
 Hardy 115.  
 Harkness 438.  
 Harms, J. 999, 1066.  
 Harmsen 468.  
 — u. Stegler 412.  
 Harren 412.  
 Harriehausen 316, 324, 335.  
 Harris 1274.  
 — J. Leslie u. J. N. Ray  
 1224.  
 — Robert S. 1271.

- Harris, Robert S. u. J. W.  
M. Bunker 124.  
Harrison s. Kinsman 413.  
— u. Reeves 288, 291.  
Harsen 468.  
Hart u. Evans 412, 466.  
Härtenstein 316, 388.  
— H. J. 1224, 1298.  
Hartfall 574.  
— u. Witts 507, 572.  
Hartmann 412, 421, 765, 904,  
1164, 1206.  
— Nelson u. Perley 765, 889.  
— H. 999, 1051.  
— J. I. 1271.  
— J. I. s. H. J. Gersten-  
berger 1223.  
Hartwich 631, 698, 699, 700.  
— A. 3.  
Hartwig 35, 39.  
Haruka 1273, 1283.  
Harvalik s. E. Starkenstein  
511.  
Hasegawa, M. 1224.  
Haslam, E. 1224, 1238.  
Haslhoffer 1052, 1055.  
— s. Tapfer 1005.  
Hasselbalch, K. A. 49, 50, 51,  
83.  
Hasselwander, A. 999, 1021.  
Hassman, K. 1224, 1240.  
Hassmann, K. 316, 348.  
Hatafuki, Juzo 766, 884.  
Hatiegan 629, 641, 685.  
Hatiegan 626.  
Hatscher s. Pund 1166.  
Hattenstein 388.  
Hattler 339.  
Hatz u. Koranyi 102, 175.  
Hau 412, 455, 458.  
Haupt, W. 1085, 1141.  
Hauptmann, G. 1018.  
Haurowitz 766.  
— F. 507, 527.  
Hausam 288, 296.  
Hausschild, F. s. M. R. Bons-  
mann 759.  
Hautefeuille s. Pruvost 417.  
Havas 102.  
Havemann 766, 864.  
Haviland s. Long 414.  
Havlicek, H. 1086, 1124.  
Hawes, R. B. u. E. C. Cardy  
766, 885.  
Hawkin 462.  
Hawkins 871.  
— s. Howland 767.  
Hawksley s. Gittins 632.  
Haxthausen 486.  
Hayashi s. Komiya 632.  
— s. Nishida 105.  
Hayem 199, 207, 241.  
Haynes, E. G. 1273.  
— E. G. s. A. F. Morgan  
1228.  
Hazard, R. s. E. Lesne 771.  
Hearle s. Parker 1166.  
Heath 102, 508, 583, 594.  
— C. W. 199.  
Hecker, F. 1272.  
— F. s. F. Widenbauer 1234.  
Hedenius u. Wilander 1086,  
1139.  
Hedinger, E. 3, 34, 1086, 1114.  
Hegglin 412, 427, 428, 430,  
431, 431, 432, 459, 466,  
473, 479, 482, 483, 484,  
495, 496, 500.  
— s. Grumbach 411.  
— u. Grumbach 412.  
— u. Holzmann 766.  
— s. Loeffler 414.  
— u. Möschlin 412, 424.  
Hegler 412, 425, 428, 430,  
431, 432, 434, 455, 466,  
467, 495, 1164.  
— s. Domagk 409.  
— C. 3, 8, 35, 38, 42, 1086,  
1133.  
Heider 530.  
Heiderich, F. 999, 1054.  
v. Heidler, C. s. M. J. Dietl  
507.  
Heiduschka, A. u. E. Komm  
1224, 1285.  
Heilmeyer, L. 199, 206, 211,  
241, 274, 288, 309, 316,  
344, 346, 508, 560, 567,  
582, 585, 586, 590, 606,  
609, 611, 612, 619, 620,  
623, 629, 630, 631, 632,  
651, 681, 682, 684, 699,  
700, 718, 721, 726, 953,  
954, 955, 956, 957, 959,  
960, 961, 971, 974, 982,  
984, 991, 993, 1086, 1118.  
— L. u. L. Albus 199.  
— L. u. H. Koch 508, 559,  
560, 568, 569, 576, 582,  
589, 590, 594.  
— L. u. K. Plötner 200, 237,  
288, 508, 527, 558, 560,  
564, 574, 587, 606, 608,  
615.  
Heilmeyer, L. u. G. Stüwe  
508.  
Heim 288, 300, 304, 316, 325,  
445.  
— R. 1224, 1287.  
Heimberger s. Parrisius 633.  
Hein 766, 864.  
Heineke 766, 792.  
Heinle, R. W., W. B. Castle  
u. F. A. Rose 200, 283,  
284, 285.  
Heinlein 923.  
Heinrici 102, 183.  
Heins, E. 1277.  
— E. s. H. Winkler 1234.  
Heinz 574, 1275.  
Heise 13.  
Heissen 288, 291.  
Heitz, E. s. A. J. Antohny 48.  
Helbich, H. 1224, 1237.  
Held 288, 300, 304.  
— E. 412, 438, 440, 495.  
Heller 530.  
— A. 3, 24.  
— Hans u. F. H. Smirk 766.  
— K. 1224.  
— O. 1224, 1297.  
Hellpach, W. 999, 1008, 1033.  
Hellsten 412, 449.  
— W. O. 1086, 1141.  
Hellwig 1164.  
Helly, K. 626, 640, 662.  
Helmann, D. F. s. A. F. Hess  
1224.  
Helmholz, Henry F. u. Jesso  
L. Bollmann 766.  
Helmreich, E. 1000, 1021,  
1036, 1040, 1041, 1046,  
1054, 1060, 1062, 1068,  
1071, 1073.  
Hemmeler, G. 508, 600, 606.  
Hempel, Erich 316.  
— H. s. A. Beythien 1219.  
Heni 766, 800, 801, 818, 826,  
827, 828, 866, 872, 873,  
877, 880, 882, 946, 947.  
— u. Hahn 431.  
Henke 1000, 1025.  
Henle 1000, 1046, 1049, 1062.  
Hennes u. Kemen 102.  
Henning 102, 176, 675, 709,  
717, 877.  
— s. Ewald 626, 629, 632.  
— s. Kwasniewski 633.  
— N. 200, 242, 289, 308.  
Henninger 1164, 1172, 1180.  
Henningsen, O. 1086, 1159.

- Henoch 189.  
 Henrici, M. 1224.  
 Henriques u. Klausen 102,  
 173, 179, 181.  
 — V. u. A. Roche 508, 541,  
 554.  
 Henry s. Arnett 407.  
 Herbig 766.  
 Herbst, R. s. O. Bruns 48.  
 Heresco 1238.  
 Héresco s. Bann 1218.  
 Hermann 289, 302.  
 — H. 317, 370.  
 Hermannsen, J. 49.  
 — J. s. W. Borgard 48.  
 Hernandez 240.  
 Herr, D. Antoni, Vittorio u.  
 Emano Pisa 766.  
 Herre, Eckart 766.  
 Herrel s. Brown 408.  
 Herrell u. Brown 412, 450.  
 v. Herrenschwand 1164, 1169,  
 1180, 1194, 1195, 1215.  
 — s. Bayer 1161.  
 Herrmann, Georg s. D. B.  
 Calvi 760.  
 — George, Georg M. Decherd  
 jr., Peter S. Erhard, Claren-  
 ce C. Pearson, R. C.  
 Douglas u. Elise Roberts  
 766.  
 — George, C. T. Stone, Ed-  
 ward H. Schwab, W. W.  
 Bondurant, Margaret R.  
 Cate u. Anna Herrmann  
 766.  
 — George, E. H. Schwab,  
 C. T. Stone, W. L. Marr,  
 Margret E. Cate u. Odelia  
 B. Hallauer 766.  
 Herrnberger 289, 294, 298.  
 Hért 626.  
 Hertz u. Kino 632, 702.  
 Hertzberg 466.  
 — s. Opitz 416.  
 Hertzog 629, 666, 667.  
 Herwerden 680.  
 Herwerder 629.  
 Herxheimer 767, 787.  
 Herz 631, 632, 640, 696, 1224.  
 — P. 1000.  
 Herzfeld u. Klinger 102, 173.  
 Herzl 626.  
 Herzog 30, 628, 661, 834.  
 Hess 222, 280, 317, 396, 412,  
 454, 490, 630, 648, 649,  
 687, 693, 721.  
 Hess u. Zurbelle 508, 619.  
 — A. F. u. D. F. Helmann  
 1224.  
 — A. F. u. B. H. Rivkia  
 1224, 1302.  
 — A. F., G. G. Supplee u.  
 B. Bellis 1224, 1301.  
 — A. F. u. Weinstock 1224,  
 1271.  
 — Fr. O. 626.  
 — W. R. 49, 84, 86.  
 Hesse 395, 732, 739, 743.  
 — u. Filatow 732.  
 — Hermann 1018.  
 Hesseltine, H. Close u. L. R.  
 Hac 1223.  
 Hestermann 438, 496.  
 — s. Meister 415.  
 Hetsch s. Kolle 1164.  
 Hettche, H. O. 508, 612.  
 Hetzer, H. 1000, 1008, 1032.  
 — H. u. W. Zeller 1000.  
 Heubner 412, 494, 792, 797,  
 1000, 1026.  
 — u. Hüchel 767.  
 — Otto 766.  
 — W. 508, 517, 522, 526, 527.  
 Heurlin 1053.  
 Heusser, H. 1086, 1116, 1131,  
 1140.  
 Hewitt 767.  
 Heyl, E. 606.  
 — E. s. P. Büchmann 506.  
 Heymer, A. u. F. Grosse-  
 Brockhoff 49.  
 Heyn 1000.  
 Heynemann 453.  
 Heyrovsky 1301.  
 Hickl 1106, 1130.  
 — s. Jagič 1086.  
 Hiege 877.  
 Higgins 268.  
 — G. M. u. J. Stasney 200,  
 283, 284, 285.  
 — G. M. s. J. Stasney 201.  
 Hijmans van den Bergh 990.  
 Hilbert 289, 302.  
 Hildebrandt 767.  
 Hill 289, 291.  
 — u. Goodwin 412, 469.  
 Hille 1000, 1057.  
 — K. 1224.  
 Hiller, Alma s. D. D. van  
 Slyke 780.  
 Himmelheber 630, 687.  
 Hinoyar 464.  
 — u. Corvacho 412.  
 Hinrichs 21.  
 Hinsberg 1112.  
 — s. Ewig 1085.  
 Hinselmann, H. 1224, 1237.  
 Hinshaw 469.  
 — s. Feldmann 410.  
 Hinteregger 629.  
 Hippokrates 513.  
 Hirsch 767, 788, 1206.  
 — s. Bryand 1162.  
 — u. Maschke 767.  
 — Hermann 767.  
 — -Kauffmann, H. u. C. Wie-  
 ner 1224.  
 Hirschberg 626, 637.  
 Hirschfeld 317, 329, 628, 629,  
 630, 640, 659, 669, 672,  
 679, 680, 681, 682, 684,  
 685, 687, 703, 719.  
 — u. Hittmair 628, 629, 630.  
 — Klee u. Ravidowicz 628,  
 659.  
 — u. Sumi 629, 630, 682.  
 — H. s. L. Dünner 199.  
 — H. u. L. Dünner 200.  
 Hirsfeld 317.  
 Hitti 317.  
 Hittmair 626, 628, 629, 630,  
 631, 632, 641, 642, 652,  
 653, 662, 668, 670, 671,  
 672, 673, 674, 675, 676,  
 680, 682, 684, 687, 701,  
 702, 703, 705, 707, 708,  
 709, 710, 712, 715, 716,  
 717, 721, 724, 728, 730.  
 — s. Hirschfeld 628, 629, 630.  
 — u. Hueber 632.  
 — A. 1086, 1106, 1130.  
 Hitzler, Irma 317, 384, 401.  
 Hjärre 751.  
 — u. Lilleengen 732, 747.  
 Hloucal 102.  
 Hoare 490.  
 Hobmaier 732, 747, 748, 751.  
 Hoche s. Moritsch 319, 330.  
 Hochhaus, A. u. H. Quincke  
 508, 538.  
 Hochheimer, W. 1224, 1302.  
 Hochrein, M. s. H. Becker 48.  
 Hochsinger 631, 696.  
 Hochstetter, F. 3, 17, 18.  
 Hock 792.  
 Hodes, Gimbel u. Burnett  
 412, 432.  
 Höber 767, 863, 867.  
 Hoeber 1118.  
 Hoegh, Kaj-Ove 767, 888.

- Högler s. W. Falta 998.  
Höning 631.  
Hoepke, H. 1000.  
Hösch-Ernst, L. 1000, 1027.  
v. Hoesslin, H. 767.  
Hoet 574.  
Hoeyberg, H. M. 1224.  
Hofbauer, L. 3, 41.  
Hoff 587, 626, 629, 630, 675, 691.  
— F. 200, 289, 308.  
Hoffmann, Fr. s. K. J. Anselmino 756.  
— O. D. 1257.  
— O. D. s. Beach 1219.  
— P. 508, 529.  
— W. 1000, 1008, 1031, 1032, 1051, 1052.  
Hofmann, A. 1000, 1008.  
Hofmeier, Kurt 1000, 1007.  
Hofstätter, R. 1000, 1011, 1039, 1046, 1058.  
Hofstein 289, 298.  
Hogarth 412, 466.  
Hohlweg u. Dohrn 1000.  
— H. 953, 955.  
Hohn, J. 3, 13.  
Holländer 412, 432.  
Holler 273, 412, 468, 626, 628, 629, 630, 631, 632, 638, 648, 651, 660, 662, 669, 700, 1164, 1173, 1176, 1179, 1192, 1215.  
— s. Wellmann 1168.  
— G. u. O. Kudelka 200, 212.  
Holman s. Dobson 409.  
Holmgren 3, 38.  
Holschaw 317, 341.  
Holtz 267.  
Holzer 317.  
Holzmann s. Hegglin 766.  
Homburger, A. 1000, 1015, 1022, 1024.  
Honecker, R. s. F. Eichholtz 507.  
Honorato, B. 767.  
Hoobler, B. R. 1247, 1255, 1270.  
— B. R. s. I. G. Macy 1227.  
Hooper, C. W., F. S. Robscheit u. G. H. Whipple 508.  
Hoor 1164, 1168.  
Hopkins 826.  
Hopp s. Moers 105.  
Hoppmann 631.  
Horejsi 102, 155, 157, 158, 183.  
Horikawa 102, 174.  
Hortenstine 174, 179.  
— s. Chanutin 100.  
Hottinger 412, 449.  
Hotz, H. W. 198, 200, 767, 906.  
— H. W. u. Doucher 767, 906.  
— H. W. u. F. Lüthy 200, 272, 767.  
— H. W. u. K. Rohr 200, 275, 280.  
— u. Zollinger 767, 906.  
House 1193.  
— s. Goodpasture 1163.  
Houwink 767, 886.  
Hoven van Genderen, J. 1224.  
Howard 237, 621.  
— Beard H. s. E. v. Haam 1223, 1298.  
Howe 116.  
— C., L. L. Coriell, H. L. Bookwalter u. H. V. Ellingson 1216.  
— K. 1000, 1071.  
Howell 330.  
— W. H. 1086, 1126.  
Howkins 495.  
— s. Britton 408.  
Howland u. Hawkins 767, 871.  
Hrabowski 631, 697.  
Hrad 438.  
Hsiä 412.  
Hsien, J. Chu 885.  
— J. Chu s. Liu 771.  
Huber 403, 412, 498.  
— H. G. 3, 8, 13, 18, 28, 30.  
— J. u. Abricosoff 317.  
Hubert 449.  
Hueber 707, 716.  
— s. Hittmair 632.  
Hübner u. Freudenberg 1086, 1110.  
Hübschmann, P. 3, 21, 25.  
Hueck, H. 1086, 1109, 1116.  
Hückel 767, 791, 792, 806, 807, 808, 809, 813, 841, 842, 857.  
— s. Beumer 758.  
— s. Heubner 767.  
— u. Wenzel 767.  
Hüllstrung 412, 498.  
Hüseyn 1164, 1180.  
Hüssy 289, 304.  
Hughes 467.  
Hughes s. Glyn 411.  
Hugonot u. Marchal 102.  
Hugonot u. Sohler 102, 154, 156, 157, 192.  
Huismann 707, 708, 719.  
— s. Böhme 632.  
Hultgren 1109.  
— s. Backman 1083.  
Hultquist, G. T. 1086, 1144.  
Hummel, H. 1000.  
Hunaeus, A. 1224, 1303.  
Hunscher, H. A. 1247, 1255, 1267, 1272.  
— H. A. s. J. G. Macy 1227.  
— H. A. s. S. Schimmel 1221.  
— H. s. C. F. Shukers 1231.  
Hunter 1011, 1092.  
— P. 49.  
Huntington s. Feinstone 410.  
Huppert 954.  
— s. Neubauer 953.  
Huriez 444, 460.  
— s. Bertin 407.  
— s. Gernez 410.  
Hurran, W. J. 1238.  
— W. J. s. M. Kenny 1225.  
Hurwitz 172.  
— s. Whipple 108.  
Huschka 1067.  
Hussey 451.  
Hutchinson 50.  
Hutinel 1020.  
Hutter u. Urban 1086, 1138.  
Huzella 767.  
Hvorka 1000.  
Hymanson, A. 317, 347.  
Hynek 626, 629, 632, 635, 641, 673, 702, 719.  
Igge 24.  
Iljin 732, 738, 740, 742, 751.  
Illman 1124.  
— s. Robertson 1089.  
Ingalls, Th. H., R. Draper u. H. M. Teel 1224, 1276.  
Ingebrigtsen, G. s. J. F. Bratt 2.  
Ingle 289, 291.  
Ingramm, W. R. u. R. W. Barris 768.  
Introzzi u. Dessylla 628, 655.  
Inupei, A. s. M. Chiba 1220.  
Irger 541, 542.  
— s. Brugsch 506.  
Irigoyen s. del Canizo 100.  
Isaac-Georges s. Grenet 632.  
Isaacs 631.

- Isaacs, R. 200, 209, 282.  
 — R. s. S. M. Goldhamer 199.  
 Ishii, M. 1224.  
 Isidor s. Celice 408.  
 Isono, Sh. 1224, 1252.  
 — Shiroku s. Shiu Sato 1231.  
 Israel u. Reinhard 102.  
 Iva 1275.  
 Ivenskaja, A. M. u. M. Feldmann 317, 380.  
 Iversen, Poul u. Tage Bjerling 768.  
 Ives 455.  
 Iving, Alf. S. A. s. D. D. van Slyke 780.  
 Ivy, A. C. s. S. E. Owen 775.  
 Iwao, Toku 629, 650.  
 — Toku, Akira Ochiai u. Masajuki Yamada 626.  
 Iwatake, D. 1265.  
 — D. s. A. Fujita 1223.  
  
**Jackson** s. Neal 416.  
 — W. W. 1216.  
 Jacoangeli 533.  
 Jacobäus 3, 38.  
 Jacobi 877.  
 Jacobson 102, 171, 317.  
 Jacobstahl 30.  
 Jacoby, M. u. S. Adler 1225, 1288.  
 Jacques, L. B. 1086.  
 — L. B., Charles u. Best 1086.  
 v. Jaechke, R. Th. 1225.  
 Jäckle 413, 498.  
 Jaeger s. Bosse 408.  
 Jäger 1147.  
 — A. 1086, 1112.  
 — E. 1086.  
 Jaffe, M. 953, 954.  
 Jaggard 289, 291, 292.  
 Jagič 317, 768.  
 — u. Hickl 1086, 1106, 1130.  
 v. Jagič 574, 626, 629, 630, 640, 672, 685, 690, 691, 693, 702.  
 — u. Spengler 626, 632.  
 Jakob 632.  
 — Pannwitz 3, 8.  
 Jakobi 430.  
 Jamaguchi, Tomotaka 768.  
 James 413.  
 Jampolskaja, S. M. u. E. Z. Kanevskaja 317, 384.  
 Jancu, A. u. C. Oprisiu 317, 384.  
 Jancu, A. u. D. D. M. Domincowici 317.  
 Janeway s. Williams 420.  
 Janiowsky, F. M. s. A. Brunschwig 1162.  
 Jaques 1139.  
 — s. Murray 1088.  
 Jaquet 64, 508, 531.  
 Jansen u. Jensen 1086.  
 Jarno 626, 630, 688.  
 Jarvis, K. M. s. D. M. Cowie 761.  
 Jary 460.  
 — s. Pan 416.  
 v. Jaschke 1237, 1253.  
 — R. 953.  
 — R. Th. 1000, 1046, 1048.  
 Jaur 1124.  
 — s. Chauvin 1084.  
 Jeannu u. Pitulescu 626, 629.  
 zu Jeddelloh, Bruno 731, 732.  
 Jeghers 103, 154.  
 Jelinek, O. 1298.  
 — O. s. B. Epstein 1222.  
 Jennebach, N. 1000, 1032.  
 Jennerich, G. u. Th. 461.  
 Jens 803.  
 Jensen s. Jansen 1086.  
 Jentzer 452, 476.  
 Jerlov, E. 1225, 1249.  
 Jervell, Fr. 317, 325, 347.  
 Jersild 164, 176, 188.  
 Jessen 165.  
 — s. Bing 99.  
 Jeto 1237.  
 Jewell s. Rammelkamp 417.  
 Jewesbury, R. C. s. L. S. Dudgeon 1221, 1293.  
 Jézler 103, 111, 124, 127, 154, 155, 156, 157, 162, 163, 183, 186.  
 — s. Staub 107.  
 Ji s. Otto 105.  
 Joachim 289, 294, 295, 296.  
 Jochmann 682, 1113.  
 — s. H. C. Frey 1085.  
 — s. Müller 629.  
 Jodar, E. 317.  
 Johansen 631, 697.  
 Johnson, W. R. 1086, 1136.  
 Joltrain 631.  
 Jonata, R. 768.  
 Joncher s. Peltier 1166.  
 Jones 455.  
 — s. Haining 632.  
 — s. Massel 415.  
 — u. Rome 102, 154, 192.  
 — Harald W. 317, 402.  
 Jones, W. M. s. A. J. McLoughlin 1165.  
 Jonesco, A. 1293.  
 — A. s. Th. Mironesco 1228.  
 Jonescu, Constantinescu u. Popescu 103.  
 Joppich, G. 317, 349, 377.  
 Jordi, A. 49, 52.  
 Jores u. Detzel 1086, 1139.  
 Joseph 630, 693.  
 — Fr. 626.  
 Josey 710.  
 — s. Lawrence 633.  
 Jossierand 350, 402.  
 — s. L. Nové 320.  
 Joukoff 667.  
 Joung 455, 710.  
 — s. Lawrence 633.  
 Jourdan, Fernand s. E. Zunz 783.  
 Jubés s. Fuente-Hida 101.  
 Jürgens 103, 175, 178, 289, 304, 768, 877.  
 — u. Gebhardt 103, 173, 174, 179.  
 — R. 1086, 1106, 1126, 1139.  
 — R. u. Bach 1086, 1104, 1131.  
 Juhlin-Dannfelt s. Westergren 108.  
 Junck 317, 388.  
 Junet u. Sciclounoff 413, 467.  
 Jung, F. u. A. Shafton 1000, 1049.  
 Junius 1164.  
 Zusatz 1164, 1179, 1180, 1181, 1182.  
  
 Kaboth 289, 302, 310.  
 Käding 1000, 1057.  
 Kämmerer 630, 688.  
 — H. 317, 328, 377.  
 Kaestle 413, 466.  
 Käuffler 453.  
 Kahn 685.  
 Kaijser, K. G. 1225.  
 Kairies 1172, 1173, 1179, 1188.  
 — s. Gaede 1163.  
 — Saleck s. Bogendorfer 1161.  
 Kaiser 103, 169.  
 Kalaschnikoff 1000, 1060.  
 Kalkstein s. Plummer 416.  
 Kallner 38, 43, 493.  
 Kallos-Defner 103, 161.  
 Kamerer s. Plummer 416.

- Kamija 654, 656.  
 — s. Aschoff 627.  
 Kamil u. Bilal 1164, 1175.  
 Kanewskaja 384.  
 Kanevskaja, E. Z. s. Jampolskaja 317.  
 Kanta, Ch. Rama 1275.  
 Kantorowitz, A. R. u. Paul Klemperer 768.  
 Kantrowitz 810.  
 Kaplan 289, 296.  
 — u. Conery 289, 298.  
 Karanaugh 1204.  
 Kardos 626, 629, 637, 674.  
 Karlson 43.  
 — u. Kallner, Sixten 3.  
 Karmally 628.  
 Karo. 30.  
 Karp, H. 31.  
 — H. s. J. Zadek 7.  
 Karpentier, Charles u. Allison 413.  
 Karrer 269, 337, 339.  
 — s. Bernheim 313.  
 Kartagener 768, 904.  
 Kartasevski, N. s. Oskar Levin 319.  
 Kasahara, M. 1275.  
 — M. u. K. Kyoshi 1225.  
 — M. u. Shin-ichi-Nosu 1225, 1301.  
 Kasanakaja, E. J. 1225.  
 Kasanskaja 1284.  
 Kasano 802.  
 Kast 732, 733.  
 Katasevskij s. Wesselkin 733.  
 Katersky 732.  
 Kato, Y. 1249.  
 — Y. s. Watanabe 1234.  
 Katsch 611.  
 Katsunuma 629, 667, 683, 684.  
 Katsura, Shigehiro, Yosizumi Zyunpei, Nanba Kōti u. Rokuro Kobayasi 768.  
 Katsu, Y. 1225.  
 Kauffmann 785, 792.  
 Kaufheil, Leo u. Ernst Neubauer 768.  
 Kaufmann 768, 824.  
 — E. 1086, 1145.  
 v. Kaulla, K. N. 1086, 1128, 1139, 1142.  
 — K. N. u. Olivier 1086, 1139.  
 — K. N. u. Vock 1086, 1123, 1124, 1125, 1139.  
 Kaunitz 103, 168, 179, 180.  
 — u. Kent 103.  
 Kaup 1000, 1008, 1015.  
 — J. u. Th. Fürst 1000.  
 Kausch, E. 1058.  
 — E. s. F. v. Mikulicz-Radecki 1002.  
 Kavanaugh, C. N. s. R. R. Armstrong 1161.  
 Kawalczykowa 709.  
 Kawamura 768.  
 Kawashima 1275.  
 Kawezki u. Korzynski 289, 291.  
 Kayser, M. E. 953, 980, 1225, 1240, 1244, 1245, 1250, 1267, 1296.  
 Kazda s. Stöhr 1090.  
 Kaznelson 317, 346, 626.  
 — P. 508, 570, 573.  
 — P., Reimann u. Weiner 508, 573, 582.  
 — P. u. Weiner 512.  
 Keckeis, H. 768.  
 Keilhack, H. 98, 103, 110, 115, 170, 171, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 768, 877.  
 — H. u. Linck 103.  
 Keith, M., Normann u. Melvin W. Binger 768.  
 Keller 1000.  
 — s. Cooper 409.  
 — s. A. Czerny 998.  
 — A. 768, 1253.  
 — A. s. A. Czerny 952, 1221.  
 — A. u. H. Mai 1225, 1264.  
 — H. 317, 403.  
 — T. s. W. Lépinski 1226.  
 Kellogg 583.  
 — s. Mettier 509.  
 Kellum, E. u. Le Roy 768.  
 Kelly, W. s. R. G. Green 1164.  
 Kelsch 7.  
 Kelson 413, 465.  
 Kemen 116.  
 — s. Hennes 102.  
 — s. Knüchel 104.  
 Kemmerling 1072.  
 Kennedy 460.  
 — s. Noone 416.  
 — C. C. 1269.  
 — C. u. L. S. Palmer 1225, 1271.  
 — C. C. s. F. W. Schlutz 1232.  
 Kenneth 802.  
 — s. Wolbach 782.  
 Kenny, M., Earl King, E. Norman u. W. J. Hurran 1225, 1238.  
 Kent 180.  
 — s. Kaunitz 103.  
 Kentzler u. Benesur 629, 681.  
 Kepilä 317, 347.  
 Kerger 413, 468.  
 Kerl 1164, 1180.  
 Kern 430.  
 — A. 1225, 1265.  
 — N. 1298.  
 — N. s. M. Raskina-Brandes 1229.  
 Kermauner, F. 1225, 1237.  
 Kerpel-Fronius 768, 792.  
 — Fronius u. Audarii 768.  
 — Fronius u. Allan M. Butler 768.  
 Kerridge 179, 768, 861.  
 — s. Rayliss 99, 757.  
 Kessler, H. 1291.  
 — H. s. M. Blatt 1219.  
 Key, A. 1000.  
 — E. 1239.  
 — E. s. A. Seitz 1231.  
 Keys s. Butt 100.  
 Keyser 413.  
 Kibler 317, 377.  
 Kichelhayn 1139, 1142.  
 — s. Schneider 1089.  
 Kienberger 696.  
 Kiese 768.  
 Kiesel, Sz. 1225, 1240.  
 Kieseritzky 630, 688.  
 Kiguchi 732, 745.  
 Kiichi, Murata s. S. Masayoshi 1227.  
 Kijono 689, 720.  
 Kikuo Mimura 650.  
 Kikuth 464.  
 Kilburg 1204.  
 — s. Fulmer 1163.  
 Killian, H. 1087, 1124.  
 Kim, M. S. 282.  
 — M. S. s. C. Richter 200.  
 Kimball s. Haining 632.  
 — s. Toomey 419.  
 Kimmel s. Vonkennel 420.  
 Kimmelstiel 811, 906.  
 — u. Caldwell 1164, 1210.  
 Kimmig 413, 486, 487.  
 Kimura, J. 1225.  
 — Sh. 1225.  
 Kinball 452.

- Kindwall s. Cunningham 626.  
 King 464, 1275.  
 — u. de Rozario 413.  
 — C. G. s. A. Seitz 1231.  
 — Earl 1238.  
 — Earl s. M. Kenny 1225.  
 Kino 702.  
 — s. Hertz 632.  
 Kinsey s. Detweiler 409.  
 Kinsman 500.  
 — s. Moore 416.  
 — Moore u. Harrison 413.  
 Kirby u. Rantz 413, 459.  
 Kirchner 482.  
 — s. Cotter 409.  
 Kirchstein 449.  
 Kirimilidis 1266.  
 Kirk 103, 783, 791, 801, 823,  
 824, 842, 856.  
 — s. Barker 757.  
 Kirschner 413, 445.  
 Kirsten, Utheim-Toverud  
 1276.  
 Kisch 103, 190.  
 — Franz 768.  
 v. Kiss 317, 374.  
 Kiyono 626, 628, 646, 653,  
 654, 656, 657.  
 — s. Aschoff 626, 627.  
 Kjaergaard, K. 9.  
 — K. s. O. Lassen 4.  
 Kjeldahl 116, 1254, 1256,  
 1267.  
 Kjellberg, K. 1277.  
 — K. s. E. Gedda 1223.  
 Klaar 1000, 1039.  
 Klastenegger, E. 438.  
 Klausen 173, 179, 181.  
 — s. Henriques 102.  
 Klee 628, 659.  
 — s. Hirschfeld 628.  
 Klees 289, 291, 298.  
 Kleier 769.  
 Klein 629, 639, 640, 673, 719.  
 — s. Levinson 104.  
 — O. u. W. Nonnenbruch 49.  
 — St. 626.  
 — W. u. M. Steuber 49.  
 Kleine, H. O. 1225.  
 Kleinen, C. s. H. Dold 1221,  
 1291.  
 Kleiner, J. S. u. M. Bell 1225.  
 Kleinmann 1280.  
 Kleinschmidt 318, 339, 372,  
 374, 377, 400.  
 — H. 3, 8, 18, 25, 317, 337,  
 369, 373, 1000, 1071, 1236.  
 Klemensiewicz, R. 1086, 1096,  
 1153.  
 Klemperer, Paul 810.  
 — Paul s. A. R. Kantoro-  
 witz 768.  
 Klenk 769, 895.  
 — u. Rrennkamp 769.  
 Kletzinsky 508, 530.  
 Klieneberger 289, 296, 631.  
 Klien-Moncreiff, B. u. G. B.  
 Rhodes 1164.  
 Kliesiecki, A. Mary Pickford,  
 P. R. R. Rothschild u.  
 E. B. Verney 769.  
 Klima 188, 189, 190, 631,  
 700.  
 — u. Bodart 104, 116, 184,  
 185, 187, 188, 190.  
 — s. Fleischhacker 101, 176.  
 — R. 200, 204, 208, 209, 210,  
 216, 219, 220, 221, 223,  
 229, 230, 241, 274, 275,  
 508.  
 — R. s. K. Fellingner 199.  
 Kling 1164, 1180, 1211.  
 Klinge, F. 3, 15.  
 Klinger 173.  
 — s. Hersfeld 102.  
 Klinke 769, 899.  
 Kloppstock 888.  
 Klostermeier, H. 1086, 1142.  
 Klotz 1000, 1071.  
 — M. 3, 35.  
 Klotzbücher 413, 469.  
 Klump u. Evans 632, 704.  
 Kluver, C. 1305.  
 — C. s. E. Maurer 1227.  
 Knauer 318, 333, 335, 341,  
 344, 347, 357, 363, 392,  
 400, 769, 876, 898, 899,  
 900, 901.  
 — s. Stolte 781.  
 — H. 3, 8, 20.  
 Kneeland u. Mulliken 413,  
 430.  
 Knigge 104.  
 Knipping, H. W. 54, 56.  
 — H. W., W. Lewis u.  
 A. Moncreiff 49.  
 — H. W. u. P. Rona 49.  
 Knoepfelmacher 318, 330.  
 Knöpfelmacher, W. 100.  
 Knoll 344, 380, 381, 395, 396,  
 400, 626, 629, 636, 639,  
 643, 675, 685.  
 — s. Schürch 322.  
 Knots 459.  
 Knots s. Poth 417.  
 Knüchel 145, 167.  
 — u. Kemen 104, 116.  
 Knuth 732, 752.  
 Kobayashi s. Ohara 1166.  
 — M. 1249.  
 — M. s. Watanabe 1234.  
 Kobayasi, Rokuro s. Katsura  
 768.  
 Kobert 532.  
 Koch 430, 1285.  
 — E. W. 1001, 1008, 1052,  
 1071, 1072, 1238.  
 — E. W. s. Nebert 1228.  
 — F. 769, 908.  
 — H. 3, 20, 25, 318, 352, 362,  
 373, 385, 559, 560, 568,  
 569, 576, 582, 589, 590,  
 1225.  
 — H. s. L. Heilmeyer 508.  
 — L. A. s. L. Krahulik 318.  
 — W. 1087, 1100, 1150.  
 — W. u. Kong 1087, 1146.  
 Kodejszko, Eugeniusz 769.  
 Köberle 1164.  
 Koegel 631.  
 Koelliker 635.  
 Köllner 456.  
 Koenen 403.  
 — H. P. J. u. J. M. M. Vonk  
 318.  
 König 973.  
 — W. 1087, 1131, 1140.  
 Königsberger 631, 632, 696,  
 697.  
 Köninger, H. 3, 9, 15, 30, 33,  
 34, 35.  
 Koester 8, 9.  
 — Fr. 3.  
 — H. 3, 8.  
 Kōti, Nonba s. Katsura 768.  
 Koga, Ak. 1225.  
 Kohl-Egger s. Röhrs 106.  
 — H. u. G. Seige 318, 380,  
 381, 387.  
 Kohlstaedt 430.  
 Kohn 629, 630, 689, 693.  
 Kohns s. Davis 1162.  
 Kokōsko, M. 1225, 1294.  
 Kokubo, Y. 1225.  
 Kolle u. Hetsch 1164.  
 Koller 413, 453, 460, 489, 490,  
 906.  
 — F. 200, 226, 227, 268,  
 275.  
 — F. s. W. Löffler 200.  
 — Th. 413, 1087, 1094.

- Kollmeyer, F. 1225, 1289.  
 Kolmer 413, 450, 460, 465, 467, 490.  
 Kolozs, E. 1087, 1114.  
 Komiya 626, 628, 630, 647, 656, 657, 686, 687.  
 — Etsuzo u. Hayashi 632.  
 Komm 1285.  
 — E. s. A. Heiduschka 1224.  
 Kondo, S., Y. Tazawa s. K. Aoki 1161.  
 Kong 1146.  
 — s. W. Koch 1087.  
 Konjeczny 413.  
 Konsnetzova, A. K. s. V. K. Tchajkovjky 1232, 1287.  
 Konzelmann, R. 3, 35.  
 Kopka 318, 373.  
 Koplík 318, 347.  
 Kopp, W. A. 318, 385.  
 Korsakoff 631, 696.  
 Korach, S. 3, 39.  
 Koranyi 104, 175, 179, 180.  
 — s. Hatz 102.  
 — u. Szenes 769.  
 Korány, Andreas 769, 861, 862, 864.  
 Kornfeld, W. 1001, 1037, 1057.  
 — W. u. H. Schüller 1001, 1057.  
 Korns, John H. 9.  
 Korth s. Vonkonnel 420.  
 Korzynski s. Kawezki 289, 291.  
 Kosaka, Reiji 318, 385.  
 Koschara, W. 953, 981, 1226, 1250, 1272.  
 Kosian 117.  
 Koskas s. Gounelle 411.  
 Kosmak 289, 302, 310.  
 Kossowitch, N. s. R. Dujarrie de la Riviere 1221, 1291.  
 Kostanian, W. A. s. E. M. Guinsbourg 765.  
 Kotake 851, 912.  
 Kotelmann 1001.  
 Kourilsky, Sicard u. Barrier 413.  
 Kovalev, A. 1226.  
 Kowalczykowa u. Sokolowski 632, 633, 709.  
 Kowitz s. A. J. Antohny 48.  
 Krabbel 413, 432.  
 Kraemer 3, 33, 104.  
 — s. Momm 1228.  
 Kraepelin, E. 1001, 1032.  
 Krahulik 352, 362, 366, 385.  
 — L. u. L. A. Koch 318.  
 Kraibich 629, 683.  
 Krake u. Carver 631, 633, 710.  
 Kramar 328.  
 Kramár, E. u. Gyure 318.  
 Kramer 369.  
 — s. Reimold 321.  
 Krastina 289, 291.  
 Krasusky, W. S. 1001, 1019.  
 Kraszewski, W. u. L. Lindenfeld 1226, 1288.  
 Kraul, L. 1226, 1239.  
 Kraus 626, 630, 647.  
 Krause, E. s. H. Dennig 761.  
 Krebs 274, 600, 961.  
 — H. A. s. O. Warburg 512.  
 Kreidl, A. 1242.  
 — A. u. E. Lenk 1226, 1244.  
 Kreilmayer, H. 1001, 1072.  
 Kreindler, A. u. H. Elias 1001, 1037.  
 Kretschmer 467.  
 — E. 1001, 1032.  
 Kretz 1105.  
 — s. Epstein 1085.  
 — u. Kudlac 104, 145, 167, 169, 184, 193.  
 Kreutzberg, W. 3, 39.  
 Krieger 877, 1226.  
 Krijanowsky, A. s. F. Mercier 773.  
 Krirenka s. Macek 1165.  
 Kristenson 1087, 1130.  
 Kristjansen 413, 460.  
 Kristian, W. s. O. Warburg 512.  
 Krizenecky 626, 629, 630, 647, 693.  
 Krjukoff 626, 629, 633, 637, 641, 670, 709, 718.  
 — s. Decastello 626, 628.  
 Krönig 1071.  
 — H. s. H. Wilegans 323, 327.  
 Kroetz, Ch. 1087, 1114.  
 Kronberg 629.  
 Kronberger 671.  
 Kronecker 732, 744.  
 Krückeberg 438.  
 Krüger 413, 445, 633, 714.  
 Krümel u. Stodtmeister 633.  
 Krumm 572.  
 — s. Bode 506.  
 Krylow 769, 859, 869.  
 Kubany 318, 403.  
 Kuczynski 769, 804.  
 Kudelka, O. 212, 273.  
 — O. s. G. Holler 200.  
 Kudicke 1172.  
 Kudlack 145, 167, 169, 184, 193.  
 — s. Kretz 104.  
 Kudo s. Ohara 1166.  
 — M. 1164.  
 Kühl, G. 200, 237, 238, 239, 318, 327.  
 Kühner, A. 1275.  
 — A. s. F. Widenbauer 1234.  
 — Ludwig 769.  
 Kühnke, F. 318, 369, 397.  
 Kürten 104, 111, 163, 164, 175, 193, 1124.  
 — s. Budde 1084.  
 Kürthy 177.  
 — s. Rusznyak 107, 778.  
 Kuhlenkampff, D. 1087, 1143.  
 Kuhlmann u. Franke 1087, 1129.  
 — Fr. 3, 16.  
 Kuhn, K. 1087, 1110.  
 Kulchar 461.  
 v. Kulin, Lászlé 318, 333.  
 Kunkel, A. 508, 536, 540, 547.  
 Kuntze 1057.  
 Kuntzen 732.  
 Kunz, A. 1226, 1272.  
 Kuroiva, Bun Isi 1243.  
 Kurtar, Titia s. Bican 1161.  
 Kurz, O. 1226, 1259.  
 Kusama 1087, 1113.  
 Kuschinsky 864.  
 — u. Langecker 769, 770.  
 Kuschtalow, N. J. u. N. D. Terentjewa 1226, 1241.  
 Kushny 770.  
 Kussmaul, A. 1001.  
 Kuszynski 770, 847, 859.  
 Kwasniewski 717.  
 — u. Hennig 633.  
 Kyjono 724.  
 Kylin 104, 109, 181, 770, 889.  
 — s. Bennhold 99.  
 — Askil 770.  
 — Eskil 1001.  
 Kyohachi 1282, 1300.  
 Kyoshi, K. 1265.  
 — K. s. M. Kasahara 1225.  
 Kyriakis 104, 167.  
 Kyrle, J. 1001, 1062.  
 Kyumatsu 1281.

- Laas 770, 827.  
 Labbé 889.  
 — u. Boulin 104.  
 Labhardt 289, 302.  
 Labougle s. Celice 408.  
 Lachenicht 183.  
 — s. Gertler 101.  
 Lachnit 617.  
 Lacorte, A. 1164.  
 Laennec 3, 7.  
 Läger 421.  
 Lafferre 887.  
 — s. G. R. Doré 761.  
 Laforet 289, 298.  
 Lagane, L. 1226, 1278, 1285.  
 — L. s. A. B. Marfan 1227.  
 Lageder 237.  
 Lagnov, Simon s. E. Zunz 783.  
 Lahm 1053.  
 Lake 1212.  
 — s. Frese 1163.  
 Laker, K. 1087, 1153.  
 Lalusarow s. Nowikowa 1165.  
 Lamb, B. H. 1170, 1175.  
 — B. H. s. Wherry 1168.  
 Lambert 770, 864.  
 Lamberts 318, 347.  
 Lambin 626, 633, 650, 675.  
 — u. Piraerts 629.  
 Lambrecht 1133.  
 — s. Gänsslen 1085.  
 Lammers 289, 296.  
 Lamotte 700.  
 — s. Lamy 631.  
 Lampert, H. 1087, 1143, 1157.  
 Lamson, P. D. u. R. Wing 200, 283.  
 Lamy, Bernard u. Lamotte 631, 700.  
 Landau 770, 837.  
 — A. 13.  
 — A., J. Class u. M. Markson 3.  
 — G. M. 318.  
 — H. 508.  
 Landis, Eugene M. 770, 890.  
 Landolt 631, 698.  
 Landouzy 3, 7, 8, 9.  
 Landes, G. 308.  
 — G. s. K. Voit 290.  
 Landsberg 630, 694, 770, 896, 945.  
 Landsiedl 1165, 1179.  
 Landsteiner u. M. W. Chose 770, 886.
- Lang 172, 413, 460, 626, 628, 629, 636, 637, 638, 655, 661, 938, 1117, 1143.  
 — s. Amberson 731.  
 — u. Schwiegk 770, 875.  
 — s. Stuber 1090.  
 — K. 770, 826, 862, 888.  
 — K. u. A. Braun 770.  
 Lange 293, 613, 1001, 1025, 1029.  
 de Lange 318, 337, 338, 339.  
 — u. Arnetzenius 318.  
 Langecker s. Kuschinsky 769, 770.  
 — H. 508.  
 Langer 1001, 1046, 1067, 1258.  
 — A. 508, 556.  
 Langeron, L. M. Paget u. J. Lédieu 770.  
 Langon, Mauricio 318, 333.  
 Langstein, L. s. E. Abderhalden 1217.  
 — L. u. F. Edelstein 1226, 1253.  
 — L. u. L. F. Meyer 1226, 1252.  
 Lanyar, F. u. H. Lieb 1226.  
 Lapp u. Dibold 1087, 1116.  
 Laqueur F. 1001.  
 Lardé, R. s. E. Lesne 771.  
 Largula 350.  
 Largaia s. del Carril 314.  
 Laroche, Guy 1001.  
 Larrabee, Ralph 318, 344.  
 Larson 872.  
 Lasarew 352.  
 — s. Moltschanow 319.  
 Lasarewitsch, A. J. s. A. J. Blisnjanska 1219, 1294.  
 Lasch 289, 1001, 1057.  
 Lassen, Otto 9.  
 — Otto u. K. Kjaergaard 4.  
 Laubenburg 289, 294, 296.  
 Lauché 1165, 1184.  
 Lauda, E. 200, 205.  
 Lauer, K. 770.  
 Lauret, G. s. Lévy-Solal 771.  
 Lauretta 667.  
 — s. Bender 628.  
 Laurie, R. Douglas 318, 347.  
 Lawless 1165.  
 Lawrence 559.  
 — Josey u. Joung 633, 710.  
 Laxa, O. 1226, 1299.  
 Lazarus 300.  
 — s. Ehrlich 626.
- Lazarus u. Fleischmann 289, 302.  
 — s. Naegeli 627.  
 Lazzaro 104, 156.  
 Leach 451.  
 — Faulkner, Duncan, McGinn, Forter u. White 413.  
 Leary, Th. 1087, 1147.  
 Lebzelter 1028.  
 Ledentu u. Vaucel 104, 192.  
 Lederer 574.  
 — R. 1001, 1019, 1226, 1238.  
 Lédieu, J. s. Langeron 770.  
 Ledingham, J. C. G. u. F. R. Fraser 1165.  
 Leebron, J. D. 318, 385.  
 Leede 223.  
 Lehmann 1087, 1142.  
 — C., Fr. Müller, J. Munk, H. Senator u. N. Zuntz 508.  
 — G. 1226, 1287.  
 Lehnberg 770, 842, 922.  
 Lehndorf s. Mannheimer 319.  
 Lehndorff 318, 335, 336, 337, 338, 339, 345, 631, 698, 699, 700.  
 — s. Hitti 317.  
 — u. Schwarz 631.  
 — s. Yllpö 324.  
 Lehnartz 631, 670.  
 Leichenberger s. Abelson 406.  
 Leichinger 468.  
 Leid 488.  
 Leikola, E. 956.  
 — E. u. A. Haatnen 1226, 1241.  
 Leinbrook, Arthur s. M. Debusmann 761.  
 Leiter 771, 890.  
 Leitinger 455.  
 Lejeune 626, 636.  
 Lelong, J. P. u. E. Peyret 49, 52, 96.  
 Lélou, E. s. H. Chabanier 760.  
 Lemaine s. Marchal 633.  
 Lemberg 955.  
 Lemery 514.  
 Lemual 572.  
 — s. McGee 507.  
 Lendrich 1268.  
 Lenhartz 698.  
 Lenggenhager, K. 1087, 1103, 1123, 1124, 1126, 1127, 1128, 1139, 1140.  
 Lenk, E. 1244.  
 — E. s. A. Kreidl 1226.

- Lenk, R. 4, 30.  
 Lennan 413, 462.  
 Lenstrup, E. 1226, 1302.  
 Lenz 1001, 1053.  
 Lenzen, Henry s. Schmitz 779.  
 Leone, Gustavo 771.  
 Lepeschkin 771.  
 Lepine 1292.  
 — s. Nattan-Larrier 1228.  
 Leppo 347.  
 Lerner s. Fetterman 1163.  
 Leroux 449.  
 Lesage, Albert 771.  
 Leschke u. Wittkower 1087, 1132, 1133.  
 Leslie, J. s. Harris 1224.  
 Lesné 385, 402, 403, 488.  
 — u. Ronget 413.  
 — E. u. Dreyfuss-Sée 319, 352.  
 — E., R. Hazard, Y. B. Boquien u. R. Lardé 771.  
 — R. 1301  
 — R., R.; Clement u. P. Zizine 1226, 1305.  
 Lespagnol, A. 1264.  
 — A. s. W. Polonowski 1229.  
 Letterer 633.  
 Leuthardt 116, 129, 146, 156, 161, 172, 176, 180, 791, 904, 920.  
 — s. Wuhrmann 109, 732.  
 Leuwenhoek 634.  
 Leva, J. 200, 276.  
 Levaditi 463, 626, 640.  
 Levent s. Grenet 632.  
 Leveuf, J. u. H. Vignes 1226.  
 Levi, Paolo s. E. Buccianti 760.  
 — Paolo u. Ercole Buccianti 771.  
 Levin 330.  
 — Oskar u. N. Kartasevski 319.  
 Levine 619, 633.  
 Levinson; Klein u. Rosenblum 104.  
 Levitt, Roberto s. I. F. Volini 782.  
 Levy 209.  
 Lèvy 633, 714.  
 Lévy 732, 737.  
 — Jeanne s. M. Tiffenau 781.  
 — Solal, E. Albert Coen u. G. Lauret 771.  
 Lewine 626.  
 Lewis, W. s. H. W. Knipping 49.  
 Lewy 626.  
 — R. B. 1165, 1182.  
 Leydhecker 1216.  
 Liang 771, 863.  
 Lichtenstein 630, 631, 694.  
 — L. U. Emanuel u. Z. Epstein 771.  
 Lichtwitz, L. 4, 30, 36, 771, 815, 862, 881, 889.  
 Lieb, H. 1258.  
 — H. s. F. Lanyar 1226.  
 Liebenow, R. 1001, 1007.  
 Liebermeister, G. 4, 8, 24.  
 Liebich 1124.  
 — s. Goossens 1085.  
 Liebig 954.  
 Liebmans s. Plummer 416.  
 Liechtman u. Bierman 413, 451.  
 Lieck, H. 1275.  
 — H. s. P. W. Braestrup 1220.  
 Liefmann, E. 1001.  
 v. Liere s. Emerson 410, 496.  
 Lifschitz 627, 633, 710.  
 Liles, R. T. 1087, 1109.  
 Liljestrand 85.  
 — u. F. Wollin 49, 51.  
 Lilleengen s. Hjärre 732.  
 Lillie u. Francis 1165, 1168, 1175, 1176, 1179, 1183, 1193, 1200, 1204, 1205, 1206, 1208, 1210.  
 — G. 319, 403.  
 Limbeck 626, 635.  
 — u. Pick 104, 177.  
 Limito 104.  
 Linck 176.  
 — s. Keilhack 103.  
 Lindberg 627, 635, 637.  
 Lindbrones 289, 302, 310.  
 Lindemann 436.  
 — Edw. 319, 403.  
 — W. 771, 863.  
 Lindenbaums. Wesselkin 733.  
 Lindenfeld, L. 1288.  
 — L. s. W. Kraszewski 1226.  
 Linder 930, 931.  
 — s. Enger 762.  
 — u. Sarre 771.  
 Lindig 1001.  
 Lindner 413, 463.  
 Lindquist, E. 319, 347.  
 Link 486.  
 Linke, Karl s. H. Opitz 320.  
 Linneweh 946.  
 Lintzel, W. 509, 526, 527, 528, 529, 532, 533, 534, 536, 543, 555, 559, 560.  
 — W. u. T. Radeff 509, 527, 551.  
 Linzbach 926, 928.  
 Linzenmayer 117.  
 Lion u. Pernet 633.  
 Lipinsky, W. u. T. Keller 1226.  
 Lipschütz, A. 1001.  
 Lipstein 156.  
 — s. Taran 107.  
 List 1046.  
 — s. Mayer 1002.  
 Lister, W. A. 1087, 1103.  
 Litten 38, 42.  
 Little, S. 413.  
 Liu 900.  
 — Shih-Hao u. I. Chu Hsien 771, 885.  
 — Shih-Hao u. H. J. Shu 771.  
 Livierato, S. u. E. Crossonini 4.  
 Livingstone 50.  
 Llombard 656.  
 — s. Bratiano 627, 630.  
 Lloyd 437, 438.  
 — u. Paul 104, 163, 164, 192.  
 Loben 8.  
 Lobo-Onell, C. s. H. Chabanier 760.  
 Locke, Main u. Rosbash 509, 556, 587, 606.  
 Loeb, L. 1087, 1136.  
 Loeffler 413, 414, 425, 428, 431, 450, 466, 475, 484.  
 — u. Hegglin 430, 431, 495.  
 — Hegglin u. Maier 414.  
 — u. Moser 413.  
 Löffler 771, 904.  
 — W. 198.  
 — W. u. F. Koller 200.  
 Løhe 441, 444, 463, 497.  
 Loehe u. Brett 414, 435, 436, 437, 438.  
 Löhlein 414, 453, 463.  
 — M. 771, 799, 813, 814.  
 Løhr 319, 388.  
 — H. 1087, 1116, 1159, 1226, 1289.  
 — W. 1087, 1116, 1159.  
 — W. u. H. Løhr 1087.  
 Loele 629, 683.  
 Loeper, Forestier u. Tonnet 104, 175.

- Loesch 633, 714.  
 Loeschke 414, 451.  
 — H. 1001, 1038.  
 Löschke 771, 838.  
 Lövegren, Elis 319.  
 Loew, H. 1001, 1032.  
 Löwe s. Voss 1006.  
 — F. 953.  
 Löwenberg sr. Harry u. M. J.  
 Freedmann 771.  
 Löwenfeld, M. F. 1260.  
 Loewenfeld, M. F. s. S. T.  
 Widdows 1234, 1302.  
 Löwenstein 1294.  
 Löwenthal 771, 804, 883, 900.  
 Loewit 627, 629, 635.  
 Loewy 215.  
 Logefeil 631.  
 Logel 115, 116, 167.  
 — s. Dirr 100.  
 Lohe 414.  
 Lombres de Lima 631.  
 Lommel, F. 4, 37.  
 Lonaz 629.  
 Long 414, 497, 1020.  
 — u. Bliss 414, 451, 455, 466,  
 491, 495.  
 — Haviland, Edwards u.  
 Bliss 414.  
 — s. Wood 420.  
 — M. L. 1247, 1255, 1270.  
 — M. L. s. I. G. Macy 1227.  
 Longcope s. Williams 420.  
 Longo 104.  
 Longworth, L. G. u. D. A.  
 Maclunes 771.  
 Loomis, Eleanor s. Rob.  
 Gaunt 764.  
 Loos 414, 435, 436.  
 Loosli 488.  
 — s. Greeg 411.  
 Lorant u. Reimann 509, 522.  
 Lorentz 627, 628, 629, 631,  
 678, 700.  
 Lorenz 414, 463.  
 Love 631.  
 Lovemann 493.  
 Loveman u. Simon 414.  
 Lowell s. Finland 410.  
 — s. Strauss 419.  
 Lowndes, J. 1257.  
 — J. s. R. Plimmer 1229.  
 Loyd 330.  
 — E. I. u. B. Schlesinger  
 319.  
 Lowenburg, Harry 319.  
 Luat, F. 1226.
- Lubarsch 627, 628, 629, 681,  
 772, 787, 792.  
 — O. 1087, 1093, 1095, 1096,  
 1103, 1144.  
 Lubinski 1001, 1008.  
 Lubliner 633, 710.  
 v. Lucadou, W. 1088, 1153,  
 1154.  
 Lucca, A. 1226.  
 Lucchi u. Manfredini 104.  
 Luciani, P. 1226, 1252.  
 Luckner, H. u. F. Tilger 200,  
 273.  
 Ludewig 174, 179.  
 — s. Chanutin 100.  
 Ludwig 319, 386, 772.  
 Lüdeke, H. 1088, 1104, 1148.  
 Lüders 4, 24.  
 Lüneburg 1001.  
 Lüscher, E. 414, 447, 449.  
 Lüthy, F. 272.  
 — F. s. H. W. Hotz 200.  
 — F. s. Hotz 767.  
 Lukács, Jos. 319, 333, 338,  
 347.  
 Lukjanowitsch, M. 1246.  
 — M. s. R. Rochlina 1230.  
 Lundmark 1165.  
 Lundstein u. Vermehren 414.  
 Lust 1265.  
 Lwoff, A. 1273, 1274.  
 — A. u. M. Morel 1226.  
 — A., L. Digounet u. H. Dusi  
 1226, 1273.  
 Lyght s. Osgood 633.  
 Lyttle, J. D. s. E. Goettsch  
 764.
- MacAuliffe, L. 1001, 1007.  
 Macallum, A. B. 509, 540.  
 McBroom, W. T. 314.  
 MacCallum 463.  
 McCammon 414, 464.  
 Macchi, A. u. P. Scalpati  
 1226, 1271.  
 McCosh 1272.  
 — S. Schimmel, Icie G. Macy  
 u. H. A. Hunscher 1221.  
 McCoy, G. W. 1165.  
 — G. W. u. Chapin 1165,  
 1170, 1171, 1174.  
 Macek, Krirenka u. Potock  
 1165.  
 MacFarlane 105, 115, 171.  
 McGee, Lemuel u. Goodwin  
 507, 572.  
 McGinn s. Leach 413.
- McGowan, J. Pool u. Crich-  
 ton 507, 549.  
 McGregor 437.  
 Mach 414, 491, 492, 493, 495,  
 498.  
 Macheboeuf, M. A. u. G. San-  
 dor 772.  
 — M. A. u. F. Teyeau 772,  
 887.  
 — M. A. u. R. Wahl 772, 884.  
 Macht 1297.  
 McIntyre, A. R. u. H. B.  
 van Dyke 772.  
 MacJunkin 629, 730.  
 McKelvie 414, 463.  
 Mackenzie 414, 460.  
 Mackie 111, 192.  
 — s. Fox 101.  
 MacKinlay 631.  
 MacKoye 469.  
 MacLachlan s. Permar 1166.  
 McLaughlin, A. J. u. W. M.  
 Jones 1165.  
 MacLead u. Doddi 414, 482.  
 MacLean 482.  
 Maclean s. Best 1083.  
 McLean 1300.  
 — Rogers u. Flemming 414,  
 460.  
 MacLeod u. Mirick 414, 488.  
 MacLunes, D. A. s. L. G.  
 Longsworth 771.  
 MacMunn 954.  
 McQuarré, Irvine s. W. H.  
 Thompsen 781.  
 Macy, Icie G. 1227, 1247,  
 1249, 1256, 1257, 1267,  
 1271, 1272.  
 — I. G. s. Beach 1219.  
 — Icie G. s. E. Donelson  
 1221.  
 — Icie G. s. N. B. Erikson  
 1222.  
 — Icie G., B. Nims, M.  
 Brown u. H. A. Hunscher  
 1227.  
 — Icie G. s. J. Outhouse  
 1229.  
 — Icie G., J. Oothouse, M.  
 L. Long u. B. R. Hoobler  
 1227, 1255, 1270.  
 — Icie G. s. S. Schimmel  
 1221.  
 — Icie G. s. C. F. Shutters  
 1231.  
 Madden, S. C. 871, 877.  
 — S. C. u. Whipple 104.

- Madden, S. C. u. G. H. Whipple 772.  
**Mader** 319.  
 — A. 1227, 1254, 1258.  
**Madon, V.** 1274.  
 — V. u. E. Giudette 1227, 1270.  
 — V. F. s. E. Sapegno 1230.  
**Madsen, Wulff u. Matakibi** 629, 681.  
**Magath** 104, 156, 183, 877.  
**Magerl** 414, 468.  
**Maggio** 104, 155, 156.  
**Magnus, G.** 1088, 1112, 1141.  
 — Levy 104, 176.  
**Magro** 646, 670, 684, 687.  
 — s. Mas 627, 629, 630, 631.  
**Mahlo** 319.  
**Mahondeau s. Marchal** 633.  
**Mai, H.** 1264.  
 — H. s. A. Keller 1225.  
**Maier s. Coggeshall** 408.  
 — u. Grumbach 414, 430.  
 — s. Loeffler 413.  
**Main** 556, 587, 606.  
 — s. Locke 509.  
**Mainka** 319, 338, 339.  
 — s. Bayer 313.  
**Majanz s. Fertik** 998.  
**Major** 414, 451.  
 — Ralph H. 772.  
**Makitra u. Tyndal** 104, 192.  
**Malaguti, Antonio** 772, 797.  
**Malaguzzi-Valeri, Claudio u. Nicola Mininni-Montesano** 772.  
**Malamos, B.** 200, 212, 241, 273.  
 — B. s. H. Schulten 201, 208.  
**Malfalda, M.** 1252.  
 — M. s. E. Egidi 1221.  
**Malméjac, J.** 772.  
 — J. u. Galloni 772.  
**Malyoth, G.** 1227, 1266.  
**Manade, E.** 1227, 1244.  
**Manai u. Doneddu** 630, 688.  
**Mancarella** 104.  
**Mancini, St.** 953, 955.  
**Mancke, Plötner u. Siede** 414, 458.  
 — u. Margaronis 104.  
 — u. Sommer 104.  
**Manfredini s. Lucchi** 104.  
**Manfrini, E.** 1227, 1269.  
**Mann** 104, 172, 289, 304, 877.  
 — u. Bolmann 772.  
**Mannheimer** 337.  
**Mannicatide, Bratescu u. M. Popa** 1227, 1285.  
**Mansell s. O'Shaughnessy** 732.  
**Mantegazza** 1092.  
**Manz** 24.  
**Manzoni** 104.  
**Marain** 403.  
**Marani** 185.  
 — s. Nannini 105.  
**Marañón** 1002, 1010.  
**Maranon, E., J. Vidal, Friars u. Tegenina** 772.  
**Marc Auroi** 772, 811, 812, 813.  
**Marcel** 455.  
**Marchal, Bargston u. Mahoudeau** 633, 690, 705, 711, 713.  
 — Brun u. Grupper 633.  
 — s. Hugonot 102.  
 — Porge u. Dennewald 633.  
 — Lemaine u. Bloch-Michel 633.  
 — Soubié u. Grupper 630.  
 — Soubié u. Mahondeau 633.  
**Marchand** 627, 628, 637, 646, 654, 661.  
**Marche** 460.  
 — s. Gounelle 411.  
**Marchesani** 1165, 1169.  
**Marco s. Renato** 106.  
**Marcolongo, F. u. Nicolo Gianetto** 772.  
**Maréchaux** 772.  
**Marengo, G. u. F. Massimello** 772.  
**Marfan, A. B. u. L. Lagane** 1227, 1278.  
 — A. B. u. Turquety 1227, 1261.  
**Marfori** 530.  
**Margaronis s. Mancke** 104.  
**Margitay-Becht, Endre u. Guyla Petranyi** 772.  
**Marie, P.** 1002, 1020.  
 — Pierre 618.  
**Marini** 185.  
**Marinkovitch** 436, 437.  
**Mark** 885.  
 — s. Meyer 773.  
**Markoe** 289, 302.  
**Markoff** 104, 161, 163, 176, 415, 495.  
 — N. 200, 221, 235, 236, 241, 278.  
**Markolf** 105, 163.  
**Markson, M. s. A. Landau** 3.  
**Marmol** 289.  
**Marquardt, Peter** 772, 943  
**Marquezy, Brumpt u. Thomas** 415, 488.  
**Marquort, Walter u. Jochen Rietz** 772.  
**Marr** 631.  
 — W. L. s. George Herrmann 766.  
**Marriot** 529.  
**Marschner, H.** 1002.  
**Marsh** 845, 850.  
 — s. Newbrough 774.  
 — L. Howard 1262.  
 — L. Howard s. W. H. Welker 1234.  
**Marshall** 502, 1002, 1052.  
 — Bratton, Edwards u. Walker 415.  
 — u. Crane 772, 863.  
 — Emerson u. Cutting 415.  
**Martens, F. F.** 973.  
 — F. F. u. F. Grünbaum 953.  
**Martin** 421, 1143, 1170, 1257, 1296.  
 — s. Carrière 100.  
 — Fisher u. Thompson 415, 498.  
 — R. 1002, 1007, 1013, 1025, 1026, 1028, 1039, 1041, 1048, 1049, 1053, 1054, 1055, 1073.  
**Martineau s. Weissenbach** 633.  
**Martines, S.** 1227.  
**Martinez, H., B. Paz u. R. F. Geser** 319.  
**Martini, Luigi s. G. Ravasini** 777.  
 — -Bonsignore 1277.  
**Martnetti, Renato** 772.  
**Marvin** 441.  
**Marx, H.** 1002, 1010, 1073.  
 — Hellmut 773.  
 — H. s. W. Bentz 758.  
 — Hellmut u. K. Schneider 773.  
 — Hellmut, D. Storch de Grazia 773.  
**Maş u. Magro** 627, 629, 630, 631, 646, 670, 684, 687.  
**Masajuki, Yamada s. Iwao Toku** 626.  
**Masatake** 1243.  
**Masayoshi, S. u. Murata Kiichi** 1227.  
**Maschas, A. s. Chiray** 408.

- Mascherpa, P. 773.  
 Maschke s. Hirsch 767.  
 Masina 208, 213, 214, 241.  
 Maslowski, H. 365.  
 — H. s. L. Moll 319.  
 Mason, E. C. 1088.  
 Masee, J. C. 1165.  
 Massel u. Jones 415, 455.  
 Massimello, F. s. G. Maengo 772.  
 Masslow, M. S. 1227, 1279.  
 Massobrio u. Michaelis 105, 145, 167, 184, 185.  
 Masson 820, 1139.  
 Masters 415, 463.  
 Masugi 628, 629, 655, 667, 678, 773.  
 Matakibi s. Madsen 629.  
 Matko 688.  
 — s. Zweig 631.  
 Matsumoto, B. 1227, 1242, 1243.  
 Mattausch 630, 689.  
 Matthes, K. 15, 31.  
 — K. s. H. Becker 48.  
 — M. u. H. Curschmann 4.  
 Matthew, Edwin u. J. D. S. Cameron 773, 802, 884.  
 Matthies, Th. 4, 13.  
 Mauerhofer 415, 447, 773.  
 Maurer, E. u. H. Ducrue 1227, 1266.  
 — E., J. Greengard, W. L. Curtes u. C. Kløver 1227, 1305.  
 Maurice, G. s. Vallery-Radot 781.  
 Mautner 319, 631.  
 Mavromati, L. 1227, 1287.  
 Maxet 631.  
 Maximow 627, 628, 630, 633, 636, 637, 639, 643, 655, 658, 659, 661, 662, 680, 718, 720.  
 Maxwell s. Shank 418.  
 — D. s. Beach 1219.  
 May 105, 193, 274.  
 — s. Nattan Larrier 1228, 1292.  
 — W. 4, 8, 25, 26.  
 Mayer 116, 435, 1207.  
 — s. Dirr 100.  
 — u. Emmerich 627.  
 — s. Foshay 1163.  
 — A. 509, 531; 537.  
 — A. s. A. Neumann 509.  
 — Georges 773.  
 Mayer-List 1002, 1046.  
 Mayerhofer, E. 4, 25, 953.  
 Mayr 415.  
 de la Maža, V. 319, 403.  
 Mazet 698.  
 Mazzeo, A. 4, 20, 25.  
 Medvei 145, 167, 169, 189.  
 — u. Paschkis 105, 163.  
 — s. Weltmann 108.  
 Meessen, H. 1088, 1149.  
 Meier, B. 437.  
 — R. 415, 421, 470, 474, 481.  
 — R. u. Allemann 415.  
 — R., Allemann u. Merz 415.  
 Meige 1016.  
 Meisner 1165.  
 Meissner 31.  
 Meister u. Hestermann 415, 436.  
 Meitner s. Averbek 756.  
 Meleney 192.  
 — s. Faust 101.  
 Mellinghoff 319, 337.  
 Mellon, R. R., D. Caldwell u. W. W. Winaus 1227, 1293.  
 Melnick, Field jr. u. Parrall jr. 105.  
 Melnikow u. Zomakion 289, 296.  
 Melocchi, Walter s. F. Vanucci 781.  
 Melton 415, 452.  
 Mendel 773.  
 — F. 1088, 1133.  
 Mendes de Leon 455.  
 Mendoza 385.  
 — G. s. T. Valledor 323.  
 Menghini 514.  
 Menk 415, 468.  
 Menken, J. G. 1227, 1270.  
 Menkin 1095.  
 Menninger-Lerchenthal, E. 1088, 1116.  
 Menon, T. 803.  
 — T., Bhaskara u. D. R. Annamalai 773.  
 Menze 1053.  
 Mercatus 514.  
 Mercer 633.  
 Mercier, Fernand, A. Krijanowsky u. C. Sigal 773.  
 v. Mering 773, 792.  
 Merk 629, 671.  
 Merkel 1025, 1054, 1055, 1062, 1064, 1065, 1205, 1206, 1259, 1260.  
 Merkel s. Beck 1161.  
 — F. 1002, 1067.  
 — L. C. 1002, 1066, 1067.  
 Merkelbach 415.  
 Merklen u. Wolf 633, 707.  
 Merkle u. Gaunelle 628, 655.  
 Merlin s. Cooper 409.  
 Merrtens 289, 302.  
 Merz s. R. Meier 415.  
 Metalnikoff 682.  
 — u. Toumanof 629.  
 Metha 289, 304.  
 Metis, Felix 319, 325.  
 — s. H. Opitz 320.  
 Metkel, E. 1227.  
 Metschnikoff 654, 681.  
 Mettier, Kellogg u. Rinehart 509, 583.  
 Meulemanns, O. 1270.  
 — O. u. J. H. de Haas 1227.  
 Meulengracht 273.  
 — E. 509, 552, 573.  
 Meurer 289, 295, 296.  
 v. Meyenburg, H. 203.  
 — H. v. u. P. Robert 200.  
 Meyer 1255, 1294.  
 — s. Birgham 1083.  
 — s. Hackenthal 1223.  
 — u. Mark 773, 886.  
 — u. Perlmutter 415, 495.  
 — B. 1289.  
 — E. 509.  
 — Erich 732, 733.  
 — H. 1227.  
 — H. u. F. Williams 509, 517, 543, 544, 545.  
 — L. F. 319, 330, 1252.  
 — L. F. s. L. Langstein 1226.  
 — L. F. u. E. Nassau 1227, 1274.  
 — O. B. 1227.  
 — Paul 773.  
 — Betz 732, 746, 747.  
 — F. 954.  
 — F. s. H. Fischer 952.  
 Meyerstein s. Zunz 783.  
 Meyler, L. 773.  
 Michaelis 145, 167, 184, 185, 1284.  
 — s. Massobrio 105.  
 — u. Wolff 627, 629, 637, 640, 673.  
 Michels 658.  
 Michler s. Dyckerhoff 1084.  
 Midana 463.  
 Miescher 415, 441, 481, 485, 487, 492, 493, 495.

- Miescher u. Schnetz 415, 481, 487.  
 — G. 415, 435, 436, 437, 438.  
 v. Mikulicz-Radecki, F. u. E. Kausch 1002, 1058.  
 Milbradt 415, 444.  
 Milian s. Tixier 419.  
 Miller u. Fell 415, 464.  
 — u. Wray 415, 465.  
 — H. E. u. L. R. Taussig 1165.  
 Millon 1249.  
 Mills 509, 572, 900.  
 — u. Pritchard 105.  
 Mimura, Kikuo 650.  
 Minami 732, 749.  
 Minciotti, G. u. F. Rigazzi 1227, 1284.  
 Mininni-Montesano, Nicola s. C. Malaguzzi-Valeri 772.  
 Minkowski u. Baserin 509, 540.  
 Minot 242, 401, 586.  
 Minot, A. S. 1255.  
 — A. S. s. W. Denis 1221.  
 — A. S., Kath. Dodd u. Ray Bryan 319.  
 — G. R. s. W. B. Castle 199.  
 Min-Sen Li 415, 430.  
 Mircoli, Domenico 773.  
 Mirick s. Mac Leod 414.  
 Mirisch 700.  
 — s. Schultz 632.  
 Mironesco, Th. u. A. Jonesco 1228, 1293.  
 Mirow, E. 1002, 1072.  
 Mirsky, A. E. 882.  
 — A. E. s. Alf. S. Alving 756.  
 Misao 1282.  
 Misawo 1282.  
 Mischke 788.  
 — Hildegard 319, 369.  
 Mischler, G. 319, 372.  
 Mita, G. 1002, 1062.  
 Mitana 415.  
 Mitchell 437, 438, 549.  
 Mitschell 633.  
 Mitsuru 1282.  
 Mittelstrass 319, 400.  
 Miura 1053.  
 Miyaji 667.  
 Miyazaki 1283.  
 Mizuta, Sh. 1088, 1106, 1109.  
 Moakins 430.  
 Möllendorf 628, 661.  
 Möller 319, 374.  
 Möller, P. 554.  
 — P. s. E. Abderhalden 505.  
 Moene 416, 464.  
 Mörner, K. A. H. 953, 956, 957.  
 Moers u. Hopp 105.  
 Moeschlin 416, 424, 491, 492.  
 — S. 1088, 1101.  
 — S. u. K. Rohr 509.  
 Möschlin s. Hegglin 412.  
 Mofett 437.  
 Molfekl s. Penati 632.  
 Molisch 1253.  
 Molitor, Hans s. L. Brings 759.  
 Moll 105, 172, 173, 365.  
 — A. 1002, 1032, 1039, 1063, 1071.  
 — L., Schönbauer u. H. Maslowski 319, 365.  
 Mollier 636.  
 Molnar u. Petrányi 773.  
 Moltchanow 352, 355, 357.  
 — Lasarew u. Ossinowski 319.  
 Momigliano-Levi 691, 730.  
 — — u. Penati 627, 628, 629, 630, 642, 655, 657, 664, 665, 723.  
 — — s. Penati 627, 628, 629, 630, 633.  
 Momm u. Kraemer 1228.  
 Mommsen 629, 669, 1228, 1243.  
 — u. Eltz 1228, 1251.  
 Monasterio, G. 509, 584.  
 Moncrieff 631, 633.  
 — A. s. L. W. Knipping 49.  
 Mongani 183.  
 Monosson s. Fertik 998.  
 Montalbano 105.  
 Montanari 154.  
 — s. Vigada 108.  
 Monte Fusco 630, 688.  
 Montfort 698.  
 — s. Poinso 632.  
 Montgomery 403.  
 — u. Watkins 633.  
 — J. C. s. Cole 314.  
 Moore 574.  
 — s. Francis 1163.  
 — s. Kinsman 413.  
 — u. Kinsman 416, 482.  
 — Henry u. W. R. O'Farell 773.  
 Mooser 464.  
 Moracchini, R. u. R. Ucheddu 773.  
 Moraczewski, W., St. Grzycki u. E. Hamerski 773.  
 Moraczewski, W. u. Stefan Grycki 773.  
 Moravia 105.  
 Morawitz 105, 173, 319, 327, 509, 552, 583, 743.  
 — u. Denecke 732.  
 — u. Rehn 105, 173.  
 — u. Schloss 773, 923.  
 — P. 1088, 1103, 1106, 1109, 1113, 1114, 1124, 1132, 1133, 1137, 1141, 1151.  
 — P. u. R. Siebeck 49.  
 Morel, M. 1273, 1274.  
 — M. s. A. Lwoff 1226.  
 Mori u. Sakai 627, 628, 648, 655.  
 Morié 1281.  
 Morelli-Gualtierotti, M. 1228, 1242.  
 Moreno, E. 1228.  
 — Martin F. 1228.  
 — M. F. s. J. M. Clavera 1220.  
 Morgan, A. F. u. Edna Gavin Haynes 1228, 1273.  
 Mori, F. 1228.  
 Morin s. Coste 409.  
 Moritsch 347.  
 — u. Hoche 319, 330.  
 Morley 696, 697.  
 — s. Tidy 632.  
 Moro 319.  
 Morollo, M. s. G. Ravasini 777.  
 Morquio 8.  
 Morquiso, L. 4.  
 Morrison u. Dyde 105, 192.  
 Moschocowitz 105.  
 Mosecyt 627, 628, 629, 630, 689, 730.  
 Mosenthal u. Asch 319, 392.  
 Moser s. Loeffler 414.  
 Mosler 289, 291.  
 Mosonyi, J. 1267.  
 — J. s. J. Greiner 1223.  
 Mosozy 320.  
 Mosse 1016.  
 — M. 200, 222.  
 Mothmann, M. s. A. Börger 758.  
 Mozer 450, 451, 454.  
 — s. Bickel 407.  
 Mühlbock, O. 1228, 1262.  
 Mühlbok 824.  
 Mühlens s. Ruge 1167.  
 Müller 105, 416, 463, 630, 687, 690, 692, 694, 732, 750,

- Müller, C. 1228, 1272.  
 — E. 1002, 1060.  
 — F. 28, 953, 954.  
 — Fr. 509, 540.  
 — Fr. s. C. Lehmann 508.  
 — Friedrich 509, 532, 540.  
 — H. 320.  
 — O. 1002, 1037.  
 — P. Th. 173.  
 — R. 980, 1002, 1039, 1250, 1272.  
 — W. 454.  
 — Freienfels, R. 1002, 1008, 1031, 1032.  
 — Hess, B. 320.  
 — —, B. s. F. Fluch 315.  
 — u. Jochmann 629, 682.  
 — Neff, M. s. M. R. Bonsmann 759.  
 — Scheven 4.  
 v. Müller, Fr. 4, 774, 784, 788, 813, 881, 940.  
 Müllly 425.  
 Münchberg 1237, 1244.  
 Muir 1088, 1105.  
 Mulder 482.  
 — s. Amberson 731.  
 — van den Berg u. Eimers 416.  
 Mulliken 430.  
 — u. Kneeland 413.  
 Mulzer, P. 1294.  
 — P. s. P. Uhlenhuth 1233.  
 Mumme, C. 1, 4, 8, 18, 20, 28, 30, 35, 38, 39.  
 Munk 341, 416, 432, 774, 784, 786, 787, 791, 795, 798, 799, 802, 827, 842, 849, 860, 876, 900.  
 — u. Joh. de Geus 320.  
 — F. 774.  
 — F. u. Rother 774, 893.  
 — J. s. C. Lehmann 508.  
 v. Muralt, L. 4, 15, 34, 35, 774.  
 Murata 1305.  
 Murphy 586, 803.  
 — Francis D., L. M. Warfield, J. Grill u. Edw. R. Annis 774.  
 — J. L. 1165.  
 Murray 416, 627.  
 — u. Best 1088, 1136, 1140t  
 — Jaques, Perrett u. Best 1088.  
 — Webb u. Swann 628, 631, 663, 698.
- Murray, Marg. M 774.  
 Murschhauser, H. 1258.  
 — H. s. St. Engel 1222.  
 Mussgnug 394.  
 Myers, B. 1228, 1246.
- Naegeli 105, 173, 307, 627, 629, 630, 631, 633, 636, 639, 640, 641, 643, 669, 673, 674, 678, 684, 690, 691, 692, 693, 696, 702, 703, 709, 710, 712, 714, 717, 719, 721, 722, 724, 732, 743.  
 — u. Lazarus 627.  
 — O. 4, 30, 200, 205, 208, 214, 216, 236, 238, 509, 552, 571, 573, 574, 613, 1088, 1106, 1114.  
 Nägeli 289, 459.  
 Nagahara 4, 20.  
 Nagayama 732, 735, 748.  
 Nagel 627.  
 Nagell 416, 436, 464.  
 Nager 792.  
 Nagy 289, 291, 416, 485.  
 — s. Berde 407.  
 — L. 1228.  
 Nakano 627, 629, 667.  
 Nakanoin 1053.  
 Nakamura, M. 1228, 1241.  
 Nakayama, M. 1228, 1245.  
 Nannini u. Marani 105, 185.  
 Nanta 630.  
 Nanton, H. u. B. Sulzbacher 774.  
 Napier 105, 110, 111, 115, 192.  
 Narbel 437, 438.  
 Nassau 320, 350, 354.  
 — E. 1273.  
 — E. s. L. F. Meyer 1227.  
 Nasuitis 320, 327.  
 Nathorst 416, 460.  
 Nattan-LARRIER 110, 111, 114, 164, 166.  
 — — Lepine u. May 1228, 1292.  
 Naujoks 289.  
 — s. Winter 291.  
 Naumann 105, 110, 111, 115.  
 Nava, N. 1228.  
 Neal, Appelbaum u. Jackson 416, 460.  
 Nebert u. E. W. Koch 1228, 1238.  
 Nebias, J. Ovtavio s. J. Ramos 776.
- v. Neergaard, K. 84, 89.  
 — K. u. K. Wirz 49.  
 Neff 416, 432, 468.  
 Neil, O. s. Haizlip 1164.  
 Nelson 889.  
 — s. Hartmann 765.  
 Németh s. Rusznyak 778.  
 Neter 416, 480.  
 Netherton 1165, 1193.  
 Netoušek 627, 628, 630, 646, 647, 686, 687, 688, 728.  
 Netter 4, 7, 13.  
 Neubauer u. Huppert 953, 954.  
 — Ernst s. Leo Kaufheil 768.  
 Neuberg 1118.  
 — s. Bendien 1083.  
 — C. 953.  
 Neugebauer 1165, 1215.  
 Neuland, W. 4, 8, 18.  
 Neumann 287, 289, 291, 294, 296, 298, 306, 629, 669, 672, 679, 1180, 1242.  
 — u. Zimonjić 629.  
 — A. 509, 529.  
 — A. u. A. Mayer 509.  
 — H. 1002, 1057, 1073.  
 — H. u. F. Peter 1002.  
 — R. 1088, 1100.  
 — W. 4, 29, 33, 35.  
 — W. u. N. Hadja 774.  
 Neurath, R. 1002, 1008, 1020, 1021, 1028, 1035, 1065, 1073.  
 Neuweiler, W. 1228, 1273, 1274, 1277.  
 Never 1142.  
 — s. E. Vincke 1090.  
 Newbrough u. Marsh 774, 845, 850.  
 Newton, W. H. u. F. H. Smirk 774.  
 Nickusch 416, 460.  
 Nicolai 416.  
 Nicolas 164.  
 Niedeggen 183.  
 — s. Gohr 101.  
 Niedermowe u. Sarre 1088, 1127, 1139.  
 van Niekerk, J. 1228.  
 Nielsen 1088, 1140.  
 — s. Sadusk 417.  
 Niemeyer 514.  
 Nikanorow 1165.  
 Niklas 344.  
 Nims, B. 1267.  
 — B. s. I. G. Macy 1227.

- Nims, B. s. C. F. Shukers 1231.  
 Nishida, Tomisawa u. Hayashi 105.  
 Nishihori 20.  
 Nishimura, S. 320, 402.  
 Nitschke 774, 898.  
 Nobécourt 1002, 1020.  
 Nobel 8.  
 — u. Steinebach 4.  
 — E. 1002.  
 Nobunori 628, 629, 682.  
 Noeggerath 774, 876, 897, 898.  
 Noel s. Fiessinger 763.  
 Nolf 105, 172.  
 Noll 320, 373.  
 Noll 617.  
 Nonnenbruch 1104.  
 — s. Elschnig 1085.  
 — W. 4, 37, 774, 775, 872, 876, 878, 890, 903, 906, 907, 908, 909, 910, 912, 918, 919, 920, 921, 923, 945.  
 — W. s. O. Klein 49.  
 Noon 416, 432.  
 Noone u. Kennedy 416, 460.  
 v. Noorden 574, 586.  
 Noothoven u. van Goor 105.  
 Nordenson 617.  
 Nordmann 416, 445.  
 Norman, E. 1238.  
 — E. s. M. Kenny 1225.  
 Normann 1088, 1130.  
 Nothhaas 955.  
 Nothmann, M. 775.  
 Nottbohm 1268.  
 Nouchi, A. 210, 216, 223.  
 — A. s. E. Benhamou 199, 208.  
 Novak, J. 1002, 1037.  
 Nové 350.  
 — L., Jossierand u. Castell-Gillotel 320, 402.  
 Nowikowa u. Lalasarow 1165.  
 Nürnberger 497.  
 — s. Schreus 418.  
 Nya u. Viglezio 105, 177.  
 Nyfeldt 627, 628, 631, 696, 697, 698, 699, 700.  
 — s. Schmidt 632.  
 Nygaard u. Brown 1088, 1105.  
 Nyiri, W. 4, 8, 40.  
 Nylund, C. C. 1228, 1270.  
 Oberhoff 416, 463.  
 Obes-Polleri, J. u. M. C. Sazar 1228.  
 Occhioni 628, 629, 654.  
 Ochs 1002, 1016.  
 Ockel, G. 320, 327, 400.  
 Oefelein 105, 162.  
 Oeffner, H. 4, 8.  
 Oehlecker 320, 330, 395, 396, 397.  
 Oertel, Erika 775.  
 Oesterheld 416, 499.  
 Oestreich, C. 4, 8.  
 Oetker 320, 372.  
 Oettel, H. 200, 224, 226, 233, 235.  
 — H. J. 754, 775, 839.  
 — H. J. u. Franck 775.  
 — H. J. u. Schimert 775.  
 — H. J. u. Thaddea 775.  
 v. Oettingen 1118.  
 — s. Sachs 1089.  
 O'Farell, W. R. s. H. Moore 773.  
 Offrem, A. 5, 24, 28.  
 Ogata 630, 690.  
 Ogawara, S. 1002, 1057.  
 Ohara 1166, 1169, 1180.  
 — Kobayashi u. Kudo 1166.  
 Ohlson 290.  
 Ohlson 296.  
 Ohntrup 775, 794, 881.  
 Ohsako, H. 1281.  
 — H. s. K. Asakura 1218.  
 Ohta, F. 1228.  
 — H. 1228, 1239.  
 Olavsky, M. J. 1228, 1300.  
 Olesen 631.  
 Olin 1166, 1180.  
 Oliva u. Pescarmona 105, 183, 190, 191.  
 Oliver 347, 374, 400.  
 — G. Garcia s. Ed. Hacker 316.  
 Olivet, J. 775, 1002.  
 Olivier 1139.  
 — s. K. N. v. Kaulla 1086.  
 Ollgard, C. 1088, 1136.  
 Olmer 290.  
 Olow, J. 1229.  
 Olson, C. s. Schotthauer 1167.  
 Omak s. Budding 1162.  
 Oothouse, J. 1247, 1255, 1270.  
 — J. s. I. G. Macy 1227.  
 Ootmar, G. A. 1166.  
 Opitz 320, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 332, 333, 335, 339, 341, 347, 366, 386, 400, 401, 403, 704, 707, 711.  
 — s. Choremis 314.  
 — u. Hertzberg 416, 466.  
 — s. Lamberts 318.  
 — s. Schober 633.  
 — s. Swain 322.  
 — H. u. Konst. Choremis 320.  
 — H. u. Karl Linke 320.  
 — H. u. Metis 320.  
 Oprisiu 384.  
 — C. s. A. Jancu 317.  
 Orimo Rokuro 1229, 1282.  
 Orla-Jensen 1284.  
 Orsz, D. 5, 8, 15, 17, 25, 43.  
 Orr 633, 707.  
 — s. Bieter 407.  
 Orsag 21.  
 Orsos 443.  
 Ország, O. 5.  
 Ortega 545.  
 — A. s. F. Eichholtz 507.  
 Ortner, N. 5, 39.  
 Osgood 629, 631, 633.  
 — u. Lyght 633.  
 O'Shaughnessy, Mansell u. Slome 732, 741.  
 Oshima, N., Rissyun Suzuki u. Kunio Suzuki 5, 13.  
 Ossinowski s. Moltschanow 319.  
 Ostendorf 673.  
 — s. Arnath 628.  
 Oster 1102.  
 Osterhagen s. de Gowin 732.  
 Otten, M. 1088, 1105.  
 Otto 631.  
 — Ji u. Fu 105.  
 Outhouse, J., Icie G. Macy u. V. Brekke 1229, 1271.  
 Owen, Seward E. s. Carl Dragstedt 761.  
 — Seward, E. u. A. C. Ivy 775.  
 Paccard, R. s. L. Revol 1230, 1300.  
 Pache 320, 337, 339, 460.  
 Pachioli, R. u. R. Granatiero 1229, 1248.  
 Packalén 105, 171.  
 — s. v. Bonsdorf 100.

- Packenham-Walsh 469.  
 Paffrath, H. u. A. Consten  
 1229, 1266.  
 Page 30, 416, 467.  
 — Irvine H. u. Lee E. Farr  
 776.  
 Pagel, W. 5.  
 Paget, L. M. s. Langeron 770.  
 Pagliani, L. 1002.  
 Paillard s. Wyss-Chodat 420.  
 Pakenham-Walsh u. Rennie  
 416.  
 Palasciano, L. 1229, 1249.  
 Palffy, E. 1262.  
 — E. s. H. Dorencourt 1221.  
 Palmer u. Hansmann 1166.  
 — L. S. 1269, 1271.  
 — L. S. s. C. Kennedy 1225.  
 — L. s. F. W. Schlutz 1232.  
 Pan u. Jary 416, 460.  
 Panayotopoulos, E. s. Fies-  
 singer 763.  
 Pankratz s. Amberson 731.  
 Pantin, C. G. 776.  
 Panum, P. L. 49.  
 Papacostas 110, 111, 115, 132.  
 — s. Gaté 101.  
 Papp, G. 1252.  
 — G. s. J. Steinert 1232.  
 Pappenheim 627, 628, 629,  
 633, 635, 637, 639, 640,  
 641, 645, 646, 647, 654,  
 662, 667, 668, 672, 674,  
 677, 702, 730.  
 — Ferrata 627.  
 — u. Fukushi 627.  
 Paracelsus 513, 515.  
 Pardo 320, 369.  
 Paremusoff 627, 628, 637,  
 662.  
 Parenti s. Flori 632.  
 Parinaud 1166, 1169, 1194.  
 Parker u. J. Dade 1166.  
 — Hearle u. Bruce 1166.  
 Parkinson 320, 343.  
 Parnall jr. s. Melnick 105.  
 Parodi 627.  
 Parrisius 633, 1213.  
 — u. Heimberger 633.  
 — u. Schlopsnier 629.  
 Parsons s. Foord 632.  
 Partridge, W. 1229, 1243.  
 Pasch, K. 1229, 1262.  
 Paschedag u. Püschel 106.  
 Pascheff 1166, 1195.  
 Paschkis 163, 632, 697.  
 — s. Medvei 105.  
 Paschoff 337.  
 Pasqualini, R. Q. 776.  
 Pasternack 1166.  
 Pasteur s. Vallery-Radot 781.  
 Pastinszky 416, 437, 460.  
 Patel 416, 464.  
 Patella 627, 644, 645.  
 Paterson 5, 26, 290, 291, 302.  
 — J. C. 1088, 1146.  
 Patrassi 776.  
 — u. Crepet 633, 707.  
 Patschke 1038.  
 Patzelt, V. 1029, 1034, 1040,  
 1044.  
 — V. s. E. Pernkopf 1003.  
 Paul 163, 164, 192, 698, 1215.  
 — s. Lloyd 104.  
 — s. Weltmann 1168.  
 Paula 192.  
 — s. Weltmann 108.  
 Pauthier-Villars, P. s. Vallery-  
 Radot 781.  
 Pavia, M. 1229, 1305.  
 Payne 416, 468.  
 Payr 1088, 1143, 1151.  
 Paz, B. s. H. Martinez 319.  
 Peabody 216.  
 Pearce 1170.  
 Pearson, Clarence C. s. Ge-  
 orge Herrmann 766.  
 Pechtel 416, 468.  
 Peiper, E. 510.  
 Peiser 1002, 1057.  
 Pela 106, 177.  
 Pelger 690.  
 Pellegrini u. Barsini 106, 116,  
 129, 146, 167, 193.  
 Peltier, Arquie, Joncher u.  
 Durieux 1166.  
 Penati 632, 642, 655, 656,  
 657, 664, 665, 699, 700,  
 723, 730.  
 — u. Molfekl 632.  
 — u. Momigliano-Levi 627,  
 628, 629, 630, 691.  
 — s. Momigliano-Levi 627,  
 628, 629, 630, 633.  
 Penberthy 452.  
 Pende 1003, 1011.  
 Pennati, Vittorio 776, 802.  
 Pennetti 106, 174, 179.  
 Penzoldt 5.  
 Peola, Fl. 1229, 1260.  
 Pepper 697.  
 — s. Schenk 632.  
 Peraklis u. Bakalos 776, 879.  
 Perelli, C. 200, 212.  
 Pérez-Castro, Enrique 776.  
 Peric, Leon 320.  
 Perker, Philip s. Davis 1162.  
 Perley 889.  
 — s. Hartmann 765.  
 Perlmann u. Bullowa 416,  
 459, 479.  
 — H. H. 1268.  
 — H. H. s. R. M. Tyson 1233.  
 Perlmutter 495.  
 — s. Meyer 415.  
 Perlzweig, Delrue u. Ge-  
 schickter 106, 175.  
 Permar u. Maclachlan 1166.  
 — u. Weil 1166.  
 Pernet s. Lion 633.  
 Pernkopf, E. u. V. Patzelt  
 1003, 1029, 1034, 1039,  
 1040, 1044.  
 Péron 5, 26.  
 Perrett s. Murray 1088.  
 Perrin 200, 207.  
 Perry 1166.  
 Pescarmona 183, 190, 191.  
 — s. Oliva 105.  
 Pessin 1166, 1200, 1202, 1210.  
 Pestalozza, C. 1229, 1245.  
 Petényi, G. 1229, 1290.  
 Peter, K. 1003, 1025, 1027,  
 1028, 1029, 1046, 1059,  
 1060, 1061, 1062, 1063,  
 1066, 1067, 1073.  
 — K. s. Gg. Wetzel 1006.  
 Peters u. Eisenmann 106, 117.  
 Petersen 290, 292, 300, 302.  
 Peterson 320, 344, 502.  
 — Strauss, Taylor u. Finland  
 416, 476.  
 Petranyi, Gyula s. E. Mar-  
 gitay-Becht 772.  
 Petranyi s. Molnár 773.  
 Petren 417, 428.  
 Petré, Gust. 776.  
 — G. 1088, 1103.  
 Petri 1166, 1193, 1197.  
 — E. 1003.  
 Petrin 438.  
 Petroff u. Bogomolowa 733,  
 739.  
 — Filatow, Bogomolowa u.  
 Stroikova 732, 742, 751.  
 Petruschky 5, 24.  
 Petzold s. Albers 755.  
 — G. 5, 8, 9, 32, 33.  
 Peyer 417, 461.  
 Peyrer, R. 5, 21, 35.  
 Peyret, P. 52, 96.

- Peyret, E. s. J. P. Lelong 49.  
 Pezzotti 5, 35.  
 v. Pfaundler, M. 320, 343, 377, 1003, 1007, 1008, 1017, 1046, 1235.  
 — M. s. Hallauer 316.  
 Pfeiffer 632, 696, 697, 732, 752.  
 Pfuhl, W. 1003, 1007.  
 Pfunder 1166.  
 Phélizot, G. u. B. Tassovatz 320, 352, 357.  
 v. Philipsborn 629.  
 Philip, Perker s. Davis 1162.  
 — u. Sellison 1166.  
 Philipp 1003, 1046.  
 Philipps 421.  
 Pic u. Delore 290, 296.  
 Pichan 633.  
 Pick 177.  
 — s. Limbeck 104.  
 — L. 5, 30, 31.  
 Pickford, Mary s. A. Kliesiecki 769.  
 Piechl 630, 633, 704, 705, 707, 718.  
 Pieraerts s. Lambin 629.  
 Pierna 417, 464.  
 Pietrusky 320, 396, 397.  
 Piettre 802, 882.  
 Pillat 1180.  
 Pillet u. David 1166.  
 Piney 629, 630.  
 Pinkus, F. 1003, 1029, 1030, 1035, 1038.  
 Pinto, Sherman S. 1229.  
 Pirchan 627, 641, 709, 718.  
 Pirquet 18, 26.  
 Pisa, Emanio s. D. Ant. Vitt. Herr 766.  
 Pisarski 630.  
 Pitulescu s. Jeannu 626, 629.  
 Plantenga, P. u. J. Filippo 1229, 1251.  
 Platiel 162.  
 — s. Dirr 100.  
 Plehn 635.  
 Plimmer, R., H. Aders u. J. Lowndes 1229, 1257.  
 Plinius 513.  
 Plötner 106, 110, 111, 115, 237, 309, 527, 558, 560, 564, 574, 587, 606, 608, 615.  
 — K. s. L. Heilmeyer 200, 288, 508.  
 — K. s. Mancke 414.  
 Ploss-Bartels 1003, 1046, 1049, 1057.  
 Plügge 417, 496.  
 Plum 176.  
 — u. Dahm 320, 348.  
 — s. Dahm 314.  
 Plummer 430, 431, 481, 501.  
 — Liebmann, Solomon, Kammerer, Kalkstein u. Ensworth 416.  
 Podhradsky 106, 181.  
 Podvinec, E. s. B. Epstein 1222, 1290.  
 Poggemann, Aug. s. Rud. Göbel 315, 324.  
 Pohle s. Birgham 1083.  
 Poinso u. Montfort 632, 698.  
 Polak, Daniels 776, 885.  
 Polenaar, J. u. H. Filippo 1229, 1245.  
 Poli 106, 178.  
 Poll, H. 1003, 1011.  
 Polleri, Obes 1243.  
 Polonowski, W. 1229.  
 — W. u. P. Boulanger 1229, 1258.  
 — W. u. A. Lespagnol 1229, 1264.  
 Pometta, D. 5, 33.  
 Pongor 106, 191, 192.  
 Ponfick 732, 733, 734, 736, 737, 738, 739, 742, 751.  
 Pontoni 633.  
 Pool 321, 338, 549.  
 — J. s. McGowan 507.  
 Poor 1043.  
 Popa, M. 1285.  
 — M. s. Mannicatide 1227.  
 Popescu s. Jonescu 103.  
 Popovic, Z. 1261.  
 — Z. s. U. S. Ružiceč 1230.  
 Poppe 1166, 1215.  
 Popper s. Fuchs 764.  
 Porak, R. s. J. Bonce 756.  
 Porge s. Marchal 633.  
 Port, Ferd. 776.  
 Porter 1003, 1025, 1027.  
 Portes, L. u. J. Varangot 1229, 1271.  
 Posenberg 221.  
 Postma 1166, 1180.  
 Postranecky, Ottokar 776.  
 Poth 458.  
 — s. Firor 410.  
 — u. Knots 417, 459.  
 Potock s. Macek 1165.  
 Potts, Hugh E. s. Rob. Gaunt 764.  
 Poulsen u. Kai Schmith 417.  
 Powell 501.  
 — u. Chen 417.  
 Powgitkow, V. 1229, 1287.  
 Praliaud s. Giraud 101.  
 Prato, R. de s. G. Ravasini 777.  
 Pratt 632.  
 — J. P. s. H. S. Stewart jr. 1232.  
 Prebbe 437.  
 Preis 417, 487.  
 Presti-Semineiro 106, 192.  
 Preuss 632, 697.  
 Preyer, W. 1003, 1008.  
 Pribram 321, 327, 328.  
 Priesel, R. u. R. Wagner 1003, 1011, 1044, 1046, 1047, 1049, 1055, 1069, 1070, 1071, 1073.  
 Prigge, R. 1003, 1072.  
 Prima, C. 1088, 1116.  
 Primning 321, 348.  
 Prinzing, F. 1003, 1072.  
 Prior 732, 733.  
 Pritchard s. Mills 105.  
 Prithard, Eric 321, 333.  
 Procopio, W. 1229, 1277.  
 Proleau 321, 403.  
 Pruvost, Hautefeulle u. Brocard 417.  
 Püschel s. Paschedag 106.  
 Pütter 776, 863.  
 Puhl s. Schultz 633.  
 Pullen, R. L. u. B. M. Stuart 1216.  
 Pund u. Hatscher 1166.  
 de Puoz, J. 1088, 1140.  
 Purper 106.  
 Pust, G. 574, 582.  
 — G. s. W. Thiele 511.  
 Putnoky u. Farkas 1088, 1110.  
 Putschar, Tornshill, Tuckwiler u. Fisher 1166, 1210.  
 Putzer, R. 1088, 1100.  
 Quain 290, 292.  
 Queckenstedt, H. 510, 533.  
 Quemener 106, 192.  
 Quensel, U. 5, 30, 31.  
 Quetelet 1003, 1022.  
 Quick 226.  
 Quincke 30.  
 — H. 538, 586.  
 — H. s. A. Hanchhaus 508.

- Rabery** 460.  
**Rabin** 1166.  
**Rabinovich, M.** 1088, 1124.  
**Rabinowitsch** 681.  
 — s. Bierstein 628.  
**Radef, F.** 527, 551.  
 — T. s. W. Lintzel 509.  
**Raffael** 1014.  
**Ragius** 183.  
**Raffy, A.** 1273.  
 — A. s. L. Randoin 1229.  
**Ragno, A.** 1229, 1252.  
**Rajgorodskij, I. L. u. E. M.**  
 Turtschina 321.  
**Ramage** 619.  
**Ramdohr** 820.  
**Ramel, E.** 417, 438, 481.  
**Rammekamp** 460.  
 — u. Jewell 417.  
**Ramond** 13.  
**Ramos, Jairo u. J. Ovtavio**  
 Nebias 776.  
**Randall** 1118.  
 — s. Foord 1085.  
**Randerath** 1166, 1167, 1179,  
 1193, 1208, 1209.  
 — Edmund 417, 468, 773,  
 798, 803, 807, 808, 810,  
 821, 827, 857, 862, 864,  
 866, 870, 902, 903, 930,  
 931.  
**Randoin, L. u. A. Raffy** 1229,  
 1273.  
**Ranke** 1003.  
 — K. E. 5, 26.  
**Ranno, A.** 1229, 1284.  
**Rantz** 459.  
 — s. Kirby 413.  
**Ranvier** 646, 654.  
**Rappolt** 106, 183, 190.  
**Rarrison, Will T. R. s. Arthur**  
 Grollmann 765.  
**Rartaschara** 630, 693.  
**Rasch, E. F.** 1229.  
**Raskin, Marie** 627, 629, 636,  
 677.  
**Raskina-Brande, M. u. N.**  
 Kern 1229, 1298.  
**Rasmussen** 889.  
**Rastaedt** 34.  
**Rathery, F.** 777, 804, 887.  
 — F. u. P. Foment 777.  
**Rathéry, F. u. Ferroir** 106,  
 156.  
**Rating** 1172, 1202, 1213.  
 — s. Althoff 1160.  
 — s. Gebauer 410.
- Ratschov** 851.  
**Raubitschek, H.** 1003, 1046.  
**Ravasini, Giorgio** 777.  
 — Giorgio u. Aligi Cossio 777.  
 — Giorgio u. E. Colle 777.  
 — Giorgio u. Luigi Martini  
 777.  
 — Giorgio u. M. Morollo 777.  
 — Giorgio u. R. de Prato 777.  
 — Giorgio u. E. Reichel 777.  
**Ravault** 30.  
**Ravidowicz** 659.  
 — s. Hirschfeld 628.  
**Ray** 110, 111, 115, 166.  
 — J. N. 1274.  
 — J. N. s. Harris 1224.  
**Raymond, E. s. M. R. Salk**  
 773.  
**Reček** 290, 298.  
**Recessi** 633.  
**Reche** 1003.  
**Recht** 106, 162.  
**v. Recklinghausen** 510, 618.  
**Redeker, Fr.** 5, 20, 21, 24, 30.  
 — Fr. s. G. Simon 6.  
 — Fr. s. H. Braeuning 2.  
**Reevers s. Harrison** 288, 291.  
**Reeves, E. B.** 885, 888.  
 — E. B. s. E. Goettsch 764.  
**Regge** 1167.  
**del Regno, R., A. de Rienze**  
 u. A. Vescia 1230, 1273.  
**Rehberg** 889.  
**Rehn** 173.  
 — s. Morawitz 105.  
 — s. Seiler 107.  
 — E. 1089, 1110, 1138.  
**Reich** 1003.  
 — D. 1003, 1062, 1071.  
**Reiche, A.** 321.  
**Reichel, E.** 777.  
 — E. s. G. Ravasini 777.  
**Reichenstein s. Grek** 630.  
**Reichle s. Terry** 1167.  
**Reichsman s. Thomas** 419.  
**Reichstein** 777, 892, 894, 895,  
 904, 949.  
**Reid and o.** 417, 432.  
**Reilly** 777, 923.  
**Reimann** 106, 417, 479, 503,  
 1109.  
 — F. 510, 520, 522, 570,  
 573, 582.  
 — F. u. F. Fritsch 510, 520,  
 521, 522, 525, 526, 528,  
 535, 552, 553, 557, 559,  
 560, 563.
- Reimann, F. s. Kaznelson** 508.  
 — F., F. Fritsch u. E. Schick  
 510.  
 — F. s. Lorant 509.  
 — G. 1089, 1114.  
 — H. A. 1089.  
 — Hunziker R. u. G. 1089,  
 1140.  
**Reimold u. Kramer** 321, 369.  
**Rein, H.** 777, 932.  
 — H. s. Domini 761.  
**Reinert** 1139.  
**Reiners, Hermann** 778.  
**Reinhard s. Israel** 102.  
**Reinhold** 499, 501, 502.  
 — s. Flippin 410.  
 — Flippin, Schwartz u.  
 Domm 417.  
**Reiprich, W.** 1003, 1062.  
**Reis, F. u. Chamakjian** 1230,  
 1305.  
**Reissmann** 325.  
**Reitano** 627, 633, 650, 709.  
**Reitzenstein** 1042, 1045, 1048,  
 1070.  
**Rejssek, Josef u. Ad. Sig-**  
 mund 778.  
**Remen, L.** 200, 207.  
**Remotti** 778.  
**Remy, E.** 1230, 1248.  
**Renato u. Marco** 106.  
**Rennie s. Pakenham** 416.  
**Rennkamp** 895.  
 — s. Klenk 769.  
**Renon** 302.  
 — u. Degrais 296.  
**Rennon u. Degrais** 290.  
**Rensch, O. B. s. H. J. Corper** 2.  
**Repkowitz, R. s. H. W. Bansi**  
 757.  
**Reschad** 647, 702, 703, 708,  
 715, 716.  
 — u. Schilling 627, 633, 705,  
 707, 712.  
**Restovio, G.** 1230, 1261.  
**v. Reuss** 321.  
 — A. 1230, 1240, 1296.  
 — A. u. F. Urschitz 1230.  
**Reuter** 417, 468.  
**Revaglia s. Bardellie** 1161.  
**Reversi u. Solaris** 627, 633,  
 642, 704, 705, 708, 709,  
 718, 721.  
**Revol, L. u. R. Paccard** 1230,  
 1300.  
**Rex-Kiss, B. u. Fr. Went**  
 1230, 1258.

- Rey 778, 905.  
 Reye, E. 1, 5, 8, 35.  
 Reyher, P. 1230.  
 Reymann 106.  
 Rhoads 432.  
 — and o. 417.  
 — C. F. s. D. D. van Slyke 780.  
 Rhodes s. van Rooyen 417.  
 — B. 1175.  
 — B. s. L. V. Dieter 1162.  
 — G. B. s. B. Klien-Moncreiff 1164.  
 Ribbert, 5, 24, 34, 778, 787, 788.  
 — H. 1089, 1092, 1143, 1150.  
 Rich 469.  
 — s. Follis 410.  
 Richard, A. 1230, 1290.  
 Richards 861.  
 Richter 304, 417, 454.  
 — s. Grier 288.  
 — C., A. C. Try u. M. S. Kim 200, 282.  
 Ricker 1092.  
 Ridder 290, 298.  
 Rieben 417, 476.  
 Riecker, H. s. M. F. Winters 510.  
 Rieckhoff, W. s. P. Coffier 1220.  
 Riedl u. Decastello 627.  
 — Josef Fr. 1020.  
 Riehn 430.  
 de Rienze, A. 1273.  
 — A. s. R. del Regno 1230.  
 Rietschel 321, 374.  
 — H. 1230, 1277.  
 Rietti, F. 1089, 1133.  
 Rietz 1003, 1008.  
 — Jochen s. W. Marquort 772.  
 Rieux 627, 646.  
 Riffart 1258.  
 Rigazzi 1284.  
 — F. s. G. Minciotti 1227.  
 Rimann u. Wolf 1089, 1139.  
 Rimpau 468.  
 Rindfleisch, W. 200, 240, 278.  
 Rinehart 583.  
 — s. Mettier 509.  
 Ringl 431.  
 Risak 708, 714.  
 — s. Coronini 632.  
 — s. Feller 626, 632.  
 — E. E. 1003, 1042.  
 Risel, H. 1003, 1072.  
 Ritsert 1273.  
 Rittenberg 878.  
 — s. Schönheimer 779.  
 Ritter, A. 1089, 1150.  
 — G. 1003, 1032.  
 Riva 953, 954.  
 Rivarsi 633, 708.  
 Rive s. Zenker 324.  
 Rivkia, B. H. s. A. F. Hess 1224, 1302.  
 Rivkin s. Bakwin 312.  
 Robecchi, A. 778.  
 Robert 417, 443, 444. 1167.  
 — P. s. H. v. Meyenburg 200.  
 Roberts, Elise s. George Herrmann 766.  
 Robertson 437.  
 — Illman u. Duncan 1089, 1124.  
 — J. W. s. T. I. Bennet 757.  
 Roboz, Paul 778.  
 Robscheit, F. S. s. C. W. Hooper 508.  
 — Robbins, F. S. 548.  
 — F. S. s. G. H. Whipple 512, 733.  
 — F. S. s. Whipple 733.  
 — F. S. u. Whipple 510.  
 Rocco 802.  
 Roche, A. 554.  
 — A. s. V. Henriques 508.  
 Rochlina, R. u. M. Lukjanowitsch 1230, 1246.  
 Rodier 177.  
 — s. Bocquerell 99.  
 Rodriguez u. C. Rodriguez 1230, 1237.  
 Röhrs u. Kohl-Egger 106.  
 Roeloffs 106.  
 Römer 1291.  
 Röpke 33, 41.  
 — s. Bandelier 2.  
 Rösler 630, 656.  
 Roessingh 574.  
 Roessle 442.  
 Rössle 15, 201, 209, 215, 216, 233, 236, 628, 633, 654, 778, 785, 1003.  
 — u. H. Böning 1003.  
 — R. 1089, 1094, 1101, 1138.  
 Rogers s. McLean 414.  
 Rogoff, J. M. s. A. S. Dix 761.  
 Rohmer, P. u. B. Tassovatz 321, 350, 352.  
 Rohner 698, 699.  
 — s. Baldrige 631.  
 Rohr 106, 176, 321, 339, 417, 455, 459, 627, 629, 630, 632, 633, 642, 643, 648, 695, 702, 712, 723, 724, 778, 877.  
 — K. 200, 201, 209, 216, 241, 242, 267, 275; 280, 281, 290, 309, 510, 587.  
 — K. s. H. W. Hotz 200.  
 — K. s. S. Moeschlin 509.  
 Rohrer 116.  
 — F. 49, 84, 89.  
 Rohrschneider 21.  
 Rokitansky 1092.  
 Roland 541.  
 — s. V. Henriques 508.  
 — Rud. 773, 796.  
 Roller, P. E. 1230, 1261.  
 Rolli, F. 438.  
 Rollier, A. 49, 51, 52, 94, 97.  
 Romano 482.  
 — s. Cotter 409.  
 Romcke 430.  
 Rome 154, 192.  
 — s. Jones 103.  
 Rominger 321.  
 Romiti 1053.  
 Rona, P. 1284.  
 — P. s. H. W. Knipping 49.  
 Ronault s. Chiray 408.  
 Ronget s. Lesné 413.  
 Roosen-Runge 510, 555, 587, 600.  
 van Rooyen 467.  
 — Rhodes u. Cameron 417.  
 Rosa 417, 468.  
 Rosbash 556, 587, 606.  
 — s. Locke 509.  
 Rose 486.  
 — s. Flippin 410.  
 — s. Schultz 107.  
 — F. A. 283.  
 — F. A. s. R. W. Heinle 200.  
 Rosegger 106, 107, 116, 122, 129, 131, 145, 146, 167, 168, 169, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193.  
 Rosenbach, O. 5, 7, 28.  
 Rosenberg 461, 1049.  
 — D. H. u. A. Walters 201, 209, 210, 222, 268.  
 — W. 5.  
 Rosenblum 1050.  
 — s. Levinson 104.  
 Rosenfeld, Siegf. 1004.  
 Rosenmüller 778, 898.  
 Rosenow 107.

- Rosenstein 1143.  
 Rosenstern, J. 1004, 1008,  
 1016, 1017, 1018, 1025,  
 1027, 1028, 1030, 1031,  
 1035, 1044, 1046, 1053,  
 1061, 1063, 1064, 1068,  
 1070, 1071, 1073.  
 Rosenthal 573, 629, 630, 668,  
 686, 687, 733, 733.  
 — u. Abel 510.  
 Rosling 632, 699.  
 Ross 628, 629.  
 Rossi, E. 417, 461.  
 — L. 1230, 1302.  
 Rossier, J. 201, 209, 215, 216.  
 Roth 630, 690.  
 — E. u. N. v. Szent-Györgi  
 778.  
 — F. u. J. Schumacher 321.  
 — O. 201, 207, 241.  
 Rother 893.  
 — s. F. Munk 774.  
 Rothmann, Ph. 321, 333, 352,  
 362, 368, 369.  
 Rothschild, F. u. H. Staub  
 778.  
 — P. R. R. s. A. Kliesiecki  
 769.  
 Rothwell-Carmen, S. 1230,  
 1304.  
 Rottman, H. G. u. H. Fran-  
 ken 1230, 1295.  
 Rourke s. Gilligan 732.  
 Roussoulis s. Gros 102.  
 Roux 627.  
 Rowlands u. Vaizey 1089,  
 1132.  
 Le Roy s. E. Kellum 768.  
 de Rozario s. King 413.  
 Rubakin 1167.  
 Rubino 107.  
 Rubinstein 627, 639.  
 de Rudder 321, 329.  
 — B. 1004, 1011, 1071, 1072.  
 Rudesill 1167.  
 Rügesegger s. Hamburger  
 412.  
 Rühl 905.  
 Ruge, Mühlens u. zur Verth  
 1167.  
 Ruhbaum u. Gemeinhard  
 778.  
 Rumpel 223.  
 Runfola 628.  
 Runge 335, 287, 555, 587, 600.  
 Ruska 344, 1119.  
 — s. Wolpers 324, 1091.  
 Russel 179, 290, 293, 304,  
 307, 861.  
 Russell s. Bayliss 99, 757.  
 Russel, R. L. s. A. Blumberg  
 1161.  
 Russo, G. 1089.  
 Rusznyak 107, 778, 889.  
 — Barat u. Kürthy 107, 177,  
 778.  
 — s. Bennhold 99.  
 — u. Németh 778.  
 Ružičić, U. S. 1230, 1249,  
 1261, 1283.  
 — U. S. u. Z. Popovic 1230.  
 Ružicka 630, 647, 693.  
 Rychel 290, 298.  
 Rychlik, Wl. s. A. Elmer 1221,  
 1300.  
 Rydzewska 290, 294, 298.  
 Saaman, Adli s. H. Handov-  
 sky 765.  
 Sabin 649.  
 — s. Cunningham 626, 628.  
 — F. R. s. R. S. Cunningham  
 626.  
 — Doan u. Cunningham 629,  
 677, 678.  
 Sabracès 698, 699.  
 — u. Saric 632.  
 Sabri, J. A. s. M. M. Fikry  
 1230.  
 Sacchetti 107.  
 — Angelo 778.  
 Sachs 290, 619, 778, 930.  
 — s. Enger 762.  
 — u. v. Oettingen 1089, 1118.  
 — u. Wohlwill 633, 714.  
 Sadusk 452, 500.  
 — Blake u. Seymour 417.  
 — u. Nielsen 417.  
 — u. Tredway 417.  
 Säckel 321, 328, 355, 374, 386.  
 Säker 717, 418, 434, 501.  
 Sängler 290, 296.  
 Sahli 418, 1089, 1136.  
 — H. 5, 30, 31.  
 Saidl 290, 298.  
 Saikowsky 778, 792.  
 Saile 417, 460.  
 SAILLET 953, 954.  
 St. Hilaire, G. 1005, 1020.  
 Saito u. Tadao 628.  
 Saizar, M. C. 1243, 1293.  
 — M. C. s. J. A. Bánza 1218.  
 — M. C. s. J. Obes-Polleri  
 1228.  
 Sakai 648, 655.  
 — s. Mori 627, 628.  
 Salaris s. Solaris.  
 Saleck 1179.  
 — Kairies s. Bogendörfer  
 1161.  
 Salk, Malvin, R. u. E. Ray-  
 mond 778.  
 Salkowski 510, 524.  
 Saller, K. 1004.  
 Salles 1230, 1296.  
 Salvesen 175.  
 Sametnik 1117, 1118.  
 — s. W. Starlinger 1090.  
 Samuelli 172.  
 Sanberg, Ivar 321, 347.  
 Sandegard 418, 464.  
 Sandor, G. s. M. A. Mache-  
 boeuf 772.  
 Sannonmya, Shinroku u. T.  
 moi Toshio 1230.  
 v. Sandor s. M. Vuk 1233,  
 1301.  
 Sansby, I. Martin 321, 327.  
 Sapegno, E. 1274.  
 — E. u. V. E. Madon 1230.  
 Sappey 1062.  
 Sarchi 1167, 1169, 1175, 1177,  
 1211.  
 Saric 699.  
 — s. Sabracès 632.  
 Saroff, Schebok 891.  
 Sarre 778, 816, 834, 930, 931,  
 1127, 1139.  
 — s. Enger 762.  
 — s. Linder 771.  
 — s. Niedermowe 1088.  
 Saryceva, A. S. 321, 380.  
 Sas, Lorant 778.  
 Sato, A. 953, 958, 960, 965,  
 967, 968, 970.  
 — Sh. 1230, 1252, 1305.  
 — T. 1089, 1146.  
 Sattler 1072.  
 — R. 1167, 1170.  
 Sauer 25, 779.  
 — W. 1230, 1293.  
 Sauerbruch 445.  
 Savory 826.  
 Saxl 222, 280, 321, 338.  
 — Paul u. Otto Erlsbacher  
 779.  
 Scaglioni 617.  
 Scalone, I. 1089, 1124.  
 Sealpati, P. s. A. Macchi  
 1226.  
 Scammon 1028.

- Scapatucci, R. 1238, 1271, 1291.  
 Scarzella, M. 1231, 1301.  
 Schaare, Udo 779.  
 Schabad, J. A. 1232, 1303.  
 Schade 779, 889.  
 Schäfer 325, 327.  
 — G. 1089, 1116.  
 — K. H. 321, 510, 606, 608, 611, 612.  
 — Wilh. 321, 369.  
 Schäffer 1004.  
 — W. 321.  
 — s. Erlacher 315.  
 Schaer, H. 5, 30.  
 Schätti 779, 905.  
 Schaffer, J. 1004, 1049.  
 Schapiro 1004.  
 Scharfnagel, W. s. H. Schlack 1232, 1285.  
 Scharpf 418.  
 Schav, J. s. Dunn 762.  
 Schechter u. Blühbaum 1089, 1118.  
 Scheel 809, 834.  
 — O. 9, 19, 20.  
 — O. u. Th. Föien 5.  
 Scheer, K. 1232, 1237, 1240, 1294.  
 Scheibe 1267.  
 Scheidt, W. 1004, 1008, 1035, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1067, 1068, 1071, 1073.  
 Schellack 779, 793, 880.  
 Scheller 30.  
 Schellong 733.  
 Schenck 779, 878.  
 — u. Schlüter 779.  
 Schenk 290, 292.  
 — u. Pepper 632, 697.  
 Schenkel 779.  
 Scheppach s. Schulden 1167.  
 Scherback 1237.  
 Scherf, H. 540.  
 Scherleitner 107.  
 Scheuer, L. A. u. J. E. Duncan 1232, 1296.  
 Schick, E. s. F. Reimann 510.  
 Schiefer, W. 5, 8, 13, 18, 20, 25, 27, 30.  
 Schiessl 1180.  
 — s. David 1162.  
 Schiff 321, 733, 752.  
 Schifone 630.  
 Schilf, E. u. R. Wohinz 1232, 1268.  
 Schilling 107, 182, 194, 321 341, 395, 396, 627, 628, 629, 630, 633, 637, 641, 647, 648, 651, 667, 668, 670, 672, 675, 676, 680, 684, 685, 688, 690, 691, 692, 693, 695, 702, 703, 704, 705, 707, 708, 711, 712, 715, 716, 722, 723, 1106, 1107, 1113.  
 — u. Bansi 628, 662.  
 — s. Reschad 633.  
 — u. Torgau 629.  
 — V. 1089.  
 — W. 1089, 1159.  
 Schillinger, J. E. s. R. G. Green 1163.  
 Schilsky, B. 1089, 1113, 1114.  
 Schimert s. Oettel 775.  
 Schimmel, S. 1272.  
 — S. s. McCosh 1221.  
 Schimmelbusch 1092, 1096, 1111, 1112, 1158.  
 — s. Eberth 1085.  
 Schindel 107, 161.  
 — u. Barth 107, 116, 156, 162, 183, 190.  
 Schiötz, C. 1004.  
 Schirokauer, H. 510, 523, 524.  
 Schittenhelm 632, 656, 691, 697.  
 — u. Erhard 627, 628, 630, 647, 654, 656, 657, 686.  
 — A. 201, 242, 290, 293, 418, 450, 510, 594.  
 Schlack, H. u. W. Scharfnagel 1232, 1285.  
 Schläpfer 445.  
 — s. Brunner 408.  
 Schlaeppli, F. 1232, 1292.  
 Schlayer 779, 790, 791, 795.  
 — u. Takayasu 779.  
 Schlecht 627.  
 — s. Ziegler 627, 631.  
 Schlegel, Martin 321, 362.  
 Schleip 627, 640.  
 Schlenner 684.  
 Schlesinger 20, 28.  
 — B. s. E. I. Loyd 319.  
 — Eugen 1004, 1008, 1013, 1014, 1019, 1021.  
 Schliephake 1053.  
 Schlomka 1037.  
 — s. Bürger 997.  
 Schlopsnier s. Parrisius 629.  
 Schloss 923.  
 Schloss s. Marawitz 773.  
 — E. 1232, 1245.  
 — O. M. 1256.  
 — O. M. s. F. A. Anderson 1218.  
 v. Schlosserer 1167, 1198.  
 Schlotthauer, C. F., C. Olson u. L. Thompson 1167.  
 Schlüter 878.  
 — s. Schenck 779.  
 Schlungbaum 116, 154.  
 — s. Storz 107.  
 Schlutz, F. W., C. C. Kennedy u. L. Palmer 1232, 1269.  
 Schmeing, K. 1004, 1017.  
 Schmid, A. 510.  
 — E. 425, 431.  
 — F. 779.  
 Schmidt 35, 39, 418, 436, 438, 444, 467, 482, 733, 737, 832, 1167.  
 — u. Backi 418.  
 — Claugus u. Starks 418.  
 — u. Gaubatz 49.  
 — s. Hamburger 412.  
 — u. Nyfeldt 632.  
 — Mertens 947.  
 — Ad. 5, 30, 39.  
 — F. A. 1004.  
 — H. 5, 321, 397, 462.  
 — Hans 1004.  
 — M. B. 511, 540, 549.  
 — Otto 1004.  
 — Rud. 779.  
 — W. 497.  
 — W. J. 779.  
 — Thomé 779, 814, 851, 912, 935.  
 — Voigt, Jörgen 995, 1004, 1008, 1050, 1068, 1069, 1071, 1072.  
 — — Jörgen s. C. Bennholdt-Thomsen 997.  
 Schmiedeberg, O. 510, 523, 524, 530.  
 Schmincke 306.  
 Schmith, Kai 418, 482, 483, 486.  
 — Kai s. Poulsen 417.  
 Schmitt, Karl 321.  
 — W. 321, 373.  
 Schmitz u. Henry Lenzen 779.  
 — E. 953.  
 Schmoe, F. 5, 24.  
 Schmorl, G. 5, 30, 34.

- Schneegans, E. s. B. Tasso-  
vats 322.  
Schneider s. Averbäck 756.  
— u. Kickelhayn 1089, 1139,  
1142.  
— E. 445.  
— K. s. W. Bentz 758.  
— K. s. H. Marx 773.  
— M. u. W. Schoedel 49.  
Schneiderbaur 107, 116, 156,  
184, 186, 190, 191, 192,  
— A. 779.  
Schnell s. Westergren 108.  
Schnetz 431, 454, 481, 487.  
— s. Miescher 415.  
Schnieper 418, 444.  
Schober u. Opitz 633, 704,  
707, 711.  
Schöbel, A. 1232, 1297.  
Schoedel s. Grosse-Brockhoff  
765.  
— W. s. M. Schneider 49.  
Schön, R. 49, 779.  
Schönbauer 365.  
— s. L. Moll 319.  
— L. 1089, 1103.  
Schönfeld 629, 671.  
— H. 1232, 1297.  
— W. 1004, 1038.  
Schönheimer u. Rittenberg  
779, 878.  
Schoenheyder 1129.  
Schönholzer, G. 779.  
Schönlein 189.  
Scholtz 1167.  
Schoop 1167, 1180.  
Schopenhauer 1033.  
Schottmüller 322, 330, 363,  
376, 450, 453.  
— H. 6, 8, 18, 20, 34, 37.  
Schrade 894.  
Schramm, Gerh. 897.  
— Gerh. u. Alexander Wolff  
779, 896.  
— W. 1232, 1297.  
Schreuder 107, 154, 155, 156.  
Schreus 418, 438, 461, 462,  
486, 489, 497.  
Schreus, Gahlen u. Nürn-  
berger 418.  
Schreyögg, Gg. 779.  
Schridde 627, 628, 629, 639,  
662, 673.  
Schröder 290, 294, 295, 296,  
1004, 1053.  
— s. Dietrich 1084.  
— G. 6, 8, 24, 30, 34, 35.  
Schröder, H. 438.  
Schteingart, E. 1232, 1240.  
Schubert 418, 435, 888.  
Schuchard 418, 470.  
Schüller, H. 1057.  
— H. s. W. Kornfeld 1001.  
Schumm, O. 953.  
Schürch 401, 418, 452, 1089,  
1140.  
— Willenegger u. Knoll 322,  
344, 380, 381, 395, 396, 400.  
Schürmann, P. 6, 24, 26, 42.  
Schürmeyer 273.  
— s. E. Wiechmann 201.  
Schütz 39, 893.  
Schütze 418, 461.  
Schuhow 1167.  
Schulhof 629.  
Schüller 1167, 1179.  
— u. Erdmann 1167, 1178,  
1186.  
Schulte 392.  
Schulten 322, 339, 341, 343,  
632, 700, 701, 1179, 1180,  
1213, 1214.  
— u. Broglie 1167.  
— u. Scheppach 1167, 1179.  
— H. 6, 30, 31, 201, 242,  
271, 511, 552, 570, 573,  
580, 582, 587, 594, 1004,  
1036.  
— H. u. B. Malamos 201, 208.  
Schults 632.  
Schultz 627, 651, 697, 704,  
710, 713, 714, 716, 717.  
— u. Mirisch 632, 700.  
— u. Rose 107.  
— Werbter u. Puhl 633.  
— W. 1089, 1131.  
Schultze 629, 635, 680, 683.  
Schulz 418, 430, 450, 453,  
1250.  
— W. 322, 373.  
Schumacher 1268.  
— J. s. F. Roth 321.  
Schumm, O. 953.  
Schur 209, 215.  
Schurig 733, 737.  
Schwab, E. H. s. George  
Herrmann 766.  
Schwalbe 1007, 1136.  
Schwantke 1123.  
Schwartz s. Flippin 410.  
— s. Reinhold 417.  
— A. u. Bertoliotti 780.  
Schwartz, K. u. D. Goe-  
deckemeyer 1232, 1267.  
Schwarz 627, 632, 633, 642,  
698, 699, 700, 709, 710,  
717, 1004, 1025, 1027.  
— s. Lehndorff 631.  
— s. Vogel 632.  
— G. 1232, 1294.  
Schwendener s. A. Fonio  
1085.  
Schwenk, Thomas 634.  
Schwenkenbecher 632.  
— W. 201, 233.  
Schwiegl 780, 875, 938.  
— s. Lang 770.  
Sciounoff s. Junet 413.  
Scott 431, 441.  
— L. D. 1231, 1256.  
Scoz, G. 780.  
Scriba, E. 6, 39.  
Secksel 780.  
Sedat 632, 633, 708.  
Sée 350.  
Seefeld 1005, 1025, 1029.  
Seemann 627, 628, 629, 650,  
658, 661, 667, 720.  
v. Seemen, H. 1089, 1109.  
Seery s. Bieter 407.  
Sega 630.  
— u. Brustolon 633, 705,  
708, 716.  
Seggel 322, 397.  
Segre, G. V. 1231, 1295.  
Seid 418.  
Seige 380, 381, 387.  
— G. s. H. Kohl 318.  
Seiler u. Rehn 107.  
Seinet, J. 201, 236, 241.  
Seitz 290, 292.  
— A. u. E. Key 1231, 1239.  
— L. 1005, 1010, 1011, 1046,  
1059.  
— L. s. J. Halban 999.  
Selbach 891.  
Selleg, I. u. C. G. King 1231.  
Sellek 401.  
— y A. Azzi 322.  
Sellison s. Philip 1166.  
Semadeni 418.  
Senator, H. s. C. Lehmann  
508.  
Senin 1019.  
Senn 889.  
Sennert 514.  
Serčenko, P. s. A. Velich  
1233, 1301.  
Serebrowskaja, M. 1005, 1019.  
Seriés s. Carrieu 630.  
Serriès 688.

Seurig, G. 1089, 1149.  
 Seyderhelm, R. 511, 552.  
 Seymour s. Sadusk 417.  
 Sezary u. a. 418, 463.  
 Shaffer s. Bieter 407.  
 Shafton, A. 1049.  
 — A. s. F. Jung 1000.  
 Shank, Maxwell u. Bozalis 418, 443.  
 Shannon, W. Ray 1231, 1254.  
 Shanon, James A. 780.  
 Shelbourne 780.  
 Sheldon 619, 1299.  
 — s. H. Dingl 1221.  
 Shelmire, B. 1167.  
 Shelton 1167.  
 Sherman 330, 1269.  
 Shibuya, K. 1089, 1114.  
 Shi-Hao 900.  
 Shingo 1282.  
 Shin-ichi-Nosu s. M. Kasahara 1225, 1301.  
 Shinroku 1277.  
 Shiomi 628, 630, 658.  
 Shionoya, T. 1089, 1136.  
 Shiraishi, S. 1231.  
 Shiroku 1283.  
 Shiu Sato u. Shiroku Isono 1231.  
 Shizuo 1283.  
 Shoda, Ky 1231, 1283.  
 Shoup s. Arnett 407.  
 Shrader, Earl 1268.  
 — Earl s. R. M. Tyson 1233.  
 Shu, H. J. s. Liu 771.  
 Shukers, Carrol F., Icie G. Macy, B. Nims, E. Dondson u. H. Hunscher 1231.  
 Shumacker, H. B. u. M. M. Wintrobe 201, 209, 242, 268, 272, 283, 284, 285.  
 — H. S. s. M. M. Wintrobe 201.  
 Sia u. Wu 107, 175, 192.  
 Sicard s. Kourilsky 413.  
 Siclounoff 430, 467.  
 Sidbury, J. Buren 322, 333, 347.  
 Siebeck, R. 50, 287, 505.  
 — R. s. P. Morawitz 49.  
 Sieburg 1038.  
 Siede 418.  
 — s. Mancke 414.  
 Sieder 184, 185.  
 — s. Weltmann 108.  
 Siegel, Josef 322, 329, 403.

Siegl 335.  
 — Jos. s. Bratusch 313.  
 Siegler 468.  
 Siegmund 630, 693, 1090, 1153.  
 — H. 780.  
 Sieke 1167.  
 Siemans 629.  
 Sigaard u. Andersen 632.  
 Sigal, C. s. F. Mercier 773.  
 Sigaud, E. 1005.  
 Sigel 350.  
 Sigg 418, 461.  
 Sigmund, Ad. s. J. Rejsek 778.  
 Signorelli 31, 107.  
 Sigon 632, 699, 721.  
 Silber, W. 1231, 1251.  
 Silberberg 627, 628, 629, 630, 648, 655, 656, 661, 686.  
 Silbermann 733.  
 Silberschmidt, P. 6, 8, 10, 13, 15, 19, 30.  
 Simchowitz, H. 1231.  
 Simensen 418.  
 Simmel, H. 780, 803.  
 Simon 954.  
 — s. Loveman 414.  
 — G. u. Fr. Redeker 6.  
 — H. A. 312, 322, 330, 349.  
 Simpson 629, 648, 1005, 1035, 1167.  
 — s. Evans 998.  
 — M. E. 627, 678.  
 — W. M. 1167.  
 Sinclair 418, 454.  
 Sineck 322.  
 Sinek 511, 520, 573.  
 Singer 418, 430, 432.  
 — K. 511.  
 Sinkko, Erkki L. 1231, 1276.  
 Sinnreich s. Eirich 101.  
 Sirany 418, 481.  
 Sisson, Warren R. u. W. Dennis 1231, 1300.  
 — s. R. Warren 1234.  
 Sjollema, B. 1231, 1300.  
 Skouge 107, 116, 145, 156, 157, 167, 184.  
 — E. 511, 561, 565, 574, 584, 600, 606, 612.  
 Slavik 1180.  
 Slome s. O'Shaughnessy 732.  
 van Slyke 1300.  
 Slyke, Donald D. van, C. F. Rhoads, Alma Hiller u. Alf S. A. Iving 780.

Smahel 431.  
 Smedley 1021, 1022.  
 Smetana, Hans 780.  
 Smiles, C. J. 1167.  
 Smirk, F. H. 780.  
 — F. H. s. Hans Heller 766.  
 — F. H. s. W. H. Newton 774.  
 Smith 633, 706, 707, 710, 877, 1178, 1205.  
 — s. Allan 1160.  
 — s. Whipple 782.  
 — D. N. 1271.  
 — D. N. s. C. W. Burhans 1220, 1304.  
 — D. N. s. H. J. Gerstenberger 1223.  
 Smyth, Francis Scott u. K. Bain 1231.  
 Snapper 1118.  
 — s. Bendien 1083.  
 Snell s. Butt 100.  
 Socin, C. A. 511, 530, 531.  
 Sodano, A. 1231.  
 Soeken, G. 1005, 1053, 1073.  
 Sörensens 1280, 1286.  
 Sohler 154, 156, 157, 192.  
 — s. Hugonot 102.  
 Soji 1282, 1286, 1287.  
 Sokolic s. Botteri 408, 463.  
 Sokolowski 709.  
 — s. Kowalczykowa 632, 633.  
 Solano 1291.  
 Solaris 642, 704, 705, 708, 709, 718, 721, 730.  
 — s. Reversi 627, 633.  
 Solé, A. 1231, 1244, 1288.  
 Solomon 156, 418, 459.  
 — s. Chasnot 100.  
 — s. Plummer 416.  
 Sommer 107.  
 — s. Mancke 104.  
 Sommerfeld, P. 1235.  
 Sonnenschein 1167.  
 de Souza Aranha 630.  
 Soresi, A. L. 322, 344.  
 Soubié s. Marchal 633.  
 Soubiéu s. Marchal 630.  
 Soula, Tapie u. Tau 630, 686.  
 Souper 290, 291.  
 de Souza 688.  
 Soxhlet-Henkel 1244.  
 Spackmann 107, 192.  
 Spadow 627, 629, 673, 676.  
 Spangaro 1005, 1062.  
 Sparchez, Tiberin s. E. Zunz 783.

- Spence 467.  
 Spenge 467.  
 — s. Glyn 411.  
 Spengler 702.  
 — s. Jagič 626, 632.  
 — L. 6, 34, 35, 39.  
 Speransky, G. 322, 363, 372.  
 Sperry s. G. H. Whipple 512.  
 Spiller 341.  
 v. Spindler, O. 1231, 1245.  
 Spink u. Cargo 451.  
 Spitzer 486.  
 Spitzu 1039.  
 Spohn, A. 1090, 1110.  
 Spolverini 1239.  
 Spranger, E. 1005, 1008,  
 1031, 1032.  
 Spring s. Finland 410.  
 Sproul, E. E. 1090, 1128,  
 1129.  
 Sprunt 1178.  
 — s. Amoss 1160.  
 Spühler 780.  
 — u. Zollinger 780, 907.  
 Stadelmann 6, 30, 31, 733,  
 736, 740.  
 Stadler 293.  
 Staehelin 418, 450, 466, 504.  
 — R. 6, 28, 35, 41.  
 Stahel, W. 201, 242.  
 Stahl 6, 30, 322, 328, 330,  
 331, 343, 362, 363, 370,  
 396.  
 — s. Barack 313.  
 — R. 1090, 1109, 1130, 1131.  
 Stahnke, E. 50.  
 Stamer 1036.  
 — E. s. Joach. Brock 997.  
 Stangl 418, 464.  
 Stanley-Brown 1124.  
 — — s. Bancroft 1083.  
 Stanojevie, Bran. u. Olga  
 Andrié 780.  
 v. Starek 733, 740.  
 Starkenstein, E. 511, 517,  
 518, 519, 523, 544, 545,  
 556, 557, 564, 567, 780.  
 — E. u. Harvalik 511.  
 — E. u. Weden 511, 523, 537,  
 556, 557.  
 Starks s. Schmidt 418.  
 Sturling 891.  
 Sturlinger u. Winands 107,  
 117, 177.  
 — W. 1090, 1103, 1115.  
 — W. u. Smetnik 1090,  
 1117, 1118.
- Starlinger, W. u. Winands  
 1090, 1117.  
 Starup 1090, 1140.  
 — Ulrik 803.  
 — Ulrik s. Jens Bing 758.  
 Stary 117.  
 Stasney 699, 721.  
 — s. Downey 631.  
 — J. u. G. M. Higgins 201,  
 283, 284, 285.  
 — s. G. M. Higgins 200.  
 Staub 107, 470.  
 — u. Jezler 107, 154, 155, 183.  
 — H. s. F. Rothschild 778.  
 Steele u. Gottlieb 419, 432.  
 Steer s. Cohn 408.  
 Stefanelli, Corrado 780.  
 Steffen, F. 1232, 1299.  
 Stefko 1005.  
 Steggerda s. Amberson 731.  
 Stegler s. Harnsen 412.  
 Steiger 949.  
 Steijo s. Cohn 408.  
 Stein, R. O. 1005, 1043.  
 Steinach 1005, 1059.  
 Steinebach 8.  
 — s. Nobel 4.  
 Steinert, J. 1252.  
 — J. u. G. Papp 1232.  
 — R. 6, 8.  
 Steinmann 780, 826.  
 Steinmeyer, O. 6, 8.  
 Stepp u. Wendt 632, 699.  
 Sterberg 633.  
 Stern 419, 454.  
 — William 1005, 1008.  
 Sternberg 290, 292, 300, 307,  
 627, 629, 633, 639, 669,  
 702, 703.  
 Stettner 1005.  
 Steuber, M. s. W. Klein 49.  
 Stuedemann 630.  
 Steuer 1172.  
 Stevens 237, 621,  
 Steward, Harold J. 780.  
 Stewart, G. M. s. W. H. Eddy  
 1221.  
 — jr., H. S. u. J. P. Pratt  
 1232.  
 Stiasnie, J. 6.  
 Stickel 453.  
 Stieda 1050.  
 Stieger, G. 511, 548.  
 Stiepel 780.  
 Stieve, H. 1005.  
 Stimpson 446.  
 Stimson 419.
- Stinzing, R. u. R. Cobet 6.  
 — R. 37.  
 Stockmann 528.  
 Stockton, B. 781.  
 Stockvis 955.  
 Stodtmeister s. Krümel 633.  
 — R. 287, 290, 322, 336, 341,  
 343, 615.  
 — R. u. P. Büchmann 290,  
 322, 506, 511, 558, 606,  
 614.  
 — R. u. Weber 304.  
 Stöber 388.  
 Stöcker 449.  
 Stöhr u. Kazda 1090.  
 Stoerr, E. 1232.  
 Stösser 430.  
 Stolte 781, 873, 876, 902, 905.  
 — u. Knauer 781, 899, 900,  
 902.  
 — K. u. C. Wiener 1232,  
 1239.  
 Stoltz, H. 1090, 1106.  
 Stone 419, 459.  
 — C. T. s. George Herr-  
 mann 766.  
 Stonebrunner u. Finland 419,  
 425.  
 Stoner, N. 1256.  
 — N. s. N. B. Erikson 1222.  
 Storch de Grazia, D. s. H.  
 Marx 773.  
 Storck 419, 439, 467.  
 Storti 630.  
 Storz, H. 1090, 1118, 1127.  
 — u. Schlungbaum 107, 116,  
 154.  
 Straaten, Th. 1090, 1141.  
 Strangmann 430, 633.  
 Stransky 322, 338, 364.  
 — E. 511, 542, 600, 622,  
 1232, 1304.  
 Strasse 630, 694.  
 Strassnie 8.  
 Stratz, C. H. 1005, 1007,  
 1013, 1025, 1939, 1046,  
 1047, 1048, 1050, 1055,  
 1057, 1069, 1071, 1073.  
 Strauss 802.  
 — s. Peterson 416.  
 — Lowell, Taylor u. Finland  
 419.  
 — H. 201, 276.  
 Streicher 456.  
 Stricker 1018.  
 Stroebe 901.  
 Stroescu 183.

- Stroescu s. Gontea 102.  
 Stroikova s. Petroff 732.  
 Strong, R. P. 1175.  
 — R. P. s. W. T. Councilman 1162.  
 Strümpell, A. 6, 31.  
 Strunz, F. 1232, 1297.  
 Stryker 419, 496.  
 Stuart, H. C. 1256.  
 — H. C. s. F. A. Anderson 1218.  
 — B. M. 1216.  
 Stuber, B. 1090.  
 — B. u. Lang 1090, 1117, 1143.  
 Studer 632.  
 Stübel, H. 1090, 1119.  
 Stüwe, G. s. L. Heilmeyer 508.  
 Stuhl, C. 6, 33.  
 Sturgis, C. C. 209, 221, 282.  
 — C. C. s. S. M. Goldhamer 199, 242.  
 Subbacao 419, 467.  
 Süpfle, K. 1005, 1039.  
 Sugden, J. W. 1167, 1202.  
 Sugg, J. Y. 1231, 1291.  
 Sugihara, G. 1231.  
 Sugiyama s. Cunningham 626.  
 Sulger, E. 1090.  
 Sulzbacher, B. s. H. Nanton 774.  
 Sulzer 1141.  
 Sumi 682, 687.  
 — s. Hirschfeld 629, 630.  
 Sund, Björn s. H. Berglund 758.  
 Supplee, G. G. s. A. F. Hess 1224, 1301.  
 Suranyi 895.  
 — s. Butenandt 760.  
 Surine, N. E. 322, 347.  
 Suzuki 781, 790, 791, 792, 1057.  
 — Kunio 13.  
 — Kunio s. N. Oshima 5.  
 — Rissyun s. N. Oshima 5.  
 — Rissyun 13.  
 — T. 1231, 1232, 1281, 1282.  
 Svartz 419, 457.  
 Svastits, Paul 322, 343.  
 Svensson, Ed. 1231.  
 Swains 322, 347.  
 Swann 663, 698.  
 — s. Murray 628.  
 Swirtschewskaja 633, 707, 708, 713, 715, 721.  
 Sydenham 514.  
 Sylla 1167, 1172, 1173, 1179, 1193, 1205, 1206, 1211.  
 — A. 6, 8, 15, 17, 18, 21, 22, 25, 29, 30, 33, 35, 38, 40, 41.  
 Syller, R. 1090, 1131.  
 Symington 1005, 1065.  
 Szarvas 909.  
 — s. Böszörményi 758.  
 Szekely 1131.  
 — s. Baar 1083.  
 Szenes s. Koranyi 769.  
 v. Szent-Györgi s. E. Roth 778.  
 Szili, A. 1232, 1242, 1243.  
 Szillard 630, 678.  
 Szüts 419, 463.  
 Tadao 686.  
 — Saito 628, 631.  
 Tait 1109.  
 — s. Burke 1084.  
 Taite 1260.  
 Takahasi, T. 1232, 1251, 1286.  
 Takai, S. 1232.  
 Takamatsu, A. 1232.  
 Takata 107, 110, 111, 115, 116, 153, 154, 156, 157, 183, 191, 195.  
 Takaura, G. 1090, 1125.  
 Takayasu 781, 791.  
 — s. Schlayer 779.  
 Takehiro, Shigeo 781.  
 Takeshita 107.  
 Talenti, M. 1232, 1249.  
 — M. u. M. Esposito 1232, 1257.  
 Talley 207.  
 Tannenbergl 1149, 1152, 1153.  
 — s. Fischer-Wasels 1085.  
 — J. 1090.  
 Tannenholz 107.  
 Tandler, J. u. S. Gross 1005, 1039.  
 Tapfer u. Haselhoffer 1005, 1052, 1055.  
 Tapie 686.  
 — s. Soula 630.  
 Taran u. Lipstein 107, 156.  
 Tartakowsky 511, 539, 540, 547.  
 Tassovats, B. 322, 350, 352, 357, 400.  
 Tassovatz, B. s. G. Phélizot 320.  
 — B. s. P. Rohmer 321.  
 Tassowats, B. u. E. Schneegans 322.  
 Tau 686.  
 — s. Soula 630.  
 Tausch, M. 953.  
 Taussig, L. R. s. H. E. Miller 1165.  
 Tavel 62.  
 Tavs, L. 1232, 1259.  
 Tayeau, F. 887.  
 — F. s. M. A. Macheboeuf 772.  
 Taylor s. Peterson 416.  
 — s. Strauss 419.  
 — E. J. s. S. T. Widdows 1234, 1302.  
 Tazawa, Y., Kondo S. s. K. Aoki 1161.  
 Tchajkovjky, V. K., S. A. Guil u. A. K. Konsnetzova 1232, 1287.  
 Teague 1257.  
 — s. Beach 1219.  
 Tecoz 419.  
 Teel, H. M. 1276.  
 — H. M. s. Ph. H. Ingalls 1224.  
 Tegenina s. Maranon 772.  
 Teitinger 431.  
 Telegdi 419, 466.  
 Tendelov, N. Ph. 6, 15, 27.  
 Tendler s. Amberson 731.  
 Tenner 1167, 1197, 1199, 1205, 1206.  
 Tenning 237.  
 Terbrüggen 781, 827, 866.  
 — u. Wächter 781, 796.  
 Terentjewa, N. D. 1241.  
 — N. D. s. N. J. Kuschtalow 1226.  
 Terroni 178.  
 Terry u. Reichle 1167.  
 Tetscherin, E. s. L. Asher 48.  
 Teufl 107, 108, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 193.  
 Thaddea 650, 695, 704, 709, 712, 713, 724, 823, 871, 881, 901, 905.  
 — s. Bakalos 626.  
 — u. Bakalos 631, 633.  
 — s. Oettel 775.  
 Thaler 290, 292, 302.  
 Thamer 290, 296.  
 Thauer s. Wetzler 782.  
 Theile, F. W. 1005, 1021.  
 Thelen s. K. Apitz 1082.  
 Theorell 177, 733, 745.

- Thevenet 26.  
 Thiel, Karl s. Karl H. Erb 762.  
 Thiele, W. 511.  
 — W. u. G. Pust 511, 574, 582.  
 Thiessen, M. 1090, 1105.  
 Thimme 454.  
 Thivolle, L. 532, 554.  
 — L. s. G. Fontès 507.  
 Thjötta 419, 468.  
 Thoenes 322, 1090, 1128.  
 — F. u. R. Aschaffenburg 512, 556, 606.  
 Thönis 15.  
 Thötta 1167, 1180.  
 Thoma, Hans 1032.  
 Thomas 419, 468, 1005, 1007, 1017, 1037, 1050, 1068, 1071.  
 — France u. Reichsman 419, 490.  
 — s. Marquzey 415.  
 — E. 1005.  
 — P. u. Gradinescu 781.  
 Thompson 452, 466.  
 — u. Grenfield 419.  
 — s. Martin 415.  
 — L. s. Schotthauer 1167.  
 — W. B. 1233, 1269.  
 — W. H., Mildred Ziegler u. Irvine McQuarré 781.  
 Thomsen 419, 1132.  
 Thomson 466.  
 — Magnus 322.  
 Thorak, Josef 1020.  
 Thudichum 954.  
 Thue 6.  
 Tidy u. Morley 632, 696, 697.  
 Tieffenau 467.  
 — s. Guillain 411.  
 Tietze 154.  
 Tiffenau, M., Jeanne Lévy u. D. Braun 781.  
 Tilger, F. 273.  
 — F. s. H. Luckner 200.  
 Tillmanns 1274, 1277.  
 Timofeew 781, 891.  
 Timofejewsky 659.  
 — s. Awrorow 627.  
 — u. Benevolinskaja 628.  
 Tischendorf 108.  
 — W. 201, 209, 210, 215, 216, 233, 234, 276.  
 — W. s. H. R. Döhnert 199.  
 Titia, Kurtaran s. Bican 1161.  
 Tixier 493.  
 Tixier, L. s. L. Babonniez 199, 207.  
 — u. Milian 419.  
 Tjötta 1180.  
 Todorovic, K. 1233, 1294.  
 Tönnis 339.  
 Török 1005, 1037.  
 Toku Iwao 650.  
 Tolstoi, Ed. 1233, 1265.  
 Tomaselli 631, 688.  
 Tomauek 1180.  
 Tomisawa s. Nishida 105.  
 Tomita, Y. 6.  
 Tomoi 1277.  
 Tonack 419, 449.  
 de Toni, G. u. G. Graf 1233, 1302.  
 Tonndorf 419, 452.  
 Tonnet 175.  
 — s. Loeper 104.  
 Toomey 452.  
 — u. Kimball 419.  
 Topping 419, 468.  
 Torben, K. With 1270.  
 — K. With s. C. Friedrichsen 1223.  
 Torgau s. Schilling 629.  
 Torii, Takeo 322, 325.  
 Tornshill s. Putschar 1166.  
 Toshio, T. moi s. Sh. San-nonmya 1230.  
 Tossati 630.  
 Toumanoff 630, 682.  
 Toumanof s. Metalnikoff 629.  
 Tourquet 1053.  
 Toussaint, H. 323, 341, 343, 380, 394.  
 Trabuc u. Ciaudo 632.  
 Trachsler 419, 466.  
 Traina 290, 304.  
 Trautmann 632, 696.  
 Trautwein 877.  
 — H. 1090, 1117.  
 Tredway s. Sadusk 417.  
 Trendtel, A. 1233, 1255.  
 Trevisini 681.  
 Triose, M. W. 1294.  
 — M. W. s. A. J. Blisnjanska 1219.  
 Triousse 1294.  
 Troisier u. Bariety 108, 193.  
 Tropp 737, 739.  
 — s. Borchardt 731.  
 Try, A. C. 282.  
 — A. C. s. C. Richter 200.  
 Tryb 1180.  
 Tschaschin 627, 637.  
 Tschebok, Saroff 781.  
 Tschilow 108, 193.  
 Tschistowitsch u. Bykowa 633, 715.  
 Tschopp 290, 295, 298, 309.  
 Tschuschukalo, G. J. 1005, 1057.  
 Tuchmann, Lester 781.  
 Tuckwiller s. Putschar 1166.  
 Türk 222, 627, 630, 632, 640, 645, 684, 696.  
 — H. 512.  
 Tugendreich, E. 1233.  
 Tunilr, Otto 1005, 1008, 1031, 1032.  
 Turell, Robert 323, 330.  
 Turner 1005, 1052.  
 — R. G. 1233, 1300.  
 Turquety 1261.  
 — s. A. B. Marfan 1227.  
 Turtschina, E. M. 385.  
 — E. M. s. I. L. Rajgorodskij 321.  
 Tuschinsky 631, 688.  
 Tyndal 192.  
 — s. Makrita 104.  
 Tyson, R. M., Earl Shrader u. H. H. Perlmann 1233, 1268.  
 Ucheddu, R. s. R. Moracchini 773.  
 Ucko 108, 155, 157, 159, 161, 162.  
 Uehlinger 627, 631, 633, 642, 695, 714, 723.  
 Uflacker, H. 1233, 1297.  
 Uga, K. 1233.  
 Ugriumow 633, 715.  
 Uher 633, 706, 709.  
 Uhle 437, 438.  
 Uhlenhuth, P. u. P. Mulzer 1233, 1294.  
 Uhlig 912.  
 Uhse, W. 323, 385, 388.  
 — s. Bessau 313.  
 Ullrich 436.  
 Ulrich 419, 469.  
 — u. Blyer 632.  
 Ulrici, H. 6, 8, 24, 35.  
 Umber 419, 427, 451.  
 Umemura, H. 1233.  
 Umlauf, W. 1090, 1128.  
 Umrath 454.  
 Undritz 108, 176, 429, 627, 630, 632, 685, 722.  
 — s. Wuhrmann 420.

- Unger, Lester 323, 396.  
 Ungerecht, K. s. F. Eichholtz 507.  
 Unrath, H. s. F. Eichholtz 507.  
 Unterberger 419, 452.  
 Unverricht 7.  
 Uotila, U. 1090, 1132.  
 Urbach, H. 1233.  
 Urban 1138.  
 — s. Hutter 1086.  
 — Norbert 323, 401, 402.  
 Urschitz, F. 1240.  
 — F. s. A. v. Reuss 1230.  
 Usener, W. 1233, 1286.  
 Uskow 627, 636.  
 Usson 1168.  
 Ustvedt 632.  
 Utheim-Tovernd, Kirsten 1233.  
 Uycyonahara 628, 655, 657, 662.
- Vaccaro, Guardo 464.  
 Vahlquist 512, 600, 606.  
 Vail 1168, 1170.  
 Vaillard 7.  
 Vaizey 1132.  
 — s. Rowlands 1089.  
 Valdes 460.  
 — u. Gallaro 419.  
 Valenti, A. 1233.  
 Valledor 385.  
 — T. u. G. Mendoza 323.  
 Vallery-Radot, Pasteur, G. Maurice u. P. Pauthier-Villars 781.  
 Vallet 514.  
 Vance, B. M. 1090, 1101.  
 Vannotti 512, 619.  
 Vannucci, Ferdinando u. Walter Melocchi 781.  
 Vanotti, A. 201, 237.  
 — s. A. Fonio 1085.  
 Vanysek 1180.  
 Varaldo 290.  
 Varangot, J. 1271.  
 — J. s. L. Portes 1229.  
 Variot 1014.  
 Vassal 1005, 1050.  
 Vaucel 192.  
 — s. Ledentu 104.  
 Veber 290, 298.  
 Veer, van de 419, 432.  
 Veil, W. H. 953.  
 Veich, A. u. P. Serčenko 1233, 1301.
- Venkata, Kromadhati s. Giri 1223.  
 Venuti, A. 1233, 1256.  
 Vera, Alberto 323, 400.  
 Verbrycke 1167.  
 Verchovich, F. P. 323, 400.  
 Verecesi, L. D. 1233, 1285.  
 Verhoeff 1168, 1195.  
 Vermehren s. Lundstein 414.  
 Verney, E. B. s. A. Kliesiecki 769.  
 Veronese, L. D. 1233, 1279.  
 Verrati 628.  
 Versell, A. 1233, 1289.  
 Vert 455.  
 Verzár, F. 50, 781, 786, 894, 939.  
 Vescia, A. 1273.  
 — A. s. R. del Regno 1230.  
 Vesselovsky, Olga s. E. Zunz 783.  
 Vial, J. 1265.  
 — J. s. C. Vincent 1233.  
 Vidal 290, 292.  
 — J. s. Maranon 772.  
 Vierodt, K. 953, 956, 957, 1006.  
 Viéroz, Julien 380.  
 Vietemburger 1006, 1052.  
 Viethen 323, 357.  
 Vigada u. Montanari 108, 154.  
 Vigliezio 177.  
 — s. Nya 105.  
 Vignes 290, 291.  
 — H. s. J. Leveuf 1226.  
 de Villafane, Lastra 419, 461.  
 Villaret 512, 618.  
 — Maurice 781.  
 Villata 290, 292, 306.  
 Vincent, C. u. J. Vial 1233, 1265.  
 Vincke, E. 1090, 1142.  
 — E. u. Never 1090, 1142.  
 Vinzent, B. 323, 403.  
 Violle 889.  
 Virchow 290, 291, 635, 1092, 1110.  
 Vischer, A. L. 419, 481.  
 Vock 1123, 1124, 1125, 1139.  
 — s. K. N. v. Kaula 1086.  
 Voegt, H. 1091, 1101, 1102.  
 Vogel 323, 336, 632, 699.  
 — u. Schwarz 632.  
 Vogelius 419, 432.  
 Vogt 323, 374, 733, 749, 750.  
 — s. Balzer 756.  
 — E. 1233, 1239.
- Vcgt, H. 6, 43.  
 Voigtländer 108, 192.  
 Voit 308.  
 — Fr. 512, 541.  
 — K. u. G. Landes 290.  
 Volavsek 436.  
 Volhard 394, 733, 752, 781, 794, 795, 797, 799, 800, 801, 805, 806, 812, 813, 816, 817, 836, 838, 840, 849, 852, 862, 863, 867, 882, 891.  
 — F. u. Fahr 781, 784.  
 Volini 431.  
 — Italo F. u. Roberto Levitt 782.  
 Volkert, M. 1091, 1126, 1127.  
 Vollmann 108.  
 Vollmer, Hubert 782.  
 — H. 1233, 1251.  
 — Hubert u. Albert Giebel 782.  
 Volterra 627, 628, 632, 633, 638, 642, 656, 660.  
 Vonk, J. M. M. s. H. P. J. Koenen 318.  
 Vonkennel 423, 439, 486, 487.  
 — u. Kemmig 420.  
 — u. Korth 420.  
 Voronkova, M. 1168.  
 Vorpahl u. Gross 765.  
 Vortisch 631.  
 Vosio-Totnita 13.  
 Voskuhl s. Dyckerhoff 1084.  
 Voss u. Löwe 1006.  
 — Ernst A. 323, 330, 331, 387, 388, 402, 403.  
 Vransy, Drska 1180.  
 de Vries 108, 116, 133, 154, 155, 156, 164, 165, 188.  
 Vuk, M. u. v. Sandor 1233, 1301.
- de Waard 1302.  
 Wachholder, K. 50.  
 Wachholz, L. 1091, 1114.  
 Wacker, L. u. K. F. Beck 1233, 1262.  
 Wade, E. M. s. R. G. Green 1164.  
 Wächter 796.  
 — u. Terbrüggen 781.  
 Wagle, and o. 420, 461.  
 Wagner 420, 440, 453, 489, 1017.  
 — A. 1006.  
 — G. 1091, 1139.

- Wagner, H. 556.  
 — H. s. Guthmann 507.  
 — R. 1011, 1044, 1046, 1047, 1049, 1055, 1069, 1070, 1071, 1073.  
 — R. s. R. Priesel 1003.  
 — Jauregg, Th. u. H. Well-schitt 953, 981.  
 Wagoner 460.  
 — s. Cooper 209.  
 Wahl, R. 884.  
 — R. s. M. A. Macheboeuf 772.  
 Wahlmann 1244.  
 Waitz 632.  
 — C. 6, 32, 39.  
 Wajzer 632, 700.  
 Wakao, R. s. M. Hara 1224, 1290.  
 Walbaum 612.  
 Wald 684.  
 Waldapfel 370.  
 — R. s. C. Wiethe 323.  
 Walder, A. 6, 43.  
 Waledinsky 631, 690.  
 Walker 420, 464.  
 — s. Marshall 415.  
 Wallbach 630, 684.  
 — G. 512, 539.  
 Wallgren 290, 292, 302.  
 — A. 7, 15, 17, 21, 25, 26.  
 Wallmann, H. 1233, 1244.  
 Walter 8.  
 Walters 209, 210, 221, 222, 268.  
 — A. s. D. H. Rosenberg 201, 209.  
 Walthard, Karl M. s. Pierre M. Besse 758.  
 Walton, Rob. P. 782.  
 Wanckmüller 880, 881.  
 Wang, Chi Che u. Agnes A. Wood 1234, 1256.  
 v. Wangenheim, D. 7, 21.  
 Warburg 30, 683.  
 — O. 515, 555.  
 — O. u. W. Christian 953, 981.  
 — O. u. H. A. Krebs 512, 600.  
 — O. u. W. Kristian 512.  
 Ward 291.  
 Wardlaw, H. S., Halcro u. E. E. P. Dart 1234, 1247.  
 Warfield, L. M. 803.  
 — L. M. s. F. D. Murphy 774.  
 Warkany 1237, 1244.  
 Warner 1200.  
 — s. Gundry 1164.  
 Warren, R., Sisson u. M. Denis 1234.  
 Warweg, Edna s. W. M. Dick 761.  
 Wasserfallen 420, 469.  
 Wassermeyer, H. 1234, 1302.  
 Wassmuth, A. 7, 39.  
 Watakibi 629, 681.  
 Watanabe 655.  
 — s. Hamazaki 628.  
 — M. Kobayashi u. Y. Kato 1234, 1249.  
 Watkins s. Montgomery 633.  
 Watson 633.  
 Watz 380, 392.  
 — Maria s. Wetzel 323.  
 Watzade 782.  
 van Waveren 108, 179.  
 Wayburn u. Cherry 108, 154, 163, 183, 190, 191.  
 Webb 663, 698.  
 Webb s. Murray 628, 631.  
 Weber 304, 323, 366.  
 — H. 7, 33, 35, 39.  
 — M. 287.  
 Weck, W. 323, 400.  
 Wedekind, Frank 1018.  
 Weden 523, 537, 556, 557.  
 — s. E. Starkenstein 511.  
 Weersma 420, 432.  
 Wegelin 782, 878, 903.  
 Wegener, H. 201, 237, 238, 278.  
 Wehrle 1168.  
 Wehrlin 420, 468.  
 Weichsel 630, 631, 673.  
 Weichselbaum 782, 792.  
 Weidenreich 627, 628, 630, 636, 646, 659, 661, 669, 718.  
 — s. Downey 626.  
 Weigert, F. 953.  
 Weil 7, 34, 631, 647.  
 — u. Bloch 1091, 1132.  
 — s. Carnot 631.  
 — s. Permar 1166.  
 — P. E. 1091, 1132.  
 Weinberg 627, 630.  
 Weiner 570, 573, 582.  
 — s. Kaznelson 508.  
 — u. Kaznelson 512, 573.  
 Weingärtner 108.  
 — L. 1234, 1302.  
 Weinstock 1271.  
 — s. A. F. Hess 1224.  
 Weiss s. Egglestone 409.  
 — F. 1234, 1292.  
 — M. 953, 955.  
 — R. 1234.  
 Weissenbach 633, 698, 705, 708, 714.  
 — Bourdillon, Martineau u. David 633.  
 — s. Carnot 631.  
 — s. Gilbert-Dreyfus 631.  
 Weissenberg 1006, 1007, 1008, 1025, 1054, 1056, 1070, 1071.  
 Weitz 632.  
 — G. A. 50.  
 — W. 50.  
 Welker, W. H. 1263.  
 — W. H. u. L. H. Marsh 1234.  
 Weller 452.  
 Wells, Gideon 236, 323, 330, 363.  
 Weltmann 108, 110, 112, 115, 116, 122, 145, 167, 184, 185, 187, 195.  
 — Holler u. Paul 1168, 1215.  
 — u. Medvei 108, 145, 167, 169, 189.  
 — u. Paula 108, 192.  
 — u. Sieder 108, 184, 185.  
 Weltzel 380.  
 Welzmann 1215.  
 Wendt 699.  
 — s. Stepp 632.  
 — H. 201, 242, 276, 281.  
 — V. 532, 537.  
 Wenner 440.  
 — R. 420.  
 Went, Fr. 1258.  
 — Fr. s. B. Rex-Kiss 1230.  
 Wenzel s. Hückel 767.  
 Wermbter s. Schultz 633.  
 Werner 1133, 1134.  
 — s. Gänsslen 1085.  
 — H. 1091, 1119.  
 — M. 512, 594.  
 Wesselkin, Lindenbaum u. Kartaserskij 733, 742.  
 West 209.  
 Westergren 117, 177, 592.  
 — Juhlin-Dannfelt u. Schneid 108.  
 Westermann 435.  
 — s. Beeson 407.  
 Weston, William jr. 323, 357  
 Westphal, Charles u. Carpenter 420, 486.  
 — Otto 782, 886, 895.

- Wetring 1180.  
 Wetzel, Georg 1006, 1026, 1027, 1030, 1042, 1047, 1053, 1055, 1057, 1069, 1071.  
 — Georg u. Peter 1006, 1046, 1071.  
 — Ulrich 323, 380, 401.  
 — Ulrich u. Maria Watz 323, 392.  
 — U. 512.  
 Wevendensky 1006, 1062.  
 Weyl, Th. 1234, 1254.  
 Wezler u. Thauer 782.  
 Wherry, W. B. u. B. H. Lamb 1168, 1170, 1175.  
 Whipple 559, 856, 871, 877.  
 — Bell u. Smith 782, 877.  
 — u. Hurwitz 108, 172.  
 — s. Madden 104.  
 — G. H. s. C. W. Hooper 508.  
 — G. H. s. S. C. Madden 772.  
 — G. H. u. F. S. Robscheit-Robbins 512, 548.  
 — G. H. s. Robscheit-Robbins 510.  
 — G. H., F. S. Robscheit-Robbins u. Sperry 512.  
 — G. H. u. Robscheit-Robbins 733, 745, 746.  
 Whitby 421.  
 White s. Leach 413.  
 Whittemore 430.  
 Wiborg, A. 7, 17.  
 Wiek s. Dyckerhoff 1084.  
 Widal 30.  
 Widdows, S. T. u. M. F. Loewenfeld 1234.  
 — S. T., M. F. Loewenfeld u. E. J. Tayler 1234, 1302.  
 Widdocos, S. T. 1260.  
 Widenbauer 955.  
 — F. 1234.  
 — F. u. F. Hecker 1234, 1272.  
 — F. u. A. Kühner 1234, 1275.  
 Widström 177.  
 Wiechmann, E. 201.  
 — E. u. Schürmeyer 201, 273.  
 Wiechowski, W. 512, 518, 552.  
 Wiede 704, 708, 721.  
 — s. Bock 632.  
 Viele 430.  
 Wiener, C. 1239.  
 Wiener, C. s. H. Hirsch-Kauffmann 1224.  
 — C. s. K. Stolte 1232.  
 Wiesel 1006, 1020.  
 Wiethe, C. u. R. Waldapfel 323, 370.  
 Wilander 1139.  
 — s. Hedenius 1086.  
 Wildbolz jr. 458, 497.  
 Wilde 436, 437, 438.  
 Wildegans, H. 323, 327, 368, 397.  
 — H. u. H. Krönig 323.  
 Wildgrube 430.  
 Wilensky 420, 452.  
 Wilke 323, 385.  
 Wilkinson 441.  
 Will 957.  
 Willenegger 325, 344, 380, 381, 395, 396, 398, 400.  
 — s. Schürch 322.  
 Willi 323, 349, 633, 642, 716.  
 Williams 455.  
 — Longcope u. Janeway 420.  
 — F. 517, 543, 544, 545.  
 — F. s. H. Meyer 509.  
 Willinky, B. 1091, 1109.  
 Willy 627.  
 Wilson 337, 811.  
 — u. Cunningham 630.  
 — W. H. 50, 51.  
 v. Wilucki 943.  
 Winands 117, 177, 1117.  
 — s. Starlinger 107.  
 — s. W. Starlinger 1090.  
 Winaus, W. W. 1293.  
 — W. W. s. R. R. Mellon 1227.  
 Windfeld, P. 1091, 1106, 1109, 1130.  
 Wing, R. 283.  
 — R. s. P. D. Lamson 200.  
 Winkler 630, 683, 684.  
 — H. u. E. Heins 1234, 1277.  
 — M. 438.  
 Winter-Naujoks 291.  
 Winternitz 117.  
 Winters, M. F. s. H. Riecker 510.  
 Winterseel, W. s. M. Bürger 199.  
 Winterstein 1139.  
 Wintrich 7.  
 Wintrobe 512, 572, 573, 577.  
 — u. Buell 109, 171.  
 — M. M. 201, 204, 209, 210, 221, 242, 282.  
 Wintrobe, M. M. u. H. S. Shumacker 201, 209, 268, 272, 283, 284, 285.  
 — M. M. s. H. B. Shumacker 201.  
 Winzeler 420, 489.  
 Wirz, K. s. K. v. Neergaard 49.  
 Wise 188, 193.  
 — s. Gutman 102.  
 Wising 632, 697, 699.  
 Wiskott 323, 358.  
 Wissler 1201.  
 — Blackford s. Archer 1161.  
 Witebsky 395, 397.  
 — E. s. P. György 316.  
 With, Torben K. u. C. Friedrichsen 1234.  
 Withby 462.  
 Withe 370.  
 Wittenberg, A. 1234, 1263.  
 Wittkower 1132, 1133.  
 — s. Leschke 1087.  
 Witts 513, 572, 573, 577, 594, 733, 748.  
 — s. Hartfall 507.  
 Wizemann, E. s. H. Dold 1221, 1291.  
 Wöhler, Friedrich 514.  
 Wöhlisch, E. 1091, 1126.  
 Wohinz 1268.  
 — R. s. E. Schilf 1232.  
 Wohlfeil u. Becker 1168.  
 — T. 513, 612.  
 Wohlgemuth 1252, 1280, 1284, 1285.  
 Wohlgroth 59.  
 Wohlrab 420, 468, 490.  
 Wohlwill 714.  
 — s. Sachs 633.  
 Wolbach 802.  
 — S. Burt, Kenneth u. D. Blackfen 782.  
 Wolbergs, H. 594.  
 — H. s. W. Hangarter 507.  
 Wolf 330, 336, 349, 430, 529, 707, 1139.  
 — s. Bassen 313.  
 — s. Merklen 633.  
 — s. Rimann 1089.  
 — s. Vogel 323.  
 — J. 323.  
 — Willi 323.  
 Wolf, Carl G. Leo 1234, 1235.  
 Wolferz 1168.  
 Wolff 673, 782.  
 — s. Feinstone 410.

- Wolff u. Michaelis 627, 637, 640.  
 — s. Michaelis 627, 629.  
 — Alexander 896.  
 — Alexander s. G. Schramm 779.  
 — Joachim 323.  
 — J. 1006.  
 — L. K. 1305.  
 — L. K. s. A. Broek 1220.  
 Wolfram 19.  
 Wolfsgruber, R. 1290.  
 — R. s. J. v. Zubrzycki 1234.  
 Wollenberg 627, 630, 631, 641, 647, 648, 649, 651, 686, 688, 690, 691, 693, 723.  
 Wolley 1168.  
 Wollin, F. 51.  
 — F. s. Liljestrand 49.  
 — G. 85.  
 Wollschitt 878.  
 — H. 981.  
 — H. s. Th. Wagner-Jauregg 953.  
 Wolpers u. Ruska 324, 344, 1091, 1119.  
 Woltering 513, 536.  
 Wong, D. H. u. A. I. H. Wong 1234, 1295.  
 Wood 430.  
 — Barry u. Long 420.  
 — Agnes A. 1256.  
 — Agnes A. s. Wang 1234.  
 Woods 420.  
 Wosika, P. H. 782.  
 Wotzka, Kurt s. W. Ercklentz 762.  
 Wray 465.  
 — s. Miller 415.  
 Wright 324, 330.  
 — D. O. 201.  
 Wrinch 782, 886.  
 Wu 109, 175, 192.  
 — s. Sia 107.  
 Wuhrmann 109, 116, 129, 130, 147, 156, 176, 180, 186, 1118.  
 — u. Leuthardt 109, 116, 129, 146, 156, 161, 172.  
 — u. Undritz 420, 429.  
 — s. Wunderly 109, 1091.  
 — F. 201, 202, 782.  
 — F. s. Leuthardt 782, 791, 904, 920.  
 — F. u. Wunderly 782.  
 Wulf 632, 681, 782.  
 — s. Madsen 629.
- Wullmer, Werner 782.  
 Wunderly 109, 161, 904.  
 — u. Wuhrmann 109, 116, 130, 146, 147, 156, 782, 1091, 1118.  
 — s. F. Wuhrmann 782.  
 Wurm 430.  
 Wurzinger, St. 1006, 1019.  
 Wyschegorodzewa 633, 702, 707, 709, 714, 716.  
 Wyss-Chodat 444.  
 ——— u. Paillard 420.
- Yamada, Shige Masa 1234, 1244.  
 Yamaguchi, M. 1168, 1175.  
 Yatsuhiko, T. 1091, 1136.  
 Yllpö 324.  
 Ylppoe, A. 1234, 1247, 1254.  
 Yoneyama, Y. 953.  
 Yorke 737, 751.  
 — s. Barrat 731.  
 Yoshitaka 1281.  
 Yoshino, K. 1234.  
 Yutaka 1283.
- Zadek 30, 31, 154, 628, 662.  
 — J. u. H. Karp 7.  
 Zaeper, G. 50.  
 Zahn, F. W. 1091, 1092.  
 Zakai 648.  
 Zaleski 513, 517.  
 Zambonini 291, 298.  
 Zambrano 109.  
 Zanela 291, 300, 304.  
 Zangemeister 782, 834, 835.  
 Zappert 1006.  
 Zaribnicky, F. 1217, 1234, 1247, 1250, 1254.  
 Zbinden, Chr. 1234, 1301.  
 Zeiss 1168, 1169, 1179, 1180, 1213.  
 Zekert, H. 7, 8, 18, 20, 37.  
 Zeller, W. 1006, 1008, 1009, 1013, 1014, 1015, 1017, 1018, 1019, 1020, 1032, 1041, 1043, 1049, 1061, 1063, 1064, 1067, 1068, 1099, 1070, 1074, 1075, 1080.  
 — W. s. H. Hetzer 1000.  
 Zemplén 109, 162, 183.  
 Zenker u. Rive 324.  
 — J. 1297.  
 — J. s. W. Catel 1220.  
 Ziegler 34, 627, 630, 640.  
 — s. Dyckerhoff 1085.
- Ziegler u. Schlecht 627, 631.  
 — K. 201, 1091, 1114, 1127.  
 — Mildred s. W. H. Thompson 781.  
 Ziehen, Th. 1006, 1008, 1031.  
 Zielke 324, 327.  
 Zikowsky 698.  
 Ziliole-Reggi, E. s. L. Cotti 761.  
 Zimmer, H. 7, 37.  
 Zimmermann 1256.  
 Zimonjič s. Neumann 629.  
 Zimoyjic 679.  
 Zisa, S. 782, 801.  
 Zisché, H. 1006, 1007.  
 Zizine, P. s. R. Lesné 1226, 1305.  
 Zmakin 380.  
 Zoja, L. 953, 954.  
 Zollinger 906, 907.  
 — s. Hotz 767.  
 — s. Spühler 780.  
 Zomaktion 296.  
 — s. Melnikow 289.  
 Zondek s. Franz 288, 291.  
 — B. 1006, 1046, 1052, 1059.  
 Zothe, H. 783, 890.  
 Zottermann, Y. 1234, 1304.  
 Zschau, H. 1091, 1109.  
 Zschausch 425, 430.  
 — s. Bürger 408.  
 Zubrzycki, J. v. u. R. Wofsguber 1234, 1290.  
 Zucker 460.  
 — s. Cooper 409.  
 Zuckmayer, F. 1234, 1303.  
 Zuntz, N. s. C. Lehmann 508.  
 Zunz u. Meyerstein 783.  
 — Edgard 783.  
 — Edgard u. Fernand Jourdan 782.  
 — Edgard u. Tiberin Sparchez 782.  
 — Edgard u. Olga Vesselovsky 782.  
 — Edgard u. Simon Lagnow 783.  
 Zupuik 420.  
 Zurhelle 619.  
 — s. Hess 508.  
 — E. 1091.  
 Zur Verth s. Ruge 1167.  
 Zweig u. Matko 631, 688.  
 Zwineff 1006, 1060, 1061.  
 Zipkyn, S. M. 201, 209, 215.  
 Zyunpei, Yosizumi s. Katsura 768.

## Sachverzeichnis.

- Abort, Sulfonamidprophylaxe** 489.  
 —, Sulfonamidtherapie 452.  
**Acetylcholin bei Nephrose** 932.  
**Acidose, Nierenschädigung** 789.  
**Aconitin bei Nephrose** 932.  
**Acrocyanosis juvenilis** 1037.  
**Acromégalie transitoire** 1019.  
**Adenosin bei Nephrose** 937.  
**Adenosintriphosphorsäure bei Nephrose** 932.  
**Adipositas-Gigantismus** 1011.  
**Agglutinine in Frauenmilch** 1290.  
**Agranulocytose** 308, 336.  
 —, Sulfonamidwirkung 455, 495.  
**Akromegaloidie, Pubertäts-** 1016.  
**Aktinomykose, Sulfonamidtherapie** 464.  
**Alanin, Nierenschädigung** 850.  
**Albucid** 422.  
 —, Gonorrhoe 436.  
 —, Meningitis epidemica 434.  
**Albumin, Takata-Reaktion** 155.  
 —, Entstehung in der Leber 179.  
 —, Umwandlung in Globulin 172.  
 — Globulin-Quotient, Takata-Reaktion 124, 133, 155.  
**Albuminurie** 861, 862.  
 — bei Hypoproteinämie 872.  
 — und Lipoidurie 869.  
**Allergie, Änderung durch Blutübertragung** 331.  
 —, Thromboseursache 1150.  
 — bei Tuberkulose 15, 17, 25, 27.  
**Allolactose** 1263.  
**Allylamin, Bluteindickung** 817.  
**Allylamin, Nierenschädigung** 788.  
**Allylformiat, Albuminurie** 866.  
 —, Bluteindickung 817.  
 —, Nierenschädigung 788.  
**Altmann-Schriddesche Granula** 672, 787.  
**p-Aminobenzoesäure** 462, 470, 487.  
**Aminosäuren, Nierenschädigung** 783.  
**Ammoniak, Takata-Reaktion** 162.  
**Amyloid, degenerative Nierenveränderungen** 786.  
**Amyloidose** 804.  
 —, Blutlipide 892.  
**Anämie, agastrische** 583.  
 —, aplastische 295, 308, 336.  
 — —, Serumeisenspiegel 588.  
 — —, Eisenresorption 613.  
 —, Blutübertragung im Kindesalter 332.  
**Anaemia erythroblastica** 335.  
**Anämie, essentielle hypochrome** 570.  
 — — — und perniziöse 594.  
 —, hämolytische, Sulfonamidnebenwirkung 494.  
 — —, Typ Lederer 399.  
 — bei Lebercirrhosen 206.  
 —, makrocytäre, bei Hämochromatose 238.  
 — — bei Lebercirrhose 207, 210, 219, 275, 277.  
 — —, Lebertherapie 221.  
**Anaemia neonatorum** 335, 338.  
**Anämie, nephritische** 392.  
 —, perniziöse 242, 280, 727.  
 — —, Blutübertragung 598.  
 — — und Eisenresorption 586.  
 — —, Eiweißreaktionen 190, 195.  
**Anämie, perniziöse und essentielle hypochrome** 570, 594.  
 — — bei Lebercirrhose 207, 241, 242, 265, 268, 280.  
 —, Sulfonamidtherapie 497.  
 —, Thrombose 1105, 1134.  
 —, toxische 605.  
**Angina, Sulfonamidtherapie** 446.  
 — lacunaris, Sulfonamidtherapie 446.  
 — Ludovici, Sulfonamidtherapie 449.  
 — Plaut-Vincenti, Sulfonamidtherapie 447, 467.  
**Antikörper** 363.  
 —, Bildung und Übertragung bei Säuglingen 329.  
**Antimonreaktion** 110, 129, 134, 139, 140, 148, 151, 152, 166, 195.  
**Antithrombin** 1125, 1126.  
**Anurie** 795.  
**Aortenthrombus, polypöser Apnoezeit** 64, 81. [1145.  
**Appendicitis acuta perforata, Sulfonamidtherapie** 452.  
**Appendicitissymptome bei Pleuritis exsudatica idiopathica** 27.  
**Arakawa-Reaktion** 1279.  
**Arginin, Nierenschädigung** 850.  
**Arteria hepatica, Drosselung und Nierendurchblutung** 852.  
**Arterienthrombose** 1148.  
**Arteriosklerose, Thrombose** 1144.  
**Arthritis, Sulfonamidtherapie** 454.  
 — gonorrhoeica, Sulfonamidwirkung 441.  
**Arzneifieber, Sulfonamide** 491.  
**Asparaginsäure, Nierenschädigung** 850.

- Asthma bronchiale, Rollierlage 94.  
 Ataxie, hormonale 1011.  
 Atemäquivalent bei verschiedener Körperlage 65.  
 Atemform, Bestimmung 62, 78.  
 — bei verschiedener Körperlage 68.  
 Atemfrequenz bei verschiedener Körperlage 65.  
 Atemfunktionsprüfungen 52.  
 Atemgymnastik, Körperlagen 93.  
 Atemphysiologie, Wirkung verschiedener Körperlagen 47, 82.  
 Atemreserve, Bestimmung 63.  
 — bei verschiedener Körperlage 80.  
 Atemruhelage 84.  
 Atemstromkurve 63, 80.  
 Atemstromstärke 63, 70.  
 Atemstromstärkenquotient 76.  
 Atemvolumina, Bestimmung 53.  
 — bei verschiedener Körperlage 66, 85.  
 Atemvolumkurve 62.  
 Atemzeitquotient 63, 68.  
 Atmung, normale, bei verschiedener Körperlage 86.  
 Atherosklerose bei Lipidnephrose 900.  
 Ätzthrombose 1096.  
 Auer 144 1142.  
 Autotherapie, Pleuritis exsudativa idiopathica 33.  
 Avitaminose C, hämorrhagische Diathese 226.  
 — K 227.  
 Azotämie, Typen 910.  
 Azurgranulation 673.
- Bacterium monocytogenes** 655, 663, 698.  
 — influenzae, Sulfonamidtherapie 460.  
 — pneumoniae Friedländer, Sulfonamidtherapie 459.  
 — tularensis 1170.  
 Bakterioidie, Pleuraexsudat 34.  
 Bangsche Krankheit, Sulfonamidtherapie 459.
- Bangsche Krankheit, Tularämie 1202.  
 Barbitale, Nierenschädigung 797.  
 Basedow, Nierenschädigung 787, 789.  
 Basedowoid, Pubertät 1011.  
 Bauchstützlage nach Rollier 51.  
 Beckenschiefstand, vorübergehender 1017.  
 Beckenvenenthrombose 1101.  
 Bence-Jones-Albuminurie 821.  
 — — Eiweißkörper, experimentelle Nephrose 807, 810.  
 Bichromat, Nierendegeneration 925.  
 Biermersche Krankheit 242, 265, 268, 280.  
 Bilirubin im Blutserum 116, 383.  
 Bioferrin 523.  
 Blandsche Pillen 514.  
 Blennorrhöe der Neugeborenen, Sulfonamidwirkung 441.  
 Blutbild, Färbungen 677.  
 Blutbildung, Experimentelles 653.  
 —, Geschichte 634.  
 —, Leber und Milz 204.  
 — bei Lebercirrhose 198.  
 —, Milzhemmung 205.  
 —, Theorien 635ff.  
 Blutegeltherapie, Thrombose 1141.  
 Bluteiweißnephelogramm bei Nephrose 904.  
 Blutgerinnung bei Plasmoctom 825.  
 —, Thrombose 1081.  
 Blutgerinnungshemmung 1138, 1141, 1142.  
 Blutgerinnungszeit bei Thrombose 1123.  
 Blutgruppenbestimmung, Fehlermöglichkeiten 396.  
 Blutkrankheiten, Eiweißreaktionen 189.  
 Blutmauserung 204, 236, 383.  
 Blutplasma, Thrombose 1116.  
 Blutplättchenkrise, postoperative 1125.
- Blutplättchenveränderung, Thromboseursache 1115, 1130, 1134.  
 Blutregeneration, Thrombose 1104.  
 Blutsenkungsgeschwindigkeit 116, 131, 140, 152, 185, 187, 189, 190, 191, 194, 195, 228, 229, 230, 233, 234, 826.  
 Blutserum, Eisenbestimmung 527, 554, 556.  
 —, Eiweißanalyse 116, 117.  
 —, Eiweißentstehung 170, 180.  
 —, Eiweißgehalt bei Takata-Reaktion 153, 177.  
 —, Eiweißreaktionen 98, 153.  
 —, Hypalbuminämie 170, 176, 177, 179. [180.  
 —, Hyperalbuminämie 178.  
 —, Hyperglobulinämie 172.  
 —, Hyperproteinämie 170.  
 —, Mineralgehalt und Weltmannsches Koagulationsband 168.  
 —, Wasserstoffionenkonzentration und Takata-Reaktion 161.  
 Blutspender, Thrombose 1106.  
 Blutstillung durch Blutübertragung 344.  
 — durch Frauenmilch 1288.  
 Blutübertragung, Blutgruppenbestimmung 396.  
 —, Citratblut 325, 398, 400.  
 — im Kindesalter 312.  
 —, Nebenreaktionen 328, 338, 341, 395.  
 —, Spenderauswahl 397.  
 — bei Stillschwierigkeiten 334.  
 —, Universalspender O 396.  
 —, Wirkungsweise 324.  
 Blutübertragungsfehler, Nierenschädigung 887.  
 Blutung, Thrombose 1106.  
 Blutungen bei akuter Leukämie 295.  
 Blutungsanämie 239.  
 — bei Lebercirrhose 207, 228, 279.  
 Blutungsübel, Blutübertragung im Kindesalter 343.  
 Blutviscosität nach Blutübertragung 328.  
 Brenztraubensäure bei Nephrose 932.

- Brightsche Krankheit 785.  
 — —, Blutübertragung 392.  
 Bronchitis, eitrige, bei Ma-  
 sern, Blutübertragung  
 358.  
 Bronchopneumonie, Blut-  
 übertragung im Kindes-  
 alter 350, 356.  
 Bronzediabetes 618.  
 Bromsalze, Nierenschädigung  
 840.  
 Brucellosen, Sulfonamid-  
 therapie 459.  
 —, Tularämiewidal 1171.  
 Brustdrüse, Entwicklung  
 1045.  
 Brustmilch 1237.  
  
**Calciumchlorid**, oral bei Pleu-  
 ritis 33.  
 Cantharidin bei Nephrose 932.  
 Castlesches Ferment 242, 271.  
 Causyth bei Brucellosen 459,  
 460.  
 Ceferro 567.  
 Cheirocyanose 1037.  
 Chloranämie, achylische 552,  
 571, 582.  
 Chlormangel, Nierenschädi-  
 gung 792, 796.  
 Chlorom bei Schwangerschaft  
 300, 307.  
 Chloromyelosis leucaemica bei  
 Schwangerschaft 300.  
 Chlorose, Eisenresorption 552,  
 586.  
 —, Thrombose 1105, 1134,  
 1148.  
 Cholangitis, Sulfonamid-  
 therapie 458.  
 Cholecystitis, Sulfonamid-  
 therapie 451, 458.  
 Cholecystitis-symptome bei  
 Pleuritis exsudativa idio-  
 pathica 27.  
 Cholera, degenerative Nieren-  
 schädigung 791, 793.  
 Cholesterin 334.  
 —, Toxinbindung 896.  
 Cholesterinämie bei Diabetes  
 905.  
 — nach Nephrektomie 900.  
 — bei degenerativen Nieren-  
 erkrankungen 800, 802,  
 805, 811, 816, 818, 833,  
 849, 892.  
**Cholesterinbildung** 904.  
  
**Cholesterinspeicherkrank-**  
**heiten** 796.  
 Chorea minor, Sulfonamid-  
 nebenwirkung 455.  
 Chromatvergiftung 840, 883.  
 Cibazol 421.  
 —, Blutspiegel 499.  
 —, Coliinfektionen 458.  
 —, Enterokokkensepsis 457.  
 —, Erysipel 443.  
 —, Pneumonie 429.  
 Cibazoloxanthem 493.  
 Cibazolfieber 492.  
 Citratblut, Nebenreaktionen  
 bei Übertragung 398.  
 Co-Fermente bei Nephrose  
 948.  
 Coffein bei Nephrose 943.  
 Colierkrankungen, Sulfon-  
 amidtherapie 457, 477.  
 Colitis ulcerosa, Sulfonamid-  
 wirkung 456, 459.  
 Colobansche Rückenhänge-  
 lage 51.  
 Colostrum 1240.  
 Coma hepaticum 229.  
 Conjunctivitis phlyctaenu-  
 losa, Jahreszeiteinfluß 21.  
 Coronarthrombose 1145, 1149.  
 Cyanose nach Sulfonamiden  
 493.  
 Cystin, Hypoproteinämie 875.  
 —, Nierenschädigung 850.  
 — bei Nephrose 947.  
 Cystinfütterung, Nierenschä-  
 digung 792.  
 Cystopyelitis, Sulfonamid-  
 therapie 458.  
 Cytoglobin 749.  
  
**Dagénan** 421.  
 Darmreaktion 521.  
 Degeneration der Niere 785,  
 787.  
 Dermatitis herpetiformis,  
 Sulfonamidwirkung 444,  
 467.  
 Dermatostomatitis, Sulfon-  
 amidwirkung 467.  
 Desoxycorticosteron bei  
 Hypoproteinämie 876.  
 Desoxycorticosteronacetat  
 bei Hypoproteinämie 945.  
 Desoxycorticosteron-  
 dinatriumphosphat bei  
 Nephrose 939. [944.  
 Dextrose bei Nephrose 943,  
  
 Diabetes, Glomerulosklerose  
 811.  
 —, Nierenschädigung durch  
 Lipämie 837.  
 Diazil 421.  
 Dicumarin, Blutgerinnungs-  
 hemmung 1141.  
 Diphtherie, degenerative Nie-  
 renschädigung 791, 795.  
 —, Eisentherapie 612.  
 —, Harnfarbe 985.  
 —, maligne, Blutübertragung  
 374.  
 —, Sulfonamidwirkung 467.  
 Diphtherietoxin, Nierenschä-  
 digung 788, 789, 840, 927,  
 929.  
 Dopareaktion 684.  
 Dünndarm, Eiweißbildung  
 173.  
 Dysenterie, Amyloidosis 804.  
 Dysproteinämie, degenerative  
 Nierenveränderungen 825.  
  
**Ecksche Fistel** 851, 855, 873,  
 912.  
 Eichhörnchenpest 1169.  
 Eidese 1033.  
 Eiernährboden, Tuberkulose-  
 kultur 11, 13.  
 Eisen, Ausscheidung 528, 531,  
 532, 533, 540, 622.  
 — im Blutserum 554.  
 — — — bei aplastischer  
 Anämie 309.  
 — — — bei Erythro-  
 blastose 337.  
 —, Ionenreaktionen 518, 526,  
 538.  
 — im Körper 526, 534.  
 — — — bei Hämochtoma-  
 tose 619.  
 —, Lösung in Magen und  
 Darm 520, 525, 568, 582.  
 —, Toxikologie 543.  
 Eisenbestimmungen im Blut-  
 serum 527, 556, 557,  
 558.  
 Eisengehalt der Leber nach  
 Blutübertragung 327.  
 Eisenmangelanämie, Eisen-  
 resorption 535, 548, 550,  
 570ff.  
 Eisenresorption, Ferriverbin-  
 dungen 523, 536, 545.  
 —, Ferroverbindungen 522,  
 536, 545, 564, 569.

- Eisenresorption, Hämoglobin 526, 527, 531.  
 —, Komplexverbindungen 524, 536, 545.  
 —, Organisches 516.  
 — und Klinik 505.  
 — und Salzsäure des Magens 564, 581.  
 —, Steuerung 558, 569, 618.  
 Eisenumsatz 533.  
 Eiweißbildung 923.  
 Eiweißkörperbau, Abweichungen 886, 888.  
 Eiweißreaktionen im Blutserum 137, 181.  
 Ekklampsieniere 834, 835.  
 Ekthyma, Sulfonamidwirkung 444.  
 —, Tularämie 1193.  
 Elektrokollargol 607.  
 Eleudron 421.  
 Elkosin 421, 500.  
 Emphysem, Rollierlage 94.  
 Empyem, parapneumonisches nach Masern 357.  
 —, Therapie des Lungen- und Blutübertragung 361.  
 Encephalomyelitis, Sulfonamidwirkung 467.  
 Endokarditis, Blutbild 693.  
 —, Eiweißreaktionen 191.  
 —, B. influenzae, Sulfonamidwirkung 460.  
 — lenta, Eiweißreaktionen 194, 195.  
 — simplex nach Plasmainfusion 386.  
 —, Sulfonamidwirkung 455.  
 Endokrinoarhythmie 1011.  
 Endotheliose 729.  
 Enterokokkenerkrankungen, Sulfonamidtherapie 456.  
 Entwicklung, Beschleunigung bei der heutigen Jugend 1008, 1071.  
 Entzündung, Blutbildung 660.  
 Epithelkörperchen, Nierenschädigung 787.  
 Erysipeloid, Sulfonamidtherapie 461.  
 Erysipel, Sulfonamidtherapie 442.  
 Erythema exsudativum multiforme, Tularämie 1193.  
 — nodosum, Tularämie 1193.  
 — —, Jahreszeiteinfluß 21.  
 Erythema nodosum, Pleuritis exsudativa, idiopathica 17.  
 Erythroblastose 308.  
 —, Blutübertragung im Kindesalter 332.  
 — (Gugliemo) 336, 338.  
 Erythrocyten, Lebensdauer nach Blutübertragung 324.  
 Erythrocytenresistenz bei Lebercirrhose 274.  
 Erythrocytensaft 737.  
 Erythrocytenzerfall, Bestimmung 206.  
 Erythrodermia desquamativa, Blutübertragung 347.  
 Erythrodermie, Sulfonamidwirkung 444, 493.  
 Erythropathien, Blutübertragung im Kindesalter 332.  
 Eubasin 421.  
 Euglobulin, Antimonreaktion 141.  
 —, Formolgelreaktion 132.  
 —, Natriumsulfatreaktion 149, 166.  
 Eunuchoidismus, temporärer 1011, 1021.  
 Expektorat, seroalbuminöse 38.  
 Farblösungen, Absorptionsspektrum 956.  
 Farbwert des Harnes 957, 961.  
 Fermente in Frauenmilch 1278.  
 —, Leukocyten 682.  
 — bei Nephrose 948.  
 Fernthrombose 1102, 1148, 1150.  
 Ferratin 517, 523, 524, 530.  
 Ferro 66 566 ff.  
 — Redoxon 567.  
 Ferroverbindungen, Stabilisierung mit Vitamin C 546.  
 Ferrium carbonicum saccharatum 514.  
 — lacticum 514.  
 — oxydatum saccharatum 514.  
 Fettbestimmung nach Gerber 1258.  
 Fettkennziffern 1260.  
 Fettresorptionsstörung, Anämie 276.  
 Fettsäuren, Takata-Reaktion 162. •  
 Fibrinogen, Bildung in der Leber 172.  
 Fibroblasten 659, 661.  
 Fieber nach Blutübertragung 328.  
 Fiebernephrose 787.  
 Fièvre ganglionaire 696.  
 Filariasis, Sulfonamidwirkung 469.  
 Flavine im Harn 981.  
 Fleckfieber, Sulfonamidwirkung 468.  
 Fleisch, weißes (Kälberkrankheit) 746.  
 Flockungsreaktion mit Hayemscher Lösung 599.  
 Formolgelreaktion 110, 116, 128, 132, 138, 143, 147, 151, 152, 163, 184, 188, 189, 194, 195.  
 Formolleukogelreaktion 110.  
 Formolstibosenreaktion 110, 166.  
 Francissche Krankheit 1169.  
 Frauenmilch, Eigenschaften und Zusammensetzung 1217.  
 —, Keimgehalt 1291.  
 Fünftagefieber, Sulfonamidwirkung 468.  
 Furunkulose, Blutübertragung 362.  
 —, Sulfonamidwirkung 444.  
 Galaktoseprobe 599.  
 Galle, Eisenausscheidung 540.  
 Gallenspeicherung, Nierenschädigung 839.  
 Gasbrand, Sulfonamidtherapie 461.  
 Gastroenteritis, degenerative Nierenschädigung 790.  
 Gaubatzscher Index 63, 80, 93.  
 Gauchersche Krankheit, Milzlipide 895.  
 Germanin, Blutgerinnungshemmung 1143.  
 Geschlechtsmerkmale, Entwicklung 1052.  
 Geschwülste, Eiweißreaktionen 188.  
 Gesicht, Entwicklung 1024.  
 Gesichtsphegmonie, Sulfonamidwirkung 445.  
 Gigantismus 1011.  
 Glandular fever 696.

- Globucid** 421.  
 —, Blutspiegel 499.  
 —, Gasbrand 462.  
**Globulin, Formolgelreaktion** 164.  
 —, Takata-Reaktion 154.  
 —, Verdünnungsreaktion 165.  
**Globulinreaktionen** 164, 166.  
**Glomerulonephritis, Sulfonamidtherapie** 455, 497.  
**Glomerulonephrose, Auslösung** 931.  
 —, diabetische 906.  
 — bei Paraproteinose 903.  
 —, primäre 806.  
**Glomerulosklerose, intercapilläre** 811, 906.  
**Glutaminsäure, Nierenschädigung** 850.  
**Glutathion bei Nephrose** 947.  
**Glycin, Nierenschädigung** 850.  
**Glykogenspeicherkrankheit** 899.  
**Glykogenspeicherung, Nierenschädigung** 838.  
**Goldchlorid, Amyloidosis** 804.  
**Gonokokken, Sulfonamidresistenz** 485.  
**Gonokokkenerkrankungen, Sulfonamidtherapie** 435, 477.  
**Gonorrhöe, Amyloidosis** 804.  
 —, Provokationsverfahren 440.  
 —, Sulfonamidprophylaxe 488.  
 —, Sulfonamidresistenz 485.  
**Granulation bei Leukocyten** 672.  
**Granulocytopenie** 694.  
**Granulom, tularämisches** 1193, 1208.  
**Grippe, enterale, und Blutübertragung** 388.  
 —, Sulfonamidwirkung 465.  
**Guglielmo, Morbus di** 308.  
**Gynolactose** 1263.  
**Haarwuchs, Entwicklung** 1039.  
**Hämatogen** 517, 523, 524, 530.  
**Hämatopan** 567.  
**Hämochromatose** 236.  
 —, Blutbild 236.  
 —, Eisenresorption 618.  
**Hämochromatose, Lebercirrhose** 203.  
 —, Ursache der Anämie 278.  
**Hämocyto blast** 664.  
**Hämofuscin** 618.  
**Hämoglobin, Eisenquelle** 526, 527, 531.  
**Hämoglobinfusion** 736.  
**Hämoglobinspeicherung, Nierenschädigung** 839.  
**Hämoglobinurie** 731, 742.  
 —, paroxysmale 733.  
**Hämol** 523.  
**Hämolyse nach Blutübertragung** 395.  
**Hämolysereaktion** 110, 166.  
**Hämophilie, Blutübertragung** 343.  
**Hämorrhagische Diathese, Blutbefunde bei Lebercirrhose** 239.  
 — — bei Lebererkrankungen 223.  
 — —, Ursache 225.  
**Hämosiderin** 618.  
**Haffgift** 750.  
**Haffkrankheit** 749.  
**Harnfarbe 'im Kindesalter** 952.  
 —, Nahrungsmiteleinfluß 980.  
**Harnfarbkurve** 973.  
**Harnfarbstoffe** 954ff.  
**Harnsäurespeicherung, Nierenschädigung** 838.  
**Harnstoff bei Hypoproteinämie** 875, 945.  
 — bei Nephrose 867, 937ff., 944.  
**Hasenpest** 1169.  
**Haut, Entwicklung** 1034.  
**Hautkrankheiten, Sulfonamidwirkung** 443, 467.  
**Heinzkörper, Sulfonamidnebenwirkung** 494.  
**Heparin, Takata-Wirkung** 163.  
**Heparinwirkung** 1095, 1096, 1136, 1139.  
**Hepatektomie, Diuresehemmung** 912.  
**Hepatin** 517.  
**Hepatitis und Verschlúß-ikterus** 599.  
**Hepatopathien, Stoffwechselstörungen** 830.  
**Hepatoxämie** 913.  
**Herpeserkrankungen, negative Sulfonamidwirkung** 467.  
**Herzgiftgenine, Nierenschädigung** 727.  
**Hirudinwirkung** 1096, 1136.  
**Hirschfliegenkrankheit** 1169.  
**Histidin, Nierenschädigung** 845, 850.  
**Histiocyten** 646, 648, 654.  
**Hodgkin, Amyloidosis** 804.  
**Hormone in Frauenmilch** 1287.  
**Howell-Jolly-Körperchen** 205.  
**Hüfnerscher Quotient** 956.  
**Hydrochinon, Nierenschädigung** 797.  
**Hydrops universalis, Blutübertragung** 335, 338.  
**Hypophyse, Nierenschädigung** 787, 851.  
 —, Reifungsalter 1010.  
**Hypophysenvorderlappenhormon bei Hypoproteinämie** 875.  
 — bei Nephrose 940.  
**Hypoproteinämie, degenerative Nierenschädigung** 783, 791, 818, 823, 856, 920.  
 —, Pathogenese und Therapie 871.  
**Ikterus, Blutübertragung** 341.  
 — catarrhalis, Eiweißreaktionen 195.  
 — — und Hepatitis epidemica 602.  
 — gravis, Blutübertragung 335, 338.  
 —, Harnfarbe 989.  
 —, hämolytischer, Eiweißreaktionen 190, 195.  
 —, parenchymatöser 602.  
 —, Serumeisenspiegel 599.  
 —, Sulfonamidtherapie 497.  
**Immunität, herabgesetzte, bei Lipoidnephrose** 898.  
**Immunotransfusion** 330.  
**Impetigo contagiosa, Sulfonamidwirkung** 444.  
**Infekt und Serumeisen** 606.  
**Infektionskrankheiten, Eiweißreaktionen** 192.  
 — des Kindes, Blutübertragung 362.

- Infektionskrankheiten,  
   Nierenschädigung 789.  
 Infektpleuritis 23.  
 Infiltrat, pneumonisches pri-  
   märes morbillöses 357.  
 Inhibine in Frauenmilch 1291.  
 Intrinsic factor, Castlesches  
   Ferment 242, 271.  
 Irgafen 421, 422.  
   —, Ausscheidung 501.  
   —, Blutspiegel 499.  
   —, Colicystitis 458.  
 Irgamid 422, 423, 483.  
   —, Blutspiegel 499.  
   —, Colicystitis 458.  
   —, Erysipel 443.  
   —, Heinzkörper 494.  
   —, Nebenwirkung 491.  
   —, Pneumonie 429.  
 Irgamidsalbe, Augenrand-  
   geschwür 453.
- Jodausscheidung** bei Nieren-  
   schädigung 790, 794, 796.  
   —, verzögerte, bei Lipoid-  
   nephrose 860.  
 Jodoformglycerin, tuberku-  
   löse Exsudate 33.
- Kältehämoglobinurie** 733,  
   743.  
 Kahlersche Krankheit 188.  
   — —, Eiweißerrhöhung 175.  
 Kala-Azar, Hyperglobulin-  
   ämie 170.  
 Kaliumacetat bei Nephrose  
   943.  
 Kalkablagerung, Nierenschä-  
   digung 839.  
 Kaninchenfieber 1169.  
 Kaseinfütterung, Amyloidosis  
   804.  
 Kehlkopf, Entwicklung 1065.  
 Ketonkörper, Takata-Reak-  
   tion 161.  
 Klasmatozyten 645, 654,  
   678.  
 Keuchhusten, Blutübertra-  
   gung 361.  
   —, Sulfonamidwirkung 466.  
 Knochenmark, Eiweiß-  
   bildung 173, 176.  
 Knochenmarksinsuffizienz,  
   essentielle 308, 336, 341,  
   614.  
 Knochenmarksschaden,  
   Thrombose 1104, 1110.
- Knochenmarksveränderun-  
   gen bei Lebercirrhose 206.  
 Kohlenoxydvergiftung,  
   Thrombose 1113, 1114,  
   1149.  
 Kolloiddruck bei Nieren-  
   erkrankungen 889.  
 Kongorotschwund, Amyloi-  
   dosis 805.  
 Konzeption bei Leukämien  
   306.  
   — bei lymphatischer Leuk-  
   ämie 292.  
 Körperbild im Reifungsalter  
   995 ff.  
 Krankheit, Kahlersche, Ei-  
   weißvermehrung 170.  
 Kreatin bei Nephrose 947.  
 Kreislaufkrankheiten,  
   Eiweißreaktionen 190.  
 Kreislaufstörung, Thrombose  
   1111, 1145.  
 Kreuzlähme, sporadische, der  
   Pferde 746.  
 Kuhmilch, Unterscheidung  
   von Frauenmilch 1243,  
   1285.  
 Kupfer, Erhöhung bei Leber-  
   cirrhose 619.  
 Kurloff-Körper 648, 667.
- Lactationshemmung**, Blut-  
   übertragung 335.  
 Leber, Albuminbildung 179.  
   —, Eisenspeicherung 602.  
 Leberatrophie, gelbe, Eiweiß-  
   reaktionen 195.  
 Lebercirrhose, Blut und  
   Knochenmarksverände-  
   rungen 206.  
   —, Eiweißreaktionen 183,  
   195.  
   —, experimentelle, und Blut-  
   befund 283.  
   — bei Hämochromatose 203,  
   618.  
 Lebercirrhose und Hämato-  
   poese 198.  
   —, Laënnecsche 203.  
   — —, Anämien und Blut-  
   befunde 210.  
   —, Lebertherapie 269.  
   —, Pathogenese der  
   Blutbildungsstörungen  
   272.  
   —, Perniciosa 207, 241.  
   —, splenomegale 203, 231.
- Lebererkrankungen, Nieren-  
   schädigung 784, 787, 854,  
   868.  
 Leberextrakte, körpereigene,  
   Nephrose 809, 810.  
   —, Diureticum 851.  
   — bei Nephrose, Diurese-  
   steigerung 935, 947.  
 Leberfunktionsprobe, Galak-  
   tose 599.  
 Leberkrankheiten, Eiweiß-  
   reaktionen 182.  
   —, Nierenaffektion 907 ff.  
   —, Nierendegeneration 926.  
 Lebermetastasen, Eiweiß-  
   reaktionen 195.  
 Lebernekrosen nach Bence-  
   Jones-Eiweiß 821.  
 Leberpräparate bei Hypo-  
   proteinämie 875, 881.  
 Leberpreßsft, Hypoprotein-  
   ämie 873.  
   —, Lymphstromgeschwindig-  
   keit 891.  
   —, Nierenschädigung 828,  
   831, 832, 833, 835, 853,  
   855, 858, 864, 867, 910,  
   912, 913.  
 Leberschäden, Sulfonamid-  
   nebenwirkung 497.  
 Leberstauung, Eiweißreakti-  
   onen 191.  
 Leberverfettung bei Lipoid-  
   nephrose 901.  
 Lemmingfieber 1169.  
 Lepra, Eiweißreaktionen 194.  
   —, Sulfonamidwirkung 465.  
 Leptothricosis conjunctivae  
   1195.  
 Leptomeningitis, Nierenschä-  
   digung 923.  
 Leptosomie, puberale 1019.  
 Leucin, Nierenschädigung  
   850.  
 Leukämie 729.  
   —, akute, bei Schwänger-  
   schaft 295.  
   —, Amyloidosis 804.  
   —, lymphatische, Blutüber-  
   tragung bei Kindern  
   341.  
   —, —, Eiweißreaktionen 190.  
   —, — chronische, und  
   Schwangerschaft 292.  
   —, monocytäre, Therapie 711.  
   —, myeloische, Blutübertra-  
   gung bei Kindern 341.

- Leukämie, myeloische, chronische, bei Schwangerschaft 293.  
 —, —, Eiweißreaktionen 190.  
 —, —, Eiweißvermehrung 170.  
 — und Schwangerschaft 287.  
 —, Thrombose 1106, 1134.  
 Leukocyten, Physiologie 678.  
 Leukocytose bei Schwangerschaft 292.  
 Leukosarkomatose bei Schwangerschaft 300, 307.  
 Lipämie, Nierenveränderung 837.  
 Lipoidämie bei degenerativen Nierenerkrankungen 892.  
 Lipoide, doppelbrechende, bei Nierenschädigung 784.  
 —, Takata-Reaktion 162.  
 Lipoidausscheidung 867.  
 Lipoideiweißkrystalle in Nieren 903.  
 Lipoidfärbung, Leukocyten 684.  
 Lipoidnephrose 786, 796, 798, 845, 847.  
 —, Albuminurie 866.  
 —, Ätiologie 858.  
 —, extrarenaler Typ 893.  
 —, kindliche, Cibazolbehandlung 432.  
 Lipoidurie 861.  
 — bei Hypoproteinämie 872.  
 — und Albuminurie, Vorkommen 869.  
 Lipoproteine bei Nierenerkrankungen 883.  
 Liquor ferri albuminati 514.  
 Lucocid 421.  
 Lues, Amyloidosis 804.  
 —, Eiweißreaktionen 194.  
 —, Lipoidnephrose 799.  
 —, Nierendegeneration 790.  
 Luesreaktionen in Frauenmilch 1294.  
 Lungenembolie, Vorbeugung 1143.  
 Lungenerkrankungen, kindliche, und Blutübertragung 349.  
 Lungenfunktionsprüfung 96.  
 Lungenkrankheiten, Eiweißreaktionen 191.  
 Lungenödem nach Pleuraexsudatpunktion 38.  
 Lungentuberkulose, Blutübertragung 380.  
 —, Harnfarbe 985.  
 —, Takata-Reaktion 191.  
 Lungenvolumina, Bestimmung 53.  
 — bei verschiedener Körperlage 66.  
 Lupuserythematodes, Sulfonamidwirkung 444, 467.  
 Lymphadenitis colli, Blutübertragung 367.  
 Lymphdrüenschwellung, Tularämie 1197.  
 Lymphknoten, subpleurale 24.  
 Lymphoblastenangina 697.  
 Lymphogranulom, Sulfonamidwirkung 465.  
 Lymphogranuloma inguinale, Eiweißreaktionen 194.  
 —, Sulfonamidtherapie 462.  
 Lymphogranulomatose, Eiweißreaktionen 190.  
 —, negative Sulfonamidwirkung 470.  
 Lymphom, tuberkulöses, der Pleura 24.  
 Lymphomatose, sublymphatische 696.  
 Lymphstromgeschwindigkeit 890.  
 Lysin, Nierenschädigung 845.  
 Magenperforationssymptome bei Pleuritis exsudatica idiopathica 27.  
 Magnesiumchloridreaktion 110, 166, 184.  
 Magnesiumsulfat bei Nephrose 867, 943, 944.  
 Makrocytose bei Lebercirrhose 207.  
 —, Pathogenese 272.  
 Makrophagen 654, 661.  
 Malaria, Amyloidosis 804.  
 Malaria, Blutspender 397.  
 —, Eiweißreaktionen 194.  
 —, Lipoidnephrose 803, 899.  
 —, Serumeisen 606.  
 —, Sulfonamidwirkung 469.  
 Marchandsche Wanderzellen 653, 654.  
 Marfanil 421, 422.  
 —, Gasbrand 462.  
 Marfanilpuder 445.  
 Marschhämoglobulinurie 733.  
 Masern, Harnfarbe 985.  
 —, Sulfonamidwirkung 466.  
 — bei Lipoidnephrose 899.  
 Masernpneumonie, Blutübertragung 357.  
 Mastoiditis, Blutübertragung 365.  
 Masugi-Nephritis 865, 874.  
 —, Lymphstrom 891.  
 M u. B 673 421.  
 — — — 760 421.  
 Meinicke-Tuberkulosereaktion 21.  
 Melaena, Blutübertragung 333, 343, 347.  
 Menarche, Eintreten 1058.  
 Meningitis epidemica, Sulfonamidwirkung 477.  
 —, Sulfonamidtherapie 259, 433.  
 —, Gonokokken-, Sulfonamidwirkung 441.  
 —, B. influenzae, Sulfonamidtherapie 460.  
 —, Kokken-, Sulfonamidtherapie 451.  
 —, Pneumokokken-, Sulfonamidtherapie 432.  
 — porcinarum, Sulfonamidwirkung 468.  
 —, Sulfonamidprophylaxe 488.  
 —, Therapie und Blutübertragung 372.  
 Meningokokkenkrankungen, Sulfonamidwirkung 432.  
 Menotoxin 1251.  
 Menstruation, Lactation 1251.  
 Mesobilirubinogen 954.  
 Methazine 421.  
 Methylsulfapyrimidin, Colicystitis 458.  
 Methylsulfathiazol 421, 483.  
 —, Blutspiegel 499.  
 —, Erysipel 443.  
 —, Nebenwirkung 491.  
 Methylsulfathiazol, Neuritis 495.  
 —, Pneumonie 426, 429.  
 —, Tonsillitisrezidiv 448.  
 Micrococcus catarrhalis, Sulfonamidtherapie 457.  
 — tetragenus, Sulfonamidtherapie 457.  
 Milchzuckerausscheidung bei Glomerulonephrose 806, 809.

- , verzögerte, bei Lipoidnephrose 860.  
Miliartuberkulose, Blutübertragung 380.  
Milchsekretion, Förderung 1238.  
Milchzuckerbestimmung 1263  
Milz, Blutbildungshemmung 205.  
— und Eisenstoffwechsel 608.  
—, Eiweißbildung 173.  
—, Hyperalbuminsäure 180.  
Milzatrophy, Howell-Jolly-Körperchen 205.  
Milzbrand, Sulfonamidtherapie 461.  
Milzexstirpation bei gesteigertem Blutzerfall 274.  
—, Polyglobulie 205.  
Milzextrakte b. Hypoproteinämie 875.  
Mononucleose, infektiöse, bei Tieren 663.  
Monocyt 625.  
Monocytäre Überwindungsphase 690, 695.  
Monocyten, histiocytäre 657.  
Monocytenangina 696.  
Monocytenleukämie 701, 717.  
— bei Schwangerschaft 307.  
—, Therapie 711.  
Monocytentypen 704, 708.  
Monocytopenien 686, 692.  
Monocytosen 686.  
Mononucleose, infektiöse 696.  
Mycosis fungoides, Sulfonamidwirkung 444.  
Myeloblastenleukämie 307, 614.  
—, akute, bei Schwangerschaft 295, 300.  
—, Blutübertragung im Kindesalter 341.  
Myeloblastenschub, akuter, bei Schwangerschaft 293.  
Myelom, multiples, Eiweißreaktionen 188, 234.  
—, —, pathologische Eiweißstoffe 280.  
—, —, Hyperglobinämie 170.  
—, —, Nephrose 808.  
Myelose, funikuläre 572, 586.  
—, —, bei Perniciosa 272.  
Myoglobin, Gewinnung 745.  
Myoglobinurie 731, 745.  
Myokarditis, Eiweißreaktionen 191.  
Myokarditis, Sulfonamidwirkung 455.  
Myopie, transitorische, nach Sulfonamiden 496.  
Myxödem, Nierenschädigung 787.  
Myxoproteine 802.  
Nahrung, Eisengehalt 528.  
Natriumcitrat, Gerinnungshemmung und Höchstdosis 401.  
—, Nierenschädigung 792.  
Natriumglykocholat, Leberverfettung 909.  
Natrium lacticum bei Nephrose 932.  
Natriumoxalat, Nierenschädigung 792.  
Natriumsulfat bei Nephrose 943, 944.  
Natriumsulfatreaktion 110, 112, 131, 135, 144, 148, 149, 152, 166, 185, 195.  
Nebenniereninsuffizienz, Nierenschädigung 922.  
Nebennierenverlust, Nierenschädigung 787.  
Nephrektomie, Hypercholesterinämie 900.  
Nephritis, chronische, Epithelveränderungen 813.  
—, Eiweißreaktionen 187.  
—, kindliche, und Blutübertragung 392.  
Nephroblastine 891.  
Nephrohydrose 821.  
Nephropathie, tubuläre 898.  
Nephrose 797.  
—, Eiweißreaktionen 187.  
—, Formenkreise 860.  
—, genuine kindliche 898.  
—, Terminologie 784.  
—, Übergänge 857, 858.  
Neuritis, Sulfonamidnebenwirkung 495.  
Niere, Eisenausscheidung 529.  
Nierendegeneration, Hemmung 929.  
—, hypo-chlorämische 922.  
Nierenerkrankungen, degenerative 754.  
—, —, und Hyperproteinämie 880.  
—, Eiweißabnahme 179.  
—, Eiweißreaktionen 186.  
Nierenpreßsaff, experimentelle Bluteindickung 817, 818, 824.  
—, Hypoproteinämie 873.  
—, Leberschädigung 846, 848.  
—, Lymphstromgeschwindigkeit 891.  
—, Nierendurchblutung 928.  
—, Nierenschädigung 856, 858, 864, 867.  
Nierenschädigung bei Hämoglobinurie und Hypoglobulinurie 731.  
—, hämolytische Gifte 744.  
Nierensekretion 863.  
Nierensteine, Sulfonamidnebenwirkung 496.  
Nierensyndrom, extrarenales 921.  
Nierenverfettung, degenerative 786.  
Nierenverkalkung 793.  
Nitrotheophyllin bei Nephrose 943.  
Noese 1033.  
Normalagglutinine bei Säuglingen 328.  
Novirudinwirkung 1096, 1136.  
Ödembildung bei Nierenerkrankungen 890.  
Oharasche Krankheit 1169.  
Osteodystrophia fibrosa generalisata, Nierenschädigung 793.  
Osteomyelitis, Blutübertragung 367.  
—, Lipoidnephrose 799.  
—, Sulfonamidtherapie 451.  
Östrolacetat, Diurese 939.  
Otitis media, Blutübertragung 362.  
— —, Sulfonamidtherapie 446, 447.  
Ovoferrin 548.  
Oxydasereaktion 641, 643.  
—, Leucocyten 683.  
Pankreasfermente bei Hypoproteinämie 881.  
Pankreaskrebs, Thrombose 1128.  
Panmyelophthise 308.  
—, Hyperalbuminämie 178.  
Paraproteinose, Plasmocyten 866.

- Paratyphus, Sulfonamidwirkung 467.  
 Parietalthrombose 1097.  
 Parinaudsche Krankheit 1169, 1194.  
 Paraproteinämie und Hypoproteinämie 879.  
 Paraproteine 826.  
 Paraproteinose 820.  
 —, Blutlipide 892.  
 —, Plasmocytom 866.  
 Parotitis epidemica, Sulfonamidtherapie 466.  
 Paul und Bunnelsche Reaktion 698, 700.  
 Pemphigus vulgaris, Sulfonamidwirkung 444, 467.  
 Penicillin, sulfonamidresistente Gonokokken 486.  
 Pentdyopent 955.  
 Peptide, Nierenschädigung 850.  
 Peribronchitis, eitrige, bei Masern, Blutübertragung 359.  
 Peritonitis, Blutübertragung 367.  
 —, Sulfonamidtherapie 432, 451, 452.  
 Peroxydasereaktionen, Leukocyten 683.  
 Pest, Sulfonamidtherapie 461.  
 Pfeiffersches Drüsenfieber 696.  
 — —, Sulfonamidwirkung  
 Phagocytose 681. [466.  
 Phenol, Nierenschädigung 797.  
 Phenylalanin, Nierenschädigung 850.  
 Phenylhydrazin, Leber- und Nierenschädigung 909.  
 Phenylsulfathiazol, Neuritis 495.  
 Phlebitis hepatica, hepatorenales Syndrom 910.  
 Phlebosklerose 1157, 1158.  
 Phosphoglycerinsäure bei Nephrose 932.  
 Photometrie 956, 959.  
 Physostigmin bei Nephrose 948.  
 Pigmentcirrhose, Erythrocytenresistenzverminderung 274.  
 Pilzgifte, Nierenschädigung 797.  
 Plasmaeiweißbildung 877.  
 Plasmainfusion, Endokarditursache 386.  
 — im Kindesalter 385.  
 Plasmazellen, Eiweißbildung 878, 903.  
 Plasmazellenangina 700.  
 Plasmazellerkrankungen, patholog. Eiweißstoffe 180.  
 Plasmocytom, Harn 866.  
 —, degenerative Nierenveränderung 817.  
 —, Serumeiweißreaktionen 825.  
 Platinchlorid, Amyloidosis 804.  
 Pleura, primäre Tuberkulose 25.  
 Pleuralymphom, tuberkulöse 24.  
 Pleurapunktion bei Pleuritis exsudativa idiopathica 40.  
 Pleuritis a frigore 7.  
 —, Erkältungs- 7, 23.  
 — exsudativa idiopathica 1 ff.  
 — — —, Entstehung 24, 25, 26, 27.  
 — — —, Erythema nodosum 17.  
 — — —, Exsudatresorption 34.  
 — — —, Jahreszeiteinfluß 20.  
 — — —, Geschlechtsdisposition 19.  
 — — —, Gutachten 12, 44.  
 — — —, Therapie 31.  
 — — —, Tuberkulose 7, 17, 18, 25, 27.  
 Pleuritis, primäre 23.  
 — rheumatica 7, 23.  
 Plummer-Vinson-Syndrom 572, 593.  
 Pneumokokken, Lipoidnephrose 796.  
 —, Nephrose 806, 809.  
 Pneumokokkenerkrankungen, Sulfonamidwirkung 424, 453.  
 Pneumokokkeninfektionen, Lipoidnephrose 799, 803.  
 —, Plasmaeiweißveränderung 887.  
 Pneumokokkentoxin, Nierendegeneration 840, 842, 857, 927, 929.  
 Pneumokokkentoxinnephrose, Therapie 949.  
 Pneumonie, croupöse, Blutübertragung im Kindesalter 349, 354.  
 —, Eiweißreaktionen 192.  
 —, Harnfarbe 985.  
 —, Friedländer-, Sulfonamidtherapie 459.  
 —, Pneumokokken-, Sulfonamidwirkung 424, 451, 473, 477, 488.  
 Pneumonierezidiv nach Sulfonamiden 448.  
 Pneumothorax bei Pleuritis 39.  
 —, diagnostischer 30.  
 Pocken, Sulfonamidtherapie 464.  
 Poliomyelitis, Blutübertragung 376.  
 — epidemica, Sulfonamidwirkung 465.  
 —, Rollierlage 94.  
 Polipeptide im Blut bei Hepatopathien 830.  
 Polyarthrit acuta, Sulfonamidwirkung 454.  
 Polyarthritissymptome bei Pleuritis exsudativa idiopathica 29.  
 Polyblasten 653, 659, 661.  
 Polycythämie, Thrombose 1104, 1131, 1134, 1148.  
 Polyglobulie bei Lebercirrhose 207, 222, 279.  
 Porphyrin im Harn 955.  
 Porphyrinstoffwechsel bei Hämochromatose 236.  
 Präcipitation bei Plasmocytom 825, 826.  
 Präpubertätsfettsucht 1011.  
 Profibrin, Thrombose 1122, 1137.  
 Promin 422.  
 Promonocyt 675.  
 Prontalbinpuder 445.  
 Prontosil 422.  
 —, Meningitis epidemica 434.  
 Prostigmin bei Nephrose 948.  
 Prothrombin bei Melaena 348.  
 Prothrombinmangel bei Lebercirrhose 226.  
 Protozoenerkrankungen, Sulfonamidwirkung 465, 469.  
 Pseudotuberkulose 1171, 1175.

- Psychosen, Sulfonamidnebenwirkung 496.  
 Pubertät 1007.  
 Pubescenz 1007.  
 Puerperalsepsis, Sulfonamidwirkung 450, 453, 489.  
 Purpura, Henochsche, Blutübertragung 345.  
 Pylorusunterbindung, Nierenschädigung 842.  
 Pyopneumothorax, Therapie und Blutübertragung 361.  
 Pyrufer bei Lipoidnephrose 899.  
 Pyrimal 421.  
 —, Gasbrand 462.  
 — bei Nephrose 949.  
 Pyurie, Blutübertragung 362.
- Quecksilber**, Nierenschädigung 791.  
**Quercsilbediuretica** bei Nephrose 943.
- Redoxpuffer**, Hexosen 786.  
 Reifungsalter, Körperbild 995ff.  
 Reifungsentwicklung, Faktoren 1010.  
 Reifungszeichen 1074.  
 Rekonvaleszentenblut, Meningitis 373.  
 Rekonvaleszentenblutübertragung 330, 349.  
 Rekonvalescentenserum, Poliomyelitis 376.  
 Residualluft, Bestimmung 54.  
 — bei verschiedener Körperlage 67.  
 Reststickstoff, Takata-Reaktion 163.  
 Reticuloendotheliales System, Blutbildung 276, 279, 644, 651, 653, 727.  
 — —, Funktionen 726.  
 Reticuloendotheliose, leukämische 701, 702, 714, 715.  
 Rindenhormon (Desoxykortikosteron) bei Hypoproteinämie 881.  
 Rodilone 422.  
 Rollierlage 51.  
 —, therapeutische Anwendung 94.  
 Röteln, Sulfonamidwirkung 466.
- Rückenhängelage nach Coloban 51.  
 —, therapeutische Anwendung 96.  
 Ruhr, Sulfonamidtherapie 460.  
 Russelsche Körperchen 868.
- Salzsäure** des Magens und Eisenresorption 564, 581, 590.  
 Sarcomatosis cutis 300.  
 Sauerstoffmangel, Nierendegeneration 926.  
 Sauerstoffverbrauch bei verschiedener Körperlage 65.  
 Säugling, Antikörper 328.  
 —, Blutübertragung bei Ernährungsstörungen 384.  
 Säuren, Nierenschädigung 792.  
 Scharlach, Harnfarbe 985.  
 —, Sulfonamidtherapie 449.  
 Schilddrüse, Nierenschädigung 851.  
 Schrumpfnieren, nephritische 799, 801.  
 Schüller-Christiansche Krankheit 904.  
 Schüttelfrost nach Blutübertragung 328.  
 Schwangerschaft bei Leukämien 287.  
 Schwangerschaftsunterbrechung bei Leukämie 309.  
 Schwartzman-Phänomen 1152.  
 Schwefelkohlenstoff, Nierenschädigung 797.  
 Schwermetalle, Nierenschädigung 791, 803.  
 Sepsis, Blutübertragung im Kindesalter 369.  
 — der Neugeborenen, Blutübertragung 372.  
 —, Sulfonamidtherapie 450.  
 — lenta, Blutbild 693.  
 — —, Sulfonamidtherapie 450.  
 Septacine 422.  
 Septazin, Meningitis epidemica 434.  
 Serum s. auch Blutserum.  
 —, konzentriertes, bei Nephrose 920, 938, 946.  
 Serumweiß, Albuminurie 862.
- Serumgoldsolreaktion 110, 166, 184.  
 Seruminfusion, Kolloiddruck 889.  
 Serumkonserve 875.  
 Serumtherapie bei Hypoproteinsäure 875, 877, 881.  
 Siderac 551, 553.  
 Sinusitis, Sulfonamidtherapie 446.  
 Sinustransfusion 403.  
 Skorbut, Hyperalbuminämie 178.  
 Sonnenbrand, Pleuritis exsudativa idiopathica 21.  
 Sonnenbad, Pleuritis exsudativa idiopathica 21.  
 Spartein bei Nephrose 932.  
 Spinat, Eisenabgabe 526, 527.  
 Spirochaeta recurrentis, Sulfonamidtherapie 465.  
 Spirochätosen, Sulfonamidwirkung 465.  
 —, Nierenerkrankung 895.  
 Spleniferrin 517, 524.  
 Splenocyten 545, 654.  
 Splenocytenleukämie 702.  
 Spondylarthritis ankylopoetica, Rollierlage 95.  
 Sprue, Cholesterin 906.  
 —, Hypoproteinämie 823.  
 — und Lebercirrhose 272, 277, 279.  
 —, Nierenschädigung 790.  
 Sprueperniciosa, Blutbild 267.  
 Spurenelemente in Frauenmilch 1299.  
 Staphylokokkenkrankungen, Sulfonamid dosierung 442, 477.  
 Staphylokokkeninfektionen, Amyloidosis 804.  
 Stauungsnephrose 866.  
 Stercobilin 954.  
 Sternalpunktion 614.  
 — bei Hämochromatose 239.  
 — bei Lebercirrhosen 216, 223, 228, 233, 267.  
 Stillsche Krankheit, Sulfonamidwirkung 455.  
 Stimme, Entwicklung 1065.  
 Stomatitis, ulceröse, bei akuter Leukämie 295.  
 Streptokokkenkrankungen, Sulfonamidtherapie 442, 477.

- Streptokokkentoxin, Nierenschädigung 806, 809, 840, 857.
- Streptokokkentoxinnephrose, Therapie 949.
- Streptotrichose, Sulfonamidtherapie 464.
- Sublimatfuchsinreaktion 122.
- Sublimatniere, Durchblutung 930.
- Sublimatvergiftung, Nierenschädigung 840, 922, 925.
- Succinylsulfathiazol 422.
- , intestinale Antisepsis 459.
- Sulfabenzoldimethyl 421.
- Sulfacetamid 423.
- Sulfacroyl-Dimethyl 423.
- Sulfadiazine 421.
- , Blutspiegel 499.
- Sulfaguanidin 422, 471.
- , intestinale Antisepsis 458.
- Sulfamethazine 421.
- Sulfametathiazol, Meningitis epidemica 434.
- Sulfamethylthiazol, Meningitis epidemica 434.
- Sulfanilamid 422.
- , Meningitis epidemica 434.
- , Nebenwirkung 491.
- , Neuritis 495.
- Sulfapyridin 421, 471.
- , Agranulocytose 495.
- , Blutspiegel 499.
- , Gonorrhöe 437.
- , Heinzkörperbildung 494.
- , Meningitis epidemica 434.
- , Neuritis 495.
- , Pneumonie 424.
- Sulfapyrimidin 421, 471.
- , Blutspiegel 500.
- , Pneumonie 424.
- Sulfarsenolprobe 166.
- Sulfathiazol 421, 471, 483.
- , Bangsche Krankheit 460.
- , Blutspiegel 499.
- , Colicystitis 458.
- , Gonorrhöe 438.
- , Meningitis epidemica 434.
- , Nebenwirkung 492.
- , Neuritis 495.
- , Pneumonie 424.
- Sulfathiazol, Tonsillitisrezidiv 448.
- , urologische Schädigungen 497.
- Sulfonamide, Bestimmung 500.
- Sulfonamide, Chemotherapie 237, 406.
- bei Nephrose 949.
- , Nierenschädigung 797.
- , rectale Anwendung 476.
- , Resorption 498.
- , — durch die Haut 444.
- , Wirkungsbereich 423.
- Sulfonamiddosierung 432, 434, 440, 445, 452, 454, 472.
- Sulfonamidempfindlichkeit, Steigerung bei Streptokokken 489.
- Sulfonamidnebenwirkungen —, Therapie 498. [490.]
- Sulfonamidpseudoresistenz 474.
- Sulfonamidresistenz 473.
- , Pneumonie 473.
- Sulfonamidwirkung, fakultative 441.
- , negative 465.
- , Ursache 470.
- Süßkleekrankheit der Rinder 1141.
- Sykosis, Sulfonamidwirkung 444.
- Takata-Reaktion 110, 116, 122, 134, 138, 142, 145, 150, 152, 153, 183, 186, 188, 189, 190, 191, 194, 195.
- — bei Plasmocytom 825.
- — beim Tier 154.
- Terpentin, Amyloidosis 804.
- Tetanie bei Nephropathie 899.
- Tetrachlorkohlenstoff, Leber- und Nierenschädigung 909.
- , Nierenschädigung 797.
- Tetrachlorkohlenstoffvergiftung, experimentelle Lebercirrhose 283.
- Theobromin bei Nephrose 943.
- Theophyllin bei Nephrose 943.
- Thiazamide 421.
- Thorakocentese bei Pleuritis exsudativa idiopathica 35.
- Thorakographie 64, 81.
- Thrombasthenie, Thrombophilie 1132.
- Thrombocythämie, Blutungsneigung 1132.
- Thrombokinase, Entstehung 1123, 1134, 1137.
- Thrombopenie 336.
- Thrombopenid, Hyperalbuminämie 178.
- Thrombophilie, erbliche 1133.
- Thrombophlebitis 1150.
- Thrombose, Allergie 1150.
- par effort 1159.
- , Formen 1094.
- , Gefäßwandveränderungen 1143.
- , Gerinnungsfaktoren 1122.
- bei Infektionen 1097, 1103, 1109, 1150.
- , intravitale Blutgerinnung 1081.
- , Kreislaufstörung 1111, 1145.
- , lokale 1097.
- , posthämorrhagische 1106.
- , postoperative 1109.
- , regionäre 1098, 1100.
- , Therapie 1138.
- Thrombosearten 1094.
- Thromboselehre 1092.
- Thromboseverhütung 1095, 1096.
- Thymose 1033.
- Thymus, Reifungsalter 1010.
- Thyroxin bei Hypoproteinämie 875, 945.
- bei Nephrose 938.
- Tibatin 422.
- , Sepsis lenta 451.
- Tierblut, Monocyten 666.
- Tollwut, Sulfonamidwirkung 466.
- Tonephin bei Hypoproteinämie 946.
- Tonsillitis, Sulfonamidwirkung 448, 449, 454.
- Trachom, Sulfonamidtherapie 462, 553.
- Trialismus 644.
- Trichinose, Sulfonamidwirkung 469.
- Trichophytie, Sulfonamidwirkung 470.
- Trimethylharnsäure, Diureticum 794.
- Trypaflavin, Nierenschädigung 797.
- Trypanosomiasis, Sulfonamidwirkung 469.
- Tryptophan 850.
- , Nierenschädigung 845.
- Tuberkulinallergie, Jahreszeiteinfluß 21.

- Tuberkulinbehandlung, Pleuritis exsudativa idopathica 33.
- Tuberkulinprobe bei Pleuritis exsudativa idiopathica 18.
- Tuberkulose, allergische Reaktionen 15.
- , Amyloidose 804.
- , Conjunctivitis phlyctaenulosa 21.
- , Eiernährbodenkultur 11, 13.
- , Erythema nodosum 17, 21.
- , Heilwirkung von Pleura-exsudaten 34, 42.
- , Meinicke-Reaktion 21.
- , Monocyten 689.
- , Sulfonamidwirkung 444, 465, 469.
- , Pleuritis exsudativa idiopathica 7, 9.
- , postpleuritische 42.
- , primäre, der Pleura 25.
- , Röntgenbild 12.
- , Tierversuch 12, 13, 15.
- Tularämie 1160.
- d'emblée 1182.
- , Gesetze 1177, 1216.
- , Sulfonamidwirkung 468.
- Tularämin 1173.
- Tularin 1173.
- Tumorzellen 31.
- Typhus abdominalis, Eiweißreaktionen 194.
- —, degenerative Nierenschädigung 791, 795.
- —, Sulfonamidwirkung 467.
- Typhusbakterien in Frauenmilch 1289.
- Ulcus molle, Sulfonamidtherapie 460.
- serpens, Sulfonamidwirkung 453.
- Uliron C 422.
- , Meningitis epidemica 434.
- , Neuritis 495.
- Ultraseptyl 421.
- Unitarismus 635ff.
- Urämie, Anämien 617.
- , Blutübertragung 392.
- Uran, Plasmaeiweiß 883.
- Uretersteine, Sulfonamidnebenwirkung 496.
- Urobilin 954, 960, 965, 991.
- im Stuhl 206.
- Urobilinogen 954.
- Urochrom 954, 960, 965, 991.
- Uroerythrin 954, 960, 965, 991.
- Vena portae, Abklemmung und Nierendurchblutung 852. [1154.]
- Venenthromben, Haftstellen
- Venenthrombosen 1150.
- , blande 1154.
- Veratrin bei Nephrose 932.
- Verbrennung, Blutübertragung 368, 394.
- , Nierendegeneration 925.
- Verdünnungsreaktion 110, 134, 136, 143, 147, 151, 152, 165, 167, 184, 194, 195.
- Verschlußikterus, Serum-eisenspiegel 605.
- Vetren, Blutkonserve 401.
- Viruskrankheiten, Sulfonamidtherapie 462.
- Vitalkapazität, Bestimmung 53.
- bei verschiedener Körperlage 66.
- Vitamine in Frauenmilch 1269.
- Vitamin C bei Nephrose 947.
- , Pleuritis exsudativa idiopathica 33.
- Vulvovaginitis gonorrhoeica, Sulfonamidwirkung 441.
- Wassermannsche Reaktion, Eigenhemmung bei Paraproteinoase 825.
- — in Frauenmilch 1294.
- Wasserversuch bei Pleuritis exsudativa idiopathica 35.
- Weltmannsches Koagulationsband, Weltmann-Reaktion 112, 116, 122, 129, 135, 139, 143, 144, 152, 184, 187, 188, 189, 190, 191, 194, 195.
- —, Vorgang 166.
- Werlhoffsche Krankheit 308.
- —, Blutübertragung 343.
- Wolhynisches Fieber, Tularämie 1189.
- Wundinfektion, Sulfonamidwirkung 444, 489.
- Wurmerkrankungen, Sulfonamidwirkung 469.
- Zahngranulome, Sulfonamidwirkung 454.
- Zeckenfieber 1169.
- Ziegenmilch, Unterscheidung von Frauenmilch 1144.
- Zirbeldrüse, Reifungsalter 1010.
- Zuckerresorption bei Nephrosen 905.

## Inhalt der Bände 51—64.

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

### I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
<b>Albrich, E.</b> (Wien). Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Capillaren (Zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritis-Problem)	61	264—302
<b>Apitz, K.</b> (Berlin). Die intravitale Blutgerinnung. I. Teil: Physiologische Grundlagen und Besonderheiten der intravitale Gerinnung . . . . .	62	54—131
— Die intravitale Blutgerinnung. II. Teil: Die natürliche Blutstillung . . . . .	63	617—663
— Die intravitale Blutgerinnung. III. Teil: Dysthrombotische Blutungs- übel . . . . .	61	1—152
<b>Apitz, K.</b> Die intravitale Blutgerinnung. IV. Teil: Die Thrombose . . . . .	64	1081—1159
<b>Aschoff, L.</b> (Eiburg i. Br.). Über die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente . . . . .	54	144—173
<b>Bakalos, D.</b> und <b>S. Thaddea</b> (Berlin). Das Knochenmark als Organ. Ergebnisse der Sternalpunktion im Rahmen allgemein nosologischer Probleme . . . . .	61	303—417
<b>Bansi, H. W.</b> (Berlin-Reinickendorf). Die thyreotoxische Krise, das thyreotoxische Coma . . . . .	56	305—371
<b>Bartelheimer, H.</b> (Greifswald). Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel . . . . .	59	594—752
<b>Baserga, A.</b> (Pavia) s. Introzzi.		
<b>Bauer, R.</b> und <b>A. Vogt</b> (Tübingen). Ergebnisse und Probleme der Leukämiebehandlung mit Röntgenstrahlen . . . . .	62	586—634
<b>Becher, E.</b> (Frankfurt a. M.). Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudourämie und der echten Urämie . . . . .	56	194—266
<b>Beer, A.</b> (Kiel). Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen Herzscliädigung . . . . .	59	339—381
— (Wien). Die diphtherische Nervenschädigung . . . . .	60	657—381
<b>Behr, W.</b> (Plauen i. V.). Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung . . . . .	53	160—235
<b>Benedetti, P.</b> (Bologna). Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken . . . . .	51	531—622
<b>Bennholdt-Thomsen, C.</b> (Prag). Die Entwicklungsbeschleunigung der Jugend. (Grundtatsachen, Theorien, Folgerungen des Accelerationsproblems.) . . . . .	62	1153—1237
<b>Berger, Wilhelm</b> (Graz). Arthritis und Tuberkulose . . . . .	53	253—522
<b>Berning, Heinrich</b> (Hamburg). Die Hiatusbrüche (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) . . . . .	51	523—585
— Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas . . . . .	57	582—612
<b>Bingold, K.</b> (Nürnberg). Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik) . . . . .	60	1—71
<b>Blumberger, K.</b> (Düsseldorf). Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung . . . . .	62	424—534
<b>Boldyreff, W. N.</b> (Battle Creek, Michigan, U.S.A.). Ulcus rotundum ventriculi et duodeni. Peptisches oder tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke . . . . .	54	333—356
— Diabetes mellitus. Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen . . . . .	55	212—269
— Folgen der krankhaft gestörten äußeren Sekretion des Pankreas. Beitrag zur Periodizität der Organfunktion . . . . .	59	29—58

	Band	Seite
<b>Bomskov, Chr.</b> (Freiburg i. Br.). Hypophysenvorderlappen, Thymus und Kohlehydratstoffwechsel . . . . .	62	664—742
<b>v. Bormann, F.</b> (Heidelberg). Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei Diphtheriebacillen . . . . .	51	211—252
— (Bremen). Hepatitis epidemica . . . . .	58	201—284
<b>Brakhage, G.</b> (Stettin). Die Untersuchungen zur Harnfarbe im Kindesalter . . . . .	64	952—994
<b>Brenner, W.</b> (Rostock). Die Ergebnisse der Encephalographie im Kindesalter . . . . .	63	1238—1382
<b>Brugsch, Joachim</b> (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels . . . . .	51	86—124
<b>Brugsch, J. T.</b> (Berlin-Charlottenburg). Mensch und Chlorophyll . . . . .	56	614—656
<b>Buckel, A.</b> (Berlin) s. Schellong.		
<b>Büchmann, P.</b> (Heidelberg). Eisenresorption und Klinik . . . . .	64	505—624
<b>Büchmann, P.</b> (Heidelberg). Die Bedeutung der Serumeisenbestimmung für die Klinik . . . . .	60	446—507
— s. R. Stadtmeister		
<b>Büttner, H. E.</b> (Görlitz). Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen . . . . .	58	1—28
<b>Dirr, K.</b> (München). Einiges um die Serumeiweißkörper und deren Bedeutung . . . . .	57	260—296
<b>Dohmen, A.</b> (Hamburg). Über die Formen der Reststickstoffsteigerung im Verlaufe der Weilschen Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Klinik des hepato-renalen Syndroms . . . . .	61	207—261
<b>Doxiades, Th.</b> (Athen). Der heutige Stand der Amöbenfrage, Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiase . . . . .	55	118—177
<b>Dressler, M.</b> (Zürich). Über die Lungenbeteiligung bei der Granulomatosis benigna (Besnier-Boeck-Schaumannsche Krankheit) . . . . .	63	272—423
<b>v. Drigalski, W.</b> (Halle a. S.). Über den Stoffwechsel der Vitamine . . . . .	55	29—65
<b>Edström, Gunnar</b> (Lund). Die Klinik der rheumatischen Fiebers . . . . .	53	439—503
<b>Ehrmann, Margarete</b> (Rostock) s. Meythaler.		
<b>Engelbreth-Holm, J.</b> (Kopenhagen). Ergebnisse der Leukoseforschung der letzten Jahre . . . . .	56	267—304
<b>Eppinger, H.</b> (Wien). Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes . . . . .	52	185—217
<b>Fahr, Th.</b> (Hamburg). Die rheumatische Granulomatose (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen . . . . .	54	357—396
<b>Fanconi, G.</b> (Zürich). Die abakteriellen Meningitiden . . . . .	57	399—545
<b>Fieschi, A.</b> (Pavia). Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme . . . . .	52	386—442
— Semiologie des Knochenmarks. Ein Studium klinischer Morphologie . . . . .	59	382—593
<b>Fleischhacker, H.</b> (Wien). Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des Knochenmarkes . . . . .	60	508—564
<b>Fonio, Anton</b> (Langnau b. Bern). Die Hämophilie . . . . .	52	443—530
<b>Friedjung, Josef K.</b> (Wien). Die asthmatische Reaktion . . . . .	53	76—159
<b>Frimberger, F.</b> (Münster i. W.). Untersuchungen über die reversible Ballung und Sedimentierung der roten Blutkörperchen. (Beitrag zur Theorie und Praxis der Blutsenkung.) . . . . .	61	680—785
<b>Fuchs, Felix und Hans Popper</b> (Wien). Blut- und Saftströmung in der Niere. (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) . . . . .	54	1—75
<b>Glatzel, Hans</b> (Göttingen). Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik . . . . .	53	1—168
<b>Göpfert, K.</b> (Würzburg) s. R. Schwab.		
<b>Gotta, Hector</b> (Buenos Aires). Das Herz und der Kreislauf bei den Hypertyreotikern . . . . .	58	153—200
<b>Gsell, O.</b> (St. Gallen). Klinische Ergebnisse der Chemotherapie durch Sulfonamide . . . . .	64	406—504
<b>Gukelberger, M.</b> (Bern). Die atemphysiologischen Wirkungen der verschiedenen Körperlagen und ihre Bedeutung für die Therapie . . . . .	64	47—97
<b>Günther, H.</b> (Naumburg). Die kryptogenen Myopathien . . . . .	58	331—391
<b>Gutzeit, K. und G. W. Parade</b> (Breslau). Fokalinfektion . . . . .	57	613—722

	Band	Seite
<b>Halbach, H.</b> (München). Über Stercobilin und Urobilin IX $\alpha$ . . . . .	55	1—28
<b>Hassmann, K.</b> (Wien). Die Colikrankheiten im Kindesalter . . . . .	55	68—117
<b>Heckmann, K.</b> (Hannover). Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen . . . . .	52	543—610
<b>Heggin, R.</b> und <b>C. Maier</b> (Zürich). Die chronische hämolytische Anämie mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Typus Marchiafava) . . . . .	63	153—194
<b>Heilmeyer, L.</b> (Jena). Erkennung und Behandlung der Anämien . . . . .	55	320—437
<b>Heinsen, H. A.</b> (Gießen). Ketonkörperbildung aus Aminosäuren . . . . .	54	672—701
— Neuere Ergebnisse der Diabetesbehandlung . . . . .	61	422—488
<b>Henning, N.</b> (Fürth) und <b>H. Keilhack</b> . Die Ergebnisse der Sternalpunktion . . . . .	56	372—460
<b>Hock, R.</b> (Heidelberg) s. R. Stodtmeister.		
<b>Höring, F. O.</b> (München). Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz . . . . .	52	336—374
<b>Horsters, H.</b> (Berlin). Differentialdiagnose des Ikterus nach färberischen Merkmalen . . . . .	56	575—613
<b>Horvai, L.</b> (Budapest). Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie der Zuckerkrankheit. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis . . . . .	58	417—581
<b>Hotz, H. W.</b> und <b>K. Rohr</b> (Zürich). Die einheimische Sprue. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) . . . . .	54	174—268
<b>Hotz, H. W.</b> (Luzern). Lebercirrhose und Hämatopoese . . . . .	64	198—284
<b>Introzzi, P.</b> und <b>A. Baserga</b> (Pavia). Klinik und Therapie der Brucellosen . . . . .	63	595—713
<b>Iversen, P.</b> (Kopenhagen) s. K. Roholm.		
<b>Janzen, R.</b> (Hamburg). Klinische und hirnbioelektrische Epilepsiestudien . . . . .	61	262—307
<b>zu Jeddelloh, B.</b> (Erlangen). Haffkrankheit . . . . .	57	138—182
— Pathogenese der Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien und Myo- globinurien . . . . .	64	731—753
<b>Jürgens, R.</b> (Berlin). Die erblichen Thrombopathien . . . . .	53	795—826
<b>Kaunitz, H.</b> (Wien). Transmineralisation und vegetarische Kost . . . . .	52	218—322
<b>Kehrer, E.</b> (Marburg a. L.). Das Syndrom von Cushing, seine Analogie und Synthese . . . . .	55	178—211
<b>Keilhack, H.</b> (Fürth) s. Henning.		
— Die pathologischen Eiweißreaktionen im Blutserum und ihre Beziehun- gen zum Serumeiweißbild . . . . .	64	98—197
<b>Kerpel-Fronits, Edmund</b> (Budapest). Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie . . . . .	52	623—701
— Die pathologische Physiologie toxischer Zustände im Säuglingsalter . . . . .	62	919—990
<b>Keys, A.</b> (Minneapolis). Die Wirkung des Höhenklimas und die Akklimati- sierungsprozesse in großer Höhe . . . . .	54	585—671
<b>Kirchmann, L. L.</b> (Wassenaar, Holland). Über die Bedeutung des Vit- amin C für die klinische Medizin . . . . .	56	101—153
<b>Koepfen, S.</b> (Greifenberg in Pommern). Herzerkrankungen nach elek- trischen Unfällen . . . . .	60	208—274
<b>Köttgen, H. U.</b> (Münster i. W.). Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter . . . . .	56	1—55
<b>Kramer, S.</b> (Kitzingen a. M.). Osteogenesis imperfecta congenita et tarda . . . . .	56	516—574
<b>Krarup, N. B.</b> (Kopenhagen) s. K. Roholm.		
<b>Krüger, E.</b> (Charlottenburg) s. Schultz.		
<b>Künzel, O.</b> (Leipzig). Die Oberflächenspannung in Serum und Liquor . . . . .	60	565—656
<b>Lambrecht, K.</b> (Frankfurt a. M.). Die Elliptocytose (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung . . . . .	55	295—319
<b>Larizza, P.</b> (Pavia). Die Fraktionierung des Reststickstoffes des Blutes . . . . .	59	59—99
<b>Lehndorff, Heinrich'</b> (Wien). Anaemia neonatorum . . . . .	52	611—667
<b>Lepel, Gerhard</b> (Wilhelmshaven). Herzfunktionsprüfungen am gesunden und kranken Menschen . . . . .	54	76—115
<b>Löffler, W.</b> und <b>C. Maier</b> (Zürich). Das flüchtige Lungeninfiltrat mit Bluteosinophilie . . . . .	63	195—263
—, <b>S. Moeschlin</b> und <b>A. Willa</b> † (Zürich). Klinik und Pathologie der Febris undulans Bang unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Komplikationen (an Hand von 150 eigenen Fällen) . . . . .	63	714—789

	Band	Seite
<b>Lotze, H.</b> (Berlin). Paroxysmale Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung . . . . .	52	277—335
<b>Maier, C.</b> (Zürich) s. Hegglin. — s. Löffler.		
<b>Malaguzzi-Valeri, Cl.</b> (Bari-Italien). Über den Cushingschen Symptomenkomplex . . . . .	58	29—72
<b>Malamos, B.</b> (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar . . . . .	52	1—75
<b>Manes, H.</b> (Hamburg). Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren . . . . .	51	40—85
<b>Mark, R. E.</b> (Münster i. W.). (Unter Mitarbeit der Assistenzärzte G. Thiele und A. Chevallier.) Ruhr in Gefangenenlagern eines Wehrkreises. (Vergleichende Untersuchungen zur Serumtherapie) . . . . .	63	790—928
<b>Markoff, N.</b> (Chur). Die myelogene Osteopathie. Die normalen und pathologischen Beziehungen von Knochenmark zum Knochen . . . . .	61	132—206
<b>Matthes, Karl</b> (Leipzig). Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels . . . . .	53	169—210
<b>Mayerhofer, E.</b> (Zagreb). Die Akropathien des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodynie . . . . .	54	269—332
<b>Menzel, W.</b> (Tübingen). Der 24-Stunden-Rhythmus des menschlichen Blutkreislaufes . . . . .	61	1—53
<b>Meythaler, F. und Margarete Ehrmann</b> (Rostock). Über Spontanhypoglykämien . . . . .	54	116—143
<b>Moeschlin, S. und K. Rohr</b> (Zürich). Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als Neoplasma . . . . . — s. Löffler	57	723—821
<b>Mohr, W.</b> (Hamburg). Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde . . . . .	58	73—152
<b>Monaldi, V.</b> (Rom). Der gegenwärtige Stand des Kavernensaugdrenageverfahrens in der Behandlung der tuberkulösen Lungenkavernen . . . . .	63	68—131
<b>Mumme, C.</b> (Hamburg). Die sogenannte Pleuritis exsudativa idiopathica . . . . .	64	1—46
<b>Nádrál, A.</b> (Budapest). Die Elektrokardiographie im Säuglings- und Kindesalter . . . . .	60	688—835
<b>Nolte, F. A.</b> (Bonn). Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung . . . . .	52	236—276
<b>Oettel, H.</b> (Berlin). Chemie — Pharmakologie und Klinik der Herzglykoside — Degenerative Nierenerkrankungen. . . . .	63 64	418—594 754—951
<b>Parade, G. W.</b> (Breslau) s. K. Gutzeit.		
<b>Patrassi, G.</b> (Padua). Bantische Krankheit und Bantische Syndrome . . . . .	62	132—238
<b>Pein, H. v.</b> (Freiberg i. Br.). Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Odementstehung . . . . .	56	461—515
<b>Piechl, N.</b> (Innsbruck). Der Monocyt . . . . .	64	625—730
<b>Popper, Hans und Emil Mandel</b> (Wien). Filtrations- und Resorptionsleistung in der Nierenpathologie . . . . . — (Wien) s. Fuchs.	53	685—794
<b>Preisseecker, E.</b> (Wien). Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung . . . . .	54	702—752
<b>Püschel, E.</b> (Dortmund). Über die Spirometrie und ihre Ergebnisse im Kindesalter . . . . .	61	786—864
<b>Raab, W.</b> (Wien). Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen . . . . .	51	125—184
<b>Ratschow, M.</b> (Halle a. S.). Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der Keimdrüsenstoffe, ein Beitrag zu ihrer therapeutischen Anwendung in der inneren Medizin . . . . .	60	138—207
<b>Rietti, F.</b> (Ferrara). Die akuten Leukämien . . . . .	54	397—458
<b>Rimpau, W.</b> (München). Das deutsche Feldfieber . . . . .	59	140—193

	Band	Seite
<b>Roholm, K.</b> (Kopenhagen). Fluorvergiftung. Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie . . . . .	57	822—915
— <b>N. B. Krarup</b> und <b>P. Iversen</b> (Kopenhagen). Aspirationsbiopsie der Leber. Mit einer Übersicht über die Ergebnisse bei 297 Biopsien . .	61	635—679
<b>Rohr, K.</b> (Zürich) s. Hotz. — s. S. Moeschlin.		
<b>Rosegger, H.</b> (Wien). Das Weltmannsche Hitzekoagulationsband . . . .	57	183—240
<b>de Rudder, B.</b> (Frankfurt a. M.). Der D-Vitamin-Stoß . . . . .	60	275—313
<b>Sattler, A.</b> (Grimmenstein). Der idiopathische Spontanpneumothorax und ähnliche Krankheitsbilder . . . . .	59	213—283
<b>Sehllong, F.</b> (Heidelberg). Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) . . . . .	56	657—743
<b>Seheurer, O.</b> (München). Die Temperaturen der menschlichen Haut . . .	59	753—820
<b>Schilling, V.</b> (Münster i. W.). Direkte, indirekte und Konserven-Bluttransfusion . . . . .	59	284—338
<b>Schmidt-Voigt, J.</b> (Frankfurt a. M.). Das Körperbild im Reifungsalter . .	64	995—1080
<b>Schmitt, Frida</b> (Göttingen). Die Stellung der Erythrocyten im Mineralhaushalt . . . . .	57	241—259
<b>Schönholzer, G.</b> (Bern). Die experimentelle Arterioskleroseforschung und ihre Ergebnisse für Pathogenese und Klinik . . . . .	62	794—867
<b>Schrade, W.</b> (Würzburg). Beiträge zur Regulation des Fett- und Lipidstoffwechsels . . . . .	63	743—793
<b>Schretzenmayr, A.</b> (Gotenhafen). Die Beriberi des Menschen . . . . .	60	314—366
<b>Schulten, H.</b> (Köln). Tularämie . . . . .	64	1160—1216
<b>Schultz, W.</b> (Charlottenburg) und <b>E. Krüger</b> . Monocytenleukämie . . .	56	56—100
<b>Schumann, K.</b> (Halle). Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel des Herzens . . . . .	62	868—918
<b>Schurtermann, E.</b> (Hamburg). Kreislaufstörungen der Lunge . . . . .	57	1—137
<b>Schwab, R.</b> und <b>K. Göpfert</b> (Würzburg). Über die Entstehung des Herzinfarkts . . . . .	57	297—350
<b>Schwartz, K.</b> (Göttingen). Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter	58	285—330
<b>Seggel, K. A.</b> (Leipzig). Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten . . . . .	58	582—654
<b>Siedeck, H.</b> (Wien). Totale Thyreoidektomie bei Herzkranken . . . . .	59	1—28
<b>Simon, H. A.</b> (Heidelberg). Anwendung und Bedeutung der Blutübertragung im Kindesalter . . . . .	64	312—405
<b>Spühler, O.</b> (Zürich). Kreislaufstörungen bei der Pneumonie . . . . .	62	1—67
<b>Steinmann, B.</b> (Bern). Über den Kreislaufmechanismus beim Hochdruck	62	991—1080
<b>Steuer, K.</b> (Berlin). Über Dauerresultate der internen Magengeschwürsbehandlung . . . . .	59	100—139
<b>Stodtmeister, R.</b> und <b>P. Büchmann</b> (Heidelberg). Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten Leukämien . . . . .	60	367—445
— und <b>R. Hoek</b> (Heidelberg). Blutbildung und Vitamine . . . . .	63	239—281
— und <b>M. W. b. r</b> (Heidelberg) Leukämie und Schwangerschaft . . . .	64	285—311
<b>Stolte, K.</b> und <b>J. Wolff</b> (Breslau). Die Behandlung des klinischen Zuckerkrankheit bei frei gewählter Kost . . . . .	56	154—193
<b>Strauß, L. H.</b> (Köln). Nicotinwirkungen und -schädigungen . . . . .	52	375—438
<b>Strieck, F.</b> (Augsburg). Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline . . . . .	57	546—581
<b>Ströder, J.</b> (Düsseldorf). Untersuchungen über Permeabilitätsprobleme bei diphtherischer Intoxikation (Studie zur Pathophysiologie der diphtherischen Intoxikation . . . . .	62	532—616
<b>Sylla, Ad.</b> (Halle a. S.). Die klinische Bedeutung des Tuberkulins . . . .	54	527—584
<b>Taeger, H.</b> (München). Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker . . . . .	54	459—526
<b>Thaddea, S.</b> (Berlin). Erkrankungen der Nebennieren . . . . .	54	753—882
— s. Bakalos.		
<b>Tiemann, Fritz</b> (München). Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) . . . . .	51	323—385

	Band	Seite
<b>Timmermans, F. D.</b> (Köln). Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens . . . . .	51	1—39
<b>Uhlenbruk, P.</b> (Köln). Die Klinik der Corona erkrankungen . . . . .	55	438—518
<b>Ujsághi, P.</b> (Pécs). Über die entgiftende Therapie im Kindesalter . . . . .	63	1081—1152
<b>Ulrich, O.</b> (Dortmund). Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Dysostosis multiplex (Husler) — Dysostotische Idiotie (Hässler) — Familiärdysostotischer Zwergwuchs. Typ Pfaundler-Hurler (de Rudder) — Gargoylismus (Ellis-Sheldon und Capon). Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen . . . . .	63	929—1000
<b>Vaubel, E.</b> (Leipzig). Die Sichelzellenanämie . . . . .	52	504—542
<b>Vogt, A.</b> (Tübingen) s. R. Bauer.		
<b>Wagner, Richard</b> (Wien). Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) . . . . .	53	586—684
<b>Weber, M.</b> siehe R. Stodtmeister (Heidelberg) . . . . .	64	285—311
<b>Wehrlin, H.</b> (St. Gallen). Die Schweinehüter-Krankheit (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers) . . . . .	58	392—416
<b>Wehsarg, F. K.</b> (Aachen). Der Rheumatismus nodosus (als Beitrag zur Rheumaforschung) . . . . .	55	270—294
<b>Wespi-Eggenberger, H. J.</b> (Zürich). Die Kropfprophylaxe . . . . .	61	489—535
<b>Willa, A. †</b> (Zürich) s. Löffler.		
<b>Widenbauer, F.</b> (Danzig). Über den Vitamin B <sub>1</sub> -Haushalt des Menschen	57	351—398
<b>Windorfer, A.</b> (Frankfurt a. M.). Die Entwicklung der epidemischen Kinderlähme in Deutschland und ihr epidemiologischer und klinischer Wandel . . . . .	62	308—421
<b>Wolff, J.</b> (Breslau). Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife . . . . .	60	72—137
— (Breslau) s. Stolte.		
<b>Wolter, Fr.</b> (Hamburg). Epidemische Gelbsucht (Hepatitis epidemica), Weilsche Krankheit (Icterus contagiosus) und verwandte Krankheitszustände. Ihre Ätiologie, Pathogenese und Prophylaxe. Eine vergleichend-epidemiologische Studie . . . . .	59	194—212
<b>Zaribnicky, F.</b> (Wien). Die Frauenmilch, ihre Eigenschaften und Zusammensetzung . . . . .	64	1216—1306

## II. Sachverzeichnis.

<b>Abakteriellen, Die</b> — Meningitiden (G. Fanconi, Zürich) . . . . .	57	399—545
<b>Accelerationsproblem, Die</b> Entwicklungsbeschleunigung der Jugend (Grundtatsachen, Theorien, Folgerungen des —) (C. Bennholdt-Thomsen, Prag) . . . . .	62	1153—1237
<b>Akklimatisierungsprozesse, Die</b> Wirkung des Höhenklimas und die — in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis) . . . . .	54	585—671
<b>Akrodynie (infantile), Akropathien</b> des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der — (E. Mayerhofer, Zagreb) . . . . .	54	269—332
<b>Akropathien</b> des Kindesalters mit besonderer Berücksichtigung der infantilen Akrodynie (E. Mayerhofer, Zagreb) . . . . .	54	269—332
<b>Allergische Komponente, Über</b> die Pathogenese der Appendicitis mit besonderer Berücksichtigung der — (L. Aschoff, Freiburg i. Br.) . . . . .	54	144—173
<b>Amöbenfrage, Der</b> heutige Stand der —, Amöben, Amöbendysenterie, Amöbiose (Th. Doxiades, Athen) . . . . .	55	118—177
<b>Anaemia neonatorum, Die</b> fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, —) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
— (H. Lehndorff, Wien) . . . . .	52	611—667
<b>Anämie, Die</b> funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer — und akuten Leukämien (R. Stodtmeister und P. Büchmann, Heidelberg) . . . . .	60	367—445
— Die chronische hämolytische — mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Typus Marchiafava) (R. Hegglin und C. Maier, Zürich) . . . . .	61	153—194

	Band	Seite
<b>Anämien</b> , Erkennung und Behandlung der — (L. Heilmeyer, Jena) . . .	55	320—437
<b>Appendicitis</b> , Über die Pathogenese der — mit besonderer Berücksichtigung der allergischen Komponente (L. Aschoff, Freiburg i. Br.) . . . . .	54	144—173
<b>Appendicitisches Krankheitsgeschehen</b> , konstitutionelle und habituelle Grundlagen (F. D. Timmermans, Köln) . . . . .	52	1—39
<b>Arterioskleroseforschung</b> , Die experimentelle — und ihre Ergebnisse für Pathogenese und Klinik (G. Schönholzer, Bern) . . . . .	63	794—867
<b>Arthritis und Tuberkulose</b> (Wilhelm Berger, Graz) . . . . .	53	253—522
<b>Aspirationsbiopsie der Leber</b> . Mit einer Übersicht über die Ergebnisse bei 297 Biopsien. (K. Roholm, N. B. Krarup und P. Iversen, Kopenhagen)	61	635—679
<b>Asthmatische Reaktion</b> (J. K. Friedjung, Wien) . . . . .	52	76—159
<b>Atmung</b> , Über die Regulation von Kreislauf und — im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
<b>Azotämie</b> , chloroprive, Salzangelzustände und — (E. Kerpel-Fronius, Budapest) . . . . .	51	623—701
<b>Bantische Krankheit und Bantische Syndrome</b> (G. Patrassi, Padua) . . .	62	132—238
<b>Bantische Syndrome und Bantische Krankheit</b> (G. Patrassi, Padua) . . .	62	132—238
<b>Beriberi</b> , Die — des Menschen (A. Schretzenmayr, Gotenhafen) . . . . .	60	314—366
<b>Besnier-Boeck-Schaumannsche Krankheit</b> , Über die Lungenbeteiligung bei der Granulomatosis benigna (— — —) (M. Dressler, Zürich) . . . . .	62	282—423
<b>Bleigehalt</b> , Über die Bewertung des — von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der Bleivergiftung und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München) . . . . .	54	459—526
<b>Bleivergiftung</b> , Über die Bewertung des Bleigehalts von Blut, Stuhl und Urin bei der Diagnostik der — und bei der Begutachtung Bleikranker (H. Taeger, München) . . . . .	54	459—526
<b>Blut</b> , Die Fraktionierung des Reststickstoffes des — (P. Larizza, Pavia)	59	59—99
<b>Blut- und Saftströmung in der Niere</b> . (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums.) (F. Zuchs und H. Popper, Wien) . . . . .	54	1—75
<b>Blutbildung und Vitamine</b> (R. Stodtmeister und R. Hock, Heidelberg) . .	63	239—281
<b>Bluteosinophilie</b> , Das flüchtige Lungeninfiltrat mit — (W. Löffler und C. Maier, Zürich) . . . . .	61	195—253
<b>Blutfarbstoff</b> , Blutkatalase und Wasserstoff uperoxyd als wirkende Kräfte beim — (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik) (K. Bingold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Blutgerinnung</b> , Die intravitale —. I. Teil: Physiologische Grundlagen und Besonderheiten der intravitale Gerinnung (K. Apitz, Berlin) . . . . .	62	54—131
— Die intravitale —. II. Teil: Die natürliche Blutstillung (K. Apitz, Berlin) . . . . .	62	617—363
— Die intravitale —. III. Teil: Dysthrombotische Blutungsübel (K. Apitz, Berlin) . . . . .	61	1—152
— Die intravitale —. IV. Teil: Die Thrombose (K. Apitz, Berlin) . . . . .	64	1081—1159
<b>Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxyd</b> als wirkende Kräfte beim Blutfarbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physiologie, Blutumsatz und Klinik) (K. Bingold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Blutkörperchen</b> , Untersuchungen über die reversible Ballung und Sedimentierung der roten — (Beitrag zur Theorie und Praxis der Blutsenkung) (F. Frimberger, Münster i. W.) . . . . .	62	680—785
<b>Blutkreislauf</b> , Der 24-Stunden-Rhythmus des menschlichen — (W. Menzel, Tübingen) . . . . .	61	1—53
<b>Blutsenkung</b> , Untersuchungen über die reversible Ballung und Sedimentierung der roten Blutkörperchen (Beitrag zur Theorie und Praxis der —) (F. Frimberger, Münster i. W.) . . . . .	61	680—785
<b>Blutserum</b> , Über die pathologischen Eiweißreaktionen im — und ihre Beziehungen zum Serumeiweißbild (H. Keilhack, Fürth) . . . . .	64	98—197
<b>Blutstillung</b> , Die intravitale Blutgerinnung. II. Teil: Die natürliche — (K. Apitz, Berlin) . . . . .	62	617—663
<b>Bluttransfusion</b> , Direkte, indirekte und Konserven- — (V. Schilling, Münster i. W.) . . . . .	59	284—338
<b>Blutübertragung</b> , Anwendung und Bedeutung der — im Kindesalter (H. A. Simon, Heidelberg) . . . . .	64	312—405
<b>Brucellosen</b> , Klinik und Therapie der — (P. Introzzi und A. Baserga, Pavia) . . . . .	63	595—713

	Band	Seite
<b>Brust</b> , weibliche, Die Funktionsstörungen der — — in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien) . . . . .	54	702—752
<b>B-Vitamine</b> , Die Bedeutung der — für die Permeabilität der Capillaren. (Zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritis-Problem (E. Albrich, Wien) . . . . .	63	264—302
<b>Capillaren</b> , Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der —. (Zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritis-Problem) (E. Albrich, Wien) . . . . .	63	264—302
<b>Chemie—Pharmakologie</b> , — und Klinik der Herzglykoside (H. Oettel, Berlin) . . . . .	63	418—594
<b>Chemotherapie</b> , Klinische Ergebnisse der — durch Sulfonamide (O. Gsell, St. Gallen) . . . . .	64	406—504
<b>Chlorophyll</b> , Mensch und — (J. Th. Brugsch, Berlin) . . . . .	56	614—656
<b>Colikrankheiten</b> , Die — im Kindesalter (K. Hassmann, Wien) . . . . .	55	68—117
<b>Coma</b> , Das thyreotoxische —, die thyreotoxische Krise (H. W. Bansi, Berlin) . . . . .	56	305—371
<b>Comas</b> , Die Bauchsymptomatologie des diabetischen — (Hch. Berning, Hamburg) . . . . .	57	582—612
<b>Coronarerkrankungen</b> , Die Klinik der — (P. Uhlenbruck, Köln) . . . . .	55	438—518
<b>Cushing-Syndrom</b> , seine Analyse und Synthese (K. Kehrer, Marburg a. L.) . . . . .	55	178—211
<b>Cushingschen</b> , Über den — Symptomenkomplex (Malaguzzi-Valeri, Bari, Italien) . . . . .	58	29—72
<b>Diabetesbehandlung</b> , Neuere Ergebnisse der — (H. A. Heinsen, Gießen) . . . . .	62	422—488
<b>Diabetes mellitus</b> . Sein physiologisches Wesen und seine rationale Behandlung. Experimente und Beobachtungen (W. N. Boldyreff, Michigan, U.S.A.) . . . . .	55	212—269
<b>Diabetischer Stoffwechsel</b> , Extrainsuläre hormonale Regulatoren im — (H. Bartelheimer, Greifswald) . . . . .	59	594—752
<b>Diphtherie</b> , Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung (W. Behr, Plauen i. V.) . . . . .	52	160—235
<b>Diphtheriebacillen</b> , Der gegenwärtige Stand des Typenproblems bei — (F. v. Bormann, Heidelberg) . . . . .	53	211—252
<b>Diphtherische Herzschildigung</b> (A. Beer, Wien) . . . . .	59	339—381
<b>Diphtherische Intoxikation</b> , Untersuchungen über Permeabilitätsprobleme bei — (Studie zur Pathophysiologie der —) (J. Ströder, Düsseldorf) . . . . .	62	532—616
<b>D-Vitamin-Stoß</b> , Der — — — (B. de Rudder, Frankfurt a. M.) . . . . .	60	275—313
<b>Dynamik des Herzens</b> , Die Untersuchung der — beim Menschen. Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung (K. Blumberger, Düsseldorf) . . . . .	62	424—531
<b>Dysostosis multiplex</b> (Husler), Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit — — — Dysostotische Idiotie (Hässler) — Familiär-dysostotischer Zwergwuchs; Typ Pfaundler-Hurler (de Rudder) — Gargoylismus (Sheldon und Capon). Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen. (O. Ullrich, Dortmund) . . . . .	63	929—1000
<b>Dysostotische Idiotie</b> (Hässler), Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Dysostosis multiplex (Husler) — — — Familiär-dysostotischer Zwergwuchs; Typ Pfaundler-Hurler (de Rudder) — Gargoylismus (Ellis-Sheldon und Capon) . Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen (O. Ullrich, Dortmund) . . . . .	63	929—1000
<b>Eisenresorption</b> und Klinik (P. Büchmann-Heidelberg) . . . . .	64	505—624
<b>Eiweißkörper</b> , Einiges über die — und deren Bedeutung (K. Dirr, München) . . . . .	57	260—296
<b>Eiweißreaktionen</b> , Über die pathologischen — im Blutserum und ihre Beziehungen zum Serumweißbild (H. Keilhack, Fürth) . . . . .	64	98—197
<b>Elektrokardiographie</b> im Säuglings- und Kindesalter (A. Nádrai, Pecs) . . . . .	60	688—835
<b>Elliptocytose</b> , Die — (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lambrecht, Frankfurt a. M.) . . . . .	55	295—319
<b>Encephalographie</b> , Die Ergebnisse der — im Kindesalter (W. Brenner, Rostock) . . . . .	62	1238—1382
<b>Endokrine Krankheiten</b> und Infektionsresistenz (F. O. Höring, München) . . . . .	52	336—374

	Band	Seite
<b>Entgiftende Therapie</b> , Über die — — im Kindesalter (P. Ujsághi, Pécs) . . . . .	62	1081—1152
<b>Entwicklungsbeschleunigung der Jugend</b> (Grundtatsachen, Theorien, Folgerungen des Accelerationsproblems) (C. Bennholdt-Thomson, Prag) . . . . .	62	1153—1237
<b>Enuresis nocturna et diurna</b> (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) (F. Tiemann, München) . . . . .	51	323—385
<b>Epilepsiestudien, klinische und hirnbioelektrische</b> — (R. Janzen, Hamburg) . . . . .	61	262—307
<b>Erkältungskrankheiten</b> , paroxysmale Kältehäoglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Erythroblastenkrankheiten</b> , Die fetalen — (Hydrops cogenitus universalis, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Erythrocyten</b> , Die Stellung der — im Mineralhaushalt (Frida Schmitt, Göttingen) . . . . .	57	241—259
— Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der — (K. A. Seggel, Leipzig) . . . . .	58	582—654
<b>Familiär-dysostotischer Zwergwuchs</b> , Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Dysostosis multiplex (Husler) Dysostotische Idiotie (Hässler) — — — Typ Pfaundler-Hurler (de Rudder) — Gargoylismus (Ellis-Sheldon und Capon). Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen (O. Ullrich, Dortmund) . . . . .	63	929—1000
<b>Febris undulans Bang</b> , Klinik und Pathologie der — — — unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Komplikationen (an Hand von 150 eigenen Fällen) (W. Löffler, S. Moeschlin und A. Willa†, Zürich) . . . . .	63	714—789
<b>Feldfieber, Deutsches</b> (W. Rimpau, München) . . . . .	59	140—193
<b>Fetale Erythroblastenkrankheiten</b> , Die — — (Hydrops cogenitus universalis, Icterus neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Fettstoffwechsel</b> , Beiträge zur Regulation des — und Lipoidstoffwechsels (W. Schrade, Würzburg) . . . . .	62	743—793
<b>Fieber</b> , rheumatisches, Klinik (G. E. Ström, Lund) . . . . .	52	439—503
<b>Fluoreszenzphänomen und Porphyringehalt der Erythrocyten</b> (K. A. Seggel, Leipzig) . . . . .	58	582—654
<b>Fluorvergiftung</b> , Eine Übersicht über die Rolle des Fluors in der Pathologie und Physiologie (K. Roholm, Kopenhagen) . . . . .	57	822—915
<b>Fokalinfektion</b> (K. Gutzeit und G. W. Parade, Breslau) . . . . .	57	316—722
<b>Frauenmilch</b> , Die —, ihre Eigenschaften und Zusammensetzung (Zaribnický, Wien) . . . . .	64	1216—1306
<b>Funktionsstörungen der weiblichen Brust</b> in der Stillperiode und ihre Behandlung (E. Preissecker, Wien) . . . . .	54	702—752
<b>Gargoylismus (Ellis-Sheldon und Capon)</b> . Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit, Dysostosis multiplex (Husler) — Dysostotische Idiotie (Hässler) — Familiär-dysostotischer Zwergwuchs; Typ Pfaundler-Hurler (de Rudder) — — — — — Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen (O. Ullrich, Dortmund) . . . . .	63	929—1000
<b>Gaswechsel, respiratorischer</b> , Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
<b>Gelbsucht</b> , Epidemische, und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Gewebe</b> , Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen — (H. Eppinger, Wien) . . . . .	52	185—217
<b>Granulomatose</b> Die rheumatische — (rheumatisches Fieber, Rheumatismus infectiosus specificus, Rheumatismus verus) vom Standpunkt des Morphologen (Th. Fahr, Hamburg) . . . . .	54	357—396
<b>Granulomatosis benigna</b> , Über die Lungenbeteiligung bei der — — (Besnier-Boeck-Schaumannsche Krankheit) (M. Dressler, Zürich) . . . . .	62	282—423
<b>Haffkrankheit</b> (B. zu Jeddeloh, Erlangen) . . . . .	57	138—182
<b>Hämatopeose</b> , Lebercirrhose und — (H. W. Hotz, Luzern) . . . . .	64	198—284
<b>Hämoglobinurie</b> , Die chronische hämolytische Anämie mit paroxymaler nächtlicher — (Typus Marchiafava) (R. Hegglin und C. Maier, Zürich) . . . . .	61	153—194
<b>Hämophilie</b> (A. Fonio, Bern) . . . . .	51	443—530

	Band	Seite
<b>Hämoglobinurien</b> , Pathogenese und Nierenschädigungen bei — und Myoglobinurien B. zu Jeddeloh (Erlangen) . . . . .	64	731—753
<b>Harnfarbe</b> , Untersuchungen zur — im Kindesalter (G. Brakhage, Stettin)	64	952—994
<b>Haut</b> , Temperaturen der menschlichen — (O. Scheurer, München) . . . . .	59	753—820
<b>Hepatitis epidemica</b> (F. v. Bormann, Bremen) . . . . .	58	201—284
— (Epidemische Gelbsucht) und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Hepato-renales Syndrom</b> , Über die Formen der Reststickstoffsteigerung im Verlauf der Weilschen Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Klinik des — (A. Dohmen, Hamburg) . . . . .	61	207—261
<b>Herz</b> , Morphologie, klinische und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
— Röntgenkymographische Untersuchungen des Herzens im Kindesalter (H. U. Köttgen, Münster) . . . . .	56	1—55
— Grundzüge einer klinischen Vektordiagraphie des Herzens (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin) (F. Schellong, Heidelberg) . . . . .	56	657—743
— und Gefäßstörungen bei den verschiedenen Malariaformen, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg) . . . . .	58	73—152
— und der Kreislauf bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires)	58	153—200
— Totale Thyreoidektomie bei —-kranken (H. Siedeck, Wien) . . . . .	59	1—28
— Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel des — (K. Schumann, Halle)	62	868—918
<b>Herzkrankungen</b> nach elektrischen Unfällen (S. Koeppen, Greifenberg)	60	208—274
<b>Herzfunktionsprüfungen</b> am gesunden und kranken Menschen (G. Lepel, Wilhelmshaven) . . . . .	54	76—115
<b>Herzglykoside</b> , Chemie—Pharmakologie und Klinik der — (H. Oettel, Berlin) . . . . .	63	418—594
<b>Herzinfarkt</b> , Über die Entstehung des — (R. Schwab und K. Göpfert, Würzburg) . . . . .	57	297—350
<b>Herzleistungsprüfung</b> , Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ihre Anwendung als — (K. Blumberger, Düsseldorf) . . . . .	62	424—531
<b>Herzpulsation</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der — mittels Röntgenstrahlen (K. Heckmann, Hannover) . . . . .	52	543—610
<b>Hiatusbrüche</b> , Die — (Herniae diaphragmaticae hiatus oesophagei) (Heinrich Berning, Hamburg) . . . . .	53	523—585
<b>Herzschädigung</b> , Über Klinik, Histologie und Theorie der diphtherischen — (A. Beer, Wien) . . . . .	59	339—381
<b>Hitzekoagulationsband</b> (H. Rosegger, Wien) . . . . .	57	183—240
<b>Hochdruck</b> , Über den Kreislaufmechanismus beim — (B. Steinmann, Bern)	62	901—108
<b>Höhenklima</b> , Die Wirkung des — und die Akklimatisierungsprozesse in großer Höhe (A. Keys, Minneapolis) . . . . .	54	585—371
<b>Hydrops eogenitus universalis</b> , Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (— — —, Icterus neonatorum gravis, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Hyperthyreotikern</b> , Das Herz und der Kreislauf bei den — (H. Gotta, Buenos Aires) . . . . .	58	152—200
<b>Hypophysenvorderlappen</b> , Thymus und Kohlehydratstoffwechsel (Chr. Bomskov, Freiburg i. Br.) . . . . .	63	664—742
<b>Hypophysen-Zwischenhirnsystem</b> und seine Störungen (W. Raab, Wien) . . . . .	52	125—184
<b>Icterus contagiosus</b> (Weilsche Krankheit) und verwandte Krankheitszustände (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—212
<b>Icterus neonatorum gravis</b> , Die fetalen Erythroblastenkrankheiten (Hydrops congenitus universalis, — — —, Anaemia neonatorum) als Ausdruck funktioneller Unreife (J. Wolff, Breslau) . . . . .	60	72—137
<b>Ikterus</b> , Differentialdiagnose des — nach färberischen Merkmalen (H. Horsters, Berlin) . . . . .	56	575—613
<b>Infektionsresistenz</b> , Endokrine Krankheiten und — (F. O. Höring, München)	52	336—374
<b>Intoxikation</b> , diphtherische, Untersuchungen über Permeabilitätsprobleme		
<b>Insuline</b> , Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer — (F. Strieck, Augsburg) . . . . .	57	546—581
bei — — (Studie zur Pathophysiologie der — —) (J. Ströder, Düsseldorf) . . . . .	62	532—616

	Band	Seite
<b>Kala-Azar</b> (Mittelmeer-) Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der —. (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta) (B. Malamos, Hamburg) . . . . .	52	1—75
<b>Kältehämoglobinurie</b> , paroxysmale und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Kavernensaugdrainageverfahren</b> , Der gegenwärtige Stand des — in der Behandlung der tuberkulösen Lungenkavernen (V. Monaldi, Rom) .	62	68—131
<b>Keimdrüsenstoffe</b> , Über die nichtsexualspezifischen Wirkungen der —, ein Beitrag zu ihrer theapeutischen Anwendung in der inneren Medizin (M. Ratschow, Halle a. S.) . . . . .	60	138—207
<b>Ketonkörperbildung</b> aus Aminosäuren (H. A. Heinsen, Gießen) . . . . .	54	672—701
<b>Kinderlähme</b> , Die Entwicklung der epidemischen — in Deutschland und ihr epidemiologischer und klinischer Wandel (A. Windorfer, Frankfurt a. M.) . . . . .	61	308—421
<b>Kindesalter</b> , Die Ergebnisse der Encephalographie im — (W. Brenner, Rostock) . . . . .	62	1238—1382
— Über die entgiftende Therapie im — (P. Ujsághi, Pécs) . . . . .	62	1081—1152
<b>Knochen</b> , Die myelogene Osteopathie. Die normalen und pathologischen Beziehungen von Knochenmark zum — (N. Markoff, Chur) . . . . .	61	132—206
<b>Knochenmark</b> , Semiologie des — (A. Fieschi, Pavia) . . . . .	59	382—593
— Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und Plasmazellen des — (H. Fleischhacker, Wien) . . . . .	60	508—564
— Die myelogene Osteopathie. Die normalen und pathologischen Beziehungen von — zum Knochen (N. Markoff, Chur) . . . . .	61	132—206
— Das — als O.gan. Ergebnisse der Sternalpunktion im Rahmen allgemein nosologischer Probleme (V. Bakalos und S. Thadden, Berlin)	63	303—417
<b>Kochsalz</b> , Das — und seine Bedeutung in der Klinik (Hans Glatzel, Göttingen) . . . . .	53	1—168
<b>Kohlehydratstoffwechsel</b> , Hypophysenvorderlappen, Thymus und — (Chr. Bomskov, Freiburg i. Br.) . . . . .	62	664—742
<b>Körperbild</b> , Das — im Reifungsalter (J. Schmidt-Voigt, Frankfurt a. M.) .	64	995—1080
<b>Körperlagen</b> , Die atomphysiologischen Wirkungen der verschiedenen — und ihre Bedeutung für die Therapie (M. Gukelberger, Bern) . . . .	64	47—97
<b>Kreislauf</b> , Über die Regulation von — und Atmung im Dienste des respiratorischen Gaswechsels (Karl Matthes, Leipzig) . . . . .	53	169—210
— Das Herz und der — bei den Hyperthyreotikern (H. Gotta, Buenos Aires) . . . . .	58	153—200
<b>Kreislaufmechanismus</b> , Über den — beim Hochdruck (B. Steinmann, Bern)	62	991—1080
<b>Kreislaufstörungen der Lunge</b> (E. Schuntermann, Hamburg) . . . . .	57	1—137
— bei der Pneumonie (O. Spühler, Zürich) . . . . .	62	1—67
<b>Kropfprophylaxe</b> (H. Wespi-Eggenberger) . . . . .	61	489—585
<b>Leber</b> , Aspirationsbiopsie der —. Mit einer Übersicht über die Ergebnisse bei 297 Biopsien (K. Roholm, N. B. Krarup und P. Iversen, Kopenhagen)	61	635—679
<b>Lebercirrhose</b> und Hämatopoese (K. W. Hotz, Luzern) . . . . .	64	198—284
<b>Leukämie</b> und Schwangerschaft (R. Stodtmeister und M. Weber, Heidelberg) . . . . .	64	285—311
<b>Leukämiebehandlung</b> , Ergebnisse und Probleme der — mit Röntgenstrahlen. Bearbeitet an einem Krankengut von 40 Jahren (R. Bauer und A. Vogt, Tübingen) . . . . .	61	585—634
<b>Leukämien</b> , Vergangene und moderne Forschungen über die — im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme (A. Fieschi, Pavia) . . . . .	51	336—442
— Die akuten — (F. Rietti, Ferrara) . . . . .	54	397—458
— Die funktionell-pathologischen Beziehungen zwischen aplastischer Anämie und akuten — (R. Stodtmeister u. P. Büchmann, Heidelberg)	60	367—445
<b>Leukoseforschung</b> , Ergebnisse der — der letzten Jahre (J. Engelbreth-Holm, Kopenhagen) . . . . .	56	267—304
<b>Lipidstoffwechsel</b> , Beiträge zur Regulation des Fettstoffwechsels und — (W. Schrader, Würzburg) . . . . .	62	743—793
<b>Liquor</b> , Oberflächenspannung in Serum und — (O. Künzel, Königsberg i. Pr.)	60	56 — 56
<b>Lunge</b> . Kreislaufstörungen der — (E. Schuntermann, Hamburg) . . . .	57	1—137

	Band	Seite
<b>Lungentzündungen</b> , Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der — (H. E. Büttner, Görlitz) . . . . .	58	1—28
<b>Lungeninfiltrat</b> , Das flüchtige — mit Blut osinophile (W. Löffler und C. Maier, Zürich) . . . . .	63	195—263
<b>Lungenkavernen</b> , Der gegenwärtige Stand des Kavernensaugdrainageverfahrens der tuberkulösen — (V. Monaldi, Rom) . . . . .	62	68—131
<b>Magengeschwürbehandlung</b> , Über Dauerresultate der internen — (K. Steuer, Berlin) . . . . .	59	100—139
<b>Maladi des porchers</b> , Meningitis serosa porcinarum (Sch. einhäuter-Krankheit) (H. Wehrin, St. Gallen) . . . . .	58	392—416
<b>Malariaformen</b> , Die Herz- und Gefäßstörungen bei den verschiedenen —, unter besonderer Berücksichtigung elektrokardiographisch faßbarer Befunde (W. Mohr, Hamburg) . . . . .	58	73—152
<b>Mangan</b> , Erkrankungen durch — und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungentzündungen (H. E. Büttner, Görlitz) . . . . .	58	1—28
<b>Meningitiden</b> , Die abakteriellen — (G. Fanconi, Zürich) . . . . .	57	399—545
<b>Meningitis serosa porcinarum</b> , Maladie des porchers (Schweinehäuter-Krankheit) (H. Wehrin, St. Gallen) . . . . .	58	392—416
<b>Mensch und Chlorophyll</b> (J. Th. Brugsch, Berlin) . . . . .	56	614—656
<b>Mineralhaushalt</b> , Die Stellung der Erythrocyten im — (Frida Schmitt, Göttingen) . . . . .	57	241—259
<b>Monocyl</b> , Der (N. Piechl Innsbruck) . . . . .	64	625—730
<b>Monocytenleukämie</b> (W. Schulz und E. Krüger, Berlin) . . . . .	56	56—100
<b>Morphologie des Herzens</b> , Die klinische — und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
<b>Muskelstoffwechsel des Herzens</b> , Untersuchungen über den — (K. Schumann, Halle) . . . . .	62	868—918
<b>Muskelstoffwechsel des Herzens</b> , Untersuchungen über den — (K. Schumann, Halle) . . . . .	62	868—918
<b>Myelose</b> , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der — als Neoplasma (S. Moeschlin und K. Röhr, Zürich) . . . . .	57	723—821
<b>Myoglobinurien</b> , Pathogenese der Nierenschädigungen bei Hämoglobinurien und — B. zu Jeddelloh (Erlangen) . . . . .	64	731—753
<b>Myopathien</b> , Die kryptogenen — (H. Günther, Naumburg) . . . . .	58	331—391
<b>Nebennieren</b> , Erkrankungen der — (S. Thaddea, Berlin) . . . . .	54	753—882
<b>Neoplasma</b> , Klinische und morphologische Gesichtspunkte zur Auffassung der Myelose als — (S. Moeschlin und K. Röhr, Zürich) . . . . .	57	723—821
<b>Nephrose-Nephritis-Problem</b> , Die Bedeutung der B-Vitamine für die Permeabilität der Capillaren. (Zugleich ein Beitrag zum —) (E. Albrich, Wien) . . . . .	63	264—302
<b>Nervenschädigung</b> , Die diphtherische — (A. Beer, Wien) . . . . .	60	657—687
<b>Neugeborenen-Anämien</b> (Anaemia neonatorum) (H. Lehndorff, Wien) . . . . .	52	611—667
<b>Nicotinwirkungen und -schädigungen</b> (L. H. Strauß, Köln) . . . . .	52	375—438
<b>Nierenerkrankungen</b> , Degenerative (H. Oettel, Berlin) . . . . .	64	754—951
<b>Nierenschädigungen</b> , Pathogenese der — bei Hämoglobinurien und Myoglobinurien (B. zu Jeddelloh, Erlangen) . . . . .	64	731—753
<b>Nierenpathologie</b> , Filtrations- und Resorptionsleistung in der — (Hans Popper und Emil Mandel, Wien) . . . . .	53	85—794
<b>Ödementstehung</b> , Die physikalisch-chemischen Grundlagen der — (H. v. Pein, Freiburg i. Br.) . . . . .	56	461—515
<b>Osteogenesis imperfecta congenita et tarda</b> (S. Kramer, Kitzingen a. M.) . . . . .	56	516—574
<b>Osteopathie</b> , Die myelogene —. Die normalen und pathologischen Beziehungen von Knochenmark zum Knochen (N. Markoff, Chur) . . . . .	61	132—206
<b>Ovalocytose</b> , Die — (Elliptocytose) und ihre klinische Bedeutung (K. Lamkrecht, Frankfurt a. M.) . . . . .	55	295—319
<b>Pankreas</b> , Folgen der krankhaft gestörten äußeren Sekretion des — (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.) . . . . .	59	29—58

	Band	Seite
<b>Peptisches Geschwür</b> (Ulcus rotundum vontricoli et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
<b>Permeabilität</b> , Die Bedeutung der B-Vitamine für die — der Capillaren. (Zugleich ein Beitrag zum Nephrose-Nephritis-Problem) (E. Albrich, Wien)	63	264—302
<b>Permeabilitätsprobleme</b> , Untersuchungen über Permeabilitätsprobleme bei diphtherischer Intoxikation (Studie zur Pathophysiologie der diphtherischen Intoxikation) (J. Ströder, Düsseldorf)	62	572—616
<b>Plasmazellen</b> , Über die Bedeutung der Reticuloendothelien und — des Knochenmarkes (H. Fleischhacker, Wien)	60	508—564
<b>Pleuritis exsudativa idiopathica</b> , Die sogenannte — (C. Mumme, Hamburg)	64	1—46
<b>Pneumonie</b> , Kreislaufstörungen bei der Pneumonie (O. Spühler, Zürich)	62	1—67
<b>Porphyringehalt</b> , Fluoresenzphänomen und — der Erythrocyten (K. A. Seggel, Leipzig)	58	582—654
<b>Porphyrinstoffwechsel</b> , sekundäre Störungen (J. Brugsch, Berlin)	51	86—124
<b>Pseudourämie</b> , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen — und der echten Urämie (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	193—266
<b>Reifungsalter</b> , Das Körperbild im — (J. Schmidt-Voigt, Frankfurt a. M.)	64	995—1080
<b>Respiratorischer Gaswechsel</b> , Über die Regulation von Kreislauf und Atmung im Dienste des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—210
<b>Reststickstoff</b> , Die Fraktionierung des — (Karl Matthes, Leipzig)	53	169—20
<b>Reststickstoff</b> , Die Fraktionierung des — des Blutes (P. Larizza, Pavia)	59	59—991
<b>Reststickstoffsteigerung</b> , Über die Formen der — im Verlauf der Weilschen Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Klinik des hepato-renalen Syndroms (A. Dohmen, Hamburg)	61	207—261
<b>Reticuloendothelien</b> , Über die Bedeutung der — und Plasmazellen des Knochenmarkes (H. Fleischhacker, Wien)	60	508—564
<b>Rheumatisches Fieber</b> , Klinik (G. Lidström, Lundt)	52	439—503
<b>Rheumatismus nodosus</b> (als Beitrag zur Rheumaforschung) (F. K. Wehsarg, Aachen)	55	270—294
<b>Rhythmus</b> , Der 24-Stunden.— des menschlichen Blutkreislaufes (W. Menzel, Tübingen)	61	1—53
<b>Röntgenkymographische Untersuchungen</b> des Herzens im Kindesalter (H. U. Kögtten, Münster)	56	1—55
<b>Röntgenstrahlen</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels — (K. Heckmann, Hannover)	52	543—610
— Ergebnisse und Probleme der Leukämiebehandlung mit —. Bearbeitet an einem Krankengut von 40 Jahren (R. Bauer und A. Vogt, Tübingen)	61	586—634
<b>Ruhr</b> in Gefangenenlagern eines Wehrkreises. (Vergleichende Untersuchungen zur Serumtherapie.) (R. E. Mark, Münster i. W.) (Unter Mitarbeit der Assistenzärzte G. Thiele und A. Chevalier)	63	790—928
<b>Sacklunge</b> , Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn)	52	236—276
<b>Saftströmung</b> in der Niere, Blut- und — (Zur klinischen Bedeutung des Niereninterstitiums) (F. Fuchs und H. Popper, Wien)	54	1—75
<b>Salzmangelzustände</b> und chloroprive Anotämie (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	51	623—701
<b>Sauerstoffversorgung</b> des normalen und pathologischen Gewebes (H. Eppinger, Wien)	51	185—217
<b>Säuglingsalter</b> , Die pathologische Physiologie toxischer Zustände im — (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	62	919—990
<b>Scharlach</b> , Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren (H. Manes, Hamburg)	51	40—85
<b>Schwangerschaft</b> , Leukämie und — (R. Stodtmeister und M. Weber Heidelberg)	64	285—311
<b>Schweinehüter-Krankheit</b> , Die — (Meningitis serosa porcinarum, Maladie des porchers) (H. Wehrlin, St. Gallen)	58	392—416
<b>Serum</b> , Oberflächenspannung in — und Liquor (O. Künzel, Königsberg-Pr.)	60	565—656

	Band	Seite
<b>Serumeisenbestimmung</b> , Bedeutung der — für die Klinik (P. Büchmann, Heidelberg)	60	446—507
<b>Serumeiweißbild</b> , Über die pathologischen Eiweißreaktionen im Blutserum und ihre Beziehungen zum — (H. Keilhack, Fürth)	64	98—197
<b>Serumtherapie</b> , Ruhr in Gefangenenlagern eines Wehrkreises. (Vergleichende Untersuchungen zur —) (R. E. Mark, Münster i. W.) (Unter Mitarbeit der Assistenzärzte G. Thiele und A. Chevallier)	63	790—928
<b>Sichelzellenanämie</b> (E. Vaubel, Leipzig)	52	504—542
<b>Speicherkrankheiten</b> , Die im (Thesaurismosen) (Richard Wagner, Wien)	53	586—684
<b>Spirometrie</b> , Über die — und ihre Ergebnisse im Kindesalter (E. Püschel, Dortmund)	61	786—864
<b>Spontanhypoglykämien</b> , Über — (F. Meythaler und M. Ehrmann, Rostock)	54	116—143
<b>Spontanpneumothorax</b> , Der idiopathische — und ähnliche Krankheitsbilder (A. Sattler, Grimmenstein)	59	212—283
<b>Sprie</b> , Die einheimische —. (Auf Grund von 22 eigenen Fällen.) (H. W. Hotz und K. Rohr, Zürich <sup>1)</sup> )	54	174—268
<b>Sterobilin</b> , Über — und Urobilin IX $\alpha$ (H. Halbach, München)	55	1—28
<b>Sternalpunktion</b> , Die Ergebnisse der — (N. Henning und H. Keilhack, Fürth)	56	372—460
— Das Knochenmark als Organ. Ergebnisse der — im Rahmen allgemein nosologischer Probleme (V. Bakalos und S. Thaddea, Berlin)	63	303—417
<b>Stillperiode</b> , Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der — und ihre Behandlung (E. Preisseecker, Wien)	54	702—752
<b>Stoffwechsel</b> , Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen — (H. Bartelheimer, Greifswald)	59	594—752
<b>Sulfonamide</b> , Klinische Ergebnisse der Chemotherapie durch — (O. Gsell-St. Gallen)	64	406—504
<b>Symptomenkomplex</b> (Cushing) (Malaguzzi-Valeri, Bari-Italien)	58	29—72
<b>Syndrom von Cushing</b> , Das —, seine Analyse und Synthese (E. Kehrer, Marburg a. d. L.)	55	178—211
<b>Thrombopathien</b> , Die erblichen — (R. Jürgens, Berlin)	53	795—826
<b>Thrombose</b> , Die intravitale Blutgewinnung. Vierter Teil: — (K. Apitz, Berlin)	64	1081—1159
<b>Thymus</b> , Hypophysenvorderlappen, — und Kohlehydratstoffwechsel (Chr. Bomskov, Freiburg i. Br.)	62	664—742
<b>Thyreoidektomie</b> , Totale — bei Herzkranken (H. Siedeck, Wien)	59	1—28
<b>Thyreotoxische Krise</b> , Die —, das thyreotoxische Coma (H. W. Bansi, Berlin)	56	305—371
<b>Toxische Zustände</b> , Die pathologische Physiologie, — im Säuglingsalter (E. Kerpel-Fronius, Budapest)	62	919—990
<b>Transmineralisation</b> und vegetarische Kost (H. Kaunitz, Wien)	51	218—322
<b>Tryptisches Geschwür</b> (Ulcus rotundum ventriculi et duodeni), Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
<b>Tuberkulin</b> , Die klinische Bedeutung des — (A. Sylla, Halle a. S.)	54	527—584
<b>Tuberkulose</b> , Arthritis und — (Wilhelm Berger, Graz)	53	253—522
<b>Tularämie</b> (H. Schulten, Köln)	64	1160—1216
<b>Typ Pfaundler-Hurler</b> (de Rudder), Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. Dysostosis multiplex (Husler) — Dysostotische Idiotie (Hässler) — Familiär-dysostotischer Zwergwuchs; — — — Gargoylismus (Ellis-Sheldon und Capon). Ein Beitrag zum Problem pleiotroper Genwirkung in der Erbpathologie des Menschen. (O. Ullrich, Dortmund)	63	929—1000
<b>Ulcus rotundum ventriculi et duodeni</b> . Peptisches und tryptisches Geschwür. Physiologische Ursachenforschung und einige auf Experimente gegründete therapeutische Winke (W. N. Boldyreff, Battle Creek, Michigan USA.)	54	333—356
<b>Unfälle</b> , Herzerkrankungen nach elektrischen — (S. Koeppen, Greifenberg in Pommern)	60	20—274
<b>Urämie</b> , Symptomatologie, Pathogenese und Therapie der akuten und chronischen Pseudorämie und der echten — (E. Becher, Frankfurt a. M.)	56	194—266
<b>Urobilin IX <math>\alpha</math></b> , Über Stercobilin und — (H. Halbach, München)	55	1—28

	Band	Seite
<b>Vegetarische Kost, Transmineralisation und</b> — (H. Kaunitz, Wien) . . . .	51	218—322
<b>Vektorkardiographie des Herzens, Grundzüge einer klinischen</b> — — — (F. Schellong, Heidelberg) (mit einem Beitrag von A. Buckel, Berlin)	56	657—743
<b>Vitamin B,-Haushalt, Über den</b> — des Menschen (F. Widenbauer, Danzig)	57	351—398
<b>Vitamin C, Über die Bedeutung des</b> — — für die klinische Medizin (L. L. Kirchmann, Wassenaar, Holland) . . . . .	56	101—153
<b>Vitamine, Über den Stoffwechsel der</b> — (W. v. Drigalski, Halle a. S.) . . . .	55	29—65
— <b>Blutbildung und</b> — (R. Stodtmeister und R. Hock, Heidelberg) . . . .	63	239—281
<b>Wabnlunge, Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Be-</b> <b>handlung</b> (F. A. Nolte, Bonn) . . . . .	53	236—276
<b>Wasserstoffsperoxyd, Blutkatalase und</b> — als wirkende Kräfte beim Blut- farbstoff (Pentdyopent in seiner Bedeutung für chemische Physi- ologie, Blutumsatz und Klinik) (K. Bihgold, Nürnberg) . . . . .	60	1—71
<b>Weilsche Krankheit und verwandte Krankheitszustände</b> (Fr. Wolter, Hamburg) . . . . .	59	194—242
— — <b>Über die Formen der Reststickstoffsteigerung im Verlauf der</b> — — Zugleich ein Beitrag zur Klinik des hepato-renalen Syndroms (A. Doh- men, Hamburg) . . . . .	61	207—261
<b>Weltmannsches Hitzekoagulationsband</b> (H. Rosegger, Wien) . . . . .	57	186—240
<b>Zuckerkrankheit, Die Behandlung der kindlichen</b> — bei frei gewählter Kost (K. Stolte und J. Wolff, B eslau) . . . . .	56	154—193
— <b>Probleme der experimentellen und klinischen Pathologie und Therapie</b> der —. Kritische Übersicht für Theorie und Praxis (L. Horvai, Budapest) . . . . .	58	417—581
<b>Zwergwuchs, Der hypophysäre</b> — im Kindesalter (K. Schwartzer, Göt- tingen) . . . . .	58	285—391